

## spezial: medizin mit system

ab Seite 8

die netzhaut kitzeln –  
wie die retina visuelle  
reize verarbeitet

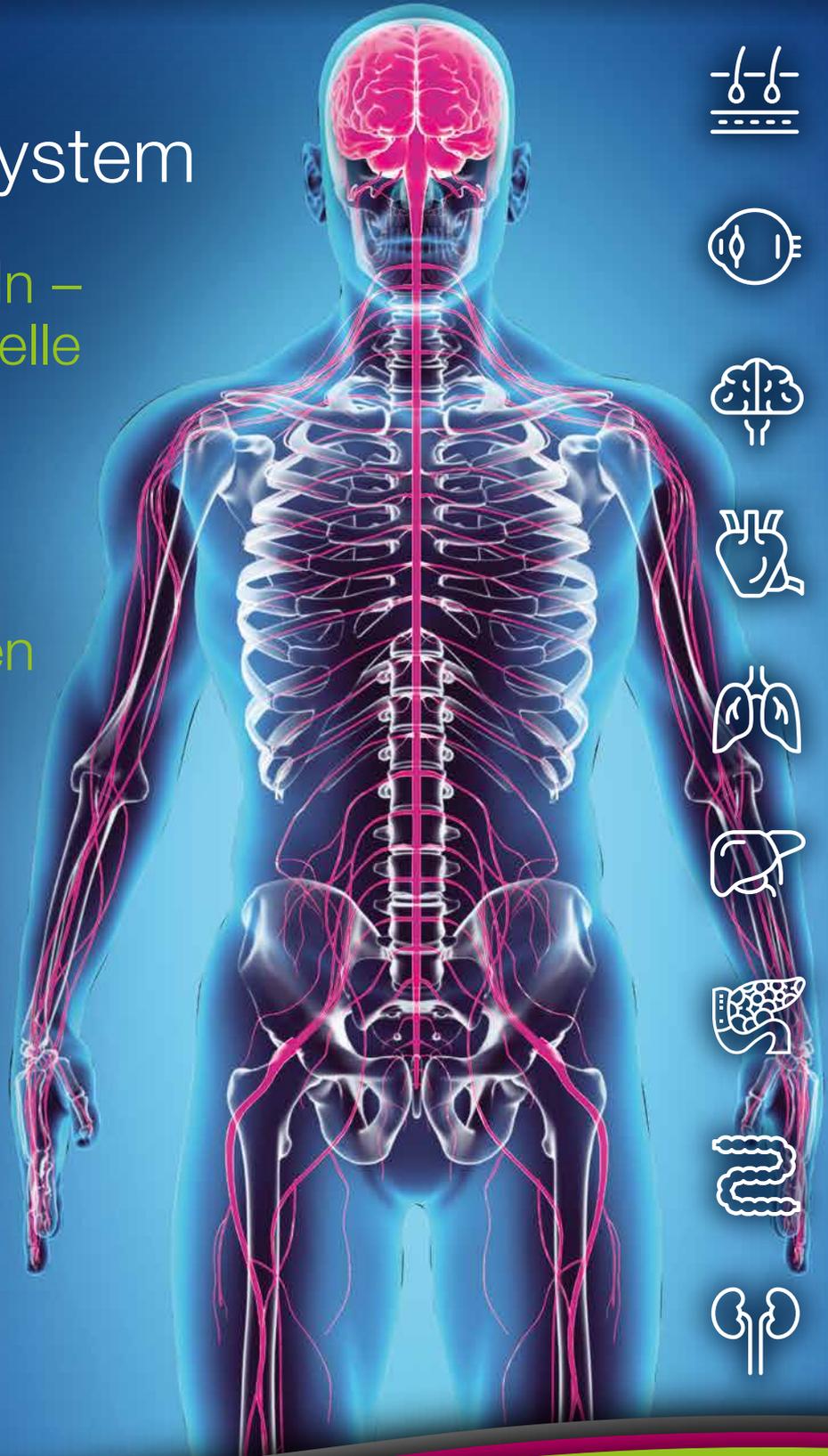
Seite 13

signale, die nie  
verstummen –  
wie signalwege den  
leberstoffwechsel  
regulieren

Seite 30

interviews mit  
Hamid R. Noori  
Carsten Marr  
Mike Snyder  
Jeffrey Moffitt

Seite 18, 54, 71 und 84



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



HELMHOLTZ  
| GEMEINSCHAFT

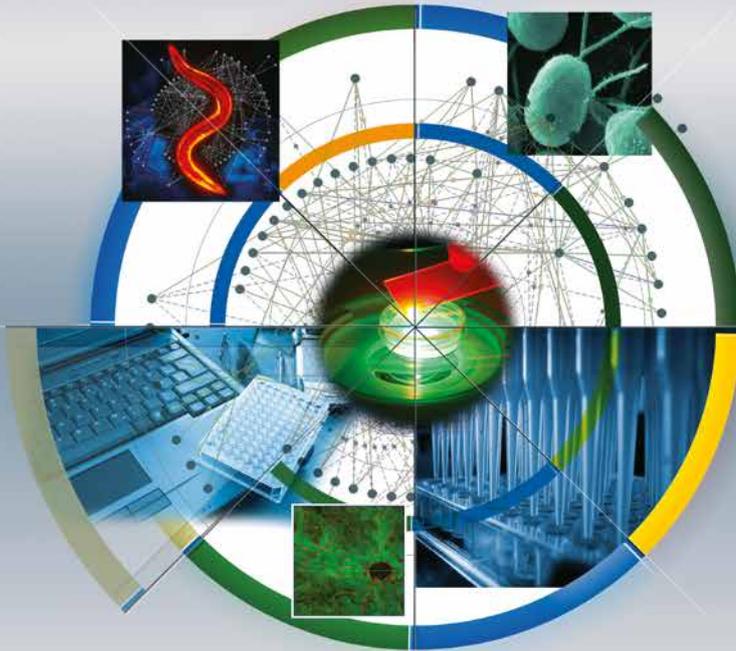


Foto: Derichs Kommunikation GmbH, Jülich, unter Verwendung von Fotos von Prof. Dr. Ralf Baumeister

## 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: © yodiyim - Fotolia.com

# grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



Gregor Mendel beschrieb noch die Formen und Farben seiner Erbsen. Heute geht es in der Forschung um Gene und Proteine, um das Zusammenspiel der Moleküle in Netzwerken und ihren Wechselwirkungen mit der Umwelt. Erkenntnisse, die nur mithilfe modernster Technik aus experimentellen Daten und mathematischen Analysen gewonnen werden können – insbesondere wenn es sich um ein so komplexes System wie den menschlichen Körper handelt. Schon kleinste Veränderungen in den molekularen Prozessen können beim Menschen schwere Erkrankungen hervorrufen.

Was passiert, wenn sich das Immunsystem gegen den eigenen Körper richtet? Welche Genmutationen verursachen Krebs? Welcher Wirkstoff kann heilen? Wer Antworten auf diese und weitere Fragen sucht, muss die Dynamik eines biologischen Systems als Ganzes begreifen. Die Systemmedizin als Weiterentwicklung der Systembiologie geht diese Herausforderung an. Sie will die komplexen physiologischen und pathologischen Prozesse des menschlichen Körpers in ihrer Gesamtheit erfassen und damit die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapieverfahren anstoßen.

Auf dem Weg zu einer personalisierten Patientenversorgung und bei der Erforschung von Volkskrankheiten, wie Krebs oder Herz-Kreislauf-Leiden, setzt das Bundesministerium für Bildung und Forschung daher auf die Systemmedizin. Wir stärken diesen interdisziplinären Forschungsansatz unter anderem mit dem Förderkonzept „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin in Deutschland“.

In der aktuellen Ausgabe von [systembiologie.de](http://systembiologie.de) veranschaulichen vielfältige Projekte, welche Chancen sich durch die systembiologische Forschung für die Medizin ergeben können. Ich wünsche Ihnen allen eine anregende Lektüre.

Prof. Dr. Johanna Wanka

Bundesministerin für Bildung und Forschung



# grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

dank einer hervorragenden medizinischen Versorgung und verbesserter Lebensbedingungen steigt die Lebenserwartung in Deutschland kontinuierlich an. Schätzungen zufolge werden Mädchen, die in diesem Jahr das Licht der Welt erblicken, durchschnittlich 93 Jahre alt. Neugeborene Jungen dürfen immerhin noch mit 90 Jahren Lebenszeit rechnen. Doch die höhere Lebenserwartung birgt auch neue Herausforderungen: Die Zahl der Menschen, die an Diabetes, Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden, wird ebenfalls ansteigen. Die komplexen Zusammenhänge von Krankheiten zu verstehen und die zahlreichen Faktoren zu einem Gesamtbild zusammensetzen – dieser großen Herausforderung widmet sich die Systemmedizin.

Forscherinnen und Forscher der Helmholtz-Gemeinschaft leisten herausragende Beiträge in diesem zukunftsweisenden Forschungsgebiet und verknüpfen experimentelle Methoden mit mathematischen Modellen: Am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) beispielsweise werden Ansätze aus der Systemmedizin genutzt, um komplexe Erkrankungen des Zentralnervensystems besser zu verstehen. In Bonn arbeiten seit März 2017 rund 500 Fachleute erstmals unter einem Dach in einem der eindrucksvollsten Forschungsneubauten Deutschlands (Seite 50). Auf etwa 35.000 Quadratmetern sind Grundlagenforschung, klinische Studien sowie Populationsforschung versammelt. An weiteren Standorten kommt noch die Versorgungsforschung hinzu. Das DZNE widmet sich damit Demenzen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen in all ihren Facetten. Es ist ein Paradebeispiel für translationale Forschung.

Ebenfalls neu am Bonner Standort ist die kürzlich gegründete Plattform für Single Cell Genomics und Epigenomics (PRECISE, Seite 51). Das Joint Venture des DZNE und der Universität Bonn wird künftig Kompetenzen in der Probenverarbeitung, Automatisierung, Sequenzierung, Datenvorverarbeitung und Datenanalytik beider Institutionen bündeln und so den gesamten Workflow systembiologischer Ansätze auf Grundlage genomischer Daten abdecken.

Auch der Physiker Carsten Marr beschäftigt sich mit einzelnen Zellen. Am Institute of Computational Biology am Helmholtz Zentrum München versucht er mithilfe innovativer, computergestützter Simulationsmethoden und intelligenter Bilderkennung zu verstehen, wie sich einzelne Zellen entwickeln. Das könnte künftig entscheidend dazu beitragen, die komplexen Prozesse bei der Entstehung von Krankheiten wie Haut- oder Blutkrebs zu verstehen und sogar vorauszusagen (Seite 54).

Die aktuelle Ausgabe von [systembiologie.de](http://systembiologie.de) zeigt, wie die Systemmedizin den Weg neuer Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung beschleunigt und neue Präventionsmaßnahmen und Therapien für Patienten entwickelt. Sie wirft einen interessanten Blick auf die verschiedenen Organe des Menschen im Zusammenhang mit der Systemmedizin. Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

Prof. Dr. Otmar D. Wiestler

Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft

# vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,



die Systembiologie ist nach nunmehr zwei Jahrzehnten ein fester Bestandteil der Lebenswissenschaften. Neben der mehrheitlich grundlagenorientierten Systembiologie hat sich auch die anwendungsbezogene Systemmedizin als wichtiger Forschungszweig entwickelt. Mit der Systemmedizin wird eine ganzheitliche Betrachtung von Krankheiten des Menschen ermöglicht, um die ursächlichen molekularen und zellulären Krankheitsprozesse zu erforschen. Das Ziel dabei ist sowohl die Prävention als auch die Diagnosen und letztlich die Therapien von Krankheiten zu erforschen und zu verbessern.

Die Systemmedizin untersucht dabei die genetischen, zellbiologischen und physiologischen Hintergründe von Krankheiten in einem quantitativen Ansatz. Die Daten aus den Hochdurchsatzverfahren, den sogenannten Omics-Technologien, können dann mit Hilfe von computerbasierten Analysen und der Erstellung von mathematischen Modellen untersucht und zur Prognose der Wirkung und des Erfolgs von Therapien verwendet werden.

In dieser Ausgabe möchten wir Ihnen Einblicke in die aktuellen Forschungsergebnisse der Systemmedizin geben und betrachten verschiedene Organe im Zusammenhang mit unterschiedlichsten Krankheiten. Die Themen umfassen dabei Volkskrankheiten wie Krebs und Herzkrankheiten als auch Pneumonie, Leberstoffwechselerkrankungen, Darmerkrankungen oder visionäre Forschungsfelder wie das bionische Sehen (ab Seite 8).

Eine spannende Entwicklung ist die erst kürzlich ins Leben gerufene internationale Wissenschaftsinitiative „Human Cell Atlas“ (HCA), oder der „menschliche Zellatlas“. Der HCA hat das Ziel, jede einzelne Zelle im Körper zu kartieren und zu vermessen. Somit soll eine Zellanlandkarte zur Beschreibung jedes Körperzelltyps erstellt werden. Damit wird der HCA bei der Untersuchung der Veränderung von normalen Zellen hin zu kranken Zellen in ihrem Gewebeverbund von unschätzbarem Wert sein (Seite 88).

Die Weiterentwicklung von Einzelzell-Analysen bietet zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten in der biomedizinischen Forschung. Der Untersuchung von einzelnen Zellen haben sich auch die beiden Wissenschaftler Carsten Marr und Jeffrey Moffitt gewidmet. Um zu verstehen, wie einzelne Zellen funktionieren, entwickelt Carsten Marr am Helmholtz Zentrum München Algorithmen und computergestützte Simulationen. Damit möchte er unter anderem verstehen, wie sich Stammzellen entwickeln (Seite 54). Jeffrey Moffitt wiederum entwickelt neue mikroskopische Bildgebungsverfahren um tausende RNA-Moleküle einer Zelle abzubilden und so Analysemethoden für die Forschung weiter zu optimieren (Seite 84).

Wie Sie in diesem Heft bereits lesen können, werden die Methoden der Systemmedizin in naher Zukunft essentiell für die klinische Forschung werden und helfen die zugrundeliegenden molekularen und zellulären Prozesse besser zu verstehen.

Ich wünsche Ihnen einen vergnüglichen Einblick in die Welt der Systemmedizin und in diesem Zusammenhang ein gesundes und erfolgreiches Jahr 2018!



Ihr Roland Eils  
Chefredakteur

# inhalt

<p><b>grußwort</b> Prof. Dr. Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung</p>	3	
<p><b>grußwort</b> Prof. Dr. Otmar D. Wiestler, Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft</p>	4	
<p><b>vorwort</b> Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur</p>	5	
<b>spezial: medizin mit system</b>		
<p><b>systembasierte analyse von wirkstoffresistenzen bei melanomen</b> 8 Analyse von Todes- und Überlebens-Signalwegen von schwarzem Hautkrebs mithilfe des dynamischen Bayesschen Netzes von Philippe Lucarelli, Greta de Mistro, Ines Müller, Sébastien De Landtsheer, Friedegund Meier, Roland Kontermann, Markus Rehm, Thomas Sauter und Dagmar Kulms</p>		
<p><b>die netzhaut kitzeln</b> 13 Tübinger Forscherteam untersucht visuelles Reizverarbeitungssystem der Retina, um bionisches Sehen zu verbessern von Daniel L. Rathbun und Zohreh Hosseinzadeh</p>		
<p><b>„die unterschiedlichen disziplinen sprechen verschiedene sprachen“</b> 18 Interview mit dem e:Med Nachwuchswissenschaftler Hamid R. Noori von Bettina Koblenz und Marco Leuer</p>		
<p><b>systemmedizin des vorhofflimmerns</b> 22 Von der Studie ins Labor, vom Labor in die Klinik von Julia Krause und Tanja Zeller für das symAtrial-Konsortium</p>		
<p><b>CAPSyS - systemmedizin in der pneumonieforschung</b> 26 Verlaufsvorhersage und neue Therapiekonzepte für die ambulant erworbene Pneumonie von Peter Ahnert, Martin Witzenrath, Bernd Schmeck, Markus Scholz, Norbert Suttrop und Markus Löffler</p>		
<p><b>signale, die nie verstummen</b> 30 Wie morphogene Signalwege den Leberstoffwechsel regulieren von Madlen Matz-Soja</p>		
<p><b>systemmedizin für seltene tumoren</b> 34 MAPTor-NET – personalisierte Therapie pankreatischer neuroendokriner Tumoren von Christine Sers und Kathrin Thedieck</p>		
<p><b>dynamisch, flexibel und robust erneuerbar?</b> 39 Leipziger Forscherteam entwickelt Computermodelle zur Selbstorganisation adulter Stammzellen im Darm von Maria Herberg, Torsten Thalheim, Marianne Quaas und Jörg Galle</p>		
<p><b>die zukunft der sicherheitsbewertung von chemikalien</b> 43 Wie die Systemtoxikologie zur Vermeidung von Tierversuchen beiträgt von Angela Mally</p>		
<p><b>meldungen aus dem BMBF</b> 46</p>		
<p><b>neuigkeiten der helmholtz-gemeinschaft</b> 50 Von Gebäuden über Genomics-Plattformen bis hin zu Hochleistungsrechnern von Joachim Schultze und Dirk Förger</p>		

mit algorithmen einzelne zellen verstehen	54	
Porträt: Carsten Marr von Kristin Hüttmann		
krebsentwicklung gezielter vorhersagen	58	
Wie Zellen als Entscheidungsträger fungieren von Haralampos Hatzikirou, Juan Carlos Lopez Alfonso und Friedrich Feuerhake		
BioInfra.Prot – bioinformatik für die proteomforschung	62	
de.NBI-Servicezentrum unterstützt die biomedizinische Erforschung der Proteine von Michael Turewicz und Martin Eisenacher		
RNA sequenzierung zur aufklärung seltener krankheiten	66	
RNA Sequenzierung steigert die Diagnoserate seltener Erkrankungen von Julien Gagneur		
„die personalisierte medizin ist eine herausforderung, aber sie wird kommen“	71	
Interview mit Mike Snyder von Silke Argo		
chronische entzündung vorhersagen und individuell behandeln	74	
Multi-Omics Analyse und systemmedizinische Modelle optimieren die Behandlung chronisch-entzündlicher Krankheiten von Philip Rosenstiel, Andre Franke und Stefan Schreiber		
identifikation neuer epigenetischer tumormedikamente	80	
Firmenporträt Proteros biostructures GmbH von Adrian Schomburg und Peter Reinemer		
„mit physikalischen methoden biologischen prozessen auf der spur“	84	
Porträt: Jeffrey Moffitt von Kristin Hüttmann		
eine neue karte des menschlichen körpers: der menschliche zellatlas	88	
Eine internationale Initiative zur Kartierung aller Zellen des menschlichen Körpers von Roland Eils, Sarah Teichmann und Aviv Regev		
events: gaminfection hackathon	92	
Mit mathematischen Modellen in Computerspielen „Citizen Science“ bei Lungenentzündung fördern von Julio Vera und Martin Eberhardt		
events	92	
news	96	
impressum	101	
wir über uns	102	
kontakt	103	





Die Anzahl der an einem Melanom erkrankten Patienten nimmt kontinuierlich zu und die Prognosen für das oft früh eintretende metastatische Stadium sind äußerst schlecht (Quelle: Dan Race - Fotolia.com).

das e:Med-Demonstratorprojekt „Melanoma Sensitivity“ auf die Entwicklung neuartiger TRAIL-Rezeptor-Agonisten der zweiten Generation. Der derzeit vielversprechendste Kandidat ist IZI1551 – ein vollständig humanes TRAIL-Fc-Fusionsprotein. Es besteht aus zwei einkettigen TRAIL-Molekülen, die kovalent mit dem Fc-Teil des humanen IgG fusioniert sind. So können TRAIL-Rezeptoren unabhängig vom FcγR-getriebenen Clustering aktiviert werden. IZI1551 ist erheblich wirksamer als andere Agonisten und hat die Sicherheitsprüfung bei Mäusen bestanden (Hutt *et al.*, 2017). Um die Wirkungskraft von IZI1551 bei der Melanombehandlung zu verstehen, war eine Untersuchung der Auswirkung letaler sowie subletaler IZI1551-Dosen auf die Zellmigration und das invasive Potenzial von Melanomzellen gegenüber der Zelltodinduktion notwendig. Dazu haben wir eine Kombination aus integrierten experimentellen und mathematischen Analysen verwendet.

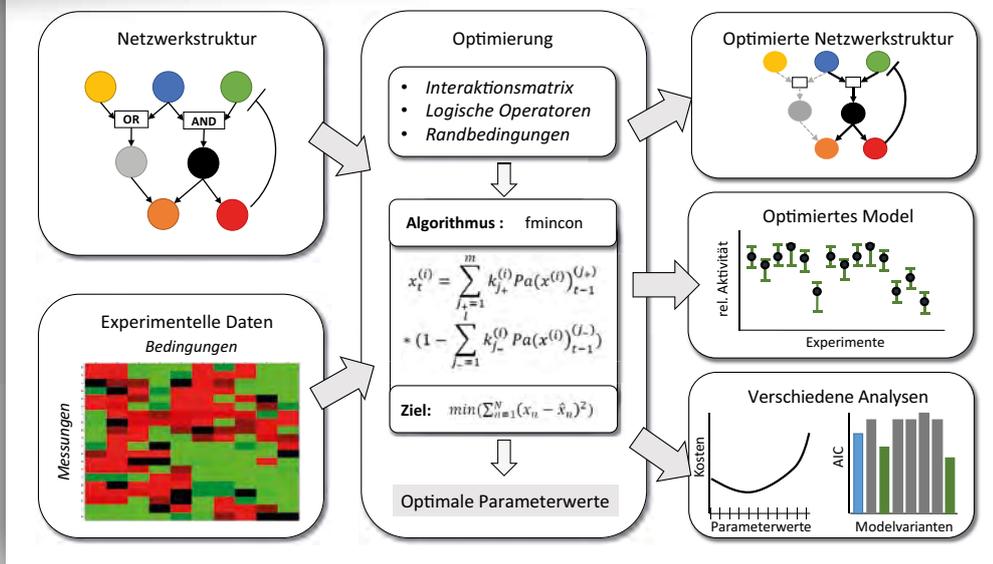
### Die Architektur des Tumors und die verwendete Wirkstoffdosis können das therapeutische Ergebnis beeinflussen

Die Architektur solider Tumore oder Metastasen zeigt aufgrund einer differentiellen Verteilung von Sauerstoff, Nährstoffen und zellulären Abfällen innerhalb des Tumors eine zelluläre Heterogenität, beginnend mit einer sich stark vermehrenden Zellpopulation am äußeren Rand. Mit zunehmender Entfernung von der Sauerstoff- und Nährstoffquelle und gleichzeitiger Akkumulation von zellulären Abfällen bildet sich nachfolgend eine Schicht aus ruhenden Zellen, gefolgt von einem Zentrum, das sich aus nekrotischen bzw. apoptotischen Zellen zusammensetzt (vgl. Abbildung 1).

Dementsprechend können die Reaktionen der Tumorzellen auf Wirkstoffe innerhalb des Tumorgewebes variieren. Sie sind abhängig davon, wie viel der verabreichten Dosis die Tumorzelle erreicht und ebenfalls davon, in welcher Tumor-Subpopulation sich die Tumorzelle befindet.

### Entwicklung der systembiologischen Toolbox FALCON zur Vorhersage der Melanomsensitivität

Um ein ganzheitliches Verständnis darüber zu erlangen, wie die zelluläre Signaltransduktion durch verschiedene Dosierungen von IZI1551 beeinflusst wird, haben wir die Melanom-Zelllinie A375 für verschiedene IZI1551-Dosierungen konditioniert, um sie anschließend mit der im Rahmen des „Melanoma Sensitivity“-Projektes entwickelten systembiologischen Toolbox „Fast Contextualization of Logical Networks (FALCON, <https://sysbiolux.github.io/FALCON/>) zu untersuchen. FALCON ist eine auf Matlab basierende Toolbox, die innerhalb weniger Minuten eine quantitative Kontextualisierung und Analyse großer stetiger Datensätze von regulatorischen Signalnetzen ermöglicht. Zunächst wird in einem Optimierungsprozess auf der Grundlage eines generischen Ausgangsnetzes und kontextspezifischer Versuchsdaten ein kontextspezifisches Netz entwickelt. Die Toolbox ermöglicht unterschiedliche Modellanalysemethoden wie die parametrische Sensitivitätsanalyse, systematische knock-outs sowie die Analyse differentieller Aktivitäten, die einen direkten Vergleich der Unterschiede zwischen Zelllinien oder Versuchsbedingungen ermöglicht (vgl. Abbildung 2). Damit wird die Analyse der Eigenschaften eines optimalen Netzes möglich (De Landsherr *et al.*, 2017).



**Abbildung 2: Die FALCON-Pipeline.** Bereits bekannte Netz- und Versuchsdaten werden kombiniert, um ein Netzwerk-Optimierungsproblem zu erzeugen. Nach dem Optimierungsprozess werden die Eigenschaften des optimalen Netzwerks analysiert (Quelle: De Landsheer, S. *et al.*, 2017).

Mit dem Ziel, die Überlebensrate der Melanomzellen zu senken und ihren Zelltod zu steigern, wurde die FALCON-Toolbox zur Identifizierung der optimalen Kombination der Zielmoleküle eingesetzt. Dafür haben wir ein umfangreiches Netzwerkmodell entwickelt, welches diejenigen Signaltransduktionspfade enthält, die für die Melanomentwicklung relevant sind und ebenfalls den Behandlungsverlauf beeinträchtigen könnten. Des Weiteren wurde, basierend auf Informationen aus unterschiedlichen Literaturquellen, die Verknüpfung mit TRAIL (IZI1551)-abhängigen Signalen überprüft und dargestellt. Diese umfassen die MAPK- und NFkB-Signalwege sowie apoptotische Signaltransduktionswege (vgl. Abbildung 3). Durch die Anwendung der FALCON-Toolbox sollten die für das Überleben und die metastatische Migration bzw. Invasion verantwortlichen Mechanismen identifiziert werden.

### Melanomzellen, die eine Resistenz gegen subletale IZI1551-Dosen entwickelt haben, zeigen eine NFkB-abhängig gesteigerte Migration/Invasion

Die Konditionierung von A375-Melanomzellen über sechs Monate mit subletalen Dosen von IZI1551 brachte Zellen hervor, die gegen die Apoptoseinduktion mit einer letalen IZI1551-Dosis resistent blieben. Die konditionierten Zellen zeigten starke Veränderungen des Gesamtproteingehalts und des Aktivierungszustands einiger Überlebensproteine, einschließlich NFkB, IKB $\alpha$ , AKT, ERK und JNK, anti-apoptotischer Proteine, wie BCL-2 und FLIP, sowie proapoptotischer Proteine wie Caspase-3 und Caspase-8. Dieser neue Phänotyp zeigte die neu erworbene Resistenz nur gegenüber dem spezifischen, für die Konditionierung verwendeten Wirkstoff (IZI1551), während die Reaktion auf alternative Wirkstoffe (Cisplatin, zielgerichtete Kinase-Inhibitoren) davon unbeeinflusst blieb. Der Einsatz eines innerhalb des e:Med-Verbundpro-

jektes „Melanoma Sensitivity“ neu entwickelten 3D-Migrations-/Invasionsassays zeigte darüber hinaus ein stark erhöhtes Migrations- und Invasionspotenzial für konditionierte Melanomzellen. Diese erhöhte Migration/Invasion ist abhängig von einer konstitutiven Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFkB und korreliert mit einer Aufregulierung der Zelloberflächenproteine MelCAM und  $\alpha$ V $\beta$ 3-Integrin. Diese Proteine sind bekannt dafür, eine entscheidende Rolle bei der Zelladhäsion während der Migration zu spielen. Daher kann es sein, dass der identifizierte Phänotyp nicht nur den Zelltod verhindert, sondern gleichzeitig die Metastasierung von Tumorzellen fördert.

### Prädiktive Leistungsfähigkeit der FALCON-Toolbox

Zur Identifizierung von Patienten mit potentiell hoher Ansprechrate für ausgewählte Kombinationstherapien sind prädiktive Werkzeuge erforderlich, welche die Fehlregulation innerhalb der Krebszellen bestimmen und sich auf einzelne molekulare Zielstrukturen konzentrieren. Patienten mit potentiell niedriger Ansprechrate blieben durch den frühzeitigen Ausschluss unnötige Nebenwirkungen erspart. In das FALCON-Netzwerkmodell wurden quantitative Proteinmessungen ebenso wie Apoptoseraten und Zellwachstum integriert. Ein optimaler Zelllinienvergleich wurde durch verschiedene neuartige, regularisierte Algorithmen erreicht. Daraus ergaben sich zelltypspezifische Parameter, die zum Vergleich und zur Identifizierung zelltypspezifischer Reaktionen zwischen den Ursprungszellen und den IZI1551-konditionierten Melanomzellen angewendet wurden. Die Modellanalyse machte deutlich, dass vor allem die mit NFkB und Apoptosesignalen verknüpften Reaktionen in den resistenten Zellen stark hochreguliert wurden. Zudem wurde für jedes Protein im Netzwerk eine systematische *in silico* knock-

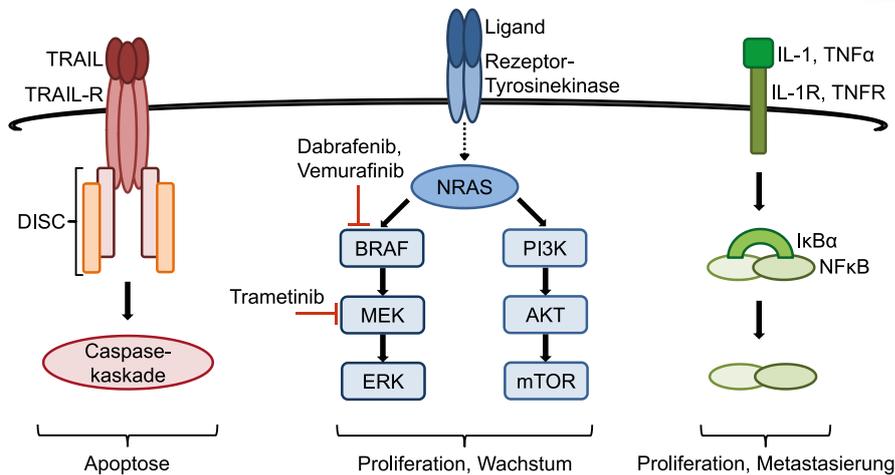


Abbildung 3: Zelluläre Signaltransduktionswege, die das Fortschreiten eines Melanoms und dessen Behandlung beeinflussen können.

NRAS-nachgelagerte MAPK-Signalwege sind meist dereguliert, um das Fortschreiten eines Melanoms auszulösen. Sowohl apoptotische TRAIL-abhängige als auch überlebenswichtige NFκB-abhängige Signalwege haben gezeigt, dass sie die MAPK-Signaltransduktion in malignen Melanomen beeinflussen und somit als potenzielle therapeutische Zielstrukturen dienen können (Quelle: Ines Müller, TU Dresden).

out-Analyse durchgeführt, um auf die wesentlichen Knoten beider Zelltypen abzielen. Während in den Knoten der A375-Ursprungszellen vor allem Proteine identifiziert wurden, die mit Apoptose verbunden sind, stellten sich überwiegend NFκB-regulierte Überlebensproteine als essenzielle Regulatoren in den konditionierten Zelllinien heraus.

Im Anschluss daran versuchten wir optimale Wirkstoffkombinationen zu identifizieren, deren Anwendung resistente Melanomzellen für den apoptotischen Zelltod sensibilisieren und damit metastatische Wucherungen verhindern sollen. Zur Identifikation der optimalen Behandlungskombination wurde ein *in silico* Wirkstoffscreen durchgeführt, in dem alle verfügbaren Wirkstoffkombinationen getestet wurden. Die neuen *in silico* identifizierten Wirkstoff-Zielstrukturen und -Kombinationen werden anschließend in ausgewählten *in vitro* Melanom-Modellen getestet.

Durch die Kombination aus zell- und molekularbiologischer Forschung mit systembiologischen Modellen haben wir festgestellt, dass infolge einer kontinuierlichen Exposition von Tumorzellen gegenüber einer sublethalen Wirkstoffdosis der NFκB-Signalweg fehlreguliert, nämlich konstitutiv aktiviert, ist. Dies führt in der Folge zu einer Aufregulierung von Adhäsionsmolekülen, die metastatische Wucherungen begünstigen. Man könnte annehmen, dass subletale Wirkstoffdosen bei der Diffusion durch den Tumor NFκB-abhängig das Überleben und erneute metastatische Wachstum individueller Tumorzellen auslösen und damit ein Tumorrezidiv hervorrufen.

### Steckbrief Forschungsprojekt:

Das e:Med-Demonstratoren-Konsortium „Prognose der individuellen Sensibilität maligner Melanome für Kombinationstherapien durch statistische und Netzwerkmodelle in innovativen 3D-organotypischen Screening-Modellen (Melanoma Sensitivity)“ besteht aus fünf Partnern, die über langjährige, fundierte Erfahrung auf den Gebieten Apoptose, systembiologische und translationale Krebsforschung unter Einbeziehung von TRAIL-induzierter sowie MEK-abhängiger Signaltransduktion in malignen Melanomen verfügen. Im Rahmen des Forschungs- und Förderkonzeptes „e:Med- Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ unterstützt das Bundesforschungsministerium Projekte, die einen wichtigen Beitrag zur „Individualisierten Medizin“ leisten können.

**Prof. Dr. Dagmar Kulms**, Experimentelle Dermatologie, Abteilung Dermatologie, TU Dresden

**Prof. Friedegund Meier**, Dermatookologie, Abteilung Dermatologie, TU Dresden

**Prof. Roland Kontermann**, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart

**Prof. Markus Morrison**, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart

**Prof. Thomas Sauter**, Life Science Research Unit, Universität Luxemburg

Diese unterschiedlichen, sich jedoch überschneidenden Perspektiven wurden zusammengeführt, um durch eine Kombination von zell- und molekularbiologischen Studien mit einer system-

biologischen Analyse der Signaltransduktion (FALCON Toolbox) einen molekularen Mechanismus zu erforschen, der Resistenz gegen konventionelle Behandlungsansätze bewirkt. Unsere Tätigkeiten im Besonderen:

- Entwicklung melanomspezifischer hexamerer humaner TRAIL-Fc-Fusionsproteine mit deutlich erhöhter Bioaktivität, die Melanomzellen nachweislich wirksamer abtöten als konventionelle zielgerichtete Kinaseinhibitoren.
- Wir konnten zeigen, dass die Konditionierung von Melanomzellen auf einen spezifischen Wirkstoff, wodurch eine Therapieresistenz nachgeahmt wird, in 2D- und 3D-Modellen metastatische Wucherungen und Proliferation begünstigt.
- Entwicklung einer auf Matlab basierenden Toolbox (FALCON), die eine quantitative Kontextualisierung und Analyse großer stetiger Datensätze von regulatorischen und Signalnetzen ermöglicht, um alternative therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren.

#### Referenzen:

Lawrence, M.S., Stojanov, P., Polak, P., Kryukov, G.V., Cibulskis, K., Sivachenko, A., Carter, S.L., Stewart, C., Mermel, C.H., Roberts, S.A., Kiezun, A., Hammerman, P.S., McKenna, A., Drier, Y., Zou, L., Ramos, A.H., Pugh, T.J., Stransky, N., Helman, E., Kim, J., Sougnez, C., Ambrogio, L., Nickerson, E., Shefler, E., Cortés, M.L., Auclair, D., Saksena, G., Voet, D., Noble M., DiCara, D., Lin, P., Lichtenstein, L., Heiman, D.I., Fennell, T., Imielinski, M., Hernandez, B., Hodis, E., Baca, S., Dulak, A.M., Lohr, J., Landau, D.A.1, Wu, C.J., Melendez-Zajgla, J., Hidalgo-Miranda, A., Koren, A., McCarroll, S.A., Mora, J., Crompton, B., Onofrio, R., Parkin, M., Winckler, W., Ardlie, K., Gabriel, S.B., Roberts, C.W.M., Biegel, J.A., Stegmaier, K., Bass, A.J., Garraway, L.A., Meyerson, M., Golub, T.R., Gordenin, D.A., Sunyaev, S., Lander, E.S., Getz, G. (2013). Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 499, 214-218.

Long, G.V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., Garbe, C., Jouary, T., Hauschild, A., Grob, J.J., Chiarion Sileni, V., Lebbe, C., Mandalà, M., Millward, M., Arance, A., Bondarenko, I., Haanen, J.B., Hansson, J., Utikal, J., Ferraresi, V.,

Kovalenko, N., Mohr, P., Probachai, V., Schadendorf, D., Nathan, P., Robert, C., Ribas, A., DeMarini, D.J., Irani, J.G., Casey, M., Ouellet, D., Martin, A.M., Le, N., Patel, K., Flaherty, K. (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 371, 1877-1888.

Johnstone, R.W., Frew, A.J., Smyth, M.J. (2008). The TRAIL apoptotic pathway in cancer onset, progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 8, 782-798.

Hutt M, Marquardt L, Seifert O, Siegemund M, Müller I, Kulms D, *et al*. Superior properties of Fc-comprising scTRAIL fusion proteins. *Mol Cancer Ther*, *under revision*.

De Landtsheer, S., Trairatphisan, P., Lucarelli P., Sauter, T. (2017). FALCON: A Toolbox for the Fast Contextualisation of Logical Networks. *Bioinformatics*, btx380.

Vörsmann, H., Groeber, F., Walles, H., Busch, S., Beissert, S., Walczak, H., Kulms, D. (2013). Development of a human three-dimensional organotypic skin-melanoma spheroid model for *in vitro* drug testing. *Cell Death Differ*. 4, e719; doi:10.1038/cddis.2013.249.

#### Kontakt:

**Prof. Dr. Dagmar Kulms**  
Forschungsleiterin  
Experimentelle Dermatologie  
Abteilung Dermatologie  
TU Dresden  
Dagmar.Kulms@uniklinikum-dresden.de

[www.uniklinikum-dresden.de](http://www.uniklinikum-dresden.de)

# die netzhaut kitzeln

## Tübinger Forscherteam untersucht visuelles Reizverarbeitungssystem der Retina, um bionisches Sehen zu verbessern

vom Daniel L. Rathbun und Zohreh Hosseinzadeh

Mit steigender Lebenserwartung der Menschen gewinnen Blindheit und Sehbehinderungen aufgrund einer Degeneration der lichtempfindlichen Zellen des Auges, der Fotorezeptoren, immer mehr an Bedeutung. Tausende Labore sind auf der Suche nach Lösungen für dieses Problem. Der bis heute erfolgreichste Ansatz sind Implantate zur elektrischen Stimulierung der verbliebenen Nervenzellen des Auges, wie das Tübinger Alpha-AMS-Implantat. Als Reaktion auf den Input aus einer elektronischen Kamera geben diese Neuronen dann die visuelle Information an das Gehirn weiter. So wird die verlorene natürliche Sehkraft blinder Patienten durch eine bionische Sehkraft ersetzt. Doch die entscheidenden Signale sind noch längst nicht alle entschlüsselt.

Das dünne Netz aus Nerven, das die Innenseite des Auges auskleidet, wird als Netzhaut oder Retina bezeichnet. Sie ist aus drei Zellschichten von Fotorezeptoren, bipolaren Zellen und

Ganglienzellen aufgebaut – Horizontal- und Amakrin-Interneuronen vervollständigen das Netz. Die Retina verfügt über viele parallele Informationen verarbeitende Kanäle. Infolgedessen bestehen die Ganglienzellen, welche die Informationen an das Gehirn weiterleiten, aus Dutzenden unterschiedlicher Typen. Alle Ganglienzellen eines einzelnen Typs stellen einen visuellen Informationskanal dar, und jeder dieser Kanäle transportiert eine andere Nachricht über die visuelle Welt an das Gehirn (Abbildung 1). Ein langfristiges Ziel der bionischen Sehforschung ist es sicherzustellen, dass die bionischen Netzhautimplantate diese Vielfalt der Informationskanäle vollständig ausnutzen. Zu diesem Zweck haben wir die Methode der linearen Systemanalyse auf die elektrische Stimulation der Netzhaut angewendet. Auch wenn dieser Ansatz in der visuellen Neurowissenschaft weit verbreitet ist, ist er in der bionischen Sehforschung neu.

### Weißes Rauschen und elektrische Reizfilter

Ein traditioneller Ansatz auf dem Gebiet der bionischen Sehforschung besteht darin, mithilfe einer variierenden, elektrisch stimulierenden Wellenform (z. B. Rechteck-, Dreieck-, Sinuswellen etc.) den besten Stimulus für eine Sehzelle zu finden (Abbildung 2). In einer dieser Studien haben wir den Datenbestand aus tausenden Ganglienzellreaktionen von Mäusen auf rechteckförmige Spannungsimpulse, die nach Amplitude und Dauer variierten, gesammelt (Jalligampala *et al.*, 2017). In einer anderen haben wir den Abstand zwischen zwei dieser Impulse variiert (Hosseinzadeh *et al.*, 2017). Dieser parameterbasierte Ansatz ist dann am wirkungsvollsten, wenn die Parameter unabhängig voneinander die Reaktionsfähigkeit beeinflussen, hat aber den Nachteil, dass der potenzielle Wellenabstand funktional unendlich ist. Ein alternativer Ansatz ist es, aus einem großen Teil dieses Wellenabstandes mithilfe eines zu-

### Retinaler Implantationschip



Quelle: Grafik von Regina Eberhoch, Universität Tübingen

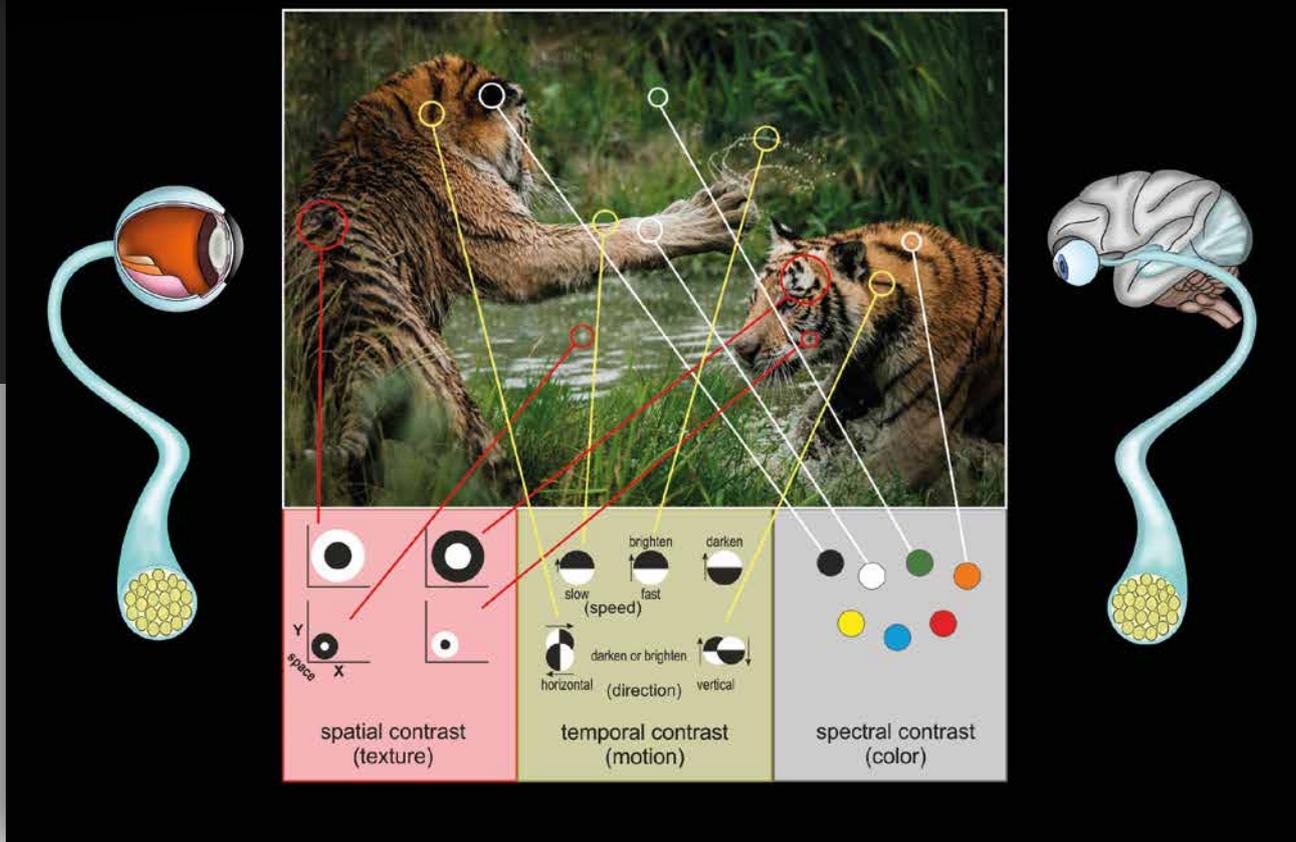


Abbildung 1: Die Retina sendet über viele verschiedene Kanäle visuelle Informationen an das Gehirn. (Quelle: Regina Ebenhoch und Daniel Rathbun/Foto von Frida Bredesen auf Unsplash.com).

fälligen Rausch-Stimulus willkürlich zu sampeln. Bei diesem auf Rauschen basierten Ansatz kann uns jedes Neuron durch seine Antwort in Form eines Aktionspotenzials (auch „Spike“ genannt) einfach mitteilen, welcher Stimulus bevorzugt wird – immer wenn ein Teil des Stimulus dem vom Neuron bevorzugten Stimulus gleicht. Diese ausgewählten Reize werden dann zusammen im sogenannten *spike-triggered averaging* gemittelt. Der daraus resultierende durchschnittliche Stimulus ist ein gutes Modell für den Filter, den dieses Neuron für elektrische Reize verwendet. Stimuli, die zu diesem *Elektrischen Reizfilter* passen, aktivieren die Zelle, während dies schlecht passenden Stimuli nicht gelingt.

### Die Retina kitzeln

In unserer speziellen Anwendung der Stimulation durch weißes Rauschen und *spike-triggered averaging* nutzen wir eine Reihe von kurzen Pulsen mit einer ähnlichen Dauer wie derjenigen, die bereits bei Netzhautimplantaten verwendet wird (Abbildung 3; Sekhar *et al.*, 2016). Die Amplitude dieser Impulse wurde jedoch entsprechend einer Rauschfolge variiert. Dadurch konnten wir untersuchen, welche Pulsfolgen die Retina am besten aktivieren. Wir fanden heraus, dass eine Pulsfolge mit Amplituden deutlich unterhalb des Grenzwerts der Einzelimpuls-Stimulation bei den retinalen Ganglienzellen zuverlässig zu einem Spike führte (Abbildung 3). Diese Entdeckung weist auf die Möglichkeit hin, dass künftige Implantate zur Informa-

tionsübermittlung an das Gehirn die Netzhaut mit Impulsmustern mit geringer Amplitude „kitzeln“ könnten, anstatt mit großen Einzelimpulsen auf die „Netzhaut einzuhämmern“. Als Nebeneffekt dieses Ansatzes konnten wir gleichzeitig unter Bedingungen, die den bei Implantatpatienten verwendeten ähnlich sind, die Reiz-Reaktionsfunktion der Ganglienzellen auf Pulsspannungen messen. Zusätzlich zu Erkenntnissen über den elektrischen Reizfilter ist somit die Methode des weißen Rauschens eine effiziente Möglichkeit, den großen Bereich potenzieller Stimuli zu erforschen.

### Ein spezifischer Filter für jeden visuellen Kanal?

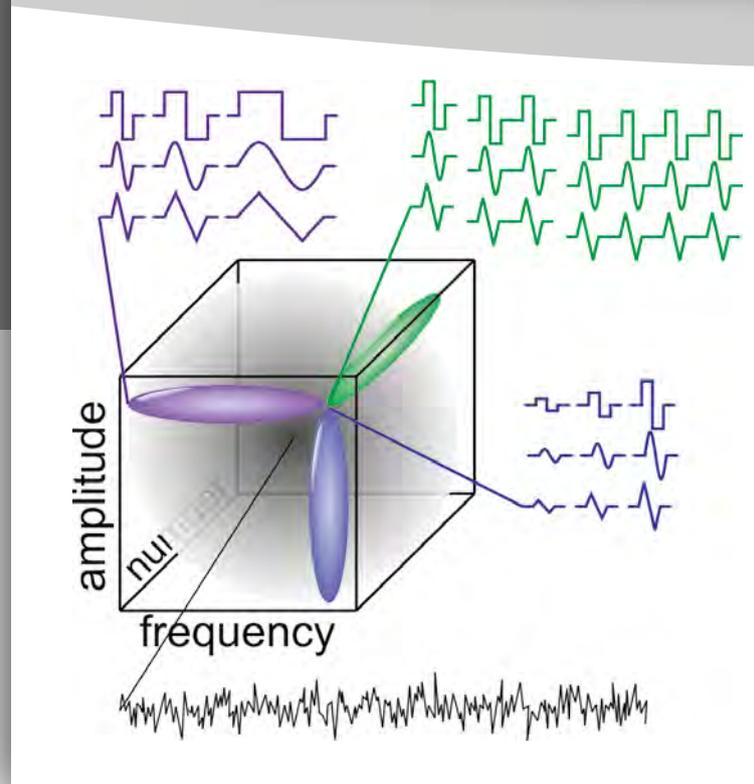
Eine unserer überraschendsten Entdeckungen war, dass sich elektrische Reizfilter für verschiedene Arten retinaler Ganglienzellen in ihrer Form unterscheiden (Sekhar *et al.*, 2017). Zwei große Klassen von Ganglienzellen sind ON-Zellen, die auf zunehmendes Licht reagieren, und OFF-Zellen, die abnehmendes Licht bevorzugen. Wir fanden heraus, dass die elektrische Impulsspannung typischerweise ansteigt, bevor ON-Zellen erregt werden, während sie typischerweise zurückgeht, bevor die OFF-Zellen erregt werden (Abbildung 4). Das bedeutet, dass diese beiden Populationen von Ganglienzellen selektiv aktiviert werden können, einfach indem ein Muster mit steigender oder abnehmender Impulsamplitude gewählt wird. Daher können die Informationen hell (ON) und dunkel (OFF) schnell an das Gehirn übertragen werden, indem die visuelle Information auf

diese beiden Kanäle verteilt wird. Bei aktuellen Implantaten geht die schnelle Übertragung von Helligkeitsinformationen zu Lasten der langsameren Information über Dunkelheit. Auch wenn unsere Ergebnisse vielversprechend sind, muss noch abgewartet werden, ob die Ganglienzellen, die viele andere visuelle Merkmale kodieren (z. B. Farbe, Bewegungsgeschwindigkeit, Bewegungsrichtung, Stärke und Richtung des Stimulus etc.), über ähnlich ausgeprägte Bevorzugungen elektrischer Reize verfügen.

### Lineare Systemanalyse in der Systembiologie

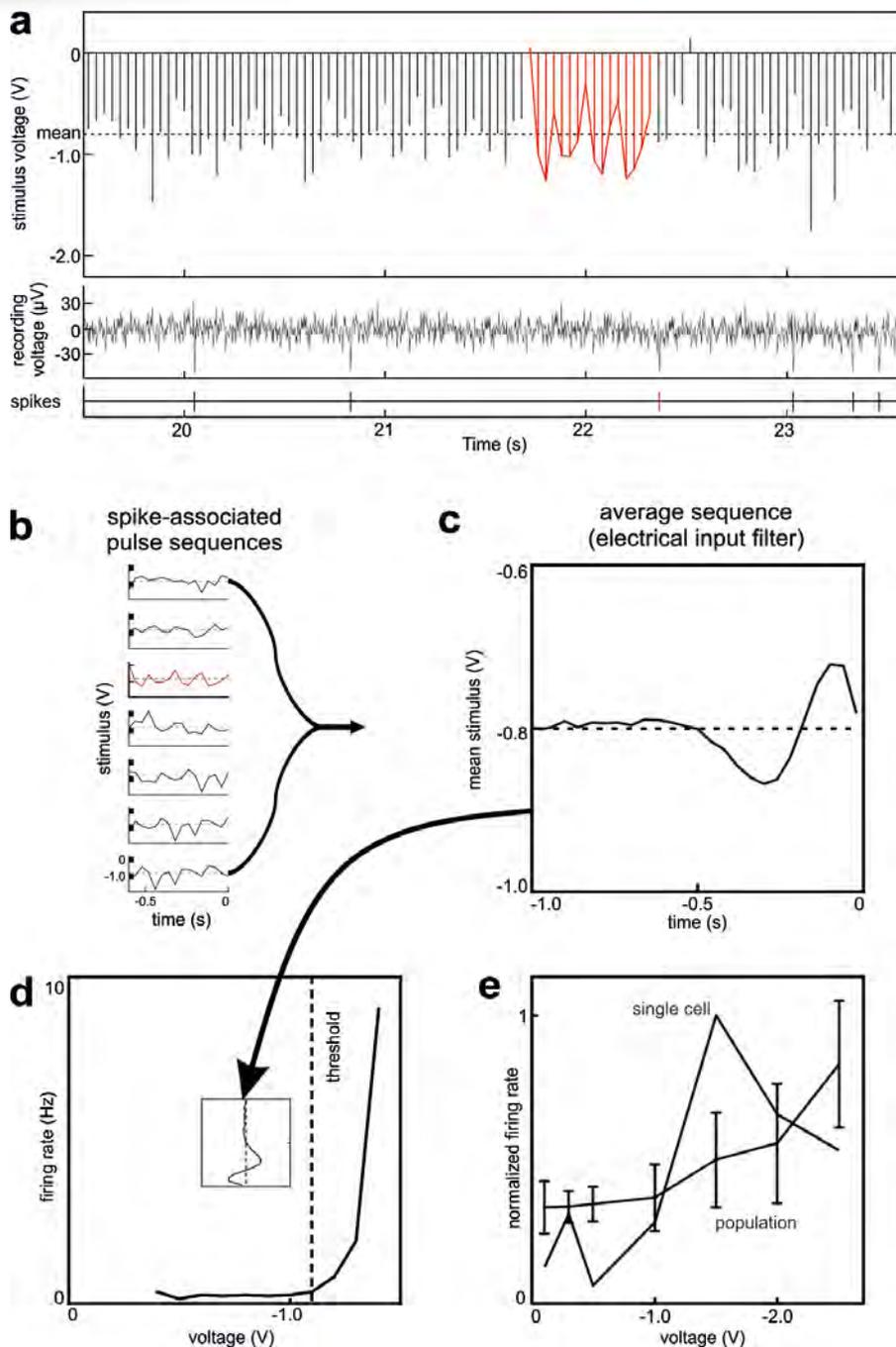
Die hier beschriebene Forschung unterscheidet sich scheinbar sehr von den meisten Forschungsprojekten, die als Systembiologie bezeichnet werden. Dennoch hat diese Art von Neurobiologie viel mit anderen systembiologischen Forschungsvorhaben gemeinsam. Einige der frühesten Beispiele eines systembiologischen Ansatzes können sogar im Hodgkin-Huxley-Modell für die Entstehung von Aktionspotenzialen und im Modell des Herzschrittmachers von Denis Noble entdeckt werden. Weil wir das visuelle Reizverarbeitungssystem der Retina untersuchen, um das bionische Sehen zu verbessern, lassen wir die individuellen Zellen der Retina weitgehend außer Acht und untersuchen stattdessen, wie die Erregung und Reizübertragung dieses Systems zeitlich zusammenhängen. Erfreulicherweise ist ein solcher „Black Box“-Modellansatz in vielen Projekten der Systembiologie üblich. Wie in vielen etablierten systembiologischen Ansätzen liegt unser Schwerpunkt außerdem auf computergestützten Tools und explizit mathematischen Modellen, um unsere Daten zu verstehen und künftige Experimente zu entwickeln.

Da sich die neuronale Codierung von Natur aus mit dem Informationsfluss im zeitlichen Ablauf befasst, sind die dazugehörigen Tools besonders gut dazu geeignet, die Netzwerkdynamik zu verstehen. Wir denken, dass diese Tools in Zukunft auch für andere systembiologische Bemühungen nützlich sein könnten.



**Abbildung 2: Elektrische Reize werden einem hochdimensionalen Parameterraum entnommen.** Drei dieser Parameter sind Impulsamplitude, grundlegende Pulsfrequenz und Impulsanzahl. Reize durch weißes Rauschen werden zufällig diesem Parameterraum entnommen (Quelle: Daniel Rathbun und Zohreh Hosseinzadeh).

Obwohl sich die Systembiologie im Stile einer „Omics“ häufig darauf konzentriert festzustellen, welche Elemente zu bestimmten Zeitpunkten mit anderen interagieren, hängen diese Interaktionen oft stark vom Timing ab. Daher kann der lineare Systemansatz, den wir für die elektrische Stimulation der Retina angewandt haben, ebenfalls für die Genexpression, Proteininteraktion, zelluläre Interaktionen, Abhängigkeiten im Ökosystem etc. eingesetzt werden. Hier haben wir gezeigt, wie ein zeitlich variierendes Rauschsignal für die Untersuchung der zeitlichen Filterung eines dynamischen Systems eingesetzt werden kann. Eine geeignetere Begleitmethode für die meisten Systembiologie-Projekte wäre es vermutlich, das System einem Impuls- oder „Klick“-Stimulus auszusetzen, bei dem der Reiz durch einen einzigen schnellen Impuls erfolgt (z. B. Verotta, 1996; Szabó *et al.*, 1985). Die Weiterleitung eines solchen Stimulus in einem linearen System wird als Impulsantwort bezeichnet und ähnelt stark dem Reizfilter, den wir hier beschrieben haben. Ebenso wie der Reizfilter, beschreibt eine Impulsantwort kompakt die zeitlichen Filtereigenschaften eines Systems in dem Maß, wie es im System eine lineare Beziehung zwischen Input und Output gibt. Zusammen mit den etablierten Mitteln zum



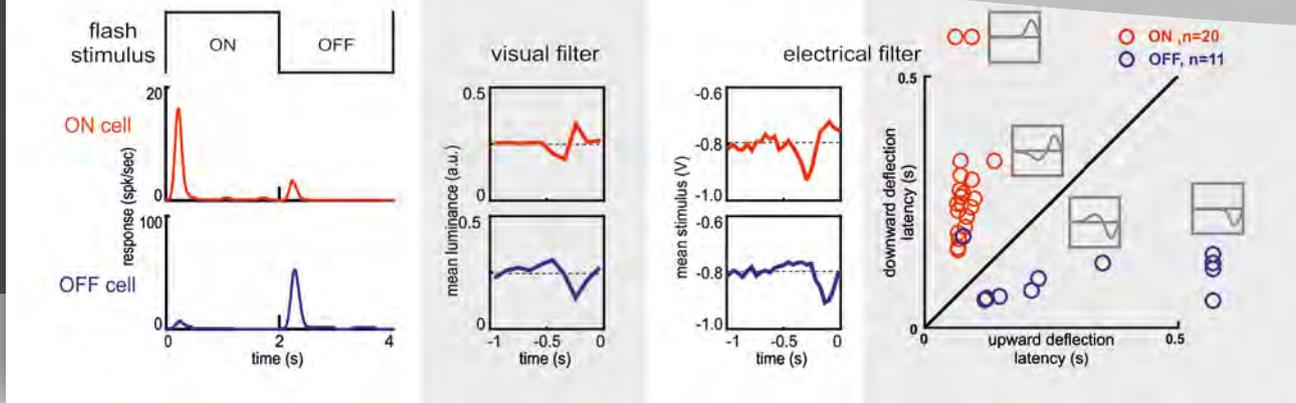
**Abbildung 3: Stimulation durch weißes Rauschen und umgekehrte Korrelation.** (a) Eine Reihe von Impulsamplituden wird in zufälliger Reihenfolge produziert und die neuronalen Spikes werden aufgezeichnet. (b) Die Impulsfolgen, die zu einem Spike führen, werden gemittelt. (c) Die spike-triggered-average-Folge zeigt den elektrischen Reizfilter des Neurons. (d) Die Zuordnung der Reaktionen zu Einzelimpulsen aus der Rauschfolge zeigt auch die Spannungsreaktionsfunktion detaillierter an, als es in parametrischen Experimenten üblich ist. (e) Zum Vergleich sind sowohl für eine Einzelzelle als auch für eine große Population Spannungsreaktionsfunktionen abgebildet, die anhand von parametrischen Experimenten berechnet wurden (Quelle: Daniel Rathbun, Zohreh Hosseinzadeh und Sudarshan Sekhar).

Umgang mit einfachen Nichtlinearitäten von Systemen können sich diese Rausch- oder Impulsversuche als leistungsfähiges, verbindendes Hilfsmittel für ganz verschiedene systembiologische Projekte erweisen.

### Ausblick

Ein Hindernis bei der bionischen Sehforschung war bisher das begrenzte Verständnis der visuellen Informationen, die von den verschiedenen retinalen Ganglienzelltypen codiert wer-

den. Jüngste Forschungen von Kollegen an der Universität Tübingen haben jedoch große Fortschritte bei der Beschreibung der etwa 30 unterschiedlichen Informationskanäle der Retina von Säugetieren erbracht (Baden *et al.*, 2016). Auf dieser Grundlagenforschung wollen wir durch die Bestimmung der spezifischen elektrischen Reizfilter für diese unterschiedlichen Kanäle aufbauen. Dadurch hoffen wir, bald das Versprechen erfüllen zu können, dass Blinde mit bionischen Netzhäuten eines Tages wieder ein natürliches Sehvermögen erhalten.



**Abbildung 4: Visuelle und elektrische Reaktionen von ON- und OFF-Zellen.** (Erste Spalte) Typische Reaktionen von ON- und OFF-Zellen auf Blitzlichtreize. (Zweite Spalte) Visuelle Reizfilter für diese Zellen. (Dritte Spalte) Elektrische Reizfilter sind gut an die visuellen Reizfilter angepasst. (Letzte Spalte) Latenzen der aufsteigenden und absteigenden elektrischen Reizfilter für eine Zellpopulation. Einige Zellen haben monophasische Filter, wohingegen andere biphasisch sind (Quelle: Daniel Rathbun und Sudarshan Sekhar).

### Steckbrief Forschungsprojekt:

SysRetPro (SYStems neuroscience in service of the next generation RETinal PROsthesis) setzt die lineare Systemanalyse und explizite (visuelle und elektrische) Reiz-Reaktionsmodelle ein, um ein besseres Verständnis dafür zu entwickeln, wie sowohl Licht als auch elektrische Reize durch die Mäuseretina codiert werden. Diese Modelle werden für die Verbesserung des Sehvermögens von Patienten mit Netzhautimplantaten verwendet. Durch die Veränderung der Funktionsweise von Netzhautimplantaten mit dem Ziel, natürlichere Spike-Muster für das Gehirn hervorzurufen, versuchen wir, die simulierte visuelle Umgebung der Nutzer von bionischen Sehhilfen zu perfektionieren. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt das Projekt im Rahmen des Innovationswettbewerbs „e:Bio“.

### Referenzen:

- Baden, T., Berens, P., Franke, K., Román Rosón, M., Bethge, M. and Euler, T. (2016). The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature*, 345-50.
- Hosseinzadeh, Z., Jalligampala, A., Zrenner, E. and Rathbun, DL. (2017). The Spatial Extent of Epiretinal Electrical Stimulation in the Healthy Mouse Retina. *Neurosignals*, 15-25.
- Jalligampala, A., Sekhar, S., Zrenner, E. and Rathbun, DL. (2017). Optimal voltage stimulation parameters for network-mediated responses in wild type and rd10 mouse retinal ganglion cells. *J Neural Eng.*, 026004.
- Sekhar, S., Jalligampala, A., Zrenner, E. and Rathbun, DL. (2017). Correspondence between visual and electrical input filters of ON and OFF mouse retinal ganglion cells. *J Neural Eng.*, 046017.
- Sekhar, S., Jalligampala, A., Zrenner, E. and Rathbun, DL. (2016). Tickling the retina: integration of subthreshold electrical pulses can activate retinal neurons. *J Neural Eng.*, 046004.

- Szabó, Z., Vosberg, H., Sondhaus, CA. and Feinendegen, LE. (1985) Model identification and estimation of organ-function parameters using radioactive tracers and the impulse-response function. *Eur. J. Nucl. Med.*, 265-74.
- Verotta, D. (1996) Concepts, properties, and applications of linear systems to describe distribution, identify input, and control endogenous substances and drugs in biological systems. *Crit. Rev. Biomed.*, 73-139.

### Kontakt:

**Daniel L. Rathbun, Ph.D.**

Junior-Gruppenleiter  
Experimental Retinal Prosthetics Group  
Institute for Ophthalmic Research  
Eberhard Karls Universität Tübingen  
daniel.rathbun@uni-tuebingen.de

**Zohreh Hosseinzadeh, Ph.D.**

Postdoktorand  
Experimental Retinal Prosthetics Group  
Institute for Ophthalmic Research  
Eberhard Karls Universität Tübingen  
zohreh.hosseinzadeh@uni-tuebingen.de

[www.eye-tuebingen.de/zrennerlab/members/daniel-rathbun/](http://www.eye-tuebingen.de/zrennerlab/members/daniel-rathbun/)

# „die unterschiedlichen disziplinen sprechen verschiedene sprachen“

Interview mit dem e:Med Nachwuchswissenschaftler  
Hamid R. Noori

Hamid R. Noori leitet eine der acht Nachwuchsforschungsgruppen des e:Med Förderkonzeptes. Im Interview mit [systembiologie.de](http://systembiologie.de) spricht der Mathematiker, Physiker und Mediziner über Interdisziplinarität und seine Leidenschaft für die Neurowissenschaften.

**Systembiologie.de:** Die Heidelberger Akademie der Wissenschaften hat Sie in diesem Jahr mit dem Manfred-Fuchs-Preis ausgezeichnet. Dazu gratulieren wir Ihnen herzlich. Können Sie uns kurz erläutern, wofür Sie diesen Preis erhalten haben?

**Dr. Dr. Hamid Noori:** Die Heidelberger Akademie der Wissenschaften legt viel Wert auf interdisziplinäre Forschung. Mit dem Manfred-Fuchs-Preis zeichnet sie erfahrene Nachwuchswissenschaftler aus, die ihren Werdegang der Interdisziplinarität gewidmet haben. Ich habe den Preis dieses Jahr für meine „wegweisenden interdisziplinären Arbeiten im Bereich der Biokybernetik und Neurobiologie“ verliehen bekommen.

*Sie forschen im Bereich der Neurowissenschaften. Was fasziniert Sie an Ihrer Arbeit?*

Das Nervensystem ist ein Multiscale-System mit enormer Komplexität. Das ist mathematisch sehr interessant. Zudem gibt es insgesamt 600 neuropsychiatrische Erkrankungen und keine von ihnen ist aktuell heilbar. Das ist für Forscher ein starker Anreiz. Aber es gibt auch einen philosophischen Reiz: Wie denken wir? Welche biologischen Mechanismen stecken hinter unserem Bewusstsein? Und wie nehmen wir die Welt wahr? Diese Fragen motivieren mich auch, in diesem Bereich zu forschen.

*Neben Medizin haben Sie auch Physik und Mathematik studiert.*

Ich würde es etwas anders formulieren. Ich habe nämlich neben Mathematik und Physik auch Medizin studiert. Tatsächlich habe ich mich zunächst mit reiner Mathematik und theoretischer Physik beschäftigt bevor ich mich überhaupt für die Neurowissenschaften interessiert habe.

*In welcher Weise profitieren Sie heute von Ihrer Ausbildung?*

Die Mathematik definiert meine Denkweise und die Art, wie ich verschiedene Fragestellungen betrachte. Insbesondere erlaubt sie es mir, dynamische Prozesse zu abstrahieren und zu verallgemeinern - und so die fundamentalen Probleme zu erkennen. Die Physik wiederum ist die Sprache der Natur. Sie erlaubt es mir, Zusammenhänge zu erkennen. Das ist die Voraussetzung, wenn man Naturprozesse systematisch untersuchen möchte. Und meine Erfahrungen aus der Medizin bzw. den experimentellen Neurowissenschaften sind notwendig, um ein realistisches Gefühl für die Fragestellungen zu haben.

*Die Systemmedizin lebt von dieser Interdisziplinarität. Theoretiker und Praktiker arbeiten Hand in Hand. Dadurch entstehen aber auch Probleme.*

Das auffälligste Problem ist sprachlicher Natur. Die unterschiedlichen Disziplinen sprechen verschiedene Sprachen. Damit meine ich nicht nur die wissenschaftliche Terminologie, sondern vielmehr die Denkweise. Diese sprachliche Diskrepanz kann zu großen Missverständnissen führen. So haben sowohl Theoretiker und als auch Experimentatoren beispielsweise häufig ein falsches Bild von den Möglichkeiten des Anderen.

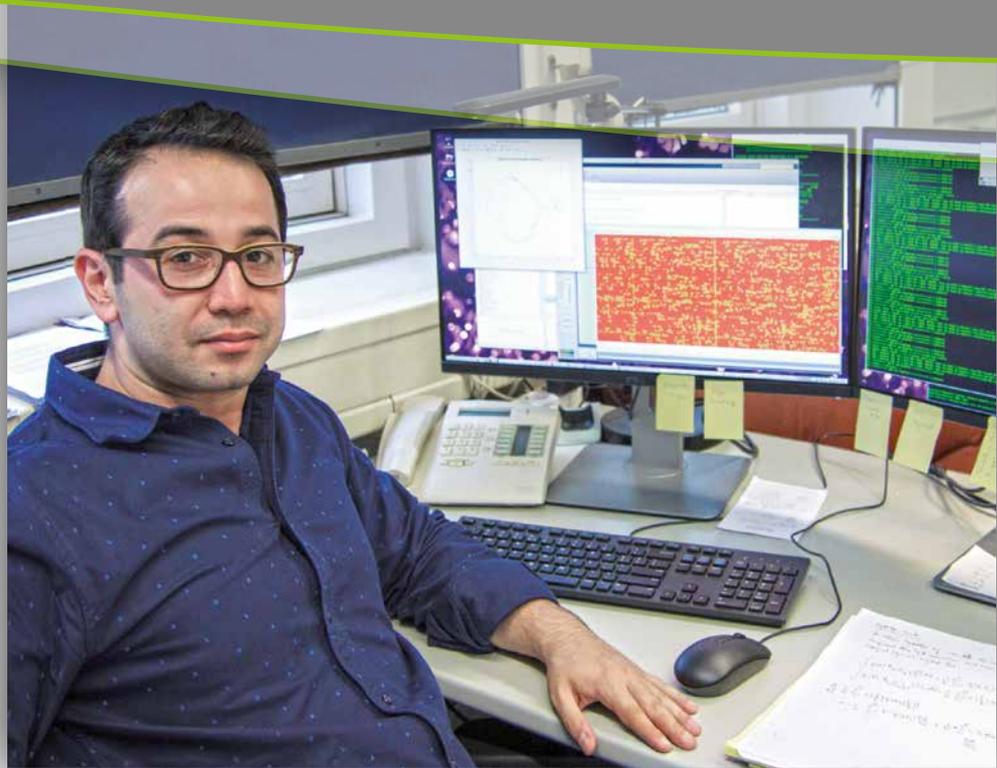


Abbildung 1: Hamid R. Noori im MPI Biologische Kybernetik (Quelle: Vahid Bokharaie / Hamid R. Noori).

*Haben Sie ein Beispiel aus der Praxis für uns?*

Theoretiker arbeiten mit mathematischen Modellen, die im Rechner durch Simulationen zum Leben erweckt werden. Je nach Modell und Simulationsverfahren besteht dabei die Möglichkeit, sehr viele Varianten in kurzer Zeit auszutesten und das System nach Wunsch zu manipulieren. Es entsteht der Anschein, dass für diese Manipulation keine Grenzen existieren. So kann man z. B. zeitgleich die Wirkung von einer Vielzahl von Medikamenten in unterschiedlichsten Dosen auf ein theoretisches neuronales Netzwerk simulieren. Solche Cocktails wären für jedes Lebewesen schädlich oder sogar tödlich, der Computer stirbt aber nicht daran. Dadurch kann bei den Experimentatoren der Eindruck entstehen, in der Modellierung sei alles möglich. Das ist definitiv nicht korrekt.

Andererseits fehlt seitens der Theoretiker häufig das Verständnis für die eigentliche Fragestellung. Sie sehen, was Sie sehen möchten. So „erkennen“ Theoretiker häufig Analogien zu anderen Prozessen, die auf die eine oder andere Art, der zu beantwortende Frage ähnlich erscheinen. Hier ist detailliertes Wissen notwendig, um die Unterschiede zu erkennen.

*Setzen diese Missverständnisse dem Forschungsfeld Grenzen?*

Ich denke nicht, dass diese Missverständnisse uns Grenzen setzen. Ich betrachte sie als Herausforderungen.

*Und wie gehen Sie diese Herausforderungen in Ihrer Arbeitsgruppe an?*

Meine Arbeitsgruppe ist im wahrsten Sinne des Wortes interdisziplinär. Neurobiologen, Physiologen und Verhaltensforscher arbeiten gemeinsam mit Physikern, Mathematikern und Ingenieuren an einer gemeinsamen Fragestellung. Durch Diskussionen schaffen wir es, eine gemeinsame Sprache zu etablieren. Das reicht aber nicht aus. Meine Mitarbeiter lernen im Laufe der Zeit die Methoden und Grenzen der anderen Disziplinen kennen. Bei mir lernt jeder Modellierer wie man korrekt mit Versuchstieren umgeht und wie man Experimente entwerfen und durchführen kann. Die Biologen lernen wiederum moderne Datenanalyse- und Modellierungsmethoden - sowie ihre Möglichkeiten - kennen. So kommen wir nicht nur terminologisch auf den gleichen Nenner, sondern auch in unserer Denkweise.

*Sie haben ein mathematisches Modell entwickelt, um psychische Erkrankungen besser zu klassifizieren.*

An meinem Modell arbeite ich mittlerweile seit 14 Jahren. Es ist in der Lage die systemische Wirkung von neuropsychiatrischen Medikamenten auf das Rattenhirn vorherzusagen. Die Ratte ist ein sehr häufig verwendetes Tiermodell; sie dient oft in vorklinischer Forschung dazu, die Effektivität der Medikamente zu testen. Das Modell sagt mit sehr hoher Genauigkeit voraus, welche Botenstoffe im Gehirn in Folge der Medikamentenapplikation beeinflusst werden. Kombiniert mit unseren Datenbanken, können wir damit die Medikamente besser klassifizieren.

Inwiefern ist das notwendig?

Ebenso wie psychiatrische Erkrankungen werden auch die psychiatrischen Medikamente bislang eher über klinische Beobachtungen und Patientenberichte klassifiziert, d. h. dass von Klassen wie Antidepressiva, Antipsychotika etc. gesprochen wird. Wenn man sich das diverse, sehr heterogene klinische Bild vor Augen führt, erkennt man, dass die existierenden Klassifikationen problematisch sind. Eine Erkrankung wird als eine Summe von Symptomen beschrieben. Die Medikamente beeinflussen abweichend ein oder mehrere Symptome. Das Problem ist aber, dass die Symptome nicht krankheitsspezifisch sind, d. h. sie können Komponenten von unterschiedlichen Erkrankungen darstellen. Ein Medikament beeinflusst demnach nicht nur depressive Symptome, sondern auch die von Angstzuständen. Aus dieser Sicht ist es besser, messbare biologische Dimensionen zu identifizieren, um die Erkrankungen bzw. die Wirkung von Medikamenten besser zu beschreiben. Das versuchen wir zu verwirklichen. Aber unsere Methoden gehen weit über das oben erwähnte Modell hinaus. Vielmehr kombinieren wir neurochemische und elektrophysiologische Messungen mit funktioneller Bildgebung und mathematischen Modellierungen, um diese Frage adressieren zu können. Diese einzigartige Kombination von mathematischer Modellierung und Tierexperiment erlaubt es uns, die Vorhersagen direkt zu validieren und sogar neue Fragen zu generieren.

Sie leiten eine e:Med Nachwuchsforschungsgruppe. Welche Vorteile bietet Ihnen das?

Der größte Vorteil ist die Unabhängigkeit. Wir kooperieren auf internationaler Ebene mit vielen hochwertigen Einrichtungen, um unsere Forschungsziele zu erreichen. Unabhängigkeit in der Forschung bedeutet demnach nicht, dass wir uns abschnitten. Es ist vielmehr die Möglichkeit, eigene Ideen zu verfolgen, Risiken auf sich zu nehmen und zu lernen, wie man trotz Schwierigkeiten erfolgreich wissenschaftliche Fragen angehen kann.

Das Gespräch führten Dr. Bettina Koblenz und Dr. Marco Leuer.

---

### Kontakt:

**PD Dr. Dr. Hamid Noori**

Forschungsgruppenleiter

Neuronale Konvergenz

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

Tübingen

hamid.noori@tuebingen.mpg.de

[www.kyb.tuebingen.mpg.de/de/forschung/fg/noori.html](http://www.kyb.tuebingen.mpg.de/de/forschung/fg/noori.html)

## Methoden für die Entwicklung psychiatrischer Medikamente

Psychiatrische Erkrankungen sind auch heute noch schwer zu behandeln. Eine medikamentöse Therapie führt bei vielen Patienten nicht zu dem gewünschten Erfolg. Das ist auch darauf zurückzuführen, dass die neurochemische Wirkung der Medikamente häufig nicht bekannt ist. Die Entwicklung der Wirkstoffe beruht auf der Klassifizierung psychischer Erkrankungen, die sich lediglich auf klinische Beobachtungen und eine veränderte Symptomatik stützt. Das Wissen über die Neurochemie ist aber entscheidend, um effektive Medikamente entwickeln zu können.

Die moderne Psychiatrie sucht daher nach neuen Wegen, Psychopathologien sowohl auf Grundlage von beobachtbarem Verhalten als auch anhand neurobiologischer Messgrößen zu klassifizieren. Das US-amerikanische *National Institute of Mental Health* hat dafür die „*Research Domain Criteria*“-Initiative ins Leben gerufen. Sie zielt darauf ab,

die Fortschritte der Grundlagenforschung aus den Bereichen der Neurobiologie und der Verhaltensforschung zu nutzen, um psychische Störungen genauer zu klassifizieren. Dies zeigt einen Paradigmenwechsel auf, der auch im europäischen Forschungsraum angekommen ist. Die „*Roadmap for Mental Health Research in Europe*“ (ROAMER), ein Projekt der Europäischen Kommission, wird die Forschung zur psychischen Gesundheit in den kommenden Jahren neu ausrichten.

**Das Ziel unserer Forschungsgruppe ist es, einen wesentlichen Beitrag zu diesen neuen Entwicklungen zu leisten. Dabei verfolgen wir zwei Strategien:**

- 1) Wir kombinieren theoretische und experimentelle Ansätzen, um funktionelle, neurochemische und physiologische „Fingerprints“ von Medikamenten zu erstellen. Mathematische Modellierung und Simulationen stellen

## Mathematische Modellierung und Simulation

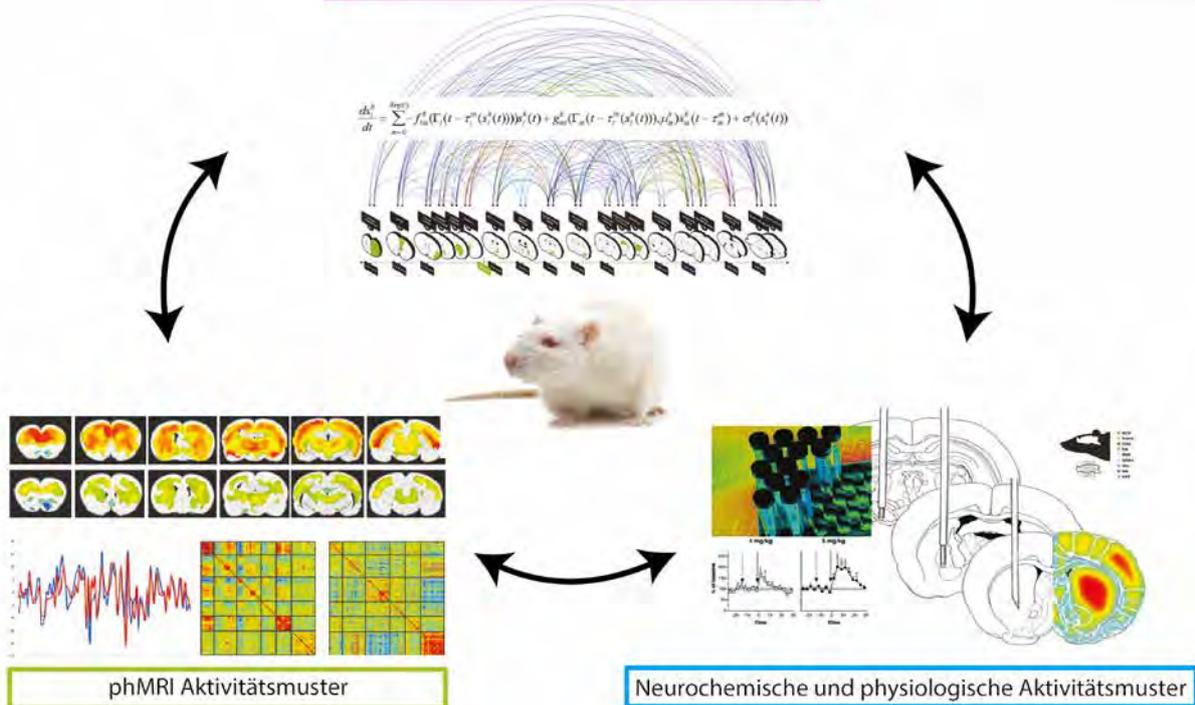


Abbildung 2: Schematische Darstellung der multidimensionalen neurochemischen, funktionellen und physiologischen Messungen in der Ratte, die mit Hilfe von mathematischer Modellierung und Simulation in eine Einheit konvergieren (Quelle: Hamid R. Noori).

die kausalen Zusammenhänge zwischen neurochemischen und funktionellen Reaktionen im Rattengehirn unter Medikamenteneinfluss dar. Die Grundlage für diese Untersuchungen bilden bereits vorhandene Datenbanken ([www.syphad.com](http://www.syphad.com), [www.chemnetdb.org](http://www.chemnetdb.org)).

**Darüber hinaus entwickeln wir eine Methode, die folgende drei Parameter zeitgleich kombiniert:**

- a) Messdaten über Veränderungen in der Transmitterkonzentration
- b) Aufnahmen der neuronalen Aktivität
- c) funktionale MRI-Daten

Dieser Ansatz wird nicht nur zu einem besseren Verständnis der neurobiologischen Grundlagen psychiatrischer Störungen führen, er soll vielmehr auch neue in-Silico Anwendungen für die Arzneimittelentwicklung möglich machen.

- 2) Wir kombinieren zudem Daten zur neuronalen Aktivität mit klinischen Beobachtungen, um messbare Parameter für Gehirnerkrankungen zu identifizieren. Hierzu haben wir ein hochempfindliches Monitoring-System entwickelt, das eine hochauflösende Aufzeichnung von Bewegungsaktivität, Trinken, Essen, Pflege, Spielen, Körpertemperatur und zukünftig auch metabolische Komponenten in einem stressfreien sozialen Umfeld erlaubt. Simultan erfassen drahtlose Elektroden zur gleichen Zeit die neuronale Aktivität.

Mithilfe dieses Ansatzes können wir zukünftig ggf. Vorzeichen für den weiteren Verlauf verschiedener Erkrankungen geben und Frühwarnsignale für beispielsweise Fettleibigkeit, Medikamentenabhängigkeit und neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen identifizieren.

# systemmedizin des vorhofflimmerns

Von der Studie ins Labor,  
vom Labor in die Klinik

von Julia Krause und Tanja Zeller für das symAtrial-Konsortium

Das Konsortium „symAtrial – Systems Medicine of Atrial Fibrillation“ erforscht Vorhofflimmern mit den Methoden der Systemmedizin. Zu diesem Zweck vereint das interdisziplinäre Projekt Kardiologie, Epidemiologie, Molekularbiologie, Bioinformatik und Statistik. Ziel ist es, ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen des Vorhofflimmerns zu gewinnen und neue Ansatzpunkte für Risikovorhersage und Therapie zu identifizieren.

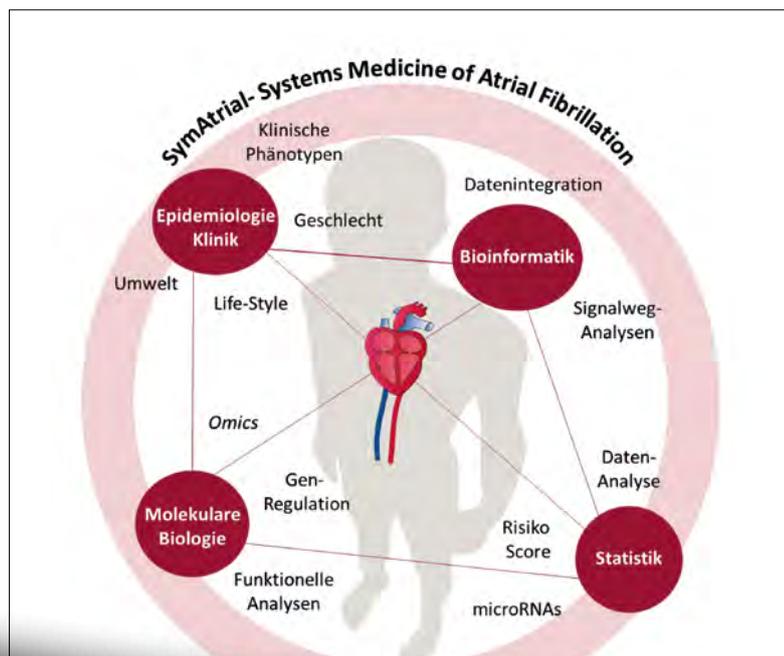
## Das Vorhofflimmern

Vorhofflimmern betrifft geschätzte 2,2% der Gesamtbevölkerung und ist damit die häufigste Herzrhythmusstörung. Zwar ist die Erkrankung selbst nicht direkt lebensbedrohlich, es besteht jedoch für den Patienten durch die gestörte Erregungsleitung ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen. Aufgrund der sich ändernden Altersstruktur in der Bevölkerung und der Zunahme an kardiovas-

kulären Risikofaktoren wird eine Verdopplung des Auftretens von Vorhofflimmern in den nächsten Jahren erwartet.

Vorhofflimmern kann vom Patienten unbemerkt bleiben, kann sich aber auch durch ein breites Spektrum an Symptomen wie Herzklopfen, Kurzatmigkeit oder Brustschmerzen äußern. Je nach Zeitpunkt und Dauer des Auftretens unterteilt man Vorhofflimmern in drei verschiedene Gruppen: paroxysmales Vorhofflimmern (= anfallsartig), persistentes Vorhofflimmern (= länger als 7 Tage bestehend) und permanentes Vorhofflimmern (dauerhaft bestehend). Pathophysiologisch stellt Vorhofflimmern ebenfalls eine heterogene Erkrankung dar. In den meisten Fällen weisen die Betroffenen einen oder mehrere prädisponierende Faktoren, wie Bluthochdruck, Diabetes oder fortgeschrittenes Alter, auf. Zusammengenommen zeigen sich somit die Komplexität der Erkrankung und die Schwierigkeit einer frühzeitigen Diagnose.

Abbildung 1: Das symAtrial Netzwerk



Das symAtrial Netzwerk setzt sich aus mehreren Gruppen zusammen, welche interdisziplinär in den Bereichen Statistik, Bioinformatik, Epidemiologie, Kardiologie und molekulare Biologie zusammenarbeiten (Quelle: Tanja Zeller, Julia Krause, Renate Schnabel; Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)).



**Hamburger Arbeitsgruppe** des molekularbiologischen Labors und der klinischen Kohortenstudien (Quelle: Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)).

Die molekularen Mechanismen des Vorhofflimmerns sind bisher noch unvollständig verstanden. Sie umfassen auf zellulärer Ebene zahlreiche Signalwege, die im Zusammenhang mit Ionenkanalmodulation, Entzündung und Fibrose stehen. Neben den klassischen, kardiovaskulären Risikofaktoren trägt ein genetischer Hintergrund ebenfalls zur Entstehung des Vorhofflimmerns bei. So wurden Mutationen in Genen identifiziert, die für Ionenkanäle, Transkriptionsfaktoren (*PITX2*, *ZFH3*), Strukturproteine (*Cx40*) oder Proteine kodieren, die in entzündliche Prozesse involviert sind (*eNOS*) (Christophersen *et al.*, 2017). Für den Großteil dieser Mutationen ist jedoch unklar, wie stark sie zum Vorhofflimmern beitragen. Weiterhin trägt die genetische Information nur marginal zur Risikoabschätzung von Patienten bei.

Ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen ist daher von zentraler Bedeutung und kann wichtige Konsequenzen für die Früherkennung und individuelle Therapie haben. Zu diesem Zweck soll das vorhandene klinische und epidemiologische Verständnis fachübergreifend mit molekularen Datensätzen und experimentellen Erkenntnissen unter Zuhilfenahme von bioinformatischen Methoden verbunden werden.

### **symAtrial – Systemmedizin des Vorhofflimmerns**

Seit 2015 wird das symAtrial-Projekt (Systems Medicine of Atrial Fibrillation) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des e:Med-Programms gefördert. Innerhalb von symAtrial haben sich mehrere Gruppen zu einem interdisziplinären Konsortium zusammengeschlossen (Abbildung 1).

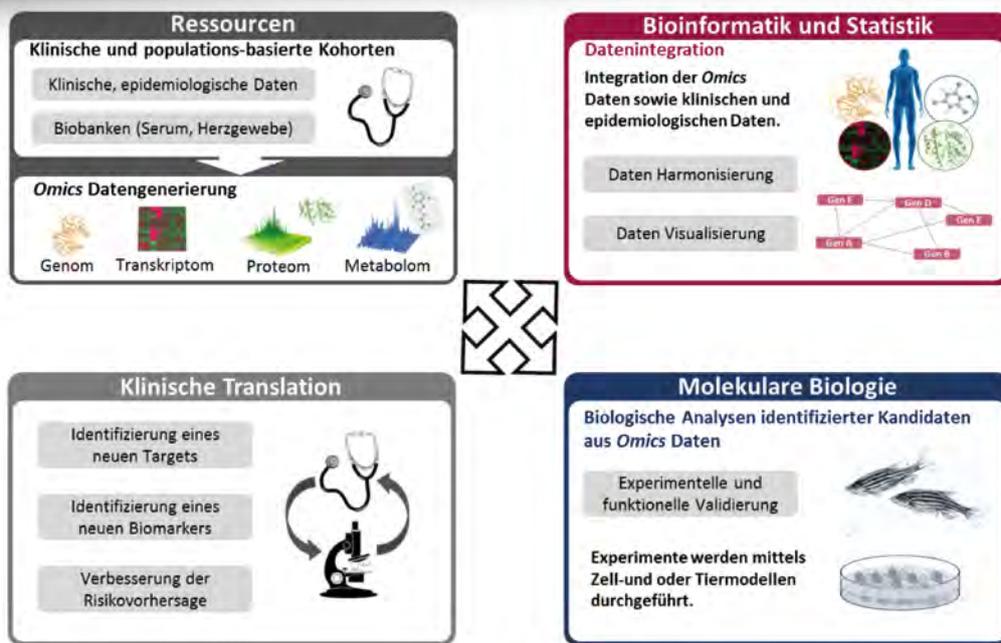
In dem Verbund werden wissenschaftliche Daten großer epidemiologischer Kohortenstudien und molekulare *Omics*-Daten (*Genomics*, *Transkriptomics*, *Proteomics* und *Metabolomics*) mit klinischen Daten zusammengeführt. Um diese enormen Datenmengen handhaben und analysieren zu können, wurden eine zentrale IT-Infrastruktur sowie ein Managementsystem für die Datenspeicherung und den Datenaustausch aufgebaut. Unter Nutzung von bioinformatischen und mathematischen Modellen werden die Daten miteinander in Verbindung gebracht.

symAtrial interagiert inhaltlich und methodisch mit weiteren Gruppen des e:Med-Programms, dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK) sowie dem EU-weiten BiomarCaRE-Konsortium. Die beteiligten Wissenschaftler erhoffen sich, am Ende durch ihre Ergebnisse, die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns besser zu verstehen und die individuelle Risikoverschätzung für das Vorhofflimmern zu verbessern.

### **symAtrial – ein interdisziplinärer und translationaler Weg in der Systemmedizin**

Eine herausragende Grundlage für die systemmedizinische Forschung im symAtrial-Projekt bilden große populationsbasierte und fallbasierte Kohorten, in welchen detaillierte epidemiologisch-klinische Daten und Biobanken zur Verfügung stehen (Zeller *et al.*, 2014). Seit vielen Jahren wird in Hamburg eine Vielzahl an einheitlichen klinischen Parametern, wie Angaben zu kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Gewicht, Bauchumfang, Blutfettwerte, Blutdruck und Raucherstatus) und zum Vorhofflimmern selbst, erhoben. Zusätzlich werden auch Seren, Zellen und Gewebe der entsprechenden Patienten gesammelt. Mehrere Tausend solcher Bioproben, die mit den klinischen Daten verknüpft sind, werden bereits für das symAtrial-Projekt genutzt. Zusätzlich stehen auf internationaler Ebene bevölkerungsbasierte epidemiologische Daten für symAtrial zur Verfügung. Im Rahmen der EU-weiten BiomarCaRE Kohorten-Studien wird bei einer Vielzahl von Probanden über Jahre hinweg das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, unter anderem von Vorhofflimmern, beobachtet. Für die mathematischen Analysen werden die Datensätze zwischen den einzelnen Kohorten-Studien harmonisiert. Über 8.000 neu aufgetretene Vorhofflimmer-Ereignisse sind bereits erfasst und werden mit den vorhandenen Bioproben gemeinsam analysiert.

Die vorliegenden Bioproben der Kohorten-Studien wurden bisher genutzt, um umfangreiche molekulare Daten zu erheben. Von großer Bedeutung sind vor allem die sogenannten *Omics*-Daten, welche mit modernen Hochdurchsatz-Technologien generiert wurden.



**Abbildung 2: Translationale Ansätze beim Vorhofflimmern.** Im symAtrial-Konsortium werden durch die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Naturwissenschaftlern und Bioinformatikern die Datenintegration und die Analysen der Signalwege ermöglicht. Ziel ist es, mit generierten humanen Omics-Daten ein besseres Verständnis über die zellulären Interaktionen zwischen DNA, RNA, Proteinen und Metaboliten in Vorhofflimmern zu erhalten und die gewonnenen Erkenntnisse für die klinische Anwendung nutzbar zu machen (Quelle: Tanja Zeller, Julia Krause, Renate Schnabel; Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)).

Zur Identifikation neuer Biomarker und molekularer Signalwege werden bioinformatische und mathematische Methoden verwendet (Ojeda *et al.*, 2016). Die generierten Omics-Daten werden beispielsweise mit Hilfe von differentiellen Analysen mit den epidemiologischen Daten verknüpft. Zur weiteren Identifizierung pathophysiologischer Signalwege werden *Gene Set Enrichment Analyses* (GSEA) durchgeführt. Bei dieser Methode können Gruppen von Genen oder Proteinen identifiziert werden, die bestimmte regulierte biologische Prozesse repräsentieren (Schafer *et al.*, 2015).

Die so identifizierten Biomarker-Kandidaten und Signalwege werden im molekularbiologischen Labor auf ihre Funktion und ihre Rolle für das Vorhofflimmern untersucht. Hierbei kommen eine Vielzahl an experimentellen Methoden (z. B. Polymerase-Kettenreaktion, enzymatische Reaktionen und Färbungen) und Modellen (Zellkulturen, Gewebemodelle) zur Anwendung. Um den Nutzen der identifizierten Biomarker und der experimentellen Ergebnisse für eine mögliche klinische Anwendung zu überprüfen, werden in einem nächsten Schritt neue mathematische Algorithmen angewendet, um bereits etablierte Modelle zur Risikostratifikation (Schnabel *et al.*, 2009) für das Vorhofflimmern zu verfeinern und zu verbessern (Abbildung 2).

### Erste Erkenntnisse des symAtrial-Konsortiums

Durch Analysen der Omics-Daten konnten mehrere neue, im Blut zirkulierende Metabolite identifiziert werden, die mit Vorhofflimmern im Zusammenhang stehen. Zur experimentellen Validierung und funktionellen Analyse dieser Metabolite wird die Methode des *Tissue Engineerings* genutzt. Im Rahmen des *Tissue*

*Engineerings* werden dreidimensionale Herzmuskelkonstrukte hergestellt. Es fehlte bisher jedoch an Konstrukten, an denen die Physiologie der Vorhöfe untersucht werden kann. In diesem Zusammenhang konnte die *Tissue Engineering*-Expertise des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie am UKE Hamburg genutzt und ein neues Vorhof-Modell etabliert werden, welches solche Untersuchungen im Zusammenhang mit Vorhofflimmern ermöglicht.

In weiteren Analysen wurden sogenannte non-coding RNAs (ncRNA) identifiziert, die mit Vorhofflimmern assoziiert sind. ncRNAs beschreiben RNA-Abschnitte, die nicht für Proteine kodieren. Dennoch tragen diese ncRNAs Informationen: Sie kontrollieren die Genexpression auf verschiedenen Ebenen, unter anderem auf der Ebene der Chromatinarchitektur, des epigenetischen Gedächtnisses, der Transkription, des RNA-Spleißens und der Translation. Im Zusammenhang mit Vorhofflimmern konnte eine neue ncRNA identifiziert werden, über deren Funktion und Regulation bisher nichts bekannt ist. Mittels Klonierungsexperimenten wird daher eine erste Charakterisierung dieser ncRNA angestrebt.

Ebenfalls befasst sich das symAtrial-Konsortium auf epidemiologischer Ebene mit möglichen Geschlechtsunterschieden bei der Entstehung und im Verlauf des Vorhofflimmerns, welches weniger häufig bei Frauen als bei Männern auftritt. Ziel ist es daher, geschlechtsspezifische Präventionsstrategien zu entwickeln.

### Wo soll es hingehen?

Übergeordnetes Ziel ist es, die Erkenntnisse aus den molekularen, bioinformatischen und epidemiologischen Analysen für eine Verbesserung bestehender klinischer Risikoprädiktionsmodelle und Therapiestrategien zu nutzen.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen im weiteren Verlauf auch auf andere kardiovaskuläre Erkrankungen übertragen werden, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz und Herzinfarkt. Hierzu existieren Kooperationen mit anderen e:Med-geförderten Projekten, mit denen ein wissenschaftlicher und Daten-Austausch stattfindet.

---

### Steckbrief Forschungsprojekt:

Das symAtrial-Konsortium wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des e:Med-Programmes gefördert. Innerhalb des symAtrial-Konsortiums arbeiten interdisziplinär ausgerichtete Arbeitsgruppen des Helmholtz-Instituts in München (Bioinformatik), dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik in Lübeck (Mathematik und Statistik) sowie dem Universitären Herzzentrum in Hamburg (Kardiologie, Epidemiologie und Molekular Biologie) zusammen.

#### symAtrial umfasst 5 Teilprojekte:

- TP1** Infrastruktur für Daten-Management und Datenaustausch
- TP2** Omics-Analysen und Analyse longitudinaler Genexpressionsdaten
- TP3** Regulatorische Netzwerke und Systembiologie
- TP4** Molekulare Charakterisierung von Kandidatengen und pathways für das Vorhofflimmern sowie Translation
- TP5** Genomische Epidemiologie von Vorhofflimmern

#### Weitere Informationen:

[www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/allgemeine-und-interventionelle-kardiologie/forschung/schwerpunkte/forschung\\_ag\\_zeller.html](http://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/allgemeine-und-interventionelle-kardiologie/forschung/schwerpunkte/forschung_ag_zeller.html)

<http://www.sys-med.de/de/nachwuchsforschung/juniorverbuende/symatrial/>

<https://www.helmholtz-muenchen.de/icb/institute/staff/staff/ma/4158/Dr.-Heinig/index.html>

<http://imbs-luebeck.de/imbs/de/node/8>

---

### Referenzen:

- Christophersen, I.E., Rienstra, M., Roselli, C., Yin, X., Geelhoed, B., Barnard, J., Lin, H.H.J., Arking, D.E., Smith, A. V., Albert, C.M., *et al.* (2017). Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nature Publishing Group* 49, 946–952.
- Ojeda, F.M., Müller, C., Börnigen, D., Trégouët, D.A., Schillert, A., Heinig, M., Zeller, T., and Schnabel, R.B. (2016). Comparison of Cox Model Methods in A Low-dimensional Setting with Few Events. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics* 14, 235–243.

- Schafer, S., Adami, E., Heinig, M., Rodrigues, K.E.C., Kreuchwig, F., Silhavy, J., van Heesch, S., Simate, D., Rajewsky, N., Cuppen, E., *et al.* (2015). Translational regulation shapes the molecular landscape of complex disease phenotypes. *Nature Communications* 6, 7200.
- Schnabel, R.B., Sullivan, L.M., Levy, D., Pencina, M.J., Massaro, J.M., D'Agostino, R.B., Newton-Cheh, C., Yamamoto, J.F., Magnani, J.W., Tadros, T.M., *et al.* (2009). Development of a risk score for atrial fibrillation in the community; The Framingham Heart Study. *Lancet* 373, 739–745.
- Zeller, T., Hughes, M., Tuovinen, T., Schillert, A., Conrads-Frank, A., Ruijter, H. den, Schnabel, R.B., Kee, F., Salomaa, V., Siebert, U., *et al.* (2014). BiomarCaRE: rationale and design of the European BiomarCaRE project including 300,000 participants from 13 European countries. *European Journal of Epidemiology* 29, 777–790.

---

### Kontakt:

#### Prof. Dr. Tanja Zeller

Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie  
Molekulare Kardiologie, Genomik und System Biologie  
t.zeller@uke.de

#### Julia Krause, MSc

Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie  
Molekulare Kardiologie, Genomik und System Biologie  
j.krause@uke.de

#### Prof. Dr. Renate Schnabel

Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie  
Molekulare Kardiologie, Genomik und System Biologie  
r.schnabel@uke.de

#### Dr. Matthias Heinig

Helmholtz Zentrum München  
Deutsches Forschungszentrum für  
Gesundheit und Umwelt (GmbH)  
Institute of Computational Biology  
matthias.heinig@helmholtz-muenchen.de

#### Dr. Markus Scheinhardt

Universität zu Lübeck  
Institut für medizinische Biometrie und Statistik  
scheinhardt@imbs.uni-luebeck.de

# CAPSyS – systemmedizin in der pneumonieforschung

## Verlaufsvorhersage und neue Therapiekonzepte für die ambulant erworbene Pneumonie

von Peter Ahnert, Martin Witzernath, Bernd Schreck, Markus Scholz, Norbert Suttrop und Markus Löffler

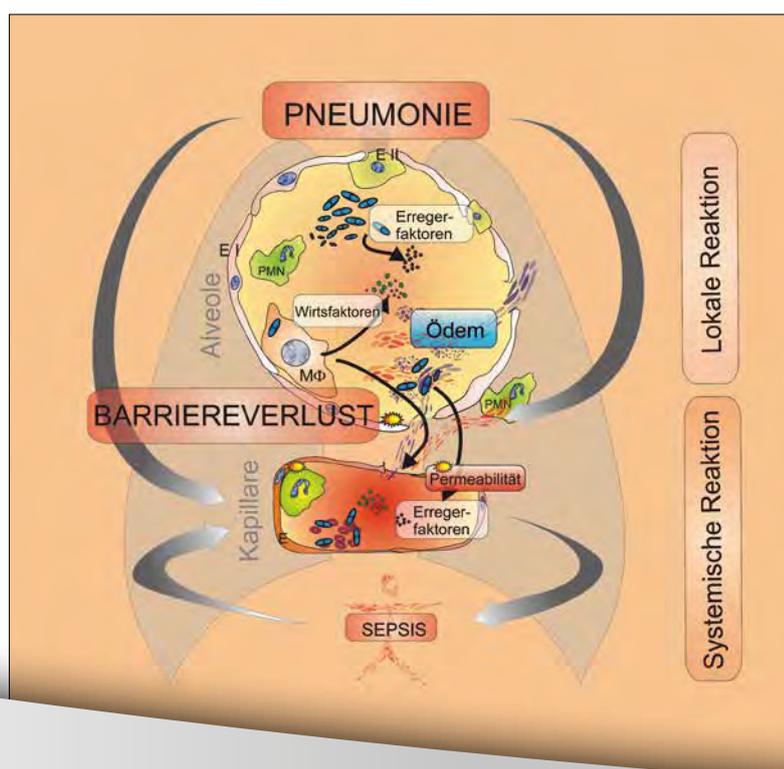
Die Lungenentzündung (Pneumonie) entsteht durch eine Infektion der Lunge und ist in jedem Lebensalter möglich. Über eine Viertelmillion Patienten werden jährlich im Krankenhaus aufgenommen. Wenn die Barriere zwischen Blutgefäßen und Lungenbläschen versagt und eine körperweite Reaktion, die Sepsis, zu Organschädigungen führt, müssen sie intensivmedizinisch betreut werden. Die Sterblichkeit liegt trotz Antibiotika seit Jahren unverändert bei ca. 13 %. Das Konsortium CAPSyS untersucht das klinische und molekulare Geschehen bei Pneumonie mit Mitteln der Systemmedizin, um kritische Fälle besser vorhersagen und Grundlagen für effektivere Therapien legen zu können.

### Die medizinische Herausforderung

Die ambulant erworbene Pneumonie (Community Acquired Pneumonia, CAP) ist eine häufige Erkrankung, die im Jahr 2015 zu 290.740 Krankenhausaufnahmen in Deutschland führte – mehr als z. B. für Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Durch die demographische Entwicklung steigt die Tendenz weiter. Obwohl CAP vor allem für Kinder und ältere Menschen eine besondere Gefahr darstellt, kann sie Menschen in jedem Lebensalter treffen. Dabei scheint die Empfänglichkeit individuell verschieden zu sein: Manche Menschen erkranken trotz zu vermutender Erregerexposition nicht an einer CAP, andere hingegen wiederholt.

CAP ist die weltweit häufigste Infektionskrankheit mit hoher Letalität. Für Patienten, bei denen eine ambulante Therapie aus-

Abbildung 1: Lokale und systemische Host-Reaktion bei Pneumonie



Wenn der Körper eine Infektion der Lunge nicht eindämmen und lokal begrenzen kann, führt der Barriereverlust einerseits zum Lungenödem und andererseits zu einer systemischen Ausweitung lokaler Reaktionen und damit zur Sepsis. Bei einer solchen Barriestörung werden Mechanismen, die für die lokale Immunabwehr wichtig sind, übermäßig und systemweit aktiviert. Dies kann im schlimmsten Fall zu irreversiblen Schäden an anderen Organen führen und somit zu lebensbedrohlichen Zuständen: Wenn Pathogene detektiert werden, reagieren zunächst alveoläre Makrophagen (MΦ), Epithelzellen (E) und Endothelzellen (E). Später werden weitere Komponenten des Immunsystems aktiviert. Normalerweise sind diese Prozesse fein aufeinander abgestimmt, um eine lokale Infektion zu überwinden. Wenn die Infektion oder die Abwehrreaktion jedoch systemisch wird, kann das Zusammenwirken dieser Prozesse zu einer Verschlechterung des Zustandes bis hin zum Organversagen führen.

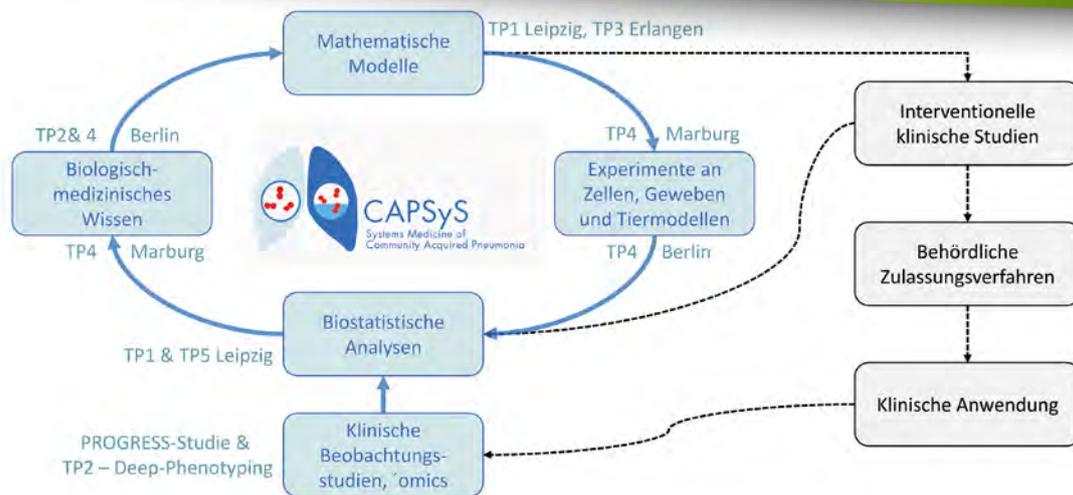


Abbildung 2: Zyklus der Systemmedizin für die Pneumonieforschung. Links, blaue Tönung, mit Bezug zu den Teilprojekten des CAPSyS Konsortiums. Rechts der weitere Weg in Richtung klinische Anwendung (graue Tönung, gestrichelte Pfeile) (Grafik: Peter Ahnert, Universität Leipzig).

reichend erscheint, liegt diese bei etwa 1%. Von den Patienten, bei denen eine Behandlung im Krankenhaus notwendig wird, sterben etwa 13%, bei sehr schwerem Verlauf – mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung – etwa 34%.

### Individuelle Unterschiede im Krankheitsverlauf

Unterschiede im Verlauf der CAP bei verschiedenen Patienten sind nicht allein auf den konkreten Erreger, die Therapie oder den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten zurückzuführen. Auch individuelle Besonderheiten in der Immunreaktion spielen eine wichtige Rolle – kann die Infektion überhaupt Fuß fassen? Und falls ja: Ist die körpereigene Verteidigung stark genug, um die Infektion auf einen Bereich der Lunge zu begrenzen ohne diese weiter zu schädigen? Oder schießt sie gar über das Ziel hinaus und richtet zusätzlichen Schaden an? Der Verlauf der CAP lässt sich aufgrund dieser Faktoren nur schwer vorhersagen: Die unkomplizierte CAP, welche nur begrenzte Lungenregionen betrifft, kann sich bei einigen Patienten zu einer schweren CAP mit Atemnot und bevorstehender Barriereerstörung, bei anderen sogar zu einer schweren CAP mit Sepsis, entwickeln. Dies kann zum Versagen der Lunge (Lungenödem) aber auch zum Versagen entfernt liegender Organe führen (Abbildung 1), wodurch ein lebensbedrohlicher Zustand entsteht. Das Zusammenspiel der zugrundeliegenden biologischen Prozesse und die Voraussetzungen, unter denen eine lokale Infektion und deren Abwehr zu einem systemischen Problem mit Multiorganversagen führen können, sind in ihrer Gesamtheit noch nicht vollständig verstanden und deshalb ein wesentliches Ziel der Forschungen in CAPSyS.

### Klinische Zielstellung

Aktuell kann die Gefahr einer Barriereerstörung in der Lunge noch nicht frühzeitig erkannt werden. Abgesehen von Antibiotika stehen zurzeit keine spezifischen Therapieoptionen zur Verfügung. Neue Methoden für eine zuverlässige frühzeitige Prognoseabschätzung und nicht-antibiotische, die Immunreaktion modulier-

ende Behandlungsstrategien werden dringend benötigt. Hierzu sind umfangreiche Bemühungen notwendig, um die Vorhersage des Krankheitsverlaufs und die Behandlung der schweren Verläufe der CAP zu verbessern. Dafür müssen klinische und molekulare Parameter für die Risikostratifizierung, die Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung, sowie prognostische Marker und Scores gefunden werden. In CAPSyS haben wir uns das Ziel gesetzt, einfache aber innovative Bluttests zu entwickeln, die beginnende oder bereits bestehende Barrierestörungen sicher und frühzeitig erkennen können. Wir erwarten außerdem, dass die systemorientierte Herangehensweise in CAPSyS zur Identifizierung von bisher unbekanntem diagnostischen Markern und therapeutischen Ansatzpunkten führen wird.

### Systemmedizin in der Pneumonieforschung

Der Einsatz der Systemmedizin in der Pneumonieforschung verspricht ein deutlich umfassenderes Verständnis der Dynamik des Geschehens bei Pneumonie, insbesondere bezüglich der Faktoren, welche zum Barriereversagen in der Lunge beitragen. Es werden Modelle entwickelt, die eine Vorhersage der Relevanz neuer diagnostischer und prognostischer Tests ermöglichen sowie eine Abschätzung der Wirksamkeit neuer gezielter therapeutischer Strategien erlauben. Damit soll es möglich werden, neue prospektive Interventionsstudien für diagnostisch-therapeutische Ansätze zu entwickeln. Wir sehen dies als wichtigen Beitrag zur Entwicklung innovativer therapeutischer Targets und Strategien und deren Translation in die klinische Praxis (Abbildung 2).

### Das Forschungsprogramm

Das CAPSyS Forschungsprogramm kombiniert Daten aus klinischen Studien am Menschen mit funktionellen Experimenten an

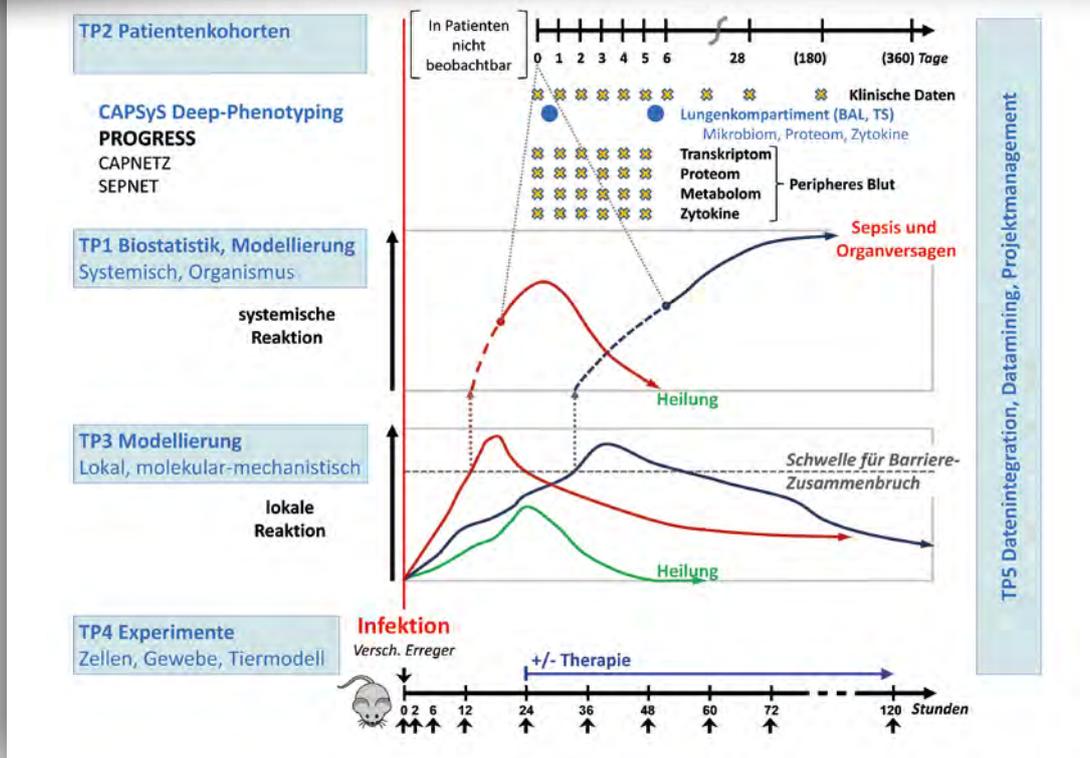


Abbildung 3: Forschungsprogramm des CAPSyS Konsortiums (Grafik: CAPSyS Konsortium).

Zellen, Geweben und Tiermodellen mittels biostatistischer Verfahren und mathematischer Modellierung (Abbildung 3). Funktionelle Untersuchungen unter kontrollierten experimentellen Bedingungen sind oft nur an Zellen und Geweben möglich. Sie führen zu wichtigen neuen Einsichten, deren Relevanz jedoch im wesentlich komplexeren, durch interindividuelle Besonderheiten (z.B. genetische Veranlagung, Lebensgewohnheiten, Erkrankungen) und variierende äußere Umstände geprägten klinischen Geschehen oft nicht klar ist. Daher ist es unerlässlich, Daten aus klinischen Beobachtungs- und gegebenenfalls Interventionsstudien einzubinden. CAPSyS kann hierzu auf die PROGRESS-Studie zurückgreifen, die die systemische Reaktion des Organismus von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie im Krankenhaus untersucht (Ahnert *et al.*, 2016). Um Biomaterialien aus der Lunge und Daten zur Barriestörung in der Lunge zugänglich zu machen, wurde als Ergänzung der PROGRESS-Studie das CAPSyS-Deep Phenotyping Protokoll entwickelt. Hierbei werden mittels bronchoalveolärer Lavage (BAL) Proben aus der Lunge bei beatmungspflichtigen CAP-Patienten entnommen und Messungen zur Barriestörung und zum Mikrobiom in den Alveolen durchgeführt. Klinische Studien zu Infektionskrankheiten haben jedoch eine Limitation: Der genaue Infektionszeitpunkt ist meist unbekannt und die wichtigen ersten Stunden nach der Infektion können typischerweise nicht beobachtet werden. Zudem ist es nicht immer einfach, den tatsächlich ursächlichen Erreger zu bestimmen. Um eine experimentell gut kontrollierbare Brücke zwischen den Zell- und Gewebsexperimenten und den klinischen Studien am Menschen zu schlagen, werden präklinische Studien am Mausmodell eingesetzt.

### Bisher Erreichtes

Das CAPSyS-Deep Phenotyping Protokoll konnte in der PROGRESS-Studie etabliert werden. Trotz des hohen Aufwandes für die beteiligten Kliniken konnten dabei bereits 50 der geplanten 100 Patienten rekrutiert werden. Gleichfalls wurde eine umfangreiche präklinische Studie an Mäusen durchgeführt, bei der neben unterschiedlichen Antibiose-Protokollen auch innovative Therapeutika erprobt wurden, so zum Beispiel Substanzen zur Stabilisierung der Barriere. Aufbauend auf diesen Daten wurde ein systembiologisch-mathematisches Modell der Pneumonie bei Mäusen aufgebaut, welches die Dynamik der Immunreaktion und den Verlauf der Erkrankung beschreibt (Schirm *et al.*, 2016). Es ermöglicht erste Simulationen zu alternativen Behandlungsansätzen und wird aktuell verfeinert, um die Wirkung neuer Therapeutika berücksichtigen und deren Zusammenwirken mit der Antibiose beschreiben zu können. Umfangreiche biostatistische Analysen der klinischen und molekularen Daten der PROGRESS-Studie führen zu tiefgehenden Einsichten hinsichtlich molekularer Krankheitsmechanismen, die aktuell in Modelle umgesetzt werden. Diese Arbeiten waren ein wichtiger Beitrag zur Entwicklung des öffentlich zugänglichen Datenanalysewerkzeugs „The Virtual Macrophage“<sup>1</sup>. Auf dieser Grundlage gelang die Entwicklung eines experimentell validierten mathematischen Modells der Aktivierung von Alveolarepithelzellen in der bakteriellen Pneumonie (Schulz *et al.*, 2017). Das CAPSyS Konsortium ist somit auf einem guten Wege, das Verständnis für die Dynamik der Pneumonieentwicklung mit Mitteln der Systemmedizin deutlich zu vertiefen.

<sup>1</sup> <https://vcells.net/macrophage/>

---

## Steckbrief Forschungsprojekt:

Der Forschungsverbund „CAPSYS – Systemmedizin der ambulant erworbenen Pneumonie“ wird im Rahmen des Forschungs- und Förderkonzeptes „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Ziel ist die Identifizierung neuer diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Möglichkeiten bei ambulant erworbener Pneumonie durch konsequenten Einsatz systemmedizinischer Ansätze. Um die biologisch-medizinischen, methodischen und technischen Herausforderungen der Systemmedizin erfolgreich angehen zu können, werden im CAPSYS-Konsortium Expertisen von sieben Standorten vereint. Im Verbund arbeiten Prof. Dr. Markus Löffler (Universität Leipzig, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Sprecher des Konsortiums), Prof. Dr. Markus Scholz, (Universität Leipzig, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)), Dr. Hans Binder (Universität Leipzig, Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI)), Dr. Peter Ahnert (Universität Leipzig, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), wissenschaftlicher Projektkoordinator), Professor Dr. Norbert Suttorp (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, stellvertretender Sprecher des Konsortiums), Dr. Petra Creutz (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie), Prof. Dr. Martin Witzenth (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie), Prof. Dr. Julio Vera-González (Universitätsklinikum Erlangen), Prof. Dr. Trinad Chakraborty (Justus-Liebig-Universität Giessen, Institut für Medizinische Mikrobiologie), Prof. Dr. Uwe Völker (Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Abteilung für funktionelle Genomforschung), Dr. Dr. Michael Kiehnopf (Universitätsklinikum Jena, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik), Prof. Dr. Bernd Thomas Schmeck (Philipps-Universität Marburg, Institut für Lungenforschung).

## Weitere Informationen:

<http://www.capsys.imise.uni-leipzig.de/index.jsp>  
[www.sys-med.de/de/konsortien/capsys/](http://www.sys-med.de/de/konsortien/capsys/)

---

## Referenzen:

Ahnert, Peter; Creutz, Petra; Scholz, Markus; Schutte, Hartwig; Engel, Christoph; Hossain, Hamid *et al.*, (2016): PROGRESS – prospective observational study on hospitalized community acquired pneumonia. In BMC pulmonary medicine 16 (1), p. 108. DOI: 10.1186/s12890-016-0255-8.

BMBF (2012): Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin. Das Forschungs- und Förderkonzept e:Med. Edited by Projektträger im DLR, Gesundheitsforschung & Projektträger Jülich, Molekulare Lebenswissenschaften. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Available online at [https://www.ptj.de/lw\\_resource/datapool/items/item\\_6921/e-med\\_2012.pdf](https://www.ptj.de/lw_resource/datapool/items/item_6921/e-med_2012.pdf), updated on 2012.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Freigabe des Qualitätsreports 2015 des Instituts nach § 137a SGB V zur Veröffentlichung. Edited by Gemeinsamer Bundesausschuss. Available online at [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2699/2016-08-03\\_QSKH-RL\\_Freigabe-Q-Report-IQTIG\\_2015\\_inkl\\_Anlage.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2699/2016-08-03_QSKH-RL_Freigabe-Q-Report-IQTIG_2015_inkl_Anlage.pdf).

Schirm, Sibylle; Ahnert, Peter; Wienhold, Sandra; Mueller-Redetzky, Holger; Nouailles-Kursar, Geraldine; Loeffler, Markus *et al.*, (2016): A Biomathematical Model of Pneumococcal Lung Infection and Antibiotic Treatment in Mice. In PloS one 11 (5), e0156047. DOI: 10.1371/journal.pone.0156047.

Schulz, Christine; Lai, Xin; Bertrams, Wilhelm; Jung, Anna Lena; Sittka-Stark, Alexandra; Herkt, Christina Elena *et al.*, (2017): THP-1-derived macrophages render lung epithelial cells hypo-responsive to Legionella pneumophila – a systems biology study. In Scientific reports 7 (1), p. 11988. DOI: 10.1038/s41598-017-12154-4.

---

## Kontakt:

### Prof. Dr. med. Markus Löffler

Sprecher des Konsortiums

Leiter Teilprojekt 5 „Zentrale Plattform für Datenintegration, Datamining und Projektmanagement“

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie  
Leipzig

[markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de](mailto:markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de)

### Professor Dr. med. Norbert Suttorp

stellvertretender Sprecher des Konsortiums

Leiter Teilprojekt 2 „Deep phenotyping-Kohorte, neue Analysen“  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie  
Berlin

[norbert.suttorp@charite.de](mailto:norbert.suttorp@charite.de)

### Peter Ahnert, PhD, MSc

wissenschaftlicher Projektkoordinator

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie  
Leipzig

[peter.ahnert@imise.uni-leipzig.de](mailto:peter.ahnert@imise.uni-leipzig.de)

# signale, die nie verstummen

## Wie morphogene Signalwege den Leberstoffwechsel regulieren

von Madlen Matz-Soja

Bereits wenige Signale reichen aus, damit aus einer einfachen Keimzelle im Laufe der Entwicklung hoch komplexe Strukturen und Organe entstehen können. Lange glaubte man, dass diese sogenannten morphogenen Signale nach der Entwicklung verstummen. Doch durch intensive Forschung konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass viele dieser Kaskaden auch Prozesse in adulten Organen steuern. Inwieweit der Metabolismus der erwachsenen Leber durch morphogene Signalwege reguliert wird, steht im Zentrum der Forschung unserer Juniorgruppe im Rahmen des Forschungsverbundes „Systemmedizin der Leber“ (LiSyM).

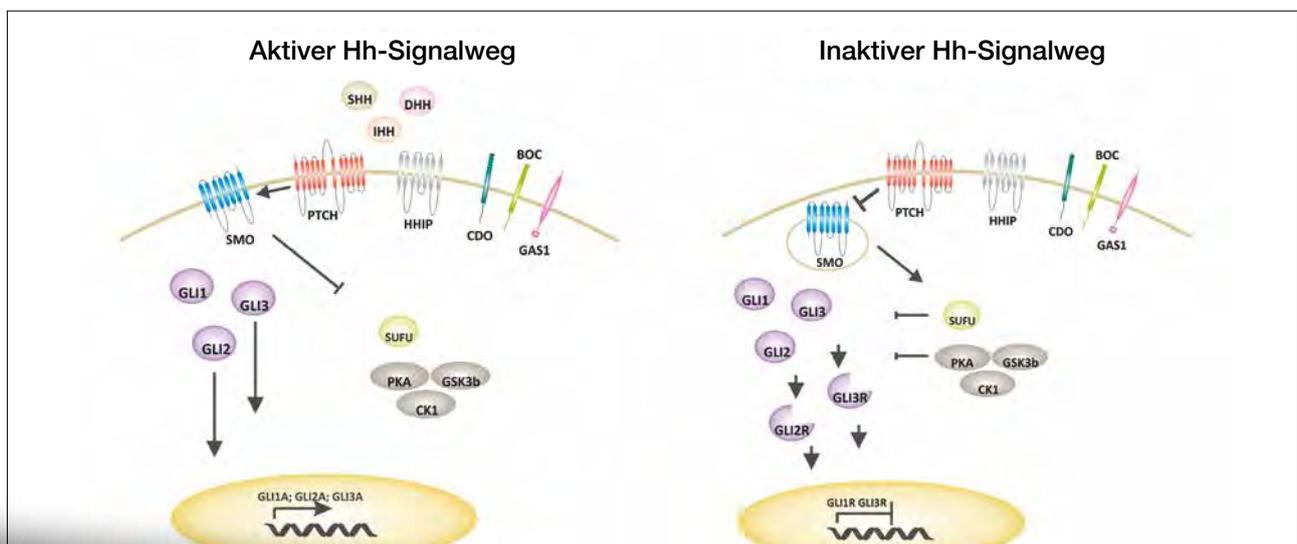
### Morphogene Signalwege und deren Bedeutung für die Leber

Die Leber, als eines der größten Stoffwechselorgane, ist von Sauerstoff-, Hormon- und Metabolitengradienten gekennzeichnet. Lange Zeit galten diese Gradienten als Ursache der sogenannten „metabolischen Zonierung“ der Leber, wonach die

Expression von wichtigen Enzymen der meisten Stoffwechselfvorgänge entweder in der sogenannten periportalen (PP) oder in der perizentralen Zone (PZ) dominiert (Abbildung 2).

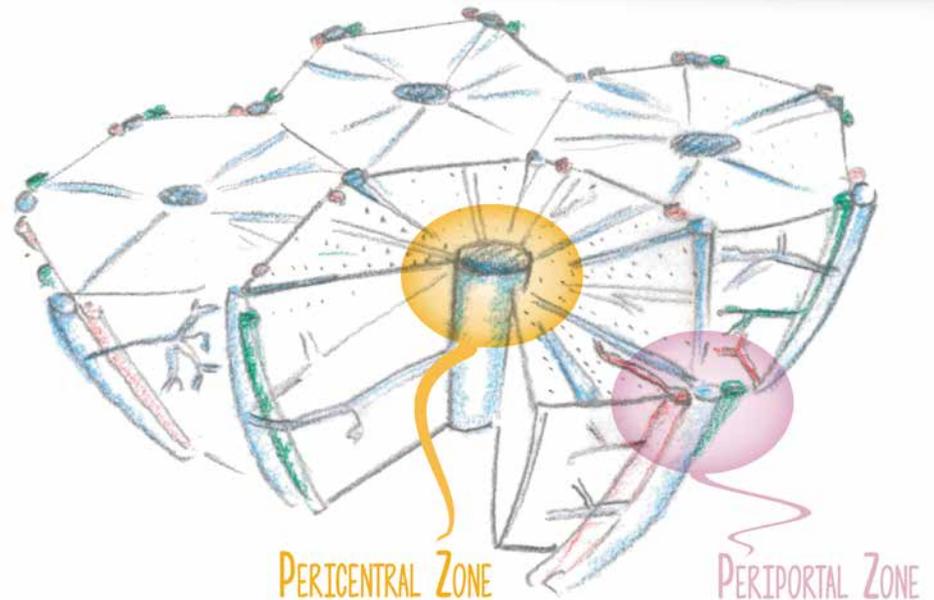
Obwohl bis heute viele Einflussfaktoren der metabolischen Zonierung erforscht wurden, blieben immer noch einige Aspekte der Leberzonierung ungeklärt. Im Jahr 2002 konnte gezeigt werden, dass das perizentral zionierte Enzym Glutaminsynthase, welches die Bildung von Glutamin aus Glutaminsäure und Ammoniumionen katalysiert, der Regulation von  $\beta$ -Catenin, einem Protein des morphogenen Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweges, unterworfen ist. Eine weitere morphogene Signalkaskade, deren Bedeutung im Leberstoffwechsel noch vor wenigen Jahren völlig unbekannt war, ist der **Hedgehog (Hh)-Signalweg**. Die Entdeckung dieses Signalweges gelang 1980 den späteren Nobelpreisträgern Christiane Nüsslein-Volhard und Eric F. Wieschaus bei Studien an *Drosophila melanogaster*. Dabei zeigte sich, dass der Hh-Signalweg eine zentrale Rolle in der Organogenese und der Ausrichtung der links-rechts Asymmetrie während der Embryonalentwicklung einnimmt. Arbeiten, in denen Hedgehog-Orthologe in Säugetieren identi-

Abbildung 1: Der Hh-Signalweg in aktiver und inaktiver Form



Quelle: Madlen Matz-Soja, Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig

**Abbildung 2: Räumliche Anordnung von Leberläppchen und deren Einteilung in die periportale und perizentrale Zone**  
 (Quelle: Madlen Matz-Soja, Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig).



fiziert wurden, erschienen erstmals 1993. Daraufhin kam es zu einer rasanten Entwicklung auf diesem Gebiet. Auch hier war zunächst die Untersuchung des Einflusses auf die Gestaltbildung von Embryonen von großem Interesse, woraufhin nahezu in jedem Organ dieser Signalweg als entscheidender Faktor bei der Musterbildung und Gewebsdifferenzierung identifiziert und beschrieben wurde (Abbildung 1).

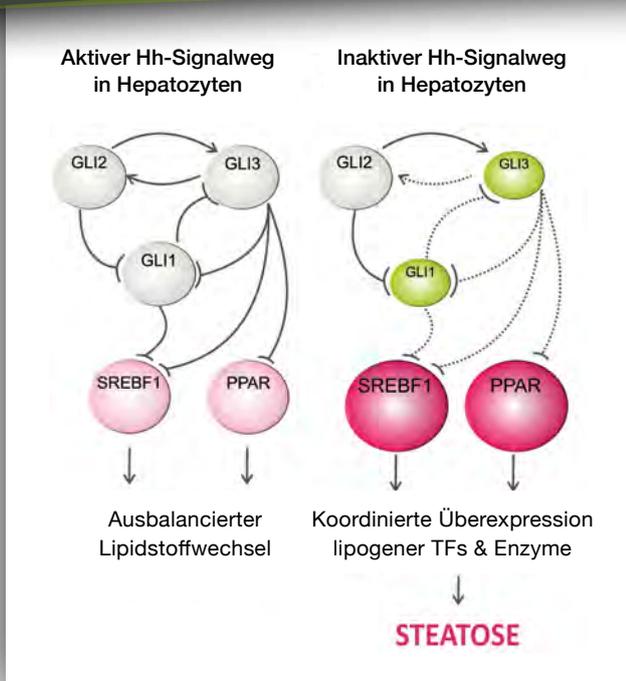
Dabei verfügt die kanonische Hh-Signalkaskade in Säugern über drei Gliom-assoziierte onkogene (GLI-)Transkriptionsfaktoren, deren Expressionsniveau über Aktivierung oder Inaktivierung der Hh-Zielgene entscheidet. In adulten Organismen weiß man, dass der Hh-Signalweg die Homöostase von verschiedenen Organen, wie z. B. Magen, Darm und Pankreas reguliert. Für die adulte Leber konnte zunächst gezeigt werden, dass eine Hh-Aktivierung bei regenerativen Prozessen eine wichtige Rolle spielt. Gegenstand dieser Untersuchungen ist dabei oft die nichtparenchymale Zellfraktion der Leber (Kupferzellen, hepatische Sternzellen, Cholangiozyten und Progenitorzellen) die, im Gegensatz zu den Hepatozyten, eine deutlich stärkere Expression der einzelnen Hh-Gene zeigt. Allerdings, so stellte sich durch unsere intensiven Untersuchungen auf diesem Gebiet heraus, sollte diese geringe Expression genügen, um zentrale Stoffwechselvorgänge der Leber zu steuern.

### Dem Einfluss des Hh-Signalweges auf den Fettstoffwechsel der Leber auf der Spur

Während meiner Doktorarbeit, die ich in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rolf Gebhardt am Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie, der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

absolvierte und die im Rahmen des BMBF Forschungsverbundes „Virtuelle Leber“ durchgeführt wurde, konnten wir zeigen, dass der Hh-Signalweg eine zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel der Leber einnimmt (Matz-Soja *et al.*, 2014; Matz-Soja *et al.*, 2016). Durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Bioinformatikern, war es uns möglich, eine spezifische Signatur der GLI Transkriptionsfaktoren zu entdecken, die ganz entscheidend für das Entstehen einer nicht-alkoholischen-Leberverfettung (NAFLD) ist (Abbildung 3).

Diese Erkrankung ist eine der meist verbreiteten Pathologien der industrialisierten Länder, die durch Progression in die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) mit sehr hohen Mortalitätsraten einhergehen kann. Daneben sind auch eine Reihe NAFLD-assoziierte Erkrankungen bekannt, wie z. B. das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) und das metabolische Syndrom (Mets). Obgleich viele begünstigende Faktoren der NAFLD bereits bekannt sind (Übergewicht, Diabetes Typ 2), weiß man noch wenig über initiale Schlüsselfaktoren die letztendlich von einer simplen Lipidakkumulation in der Leber, zum klinisch relevanten Bild der NAFLD führen. Eine frühzeitige Diagnose im initialen Stadium der NAFLD ist bis heute sehr schwierig und bedarf einer Kombination aus nicht-invasiven Methoden (Messung von Leberenzymen im Blut, Magnetresonanz, Ultraschall), da die Indikation einer Leberbiopsie oftmals bei Patienten mit Adipositas oder metabolischen Syndrom nicht gegeben ist. Aus diesem Grund bestand im Verbundprojekt der virtuellen Leber (VLN) ein großes Interesse daran, initiale Schlüsselprozesse der NAFLD im systembiologischen Kontext zu identifizieren.



**Abbildung 3: Regulation des hepatischen Lipidstoffwechsels durch den Hh-Signalweg.** Bei aktivem Hh-Signalweg läuft die Regulation lipogener Transkriptionsfaktoren (TFs) und Enzyme über die Gli-Faktoren normal ab und die Expression lipogener TFs (SREBF1, PPAR) der Lipidstoffwechsel ist in Balance. Kommt es zu einer Inaktivierung des Hh-Signalweges kommt es zu einem Ungleichgewicht der Gli-TFs mit der Folge einer Überaktivierung lipogener TFs und Enzyme. Schlussendlich führt dies zu einer hepatischen Steatose (Quelle: Madlen Matz-Soja, Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig).

Darauf aufbauend wollen wir nun, mit unserer aktuellen Juniorgruppe im Forschungsnetz Systemmedizin der Leber (LiSyM), die Rolle dieser Signalkaskade während der Progression von einer benignen Steatose zur NAFLD und NASH anhand von Patientenmaterial und Modellen genauer charakterisieren. Damit wollen wir den Grundstein legen für den klinischen Einsatz neuer diagnostischer Marker und Zielgene, um das individuelle NAFLD-Risiko von Patienten besser prognostizieren und früher präventive Maßnahmen bei der Progression zur NASH ergreifen zu können. In Kooperation mit den Modellierungspartnern aus LiSyM, sollen systembiologisch-basierte Prognosemodelle generiert werden, die Aufschluss über die (pathologische) Hh-Aktivität in humanem Material liefern und im medizinischen Umfeld genutzt werden können.

### Morphogene und die metabolische Zonierung

Die Untersuchung der Zonierung elementarer Stoffwechselvorgänge in der Leber ist durch das wachsende Verständnis der Interaktion des Wnt/ $\beta$ -Catenin und Hh-Signalweges im adulten Gewebe ein zentrales Ziel unserer Juniorgruppe. Ausgehend von den grundlegenden Erkenntnissen die Kurt Jungermann in den 1980er Jahren gewonnen hat, stellen wir uns heute die Frage, inwieweit morphogene Signalwege bei der Steuerung der metabolischen Zonierung eine wichtige Rolle spielen. Für den Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg konnte im Jahr 2002 gezeigt werden, dass das stärkste zonierte Enzym der perizentralen Zone, die Glutaminsynthase, der Regulation von  $\beta$ -Catenin, einem Protein

des Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweges, unterworfen ist (Gebhardt und Matz-Soja, 2014). Dies war der Anstoß vieler Forschungsvorhaben, in denen gezeigt wurde, dass die Wnt-Signalkaskade ebenfalls ein wesentliches Steuerelement des Stickstoff- und Glukosemetabolismus der Leber ist. Um nun die Frage zu beantworten welche Rolle der Hh-Signalweg in der Leberzonierung spielt, haben wir ein breites Spektrum an Methoden entwickelt, die eine Darstellung und Analyse der gesuchten Proteine im Lebermaterial erlauben. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Bioinformatikern der Arbeitsgruppe um Stefan Höhme, wollen wir durch eine Modellierung der Zonierung dieser Kaskaden, das Verständnis und eine bessere Vorhersage bezüglich der Stoffwechselleistungen der Leber ermöglichen.

### Kommunikation zu peripheren Organen

Dass die Leber als zentrales Stoffwechselorgan mit peripheren Organen im ständigen Austausch steht, ist seit langem unbestreitbar. Allerdings fehlt oftmals die Kenntnis über die genauen Mechanismen die dabei zugrunde liegen. Diesbezüglich konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass NAFLD assoziierte Begleiterkrankungen, wie das polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ebenfalls mit der Aktivität des Hh-Signalweges in der Leber korrelieren. Dabei zeigte sich, dass eine Modulation der Signalkaskade die Expression und Translation zentraler Gene der hepatozellulären Steroidogenese verändert und auch die Reproduktionsfähigkeit weiblicher Mäuse beeinflusst. Das PCOS ist eine der häufigsten hormonellen Erkrankungen, die bis zum völligen Verlust der Reproduktionsfähigkeit bei Frauen führen kann. Circa 5-10% der Frauen im gebärfähigen Alter leiden unter dieser Erkrankung, wobei 50% der Patientinnen mit initialer NAFLD Diagnose ebenfalls charakteristische Anzeichen für das PCOS aufweisen. Durch intensive Analysen auf diesem Gebiet konnten wir zeigen, dass die Aktivität des Hh-Signalweges in der adulten Leber, einen erheblichen Einfluss auf die Menge an Testosteron im Blut hat, welches wiederum die Fertilität steuert (Rennert *et al.*, 2017).

### Hedgehog in der Onkogenese

Der Hh-Signalweg spielt eine zentrale Rolle in der Karzinogenese. Daher wurden in den letzten Jahren enorme Anstrengungen unternommen um spezifische Hh-Inhibitoren zu entwickeln und diese in klinischen Studien zu testen. Neue Berichte dieser Studien zeigen jedoch, dass oftmals unerwartete Nebenwirkungen durch die Gabe dieser Inhibitoren auftreten, wodurch eine enorm hohe Abbruchrate zu verzeichnen ist. Daher hat der Ausschuss für Humanarzneimittel diesen Inhibitoren lediglich eine vorläufige Zulassung erteilt. Dieser Sachverhalt verdeutlicht, wie wenig man bis heute über die Funktionen des Hh-Signalweges in adulten Organismen weiß und welche Konsequenzen durch die Inhibition der Kaskade auf den gesamten Stoffwechsel entstehen



**Abbildung 4: Juniorgruppe Matz-Soja** v.r.n.l.: Robert Lehmann, Erik Schröder, Peter Taufmann, Vivien Teßmar, Doris Mahn, Christiane Rennert, Madlen Matz-Soja (Quelle: Madlen Matz-Soja, Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig).

können. Unter diesen Gesichtspunkten sollen unsere Untersuchungen, durch Integration eines systembiologischen Ansatzes, auch dazu dienen mögliche Risiken einer Hh-Aktivitätsminderung im Rahmen der Krebsbehandlung abzuschätzen.

### Steckbrief Forschungsprojekt:

**Forschungsgruppe:** Juniorgruppe des Forschungsverbundes „Systemmedizin der Leber“ (LiSyM)

**Projekttitel:** Der Hedgehog-Signalweg – Ein neuer Regulator des Leberstoffwechsels

**Finanzierung:** Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

**Inhalt:** Ziel des LiSyM Projektes ist die Identifizierung von Schlüsselprozessen, die die Ursache von Lebererkrankungen sind. Dabei soll ein systembiologischer Ansatz verfolgt werden, der die Interaktion von biologischem Experiment und mathematischer Modellierung in die anwendungsnahe Leberforschung überführen soll.

**Partner:**

**Prof. Dr. Jochen Hampe**, Universitätsklinikum Dresden

**Prof. Dr. Ursula Klingmüller**, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

**Prof. Dr. Hermann-Georg Holzhütter**, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Prof. Dr. Damjana Rozman**, Universität Ljubljana

**Dr. Stefan Höhme**, Universität Leipzig

Matz-Soja, M., Aleithe, S., Marbach, E., Böttger, J., Arnold, K., Schmidt-Heck, W., *et al.* (2014): Hepatic Hedgehog signaling contributes to the regulation of IGF1 and IGFBP1 serum levels. *Cell Commun Signal* 18, 12-11.

Matz-Soja, M., Rennert, C., Schönefeld, K., Aleithe, S., Boettger, J., Schmidt-Heck, W. *et al.* (2016): Hedgehog signaling is a potent regulator of liver lipid metabolism and reveals a GLI-code associated with steatosis. *eLife* 5.

Rennert, C., Eplinius, F., Hofmann, U., Johanning, J., Rolfs, F., Schmidt-Heck, W. *et al.* (2017): Conditional loss of hepatocellular Hedgehog signaling in female mice leads to the persistence of hepatic steroidogenesis, androgenization and infertility. *Arch Toxicol.* 30.

### Kontakt:

**Dr. Madlen Matz-Soja**

Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie

Universität Leipzig

Medizinische Fakultät

Leipzig

madlen.matz@medizin.uni-leipzig.de

[www.lisym.org/](http://www.lisym.org/)

[http://biochemie.medizin.uni-leipzig.de/abch\\_cms/index.php/arbeitsgruppen/ag-matz-soja.html](http://biochemie.medizin.uni-leipzig.de/abch_cms/index.php/arbeitsgruppen/ag-matz-soja.html)

### Referenzen:

Gebhardt, R., Matz-Soja, M. (2014): Liver zonation: Novel aspects of its regulation and its impact on homeostasis. *World J Gastroenterol* 14, 20 (26), 8491-504.

# systemmedizin für seltene tumoren

## MAPTor-NET – personalisierte Therapie pankreatischer neuroendokriner Tumoren

von Christine Sers und Kathrin Thedieck

Personalisierte Tumor-Therapie ist in den vergangenen Jahren für viele Patienten bereits Realität geworden. Spezifische (epi-)genetische Veränderungen werden mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung erfasst und geben direkt Hinweise auf therapeutische Zielmoleküle, oder können als prädiktive Marker für das Therapieansprechen eingesetzt werden. Vor allem in häufig vorkommenden Tumortypen sind Mutationsprofile und Therapieschemata in klinischen Studien validiert und werden routinemäßig in der Diagnostik und für Therapieansätze genutzt. Solche Vorgehensweisen sind für eher seltene Tumoren jedoch weitaus schwieriger umzusetzen. Viele unterrepräsentierte, tödlich verlaufende Erkrankungen sind bei Forschung und Therapie auf integrative Ansätze, wie sie die Systemmedizin bietet, angewiesen.

Neuroendokrine Tumoren (NET) gehören mit einer Inzidenz von zwei bis vier Personen pro 100.000 Einwohner in Deutschland zu den seltenen Tumoren (Begum *et al.*, 2012, ([http://www.netregister.org/wDeutsch/ne\\_tumore/allgemein/index](http://www.netregister.org/wDeutsch/ne_tumore/allgemein/index)).

[php?navanchor= 1110006](#)). Die Inzidenz dieser Tumoren ist in den vergangenen Jahren angestiegen. Gründe hierfür sind die demografischen Veränderungen westlicher Gesellschaften, aber auch die verbesserten Detektionsmethoden. NETs kommen am häufigsten in der Lunge, im Verdauungstrakt sowie im Pankreas vor. Die Tumoren zeigen Eigenschaften sowohl endokriner (sezernierender) Zellen wie auch neuronaler Zellen. Innerhalb der NETs bilden die pankreatischen NETs (pNETs) eine sehr heterogene Subgruppe, die etwa 30 Prozent aller NETs ausmacht. In MAPTor-NET werden genetische und klinische Daten in die mathematische Modellierung von pNETs integriert.

### Wichtigste Ziele des MAPTor-NET Projektes

Das Projekt MAPTor-NET basiert auf der Hypothese, dass eine signifikante Verbesserung des Therapieansprechens in pNETs über einen fokussierten, systemmedizinischen Ansatz, der die Patienten-spezifischen Mutations-, Expressions-, und Signalweg-Aktivierungsprofile einbezieht, erreicht werden kann.

Weitreichende pNET-Sequenzierungsanalysen (Jiao *et al.*, 2011; Sadanandam *et al.*, 2015; Scarpa *et al.*, 2017) haben eine bedeutende

Abbildung 1: Das menschliche Pankreas (gelb), ein zentrales Organ des Verdauungstraktes



Quelle: blueingmedia@r1123.com



Abbildung 2: mTOR und MAPK – ein komplexes Signalnetzwerk (Quelle: Evgeny Gromov@123rtf.com).

Rolle des humanen mTOR (mammalian target of rapamycin) Signalnetzwerkes, DNA-Reparatur und Telomer-Kontrollmechanismen sowie von epigenetischen Steuerungsprozessen in der Entwicklung von pNETs nachgewiesen.

MTOR-Aktivierung und Defekte in der Telomer-Aufrechterhaltung in pNETs sind bereits seit einigen Jahren bekannt, allerdings ist die Gesamtzahl an schädlichen Mutationen in mTOR- oder DNA-Reparaturgenen in pNETs geringer als in anderen soliden Tumoren (Di Domenico *et al.*, 2017). Inhibitoren des mTOR-Komplexes wie das Immunsuppressivum Everolimus gehören bei pNETs zur Standardtherapie (Yao *et al.*, 2011), allerdings mit geringerem Erfolg als erwünscht, da viele Patienten eine Resistenz entwickeln. Bislang gibt es dennoch keine veröffentlichte klinische Studie, die das genetische Profil der Patienten oder Defekte im mTOR-Signalnetzwerk mit einbezieht.

MAPTor-NET hat zum Ziel, mit Hilfe eines systemmedizinischen Ansatzes die individuelle Therapieantwort von pNET Patienten vorherzusagen und damit das therapeutische Ansprechen zu verbessern. Um das Therapieansprechen zu simulieren, werden molekulare Veränderungen (Mutationen, Genexpression und Signalweg-Aktivierung) einzelner pNET-Patienten mittels eines dynamischen mathematischen Modells repräsentiert. Die Modelle sind so gestaltet, dass sie eine dynamische Interaktion der onkogenen mTOR- und MAPK- (mitogen activated protein kinase) Signalwege widerspiegeln, da Everolimus nicht nur mTOR hemmt, sondern auch Auswirkungen auf den MAPK Signalweg hat. Zusätzlich werden genetische Veränderungen und differentielle Expression von Genen und Proteinen mit dynamischen mTOR-MAPK Signaturen sowie mit der jeweiligen Antwort auf eine Therapie korreliert. So wird die Fähigkeit des mathematischen Modells getestet, die jeweilige Reaktion auf eine mTOR- oder MAPK-basierte Therapie zu simulieren.

### Mathematische MAPK-mTOR-Modelle – Simulation von Signalweg-Interaktion und Therapieantwort

Sowohl mTOR- als auch MAPK-Signalnetzwerke sind hoch dynamisch und zeigen komplexe Topologien mit multiplen Rückkopplungs- und Aktivierungsschleifen. Unterschiedliche Expressionsniveaus von Komponenten der mTOR- oder MAPK-Netzwerke in individuellen Patienten können Abweichungen in der Netzwerkdynamik zur Folge haben, die nicht intuitiv oder mit zweidimensionalen graphischen Abbildungen erfasst werden können. Da Netzwerkdynamiken für die Therapieantwort eine wichtige Rolle spielen, ist es derzeit oft nicht vorhersehbar, ob ein Patient auf ein Medikament anspricht, und Therapieentscheidungen bleiben ein von Versuch und Irrtum geprägter Prozess.

Computerbasierte Modellierung onkogener Signalnetzwerke ist ein vielversprechender Ansatz, der sowohl komplexe Topologien als auch Dynamiken einbezieht und daher in der Lage ist, Therapieantworten zu simulieren. Bereits in der Vergangenheit haben wir dynamische Modelle der MAPK- und mTOR-Netzwerke in Tumorzellen entwickelt (Dalle Pezze, 2012; Dalle Pezze, 2016; Sonntag, 2012; Klinger *et al.*, 2013; Fritsche-Günther *et al.*, 2011; Riemer *et al.*, 2017). Diese werden nun vereint und spezifisch für pNETs parametrisiert. So erhalten wir ein dynamisches, pNET-spezifisches Modell, welches uns in die Lage versetzt, mTOR- und MAPK-abhängige, Tumor-relevante Phänotypen wie Zellproliferation und -überleben zu simulieren. Um die Vorhersagekraft des Modells hinsichtlich der Therapieantwort zu testen und zu verbessern, werden in iterativen Zyklen die Signalwege *in silico* und experimentell perturbiert und die Reaktion auf Signal- und Phänotypenebene getestet. Nach anfänglicher Parametrisierung der Modelle auf der Basis von Daten aus pNET-Zelllinien, werden die Modelle schrittweise mit Daten aus den Expressions- und Sequenzierungsanalysen von Xenografts und Patientenproben mit bekannter Therapieantwort „ange-

reichert“. Damit können wir die Modellvorhersagen mit den tatsächlichen Therapieerfolgen vergleichen und die Performance unseres Modells erfassen.

### Individueller genetischer Fingerabdruck – Identifizierung der wichtigsten genetischen Veränderungen für eine personalisierte Therapie

Alle humanen Tumoren tragen genetische Alterationen. Große internationale Sequenzierungsprojekte haben mittlerweile charakteristische Mutationsprofile der Mehrzahl der menschlichen Tumoren erstellt. Auch für neuroendokrine Tumoren des Pankreas, der Lunge und des Verdauungstraktes sind viele genetische Veränderungen bekannt. Aber welche dieser Mutationen beeinflussen die Therapieantwort und können als Biomarker für individualisierte Therapie dienen? Innerhalb des MAPTor-NET Projektes werden wir zielgerichtete Sequenzierungen aller wichtigen Gene des mTOR- und MAPK-Netzwerkes einsetzen, um sowohl individuelle, nicht synonyme Basen-Veränderungen als auch Änderungen der Kopienzahlen der Gene zu analysieren. Ebenfalls wird untersucht, welche Veränderungen mit der Therapieantwort auf Everolimus korrelieren, um in der Folge die wichtigsten Mutationen in das mathematische Modell zu integrieren.

### mTOR und Everolimus – wo ist die Achillesverse des pNET Signalnetzwerkes?

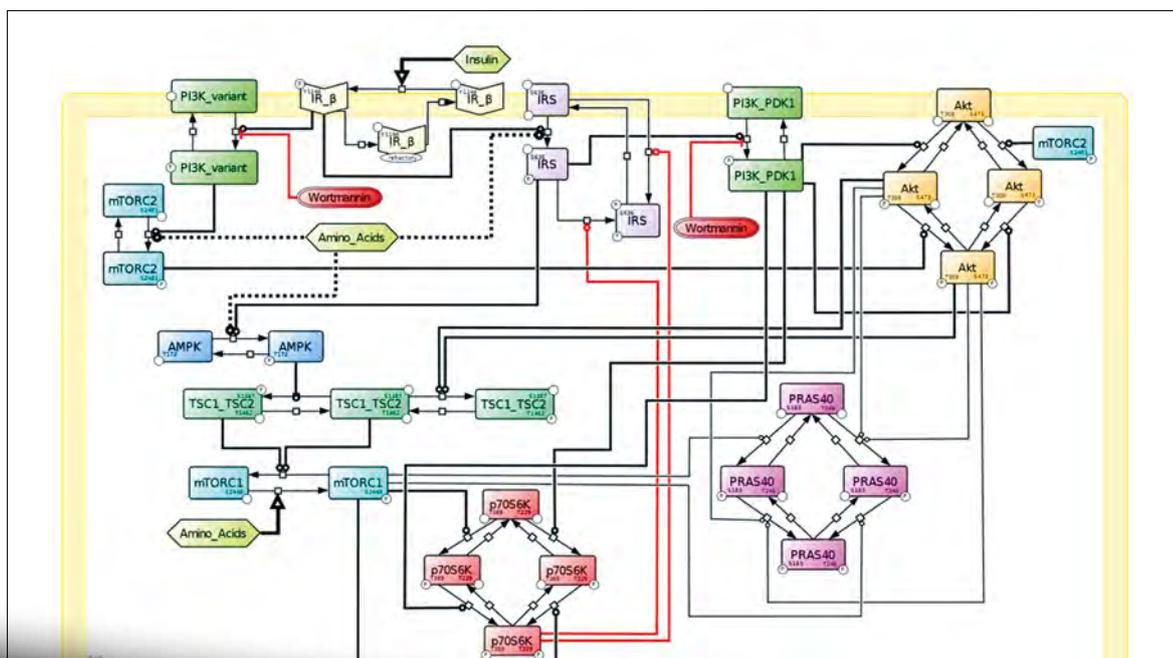
Neben der Sequenzierung und Modellierung des mTOR-MAPK Netzwerkes werden wir zusätzlich Komponenten untersuchen, die eine mögliche, bislang unbekannte „Achillesverse“ innerhalb

eines aktivierten mTOR-Netzwerkes in pNETs darstellen. Wir fragen daher, ob es Gene gibt, deren Inaktivierung die pNET-Zellen gegenüber einer Everolimus-Therapie sensitiver macht. Zu diesem Zweck wird ein gemowweiter CRISPR/Cas9-Screen in einem gut charakterisierten Everolimus-resistenten Zellkulturmodell durchgeführt. Parallel dazu werden Zellwachstum und Zelltod unter verschiedenen Everolimus-Konzentrationen getestet. Die Verwendung einer CRISPR/Cas9-Bibliothek erlaubt die hochspezifische und effiziente Hemmung von Genen. Die sogenannten „guideRNAs“ tragen einen molekularen Barcode mit Hilfe dessen man sie nach dem Experiment durch DNA-Sequenzierung identifizieren kann. Viele Gene werden auch nach ihrer Hemmung durch CRISPR/Cas9 keinen Einfluss auf Wachstum und die Everolimus-Antwort in den Zellen haben. Einige Gene jedoch werden essentiell für das Überleben der Zellen unter Everolimus sein. Diese Gene sind die vielversprechendsten Kandidaten, deren Rolle in der Resistenz gegen Everolimus studiert wird und die in das mathematische Modell integriert werden müssen.

### Das MAPTor-NET-Konsortium

Das Konsortium kombiniert die Expertise von Wissenschaftlern aus Berlin, Oldenburg und Newcastle, die auf experimenteller, klinischer und theoretisch-bioinformatischer Ebene zusammenarbeiten. An der Charité ist mit Prof. Marianne Pavel eine der führenden klinischen Expertinnen auf dem NET-Gebiet an Bord, unterstützt von Dr. Katharina Detjen, die auf eine langjährige experimentelle Erfahrung im NET-Bereich bauen kann. Prof. Christine Sers und Prof. Nils Blüthgen sind ein eingespieltes experimentell-

Abbildung 3: Grafisches Modell des mTOR-Signalnetzwerkes aktiviert durch Insulin und Aminosäuren



Quelle: Dalle Pezze P et al., 2016

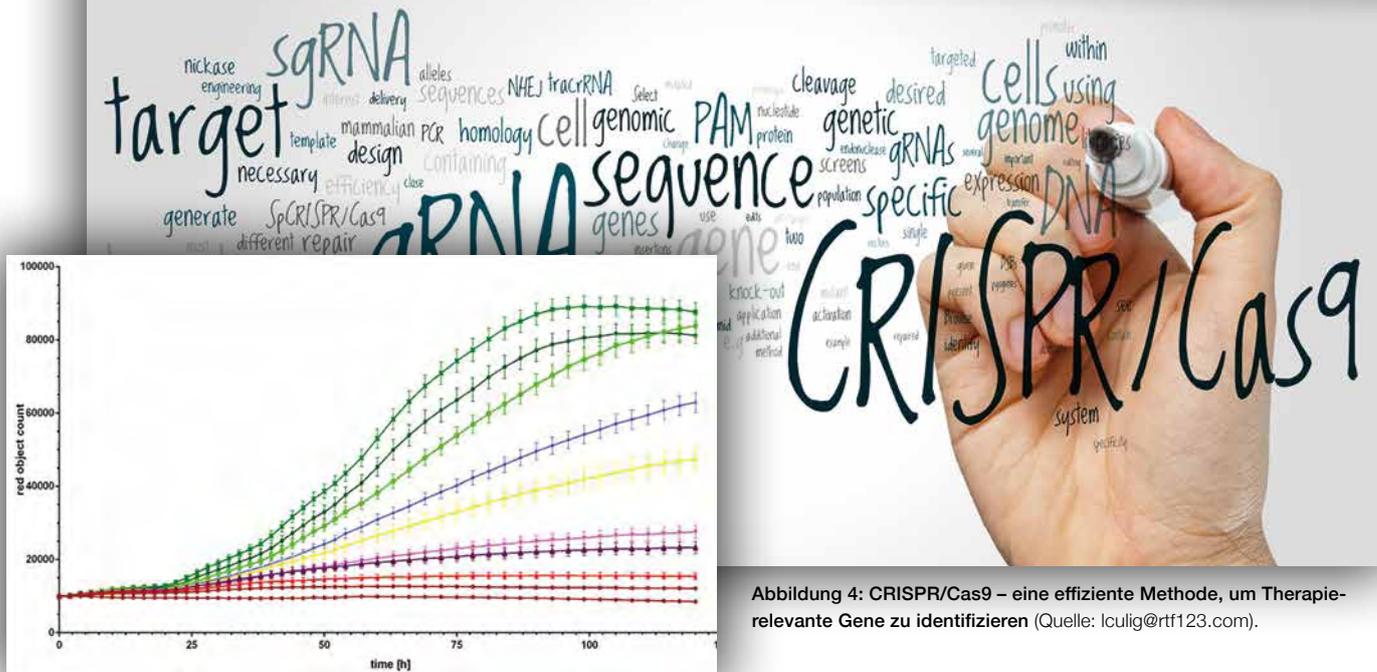


Abbildung 4: CRISPR/Cas9 – eine effiziente Methode, um Therapie-relevante Gene zu identifizieren (Quelle: lculig@rtf123.com).

theoretisches Team, dessen Hauptinteresse den onkogenen Signalwegen in Tumoren gilt, mit besonderem Fokus auf dem MAPK-Signalweg. Ebenfalls in Berlin an der Humboldt Universität ist Prof. Ulf Leser mit von der Partie. Er ist ein Experte für Datenanalyse, -management und -integration. Sein Beitrag wird vor allem in der Integration verschiedener Datensätze auf mRNA und Proteinebene liegen. Prof. Kathrin Thedieck an der Universität Oldenburg ist eine Expertin für metabolische Signalnetzwerke mit besonderem Augenmerk auf mTOR/PI3K. Gemeinsam mit Dr. Daryl Shanley von der Universität Newcastle, der MAPTOR-NET als externer Partner unterstützt, hat Kathrin Thedieck mathematische Modelle des PI3K-mTOR Netzwerkes etabliert, welche nun in MAPTOR-NET weiterentwickelt und mit dem MAPK-Netzwerk verknüpft werden. Das Projekt wird im Rahmen des Förderkonzepts „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt.

#### Referenzen:

Begum N, Maasberg S, Plöckinger U, Anlauf M, Rinke A, Pöppel G, Lehnert H, Izbicki JR, Krausch M, Vashist YK, Raffel A, Bürk CG, Hoffmann J, Goretzki P, Pape UF; Weitere Vertreter des deutschen NET-Registers. (2012) Neuroendocrine tumours of the GI tract- data from the German NET Registry. *Zentralbl Chir.* 2014 Jun;139(3):276-83. doi: 10.1055/s-0032-1315199. German

Dalle Pezze P, Sonntag AG, Thien A, Prentzell MT, Gödel M, Fischer S, Neumann-Haefelin E, Huber TB, Baumeister R, Shanley DP, Thedieck K. (2012) A dynamic network model of mTOR signaling reveals TSC-independent mTORC2 regulation. *Sci Signal.* 2012 Mar 27;5(217):ra25.

Dalle Pezze P, Ruf S, Sonntag AG, Langelaar-Makkinje M, Hall P, Heberle AM, Razquin Navas P, van Eunen K, Tölle RC, Schwarz JJ, Wiese H, Warscheid B, Deitersen J, Stork B, Fäßler E, Schäuble S, Hahn U, Horvatovich P, Shanley DP, Thedieck K. (2016) A systems study reveals concurrent activation of AMPK and mTOR by amino acids. *Nat Commun.* 2016 Nov 21;7:13254.

Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, Perren A. (2017) Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET) *Endocr Relat Cancer.* Sep;24(9):R315-R334.Review.

Fritsche-Guenther R, Witzel F, Sieber A, Herr R, Schmidt N, Braun S, Brummer T, Sers C, Blüthgen N. (2011) Strong negative feedback from Erk to Raf confers robustness to MAPK signalling. *Mol Syst Biol.* May 24;7:489.

Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, Schlick RD, Tang LH, Wolfgang CL, Choti MA, Velculescu VE, Diaz LA Jr, Vogelstein B, Kinzler KW, Hruban RH, Papadopoulos N. (2011) DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science.* 2011 Mar 4;331(6021):1199-203

Klinger B, Sieber A, Fritsche-Guenther R, Witzel F, Berry L, Schumacher D, Yan Y, Durek P, Merchant M, Schäfer R, Sers C, Blüthgen N. (2013) Network quantification of EGFR signaling unveils potential for targeted combination therapy. *Mol Syst Biol.* 9:673

Riemer P, Rydenfelt M, Marks M, van Eunen K, Thedieck K, Herrmann BG, Blüthgen N, Sers C, Morkel M. (2017) Oncogenic  $\beta$ -catenin and PIK3CA instruct network states and cancer phenotypes in intestinal organoids. *J Cell Biol.* 2017 Jun 5;216(6):1567-1577.



**Abbildung 5: Das MAPTor-NET Konsortium** mit Slim Khouja, Nils Blüthgen, Mathurin Dorel, Raik Otto und Pamela Riemer (letzte Reihe von links nach rechts), Laura Corbett, Kathrin Thedieck, Markus Morkel und Katharina Detjen (mittlere Reihe von links nach rechts), Tincy Simon, Christine Sers, Julia Hoffman, Lisa Dilz und Ulrike Bosch (vorderste Reihe von links nach rechts). Nicht im Bild sind Ulf Leser, Marianne Pavel und Daryl Shanley (Quelle: MAPTor-NET).

Sadanandam A, Wullschlegler S, Lyssiotis CA, Grötzing C, Barbi S, Bersani S, Körner J, Wafy I, Mafficini A, Lawlor RT, Simbolo M, Asara JM, Bläker H, Cantley LC, Wiedenmann B, Scarpa A, Hanahan D. (2015) A Cross-Species Analysis in Pancreatic Neuroendocrine Tumors Reveals Molecular Subtypes with Distinctive Clinical, Metastatic, Developmental, and Metabolic Characteristics. *Cancer Discov.* Dec;5(12):1296-313.

Scarpa A, Chang DK, Nones K, Corbo V, Patch AM, Bailey P, Lawlor RT, Johns AL, Miller DK, Mafficini A, Rusev B, Scardoni M, Antonello D, Barbi S, Sikora KO, Cingarlini S, Vicentini C, McKay S, Quinn MC, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Idrisoglu S, McLean S, Nourse C, Nourbakhsh E, Wilson PJ, Anderson MJ, Fink JL, Newell F, Waddell N, Holmes O, Kazakoff SH, Leonard C, Wood S, Xu Q, Nagaraj SH, Amato E, Dalai I, Bersani S, Cataldo I, Dei Tos AP, Capelli P, Davi MV, Landoni L, Malpaga A, Miotto M, Whitehall VL, Leggett BA, Harris JL, Harris J, Jones MD, Humphris J, Chantrill LA, Chin V, Nagrial AM, Pajic M, Scarlett CJ, Pinho A, Rooman I, Toon C, Wu J, Pinese M, Cowley M, Barbour A, Mawson A, Humphrey ES, Colvin EK, Chou A, Lovell JA, Jamieson NB, Duthie F, Gingras MC, Fisher WE, Dagg RA, Lau LM, Lee M, Pickett HA, Reddel RR, Samra JS, Kench JG, Merrett ND, Epari K, Nguyen NQ, Zeps N, Falconi M, Simbolo M, Butturini G, Van Buren G, Partelli S, Fassan M; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Khanna KK, Gill AJ, Wheeler DA, Gibbs RA, Musgrove EA, Bassi C, Tortora G, Pederzoli P, Pearson JV, Waddell N, Biankin AV, Grimmond SM. (2017) *Nature.* 2017 Mar 2;543(7643):65-71.

Sonntag AG, Dalle Pezze P, Shanley DP, Thedieck K. (2012) A modelling-experimental approach reveals insulin receptor substrate (IRS)-dependent regulation of adenosine monophosphate-dependent kinase (AMPK) by insulin. *FEBS J.* 2012 Sep;279(18):3314-28.

Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hoday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Leibold D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. (2011) Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):514-23.

#### Kontakt:

**Prof. Dr. Christine Sers**  
Charité, Universitätsmedizin Berlin  
Institute of Pathology  
Tumor Systems Biology  
Berlin  
Christine.sers@charite.de

[https://mtp.charite.de/gruppen/gruppe\\_sers/](https://mtp.charite.de/gruppen/gruppe_sers/)

**Prof. Dr. Kathrin Thedieck**  
Laboratory for Metabolic Signaling  
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
Fakultät VI, Department für Neurowissenschaften  
Oldenburg  
Kathrin.thedieck@uni-oldenburg.de

<https://metabolic-signaling.eu/>

# dynamisch, flexibel und robust erneuerbar?

Leipziger Forscherteam entwickelt Computermodelle  
zur Selbstorganisation adulter Stammzellen im Darm

von Maria Herberg, Torsten Thalheim, Marianne Quaas und Jörg Galle

Am Interdisziplinären Zentrum für Bioinformatik der Universität Leipzig arbeitet seit 2015 die Forschergruppe **INDRA** unter der Leitung von Jörg Galle zur Systembiologie des Darms. Ziel dieses experimentell-theoretischen Projektes ist es, wesentliche Grundlagen für ein systembiologisches Modell der Organisation des Darmepithels zu schaffen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei auf der Untersuchung der Robustheit und Flexibilität der Geweberegeneration und deren Veränderungen im Alter.

Seit mehr als 20 Jahren gehen Forscher der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig den Fragen nach, wie sich Stammzellen im Körper organisieren, um die Aufrechterhaltung und Regeneration von Geweben zuverlässig zu gewährleisten und warum diese Fähigkeit im Alter scheinbar nachlässt. Im Fokus stehen dabei häufig die Entscheidungsprozesse, die Stammzellen auf ihrem Weg zu spezialisierten Körperzellen durchlaufen und wie diese reguliert sind.

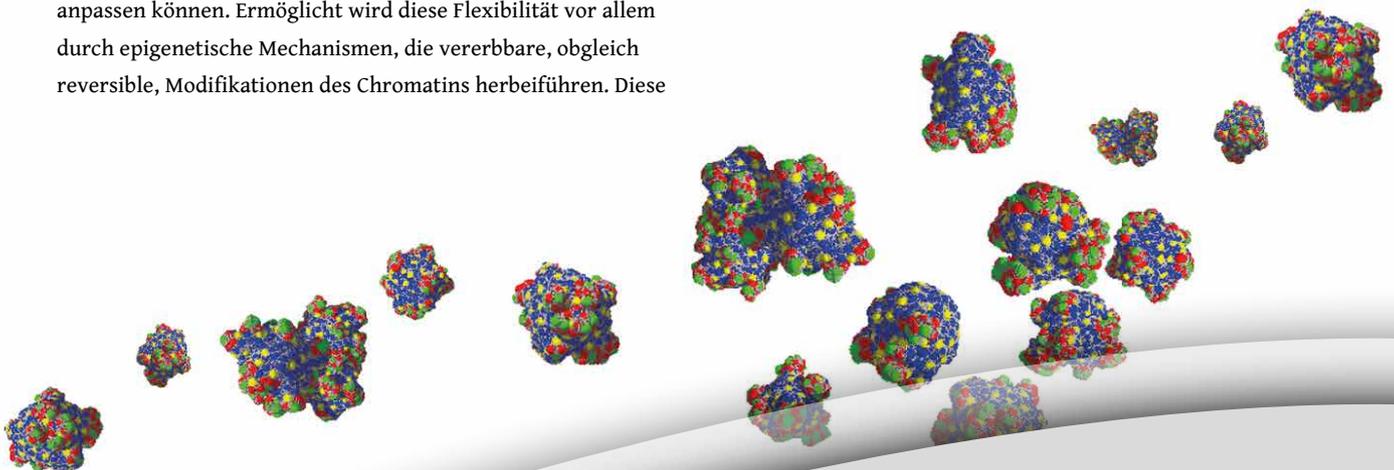
Prägte zu Beginn der modernen Stammzellforschung ein strikt hierarchisches Bild der Differenzierung unsere Vorstellung, so legen die Ergebnisse der letzten Jahre ein deutlich flexibleres und dynamischeres Verhalten nahe. So wurde unter anderem gezeigt, dass sich Stammzellen und deren Nachkommen durch Änderung der Expression spezieller Gene ihrer Umgebung aktiv anpassen können. Ermöglicht wird diese Flexibilität vor allem durch epigenetische Mechanismen, die vererbare, obgleich reversible, Modifikationen des Chromatins herbeiführen. Diese

Modifikationen sind dem genetischen Code übergeordnet und kontrollieren, wann und wie unsere Gene genutzt werden.

Zu diesem Paradigmenwechsel beigetragen haben neben experimentell-technologischen Neuerungen auch der Einsatz mathematischer Konzepte und Simulationsmodelle zur Generierung und Validierung von Hypothesen und die Entwicklung bioinformatischer Methoden zur quantitativen Analyse komplexer Datensätze. Im interdisziplinären Forschungsumfeld der Universität Leipzig entstanden unter Leitung von Prof. Markus Löffler frühzeitig erste computergestützte Simulationsmodelle zur Organisation von Stammzellen im Blut, in der Haut und im Darmepithel, die das neue Stammzellkonzept propagieren und erfolgreich nutzen. Unsere experimentell-theoretische Forschergruppe **INDRA** entwickelt und validiert Computermodelle der Selbstorganisation adulter Stammzellen im Darm und wird dabei im Rahmen der e:Bio-Förderinitiative vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt.

## Schutzmechanismen des Darmepithels im Visier

Das Darmepithel regeneriert sich physiologisch schneller als jedes andere Gewebe. Dafür verantwortlich sind die intestinalen Stammzellen (**ISZ**), die sich am Boden der Darmkrypten befinden (Abbildung 1). Während Stammzellen anderer Gewebe zum Teil wochenlang inaktiv sind, teilen sich ISZ rapide. Diese Eigenschaft kann Segen und Fluch zugleich zu sein. Einerseits können



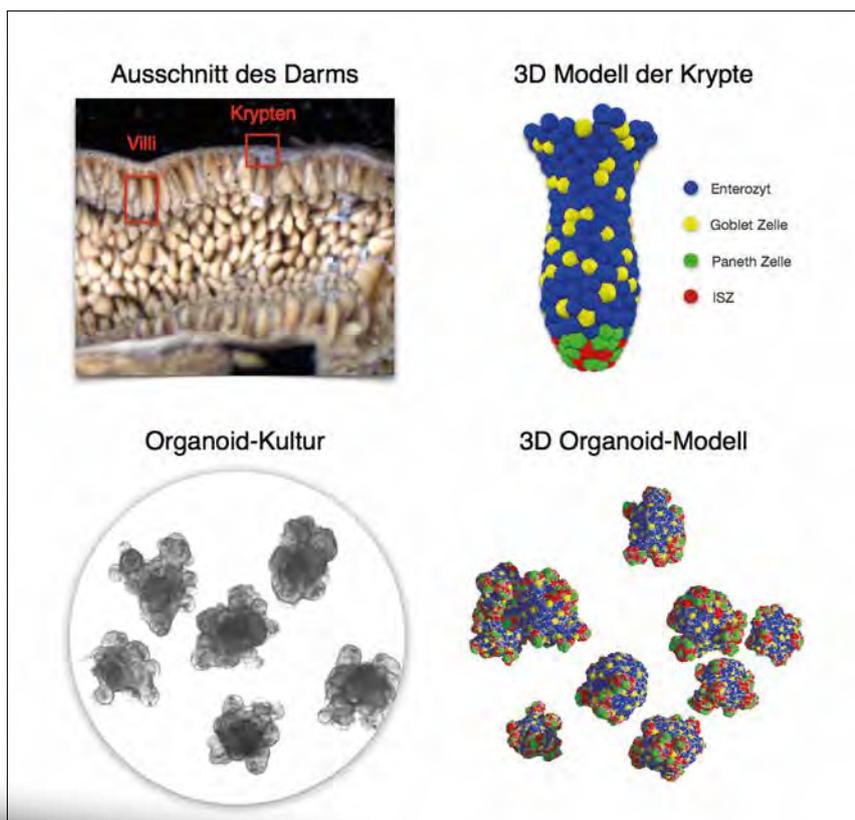
ISZ alte oder geschädigte Darmzellen effektiv ersetzen, andererseits birgt dieses Regenerationspotential ein hohes Risiko für die Akkumulation von Mutationen der DNA und somit für die Entstehung von Tumoren. In **INDRA** gehen wir der Frage nach, welche Mechanismen eine Anreicherung solcher Schäden im Darm verhindern und ob diese auch in Kulturen aktiv sind.

Der Ausgangspunkt unserer Untersuchungen liegt im Jahr 2009, als es Wissenschaftlern am Hubrecht Institut in Utrecht erstmals gelang intakte Mini-Därme in der Petrischale wachsen zu lassen. Dazu werden Krypten oder einzelne ISZ aus einem Spenderdarm isoliert, in eine extrazelluläre Matrix eingebettet und mit speziellen Wachstumsfaktoren und Signalmolekülen versorgt. Die sich entwickelnden Organoiden des Dünndarms beinhalten alle *in-vivo* Zelltypen und bilden typische Krypt-Villus-Strukturen (Abbildung 1). Diese Miniaturmodelle können zur Untersuchung von entwicklungsbiologischen Grundlagen und von Krankheitsbildern sowie für regenerative Therapien herangezogen werden. Gegenwärtig mangelt es jedoch an Untersuchungen zu den Auswirkungen der Langzeitkultur auf die molekularen Dynamiken von Organoiden. Ein Ziel von **INDRA** ist es, Veränderungen, die sich durch Organoid-Kulturen ergeben, aufzudecken und mit Hilfe von Computermodellen, die damit einhergehenden Risiken für den therapeutischen Einsatz der Zellen zu analysieren.

### Wettbewerb auf zellulärer Ebene

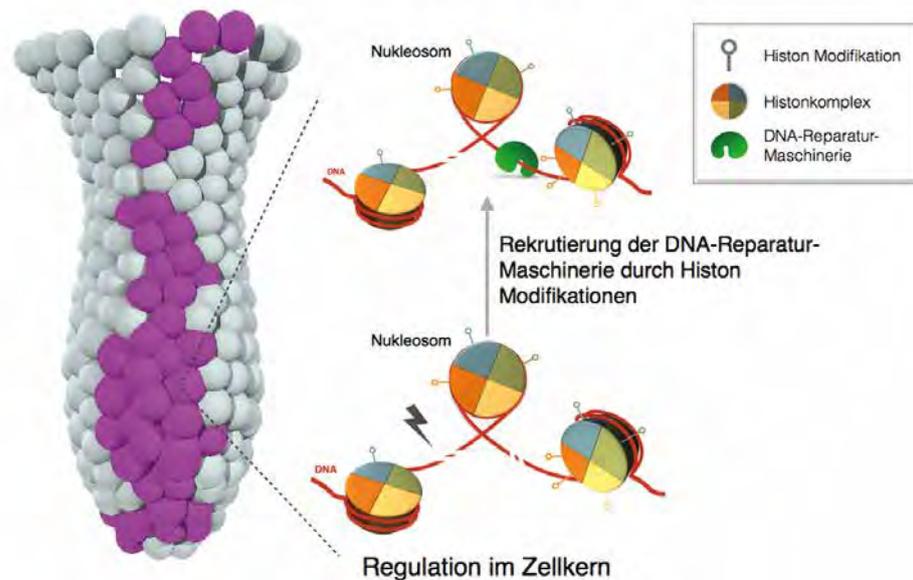
In Zusammenarbeit mit Partnern aus Utrecht haben wir im Vorfeld von **INDRA** ein 3D-Computermodell der Dünndarmkrypte etabliert (Buske *et al.*, 2011). In den letzten drei Jahren wurde dieses Modell weiterentwickelt, so dass es nun möglich ist, die Langzeit-Entwicklung der Nachkommenschaft einzelner ISZ, d. h. ihrer Klone, zu simulieren und anschließend statistisch zu analysieren (Thalheim *et al.*, 2016). Dadurch sind wir in der Lage Phänomene, wie die „monoklonale Konversion“ in der Krypte, systematisch zu untersuchen. Monoklonale Konversion beschreibt den Fakt, dass nach Ablauf einer bestimmten Zeit alle Zellen der Krypte Nachkommen einer einzelnen ISZ sind. Alle anderen ISZ sowie deren Nachkommen sind in der Konversionszeit eliminiert worden. Dieser Prozess dauert in der Maus circa vier bis sechs Wochen; im Menschen ist die Konversionszeit bis dato unbekannt. Eine Mutation kann sich im Gewebe nur dann manifestieren, wenn die mutierte ISZ diese klonale Konkurrenz gewinnt. Unser 3D-Computermodell sagt vorher, dass im Falle einer Konkurrenz unter vergleichbaren Stammzellen, d. h. einer neutralen Konkurrenz, dieser Wettbewerb allein mehr als 85 % aller Mutationen eliminiert (Abbildung 2). Selbst eine bevorteilte Stammzelle setzt sich im Prozess der klonalen Konkurrenz aufgrund der Kryptenorganisation nicht immer durch. Dies bedeutet, dass die Architektur und die zelluläre Dynamik

Abbildung 1: Darmgewebe und ihre 3D-Modelle



Unser Modell der Darmkrypte nimmt eine definierte Form der Krypte an. Zellkomposition und -verteilung sind jedoch selbstorganisiert. Im Organoid-Modell ist auch die Form selbstorganisiert. Foto des Darms mit freundlicher Genehmigung von H. Schneider (Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, Universität Leipzig).

## Multiskalenmodell der Krypte



**Abbildung 2: Mechanismen zum Schutz vor Mutationen im Darm.** Zelluläre Ebene: Am Ende der Konkurrenz wird die Nachkommenschaft einer ISZ (Klon, pink) die Krypte füllen. Molekulare Ebene: Die Rekrutierung verschiedener DNA-Reparaturmechanismen zum geschädigten Abschnitt erfordert spezifische Modifikationsprofile der assoziierten Histone. Unsere Multiskalenmodelle integrieren beide Ebenen (Quelle: Maria Herberg, IZBI Leipzig).

der Krypte die Anreicherung von Mutationen verhindern kann. Doch greifen diese Mechanismen auch *in-vitro*? Der Antwort versuchen wir mit dem international ersten 3D-Computermodell wachsender Organoid-Kulturen auf die Spur zu kommen (Abbildung 1). Dieses Modell erlaubt die Simulation von Organoiden unter verschiedenen Bedingungen und damit eine systematische Analyse der klonalen Entwicklung in diesem System.

### Reparatur nicht unter allen Umständen

Stammzellen sind zusätzlich mit einer Vielzahl von Mechanismen zur direkten DNA-Reparatur ausgestattet. Die Rekrutierung dieser Reparaturmechanismen zum betroffenen Gen setzt jedoch bestimmte Eigenschaften der mit dem zu reparierenden DNA-Abschnitt assoziierten Nucleosome insbesondere der Histone voraus. Die Enden der Histone müssen auf eine bestimmte Weise biochemisch modifiziert sein, damit das Reparatursystem aktiv werden kann (Abbildung 2). Auch hier besteht die Frage, wie sich diese Prozesse in der Organoid-Kultur verändern.

In Kooperation mit einem Forschungsprojekt zur Systembiologie des erblichen Darmkrebses (HNPCC-Sys) haben wir bereits gezeigt, dass altersbedingte Gewebsveränderungen in Organoid-Kulturen deutlich schneller ablaufen als *in-vivo* (Keyßelt *et al.*, 2016). Zudem legen stark veränderte Expressionsprofile nahe, dass auch die Histon-Modifikationen und damit die Rekrutierung von Reparaturmechanismen in diesem System von der *in-vivo* Situation abweichen. Derzeit untersuchen wir gemeinsam mit den Arbeitsgruppen von Prof. Gabriela Aust (Forschungs-

labore der Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig) und Prof. Michal-Ruth Schweiger (CMMC, Universität Köln) auf genomweiter Ebene Histon-Modifikationen und deren Änderung in Folge von kurzzeitiger und permanenter Schädigung der DNA. Dabei hat sich gezeigt, dass bereits nach transienter Schädigung die im Prozess der Reparatur notwendigen Modifikationsänderungen nicht vollständig reversibel sind. Bei permanenter Schädigung, d. h. mit wiederholter Reparatur, und mit zunehmendem Alter kann dieses „Defizit“ zu Funktionsverlusten der Zelle führen. Auch für die Beschreibung dieser Prozesse entwickeln wir in **INDRA** Computermodelle (Thalheim *et al.*, 2017). Diese Modelle verbinden erstmalig die zelluläre Regulation auf der Basis epigenetischer Mechanismen mit Genregulationsnetzwerken.

### Mehr als Einzelteile

Es ist davon auszugehen, dass die Regulation der Stammzellorganisation im Darm weitere biologische Skalen umfasst. Wie werden z. B. epigenetische Regulationsprozesse durch die zelluläre Dynamik eines Organoiden verändert? Oder wie beeinflussen epigenetische Änderungen die Wachstumsdynamik der Organoiden? Um solche Wechselwirkungen untersuchen zu können, bedarf es neben ausgereifter experimenteller Strategien, geeignete Multiskalenmodelle, die eine konsistente Interpretation molekularer, zellulärer und gewebespezifischer Daten ermöglichen.



**Abbildung 3: AG INDRA von links nach rechts** Marianne Quaas, Torsten Thalheim, Jörg Galle und Maria Herberg (Quelle: Maria Herberg, IZBI Leipzig).

In einem ersten Schritt haben wir unser Krypten-Modell um eines unserer epigenetischen Regulationsmodelle erweitert. Eine derartige Weiterentwicklung ist auch für das Organoid-Modell geplant. Mit Hilfe dieser kombinierten Modelle werden wir in der Lage sein, die komplexen Wechselwirkungen der intrinsischen und extrinsischen Stammzellregulation zu simulieren und diesbezügliche Hypothesen zu generieren. Die hierzu notwendigen systematischen Simulationsstudien führen jedoch schnell an technische Grenzen. Die Möglichkeit der Nutzung des Bull HPC-Clusters Taurus am ZIH Dresden war deshalb für unsere Studien eine grundlegende Voraussetzung.

Das Projekt **INDRA** wird bis zu seinem Ende 2019 die Machbarkeit derartiger Studien am Darmepithel demonstrieren. Parallel sind schon weitere Gewebe zur Analyse in den Fokus gerückt. So streben wir perspektivisch analoge Simulationen für die Epidermis an. Hier arbeiten wir bereits mit Kollegen am MPI für Biologie des Alterns in Köln (Dr. Sara A. Wickström), dem CECAD der Universität Köln (Prof. Carien Niessen) und dem IUF in Düsseldorf (Prof. Petra Boukamp) zusammen.

### Referenzen:

Buske, P., Galle, J., Barker, N., Aust, G., Clevers, H., Loeffler, M. (2011). A comprehensive model of the spatio-temporal stem cell and tissue organisation in the intestinal crypt. *PLoS Comput Biol* 7(1):e1001045.

Keysselt, K., Kreutzmann, T., Rother, K., Kerner, C., Krohn, K., Przybilla, J., Buske, P., Löffler-Wirth, H., Loeffler, M., Galle, J., Aust, G. (2016). Different in vivo and in vitro transformation of intestinal stem cells in mismatch repair deficiency. *Oncogene* 36(19):2750-2761.

Thalheim, T., Buske, P., Przybilla, J., Rother, K., Loeffler, M., Galle, J. (2016). Stem cell competition in the gut: insights from multi-scale computational modelling. *J R Soc Interface* 13(121), pii: 20160218.

Thalheim, T., Herberg, M., Loeffler, M., Galle, J. (2017). The Regulatory Capacity of Bivalent Genes-A Theoretical Approach. *Int J Mol Sci.* 18(5), pii: E1069.

### Kontakt:

**Dr. Jörg Galle**

Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI)  
Universität Leipzig  
galle@izbi.uni-leipzig.de

<http://www.izbi.uni-leipzig.de/science/research-groups/galle/>

# die zukunft der sicherheitsbewertung von chemikalien

## Wie die Systemtoxikologie zur Vermeidung von Tierversuchen beiträgt

von Angela Mally

Chemikalien sind aus unserem modernen Leben nicht mehr wegzudenken. Um Mensch und Umwelt vor Gefahren durch Chemikalien zu schützen, müssen diese auf toxische Wirkungen geprüft werden. Dies geschieht überwiegend durch gesetzlich vorgeschriebene Prüfungen am Tier. Systembiologische Ansätze eröffnen neue Möglichkeiten für eine effizientere, tierversuchärmere Sicherheitsprüfung.

### Sicherheitsbewertung von Chemikalien

Der Mensch ist in allen Bereichen des täglichen Lebens von einer Vielzahl an Chemikalien umgeben. Um gesundheitliche Risiken durch Chemikalien zu erkennen und zu bewerten, müssen Substanzen hinsichtlich ihrer toxischen Eigenschaften geprüft werden. Das gegenwärtige Konzept für die Sicherheitsbewertung von Chemikalien, das bis auf die 1930er Jahre zurückgeht, beruht überwiegend auf gesetzlich vorgeschriebenen Untersuchungen an Versuchstieren. Während diese Prüfrichtlinien ein akzeptiertes Maß an Gesundheitsschutz bieten, sprechen sowohl gesellschaftspolitische als auch wissenschaftliche Gründe für ein grundlegendes Umdenken und die Entwicklung alternativer Teststrategien. Diese umfassen einerseits eine steigende Nachfrage für Testungen von neuen und bereits existierenden Chemikalien nach Inkrafttreten der Europäischen Chemikalienverordnung REACH, andererseits gesetzliche Beschränkungen für den Einsatz von Tierversuchen, hohe Kosten, geringer Durchsatz, sowie Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragung von tierexperimentellen Daten auf den Menschen.

Die US-Umweltbehörde EPA geht davon aus, dass für die Sicherheitstestung eines einzigen Pestizids fünf bis sechs Millionen US-Dollar, 4.000 Nager, 80 Kaninchen und 70 Hunde benötigt werden. Die Anzahl an Chemikalien, die unter REACH einer toxikologischen Prüfung und Bewertung bedürfen, wird derzeit auf 68.000 bis 101.000 Substanzen geschätzt (Rovida and Hartung,

2009). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Prüfrichtlinien ergeben sich daraus ein Bedarf an 54 Millionen Versuchstieren (nur Wirbeltiere!) sowie Kosten in Höhe von 9,5 Milliarden Euro (Rovida and Hartung, 2009). Diese Zahlen verdeutlichen, dass eine umfassende toxikologische Prüfung aller Chemikalien weder praktikabel noch ethisch vertretbar ist. Vor diesem Hintergrund wird die Entwicklung alternativer, tierversuchsfreier Testmethoden gesetzlich gefordert (Directive 2010/63/EU) und durch gezielte Fördermaßnahmen unterstützt.

### Paradigmenwechsel in der toxikologischen Prüfung und Risikobewertung: Weg vom Tier, hin zu Mechanismus-basierten tierversuchsfreien Methoden

Bisherige europäische Initiativen, Tierversuche für toxikologische Prüfungen in Europa zu reduzieren, zielten vor allem auf den Ersatz einzelner Richtlinien-Studien durch tierversuchsfreie bzw. -ärmere Methoden. Während so Ersatzmethoden für einige lokale toxische Effekte (z. B. Ätzung oder Reizung an Haut und Augen, Phototoxizität, Sensibilisierung der Haut) erfolgreich etabliert und in Prüfrichtlinien umgesetzt werden konnten, gibt es für die Prüfung auf systemische Toxizität bislang keine sinnvollen Alternativen zur Prüfung am Tier. Angestoßen durch einen Bericht des US National Research Council, Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and A Strategy (Tox21) (NRC, 2007), vollzieht sich derzeit ein Paradigmenwechsel in der toxikologischen Prüfung und Risikobewertung weg von Tests am Tier hin zu Mechanismus-basierten *in vitro*-Methoden. Während im Rahmen bisheriger Prüfungen auf systemische Toxizität adverse Effekte von Chemikalien v. a. durch Histopathologie und klinisch-chemische Endpunkte erfasst und hinsichtlich ihrer Dosis-Wirkungs-Beziehung charakterisiert wurden, stützt sich der völlig neuartige systemtoxikologische Ansatz auf wirkmechanistische Erkenntnisse und neueste technische Entwicklungen, um die komplexen Ereignisse im Organismus von der Aufnahme einer Substanz bis zum unerwünschten Effekt mithilfe von *in vitro*- und



Abbildung 1: Chemikalien sind aus unserem Leben nicht mehr wegzudenken. Zum Schutz von Mensch und Umwelt müssen Chemikalien auf gefährliche Eigenschaften geprüft werden (Quelle: A. Mally).

*in silico*-Methoden zu analysieren bzw. zu modellieren, und so für die Sicherheitsbewertung von Chemikalien zu nutzen (Abbildung 2).

Das dieser Strategie zugrunde liegende Adverse Outcome Pathway (AOP) Konzept beruht auf der Erkenntnis, dass toxische Wirkungen das Ergebnis einer Sequenz von kausal verknüpften Schlüsselereignissen (*Key Events, KE*) sind, angefangen von der chemisch-biologischen Interaktion (*Molecular Initiating Event, MIE*) über daraus resultierende zelluläre Effekte bis hin zu Veränderungen auf der Ebene eines Organs bzw. Gesamtorganismus (Vinken, 2013) (Abbildung 2). Es besteht wissenschaftlicher Konsens, dass AOPs eine entscheidende, mechanistische Grundlage für die Entwicklung von *in vitro*-Testbatterien darstellen, die bisherige Richtlinien-Studien am Tier zumindest teilweise ersetzen können. Ein für die Risikobewertung essentieller Bestandteil zukünftiger Test-Strategien ist die quantitative *in vitro-in vivo* Extrapolation, wodurch aus der *in vitro* ermittelten höchsten Konzentration ohne Wirkung (No observed effect concentration = NOEC) äquivalente Dosen (No observed adverse effect level = NOAEL) im Tier bzw. Menschen errechnet werden (reverse Dosimetrie), die dann für eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos herangezogen werden können (Abbildung 2).

### Chancen und Herausforderungen neuer Teststrategien

Schätzungen gehen davon aus, dass eine tierversuchssarme Teststrategie, die Informationen aus unterschiedlichen, komplexeren Testsystemen mit reversem Dosis-Modelling effizient kombiniert, den Bedarf traditioneller Toxizitätsprüfungen am

Tier auf 15 Prozent aller Chemikalien senken könnte (Thomas *et al.*, 2013). Es ist jedoch offensichtlich, dass ein derartiger Paradigmenwechsel in der Sicherheitsprüfung und Bewertung von Chemikalien nur durch weltweite Anstrengungen vollzogen werden kann. Insbesondere für systemische Effekte von Chemikalien ist die Situation hoch komplex. Es gilt nicht nur, existierende Kenntnisse über relevante Wirkmechanismen systematisch zu erfassen, sondern auch Datenlücken, die die formale Beschreibung einzelner AOPs erschweren, zu identifizieren und durch mechanistische Untersuchungen zu schließen. Die Entwicklung von *in vitro*-Testbatterien erfordert die Etablierung und Validierung innovativer, hochdurchsatzfähiger *in vitro*-Modelle, die die Struktur und Funktion von Organen *in vivo* besser widerspiegeln. Von zentraler Bedeutung ist auch die Entwicklung effizienter Methoden der quantitativen *in vitro-in vivo* Extrapolation, um Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung als kritische Determinanten für systemische Toxizität angemessen berücksichtigen zu können (Rotroff *et al.*, 2010; Wetmore, 2014). Für eine systematische Implementierung innovativer Teststrategien in die toxikologische Praxis ist letztlich eine eingehende Evaluation der Zuverlässigkeit einer Risikobewertung basierend auf *in vitro* Daten entscheidend, um zu zeigen, dass sich mit tierversuchssarmen Methoden ähnlich sichere toxikologische Bewertungen erzielen lassen wie mit herkömmlichen Testverfahren.

### Nachweis der Machbarkeit: Risk-IT

Im Rahmen des Projektes Risk-IT versuchen Wissenschaftler, erstmalig die AOP-Strategie als Basis für die Entwicklung neuer Alternativmethoden zur Prüfung auf systemische Toxizität zu implementiert. Mit dem Fokus auf der Niere als ein wichtiges, exemplarisches Zielorgan für toxische Wirkungen von Fremd-

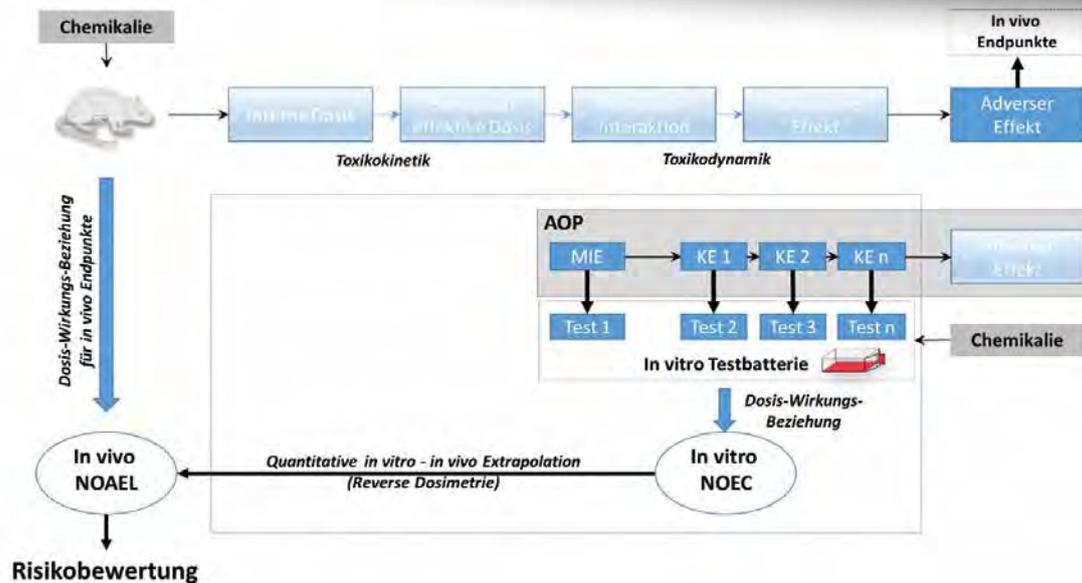


Abbildung 2: Traditionelle und innovative Ansätze zur toxikologischen Prüfung und Sicherheitsbewertung von Chemikalien. Im Gegensatz zur Ermittlung adverser Effekte am Tier und Charakterisierung ihrer Dosis-Wirkungs-Beziehungen zielen neue Strategien darauf ab, mit Hilfe Mechanismus-basierter tierversuchsfreier Tests Schlüsselereignisse (KE) zu erfassen und durch reverses toxikokinetisches Modellierung äquivalente *in vivo* Dosen abzuleiten. AOP: Adverse Outcome Pathway; MIE: Molecular Initiating Event; KE: Key Event; NOAEL: No observed adverse effect level; NOEC: No observed effect concentration (Quelle: A. Mally).

stoffen zielt Risk-IT darauf ab, einen Nachweis der Machbarkeit für die erfolgreiche Integration neuer Mechanismus-basierter *in vitro*-Methoden und toxikokinetischer Modellierung in eine mehrstufige, für regulatorische Entscheidungen geeignete Test-Strategie zu erbringen. Das Projekt stützt sich auf mechanistische Erkenntnisse und systemtoxikologische Daten aus vorangegangenen Projekten, um im Einklang mit dem AOP Konzept Mechanismen, die zu Nierenschädigung führen, systematisch und strukturiert zu erfassen und geeignete Endpunkte abzuleiten, die anschließend mit modernen Hochdurchsatzverfahren in Nierene epithelzellen *in vitro* bestimmt werden können. Durch quantitative *in vitro-in vivo* Extrapolation werden aus den *in vitro* erhobenen Daten zur Toxizität ausgewählter nierenschädigender Arzneimittel äquivalente Dosen im Menschen errechnet und für eine vergleichende Bewertung des gesundheitlichen Risikos herangezogen. Ein entscheidender Aspekt des Projektes ist es, die Zuverlässigkeit einer auf *in vitro*-Daten basierende Risikobewertung im Vergleich zu bisherigen Verfahren zu prüfen und Ursachen für Unsicherheiten zu identifizieren.

### Steckbrief Forschungsprojekt:

**Projektname:** Integrating mechanisms and quantitative *in vitro-in vivo* extrapolation (QIVIVE) modelling for risk assessment based on *in vitro* testing (Risk-IT)

**Beteiligte Partner:**

- Universität Würzburg (Angela Mally)
- Universität Utrecht, Niederlande (Nynke Kramer)
- Fraunhofer IME (Stefano di Fiore, Bernhard Ellinger)
- BASF SE (Bennard van Ravenzwaay, Barbara Birk)

**Koordinator:**

Angela Mally (Universität Würzburg)

### Referenzen:

NRC (2007). Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and A Strategy (Tox21) In The National Academies Press (Washington, DC).

Rotroff, D.M., Wetmore, B.A., Dix, D.J., Ferguson, S.S., Clewell, H.J., Houck, K.A., Lecluyse, E.L., Andersen, M.E., Judson, R.S., Smith, C.M., et al. (2010). Incorporating human dosimetry and exposure into high-throughput *in vitro* toxicity screening. *Toxicol Sci* 117, 348-358.

Rovida, C., and Hartung, T. (2009). Re-evaluation of animal numbers and costs for *in vivo* tests to accomplish REACH legislation requirements for chemicals - a report by the transatlantic think tank for toxicology (t(4)). *ALTEX* 26, 187-208.

Thomas, R.S., Philbert, M.A., Auerbach, S.S., Wetmore, B.A., Devito, M.J., Cote, I., Rowlands, J.C., Whelan, M.P., Hays, S.M., Andersen, M.E., et al. (2013). Incorporating new technologies into toxicity testing and risk assessment: moving from 21st century vision to a data-driven framework. *Toxicol Sci* 136, 4-18.

Vinken, M. (2013). The adverse outcome pathway concept: a pragmatic tool in toxicology. *Toxicology* 312, 158-165.

Wetmore, B.A. (2014). Quantitative *in vitro-to-in vivo* extrapolation in a high-throughput environment. *Toxicology*.

### Kontakt:

**Prof. Dr. Angela Mally**  
 Institut für Toxikologie  
 Universität Würzburg  
 mally@toxi.uni-wuerzburg.de

[www.toxikologie.uni-wuerzburg.de](http://www.toxikologie.uni-wuerzburg.de)



# Meldungen aus dem BMBF

## European XFEL – der stärkste Röntgenlaser der Welt

Laserlicht hat sich einen festen Platz in unserem Alltag erobert: Viele Anwendungen wie DVD-Player, Scannerkassen, Lasermedizin oder schnelle Glasfaserleitungen wären ohne dieses besondere Licht nicht möglich.

In Hamburg steht ein riesiger Teilchenbeschleuniger, der laserartige Lichtblitze im harten Röntgenbereich erzeugt – der European XFEL. Mit einem solchen „Röntgenlaser“ können Forscherinnen und Forscher die atomare Struktur von Werkstoffen, Biomolekülen und ganzen Viren entschlüsseln. Die Röntgenblitze des European XFEL sind dabei mit weniger als 0,000000000001 Sekunden so kurz, dass sich mit ihnen sogar zeitliche Abläufe in chemischen Reak-

tionen „filmen“ lassen. Damit bietet der Röntgenlaser tiefere Einblicke in die Mikro- und Nanowelt als je zuvor – und schafft die Grundlagen für die Entwicklung neuer Werkstoffe, Produktionsverfahren und Medikamente. Die 3,4 Kilometer lange Anlage erstreckt sich bis ins schleswig-holsteinische Schenefeld und hat im September 2017 ihren Forschungsbetrieb aufgenommen.

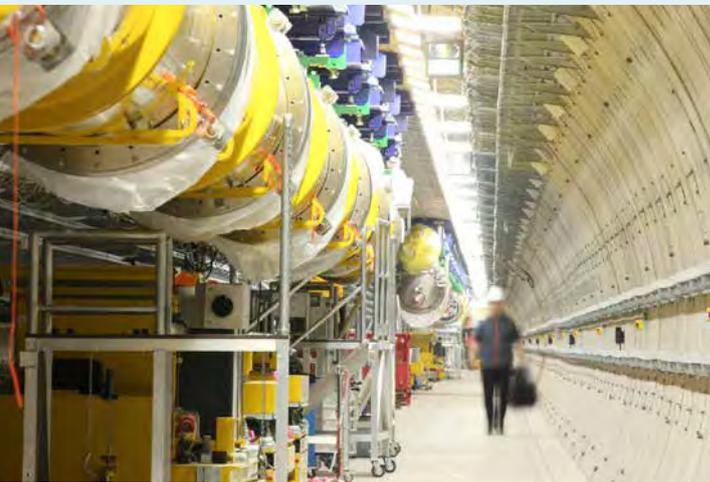
## Bundesforschungsministerium stellt rund 760 Millionen Euro bereit

Deutschland trägt als Sitzland rund 58 Prozent der Baukosten in Höhe von 1,225 Milliarden Euro (Preisbasis 2005) und ermöglicht dadurch der deutschen Wissenschaft eine weltweite Spitzenposition in diesem Forschungsbereich. Der Bau wird aus Mitteln des Bundes sowie der Länder Hamburg und Schleswig-Holstein finanziert. Hiervon stellt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) rund 760 Millionen Euro bereit. Darüber hinaus fördert das Ministerium Projekte der Verbundforschung, in denen deutsche Universitäten und Forschungseinrichtungen neuartige Instrumente und Technologien für den European XFEL entwickeln.

Insgesamt beteiligen sich elf Länder am Bau und Betrieb des European XFEL. Der Röntgenlaser gilt als Meilenstein in der europäischen Grundlagenforschung und ist Teil der Roadmap für Forschungsinfrastrukturen des Bundesforschungsministeriums.

Weitere Informationen unter:

[www.bmbf.de/de/european-xfel-2569.html](http://www.bmbf.de/de/european-xfel-2569.html)



## Der Beschleunigertunnel des European XFEL.

Quellen: DESY 2015 (oben) und Heiner Müller-Elsner / European XFEL (unten)

### Bessere Therapien dank Medizininformatik

Das BMBF stellt mit seiner Medizininformatik-Initiative die Weichen für eine wirkungsvolle digitale Medizin, die beim Patienten ankommt. Ziel ist es, die wachsenden Datenschätze – von Röntgenbildern bis hin zu Erbgut-Analysen – in einer nationalen Infrastruktur zu verknüpfen, um daraus neues Wissen für eine bessere Gesundheitsforschung und Versorgung zu gewinnen.

Beraten von einem international hochkarätig besetzten Expertenkreis hat das BMBF entschieden, vier Konsortien, bestehend aus 17 Universitätskliniken und rund 40 weiteren Partnern, in die vierjährige Aufbau- und Vernetzungsphase der Medizininformatik-Initiative aufzunehmen. Hierfür stellt das BMBF rund 120 Millionen Euro in den nächsten vier Jahren zur Verfügung.

### Datenschutz hat höchste Priorität

Ab Januar 2018 bauen diese Konsortien Datenintegrationszentren auf. Über diese können sie sich vernetzen und Daten austauschen. Datenschutz und Datensicherheit haben dabei höchste Priorität. Die Einhaltung der in Deutschland sehr strengen datenschutzrechtlichen Standards und Rahmenbedingungen ist unabdingbare Voraussetzung für eine Förderung. In verschiedenen medizinischen Anwendungen – von der personalisierten Krebstherapie über die Behandlung von Multiple Sklerose bis hin zur Intensivmedizin – werden die Konsortien den Mehrwert dieser digital vernetzten Medizin für die Patientinnen und Patienten demonstrieren.

Im digitalen Zeitalter sind Ärzte und Forscher weltweit vernetzt. Sie generieren tagtäglich neue Daten und Informationen. Doch bisher gleicht die digitale Medizin einem Internet ohne Suchmaschinen: Eine gewaltige Menge an Informationen, die sich kaum erschließen oder nutzen lässt.

Die Etablierung eines digital vernetzten Gesundheitssystems ist eine nationale und gemeinschaftliche Aufgabe. Deshalb sollen sich auch die übrigen Univer-



## Digitale Medien werden auch in der medizinischen Praxis immer wichtiger.

Quelle: Canstockphoto/ Productionperig

sitätskliniken und Standorte aus der Konzeptphase weiter an der Initiative beteiligen können. Hierfür wird das BMBF zusätzlich bis zu 30 Millionen Euro investieren. „Um den nationalen Charakter und die Durchschlagskraft dieser zukunftsweisenden Maßnahme zu stärken, haben wir die Fördersumme von 100 Millionen Euro auf über 150 Millionen Euro erhöht“, sagte Bundesforschungsministerin Johanna Wanka.

Vorausgegangen war eine neunmonatige Konzeptphase der Initiative: 28 der 33 deutschen Universitätskliniken und viele weitere Partner haben sich daran beteiligt. Als Konsortien planten sie gemeinsam den Aufbau einer nationalen, vernetzten Infrastruktur für die Nutzung digitaler Gesundheitsdaten und etablierten über ein Dialogforum den Austausch mit wichtigen Akteuren des Gesundheitswesens, mit Patientenvertretern und Datenschützern, mit Industrie und Krankenkassen.

**Weitere Informationen finden Sie unter:**

[www.bmbf.de/de/medizininformatik-3342.html](http://www.bmbf.de/de/medizininformatik-3342.html)



## Darmentzündungen ohne Nebenwirkungen therapieren

Es sind Krankheiten, über die die Betroffenen nicht gerne sprechen. Bei einem Schub leiden sie unter blutigem Durchfall, krampfartigen Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Übelkeit. Je länger die chronische Entzündung anhält, desto schwächer und müder fühlen sich die Patientinnen und Patienten. Denn Mangelerscheinungen und Blutarmut sind oftmals die Folge. Hinzu kommt, dass die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht heilbar sind und langfristig das Darmkrebsrisiko deutlich erhöhen. In Deutschland sind rund 400.000 Menschen davon betroffen.

Welche Faktoren diese Krankheiten auslösen, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Fest steht, dass es bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu einer Fehlsteuerung des Immunsystems kommt. Normalerweise erkennt das Abwehrsystem körpereigene Zellen. Gelingt es schädlichen Bakterien oder Viren, in den Körper einzudringen, wird das Immunsystem aktiv. Eine Entzündung entsteht. In der Regel kommt das Immunsystem nach erfolgreicher Abwehr wieder zur Ruhe. Dabei spielen bestimmte Botenstoffe eine wichtige Rolle. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen ist dieses komplizierte System gestört. Abwehrzellen und Botenstoffe reagieren über. Gesundes Gewebe wird beschädigt, und die betroffenen Areale sind permanent entzündet.

Das Immunsystem wieder ins Gleichgewicht zu bringen ist Ziel von Therapien bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Dabei kommen Wirkstoffe zum Einsatz, die entzündungsfördernde Botenstoffe wie Interleukin 6 oder TNF $\alpha$  blockieren und somit die überschießende Abwehr wieder unter Kontrolle bringen. Doch diese Therapien haben bislang einen gravierenden Nachteil. „Neben der Entzündung wird auch der Immunschutz

der Patienten gedämpft“, erklärt Stefan Rose-John vom Biochemischen Institut der Universität Kiel. „Das heißt, die Betroffenen haben ein erhöhtes Risiko, an gefährlichen Infektionen zu erkranken.“ Bei einer solchen Immuntherapie können etwa latente Infektionen wie Tuberkulose oder Hepatitis B ausbrechen.

### Entzündungen mildern ohne das Infektionsrisiko zu erhöhen

Das will ein Team von Expertinnen und Experten der Universitäten Kiel, Magdeburg und Düsseldorf ändern und wird hierbei vom Bundesforschungsministerium unterstützt. Sie haben den Botenstoff Interleukin 6 näher untersucht, um zu verstehen, wie dieses Protein funktioniert und welche molekularen Prozesse hinter seiner Wirkung stehen. „Wir haben herausgefunden, dass der Botenstoff an zwei Signalwegen beteiligt ist, wovon der eine positive und der andere negative Auswirkungen für den Körper haben kann“, sagt Rose-John. „Diesen Unterschied haben wir ausgenutzt und einen Wirkstoff entwickelt, der den krankheitsfördernden Signalweg blockiert, ohne die schützenden Eigenschaften von Interleukin 6 zu hemmen.“ Das bedeutet für die Betroffenen, dass die Entzündung gemildert wird, ohne das Infektionsrisiko zu erhöhen.

Derzeit wird der neue Wirkstoff bereits in einer klinischen Studie am Universitätsklinikum Kiel bei Patientinnen und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten eingesetzt. Bei den vorangegangenen Phase-I-Studien konnten die Forscherinnen und Forscher keine gravierenden Nebenwirkungen feststellen. Wenn die Tests erfolgreich sind, könnte der neue Wirkstoff in einigen Jahren auf dem Markt sein. Das Wissenschaftsteam kooperiert bereits mit einer größeren Pharmafirma.

Doch damit ist die Arbeit noch nicht beendet. „Unser Ziel ist es letztendlich, eine personalisierte Antientzündungstherapie zu entwickeln“, sagt Rose-John. „Denn je nach genetischer Veranlagung benötigen die Patientinnen und Patienten verschiedene Dosierungen.“ Potenzial hat die Neuentwicklung zudem für andere Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis.

Weitere Informationen unter:

[www.gesundheitsforschung-bmbf.de](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de)



**Durchfall, Bauchkrämpfe, Übelkeit – das sind Symptome chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.**

Quelle: Thinkstock / champja



### App soll vor Depression warnen

In Deutschland erkranken jedes Jahr mehr als fünf Millionen Menschen an einer depressiven Episode. Das kann sich auf vielfältige Weise zeigen: Erkrankte fühlen sich antriebs- und freudlos, leiden unter Konzentrations- und Schlafstörungen und werden von Selbstzweifel und Ängsten geplagt. Nur selten können sie sich selbst von ihren negativen Gedanken befreien – doch auf professionelle Hilfe müssen Betroffene oft mehrere Monate warten. Wissenschaftler und IT-Spezialisten aus Leipzig und Dortmund entwickeln daher eine App, mit der Patienten ihren Krankheitsverlauf selbst dokumentieren können. Mittels dieser Daten soll das sogenannte STEADY-System, dessen Entwicklung vom Bundesforschungsministerium mit etwa 1,7 Millionen Euro gefördert wird, Patienten rechtzeitig vor einer depressiven Phase warnen.

Depressionen haben viele Gesichter: Ursachen, Symptome und Verlauf sind von Mensch zu Mensch unterschiedlich. Bei den häufigsten Erkrankungsformen tritt die Depression in Episoden auf. Liegt zwischen zwei depressiven Episoden eine symptomfreie Zeit, sprechen Fachleute von einer unipolaren Depression. Möglich ist aber auch ein Wechsel zwischen depressiver und übermäßig guter Stimmung – auch bekannt als bipolare Depression. Mit der STEADY-App wollen die Wissenschaftler Erkrankten dabei helfen, frühzeitig zu erkennen, ob sie auf eine depressive Episode zusteuern.

#### System weist auf Veränderungen des Befindens hin

Möglich soll das durch das Zusammenspiel von STEADY mit anderen mobilen Apps sowie sogenannten Wearables wie Bio-Sensor-Trackern werden. So wird das System Herzfrequenz, Hauttemperatur und Standort, aber auch abweichende Sprachmuster oder Schlafrhythmen erfassen. All das kann der Patient mit eigenen Daten zu seinem derzeitigen Befinden ergänzen. Ziel ist es, die Patienten genauer als über reine Selbstwahrnehmung auf Veränderungen ihrer Symptomatik hinzuweisen. Wenn bestimmte Muster Veränderungen des Befindens vorausgehen, kann die App darauf hinweisen und Empfehlungen zur Prävention geben. Erkrankte können so bestimmten Ursachen gezielt entgegenwirken.

All das kann eine medizinische Beratung jedoch nicht ersetzen. „Uns geht es um Therapieunterstützung“, sagt Katrin Rothmaler vom Institut für Angewandte Informatik der Universität Leipzig. Wer möchte, kann daher seine Daten mit seinem Haus- oder Facharzt, seiner Krankenkasse oder einer Forschungseinrichtung teilen. Patienten bleiben dabei stets Besitzer ihrer



### Depressionen haben viele Gesichter: Ursachen, Symptome und Verlauf sind von Mensch zu Mensch unterschiedlich.

Quelle: Thinkstock

Daten, die verschlüsselt durch das System weitergegeben werden. „Unser Ziel ist es, Informationslücken zu schließen und so Diagnose und Therapie zu unterstützen. Bei stabilen Patienten könnten sich so die Intervalle zwischen den Therapiesitzungen vergrößern“, erklärt Rothmaler. Davon soll letztlich die gesamte Gesundheitsversorgung profitieren. Fachärzte und Psychologen hätten mehr Informationen über ihre Patienten – und die Qualität der medizinisch-psychotherapeutischen Versorgung würde sich erhöhen.

Weitere Informationen finden Sie unter:

[www.bmbf.de/de/app-soll-vor-depression-warnen-4535.html](http://www.bmbf.de/de/app-soll-vor-depression-warnen-4535.html)



**BMBF-Newsletter:**



Das Wichtigste der letzten Wochen aus dem BMBF im Überblick (erscheint monatlich).  
[www.bmbf.de/newsletter](http://www.bmbf.de/newsletter)

Das BMBF hält Sie auch über Twitter und Facebook auf dem Laufenden:

 [twitter.com/BMBF\\_Bund](https://twitter.com/BMBF_Bund)

 [www.facebook.com/bmbf.de](https://www.facebook.com/bmbf.de)

## VON GEBÄUDEN ÜBER GENOMICS-PLATTFORMEN BIS HIN ZU HOCHLEISTUNGSRECHNERN

### Neue Strukturen beim DZNE zur Förderung der Systembiologie

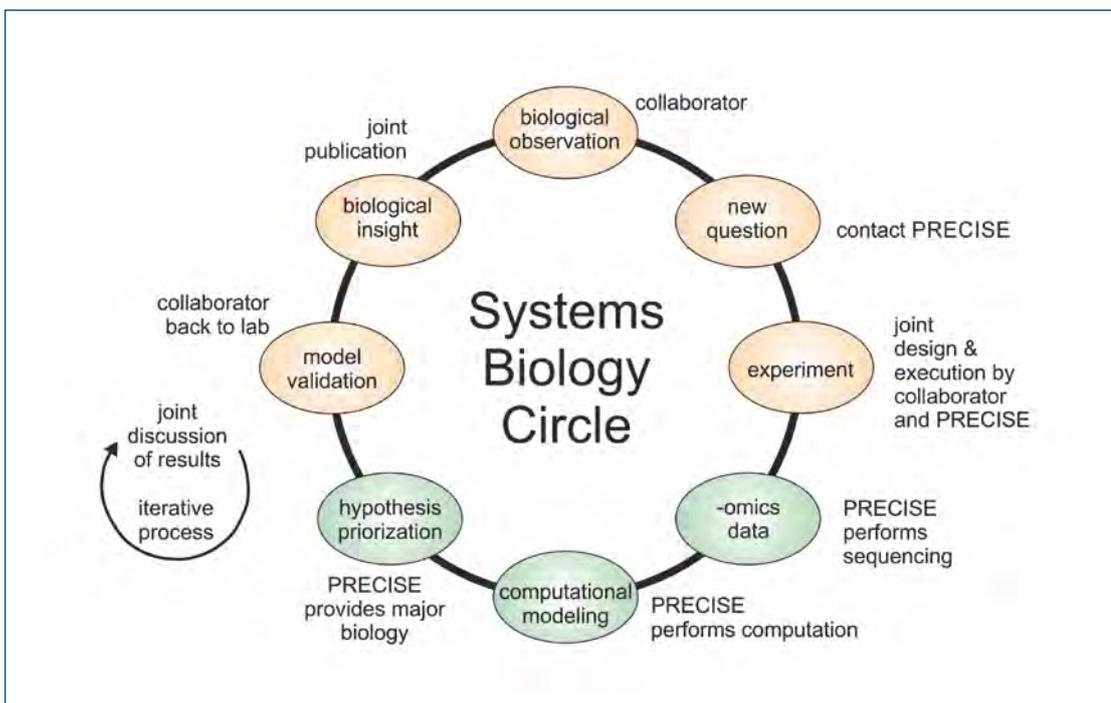
von Joachim Schultze und Dirk Förger

Neurodegenerative Erkrankungen werden zu einer zunehmenden Belastung für die Gesellschaft. Schon jetzt wird die Zahl der Alzheimer-Patienten in Deutschland auf 1,6 Millionen geschätzt. Um dieser Herausforderung zu begegnen, haben sich Bund und Länder vor zehn Jahren entschieden, das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) zu etablieren. Das DZNE nutzt auch System-Medizin-Ansätze, um komplexe Erkrankungen des Zentralnervensystems besser zu verstehen. Der im März 2017 eingeweihte DZNE-Neubau in Bonn beherbergt dafür eine Einrichtung, die hochmoderne genomische Technologien und ein völlig neuartiges Hochleistungs-Computing, ein so genanntes Memory Driven Computing, zusammenführt. Auch für die neue Plattform für Single Cell Genomik und Epigenomik (PRECISE) wurden neue Hochleistungsrechner am DZNE etabliert.

#### DER DZNE-NEUBAU AUF DEM BONNER VENUSBERG

Auf dem Gelände des Universitätsklinikums Bonn (UKB), hoch oben auf dem Venusberg, erstreckt sich der neue DZNE-Gebäudekomplex. Bislang waren die DZNE-Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Bonn in verschiedenen Liegenschaften untergebracht, nun sind sie unter einem Dach versammelt. Rund 500 Beschäftigte aus über 50 Nationen sind hier tätig.

Der Gebäudekomplex beherbergt die in Bonn ansässigen Bereiche: Grundlagenforschung, Klinische Forschung und Populationsforschung. Hinzu kommt die zentrale Administration für alle neun Standorte des DZNE. Spezielle Kommunikationsbereiche in den Gelenken zwischen den drei Gebäuden sollen den Austausch zwischen den verschiedenen Forschungsbereichen fördern. Die Lage des DZNE auf dem UKB-Gelände ist außerdem ideal für eine intensive Kooperation mit der Uniklinik: Das



**Abbildung 1: Systembiologie-Kreis**

Ein Systembiologie-Kreis, der bei PRECISE in Projekten im Zusammenhang mit Neurodegeneration, Neuroinflammation, chronisch-entzündlichen Erkrankungen oder Systemimmunologie eingesetzt wird.

Quelle: DZNE

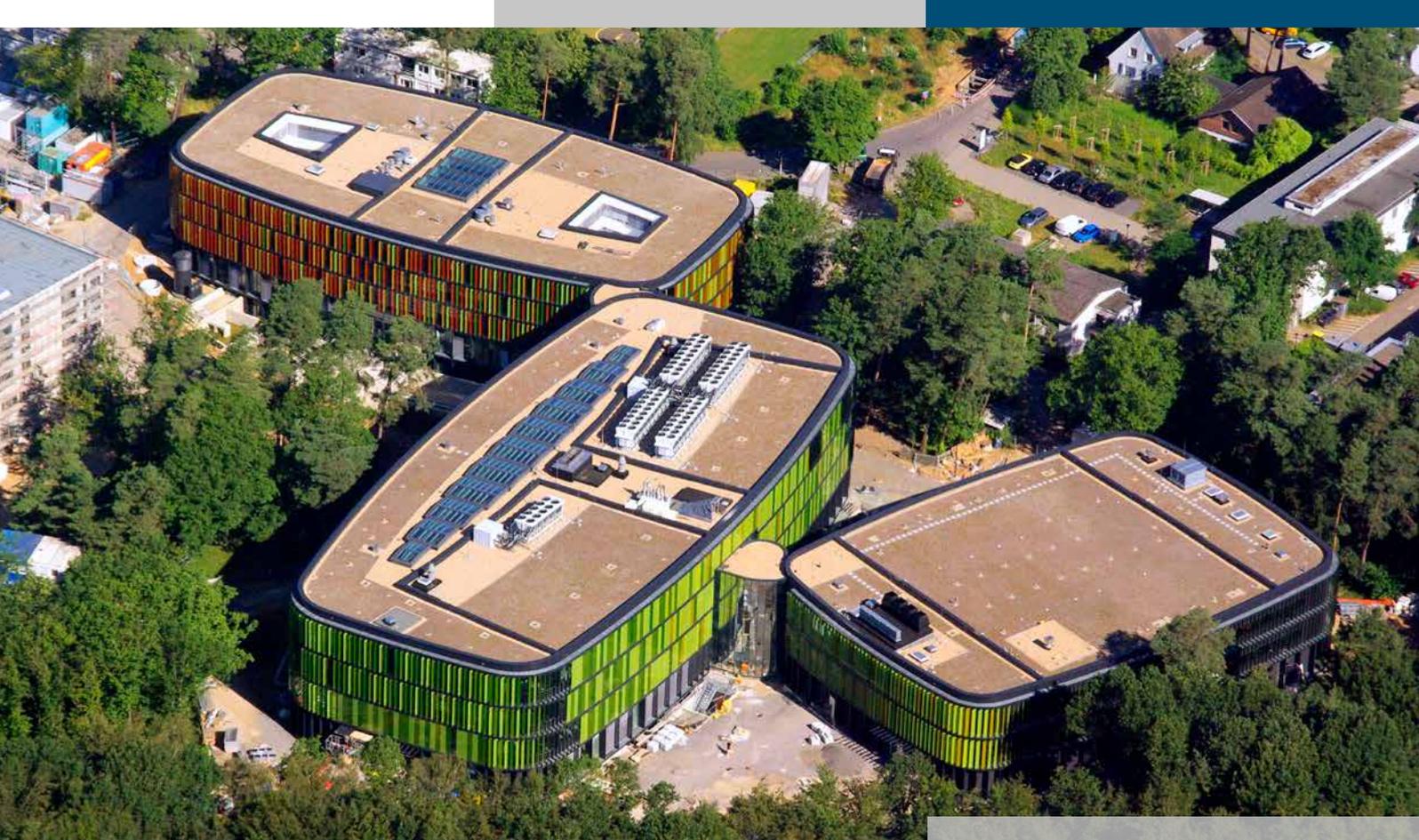


Abbildung 2: Der Neubau des DZNE in Bonn

Quelle: DZNE / Laubner

DZNE ist über einen Tunnel mit dem Zentrum für Neurologie, Psychiatrie und Psychosomatik (NPP) des UKB verbunden.

Das DZNE widmet sich über die Grundlagenforschung hinaus mit klinischen Studien, Populationsstudien bis zur Pflege- und Versorgungsforschung sämtlichen Facetten neurodegenerativer Erkrankungen. Die verschiedenen Aktivitäten werden strategisch gesteuert, um die Translation von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die Anwendung zu fördern. An den bundesweit neun Standorten arbeiten insgesamt über 1.000 Beschäftigte. Bonn ist der größte Standort und zugleich Sitz von Vorstand und Administration. In Bonn werden auch diverse klinische Studien koordiniert, die das DZNE nach einheitlichen Standards an verschiedenen Standorten durchführt. Diese Vorgehensweise erweitert die Zahl möglicher Studienteilnehmer und stärkt die statistische Aussagekraft der Ergebnisse.

Der DZNE-Neubau wurde vom Architekturbüro wulf architekten GmbH (Stuttgart) geplant und ist einer der größten Forschungsneubauten in Nordrhein-Westfalen: Die Kosten für Bau und Erstausrüstung betragen 126,8 Millionen Euro. Finanziert wurde dies zu 2/3 aus Mitteln des Landes Nordrhein-Westfalen (Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung, MIWF) sowie zu 1/3 aus Bundesmitteln (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF). Die Gesamtfläche des Komplexes beträgt 35.000 m<sup>2</sup> dies entspricht einer Größe von 5 Fußballfeldern. Die Arbeitsflächen in den Laboratorien haben eine Gesamtlänge von ca. 1,3 Kilometern. 2.403 farbige Glaslamellen zieren die Fassade des Neubaus. Diese sind zum Teil beweglich und richten sich nach dem Sonnenstand aus. Die Farben dieses Sonnenschutzes sollen das Farbenspiel des benachbarten Waldes im Jahresverlauf widerspiegeln.

Auch an die Umwelt wurde gedacht. So stammt die Energie für die Heizung aus einer Geothermieanlage, Wärmerückgewinnung sowie einem sehr effizienten Blockheizkraftwerk. Auch darüber hinaus wurde Wert auf Nachhaltigkeit und Energieeffizienz gelegt.

#### PRECISE – PLATTFORM FÜR SINGLE CELL GENOMIK UND EPIGENOMIK

Ähnlich wie in anderen medizinischen Disziplinen, die sich mit komplexen Krankheiten befassen, deuten aktuelle Ergebnisse darauf hin, dass die Forschung zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapien neurodegenerativer Erkrankungen von Ansätzen der Systembiologie als Grundlage der Systemmedizin (Beyer *et al.*, 2017) stark profitieren wird. Das DZNE hat bereits erstklassige Einrichtungen in der Genetik (Tübingen) sowie der RNA-Biologie und Epigenomik (Göttingen) etabliert. Es gab aber eine Lücke in der Verbindung zwischen funktionaler und molekularer Einzelzellanalyse und dem Gebiet der Genomik.

Da die Universität Bonn bereits am Life and Medical Science Institut in dieses Forschungsgebiet investiert hatte, war die Kooperation mit der Universität die beste Möglichkeit, diese Lücke zu schließen. Daher wurde die neue Plattform für Single Cell Genomik und Epigenomik (PRECISE) als Joint Venture zwischen dem DZNE und der Universität Bonn gegründet. PRECISE soll Kompetenzen in der Probenverarbeitung, Automatisierung, Sequenzierung, Datenvorverarbeitung und Datenanalytik beider Institutionen bündeln. Es ist eine Forschungseinrichtung, die sich aus Wissenschaftlern der Universität Bonn, dem DZNE und externen Partnern zusammensetzt, um Projekte entlang des gesamten Workflows systembiologischer Ansätzen auf Grundlage genomischer Daten durchzuführen (Abbildung 1). Experimentelle

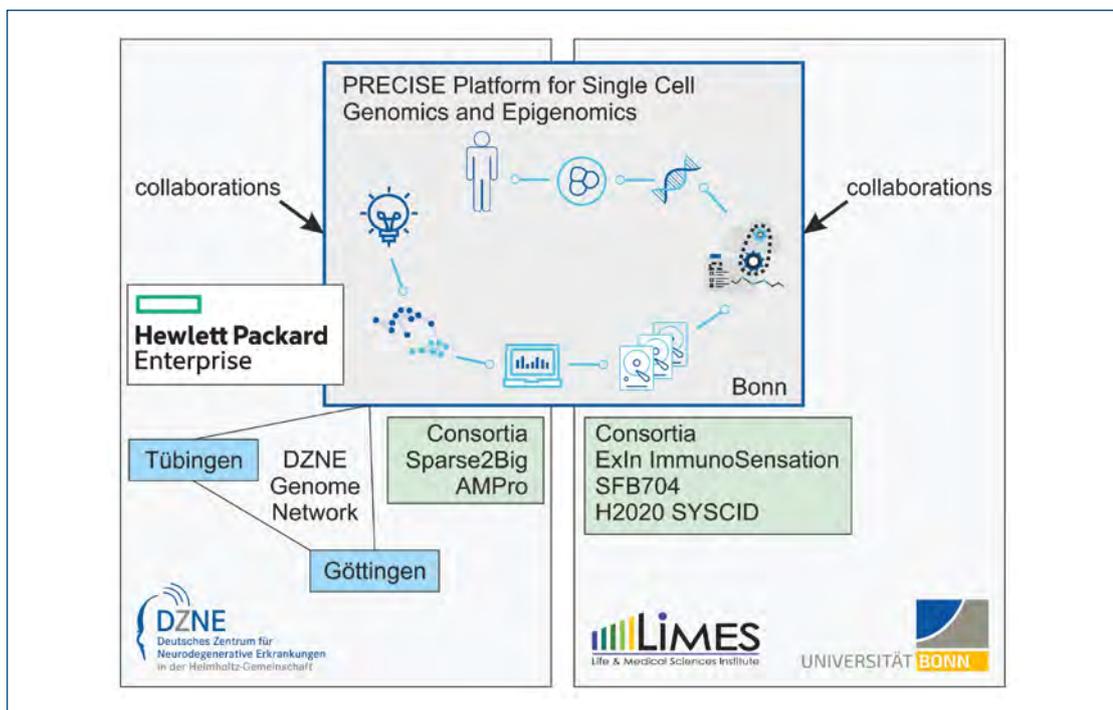
Verfahren, Sequenzierung, rechnerische Modellierung und Datenpräsentation werden so in einer Einheit zusammengefasst.

Neben bilateralen Kooperationen einzelner Wissenschaftler am DZNE und der Universität Bonn betreut PRECISE auch größere Forschungskonsortien auf lokaler, nationaler und internationaler Ebene (Abbildung 3). Derzeit ist PRECISE Mitglied des DFG-Exzellenzclusters ImmunoSensation, des DFG Sonderforschungsbereichs SFB704, EU-Konsortien wie SYSCID (ein systemischer Medizin-Ansatz für chronische entzündliche Erkrankungen) und den Helmholtz-Gemeinschafts-finanzierten Konsortien Sparse2Big und AMPro.

Ein aktueller Forschungsschwerpunkt bei PRECISE ist die Entwicklung eines Portfolios von Einzelzell-RNA-Sequenzierungs-Technologien (scRNA-seq). Diese ermöglichen es den Wissenschaftlern an der Universität Bonn und dem DZNE, ihre funktionelle Bewertung einzelner Zellen mit einer genomweiten Einschätzung von Einzelzell-Transkriptomen durch scRNA-seq zu verknüpfen. Ebenso ist über Einzelzell-ATAC-seq eine Einzelzell-Epigenomik möglich. Bei PRECISE sind wir davon überzeugt, dass eine einzelne Methode für alle Frage-

stellungen noch nicht existiert (Beyer *et al.*, 2017). Deshalb investieren wir in Technologien, die z. B. direkt eine Patch-Clamp-Beurteilung einzelner Neuronen mit scRNA-seq ermöglicht - bei gleichzeitiger Bereitstellung von Ansätzen, die eine Sequenzierung von Zehntausenden von Zellen innerhalb eines einzigen Experiments ermöglichen.

Andere Wege sind scRNA-seq-Technologien, die eine durchflussaktivierte Zellsortierung (FACS) mit scRNA-seq kombinieren. Gemeinsam mit Kooperationspartnern haben wir diese Technologien erfolgreich angewendet, um das dendritische Zellkompartiment im peripheren Blut zu enträtseln (Heidkamp *et al.*, 2016, See *et al.*, 2017). Ebenso konnten wir die Entwicklung von Makrophagen bei der Embryogenese aufklären (Mass *et al.*, 2016), oder die Rolle der Umprogrammierung von menschlichen Monozyten während der Geburt, um Neugeborenen-Sepsis zu verhindern (Ulas *et al.*, 2017). Ein starker Fokus von PRECISE ist die Erforschung der Zellpopulationsstruktur innerhalb des zentralen Nervensystems und der menschlichen Lunge, wobei insbesondere Immunzellenpopulationen im Vordergrund stehen. Hinzu kommt die Rolle von Genomik und Epigenomik bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen.



**Abbildung 3: Aufbau der PRECISE-Plattform**

Joint-Venture-Struktur von PRECISE zwischen der Universität Bonn und dem DZNE. PRECISE ist Mitglied des DZNE Genom-Netzwerks zwischen Bonn, Tübingen und Göttingen. PRECISE ist Co-Leiter des Helmholtz-finanzierten Sparse2Big-Konsortiums und ein Mitglied des AMPro-Konsortiums. PRECISE ist Mitglied des Exzellenzclusters ImmunoSensation, des SFB704 und des europäischen Konsortiums SYSCID. Mit HPE arbeitet PRECISE auf speichergesteuertem Computing zusammen.

Quelle: DZNE



Abbildung 4: Der Neubau des DZNE in Bonn

Quelle: DZNE

### HOCHLEISTUNGSRECHNER BESCHLEUNIGEN DIE GENOMISCHE FORSCHUNG BEIM DZNE

Mit der Etablierung von PRECISE und dem genomischen Netzwerk innerhalb des DZNE wird die genomische Datenerzeugung deutlich zunehmen. Klassische Infrastrukturen zur Bewältigung dieser Daten-Lawine beinhalten Hochleistungs-Computing (HPC) mit großen Datenspeichern und Computing-Clustern mit Speichern, die groß genug sind für komplexe Berechnungen. In letzter Zeit erhielten lokale Lösungen Konkurrenz durch zentrale Cloud-basierte Infrastrukturen aufgrund deren überlegenen Skalierbarkeit und geringeren Wartung. Andererseits haben zentrale Modelle Nachteile wie hoher Datenverkehr, Datenvervielfältigung und schwierige Datensicherheit.

Unabhängig vom Standort verlassen sich derzeitige HPC-Systeme auf klassische Hardwarearchitekturen, bei denen ständig Daten zwischen Fest- und Arbeitsspeicher hin- und hergeschoben werden müssen. Um viele dieser Hindernisse zu überwinden, würde ein ideales System einen großen lokalen Speicher für genomische (und andere) Datenspeicherung besitzen, auf den für verschiedene Aufgaben unterschiedliche Prozessoren zugreifen können („speichergesteuertes Computing“). Darüber hinaus würden idealerweise unterschiedliche lokale Systeme an verschiedenen Orten in einem virtuellen Netzwerk verbunden sein. Diese würden hauptsächlich Algorithmen für lokale Berechnungen austauschen, wodurch der Datenverkehr auf viel kleinere Meta- oder berechnete Daten reduziert würde („verteiltes Mesh-Computing“).

Das Gen-Z Konsortium, das von Hewlett-Packard Enterprise angeführt wird, transformiert derzeit die Prozessor- und Cloud-zentrierte HPC-Infrastruktur in eine speichergesteuerte, verteilte Mesh-Computing-Infrastruktur. Die PRECISE-Plattform beim DZNE und der Universität Bonn war der erste externe Partner von HPE, um den Prototyp für das speichergesteuerte Computing in der genomischen Datenverarbeitung zu testen. Da die ersten Ergebnisse sehr vielversprechend sind, plant das DZNE, die Zusammenarbeit mit HPE zu erweitern. Dabei soll die gesamte genomische Daten-IT-Infrastruktur verändert werden, um ganz auf das speichergesteuerte Computing überzugehen.

#### REFERENZEN:

Beyer, M., Händler, K., Günther, P., Baßler, K., Ulas, T., Becker, M., Klee, K., Schultze, J.L., and Schlitzer, A. (2017). Navigating disease phenotypes – A multidimensional single-cell resolution compass leads the way. *Current Opinion in Systems Biology*.

Heidkamp, G.F., Sander, J., Lehmann, C.H.K., Heger, L., Eissing, N., Baranska, A., Lühr, J.J., Hoffmann, A., Reimer, K.C., Lux, A., et al. (2016). Human lymphoid organ dendritic cell identity is predominantly dictated by ontogeny, not tissue microenvironment. *Science Immunology* 1, 1-17.

Mass, E., Ballesteros, I., Farlik, M., Halbritter, F., Günther, P., Crozet, L., Jacome-Galarza, C.E., Händler, K., Klughammer, J., Kobayashi, Y., et al. (2016). Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis. *Science* 353, 1114-aaf4238-1111.

See, P., Dutertre, C.A., Chen, J., Gunther, P., McGovern, N., Irac, S.E., Gunawan, M., Beyer, M., Handler, K., Duan, K., et al. (2017). Mapping the human DC lineage through the integration of high-dimensional techniques. *Science*.

Ulas, T., Pirr, S., Fehlhaber, B., Bickes, M.S., Loof, T.G., Vogl, T., Mellinger, L., Heinemann, A.S., Burgmann, J., Schoning, J., et al. (2017). S100-alarmin-induced innate immune programming protects newborn infants from sepsis. *Nature immunology* 18, 622-632.

#### WEITERE INFORMATIONEN UND KONTAKT:

##### Dr. rer. nat. Dirk Förger

Leiter Stabsstelle Kommunikation / Pressesprecher  
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative  
Erkrankungen e. V. (DZNE), Bonn  
dirk.foerger@dzne.de

[www.dzne.de](http://www.dzne.de)

##### Prof. Dr. Joachim L. Schultze

Direktor der PRECISE-Plattform  
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative  
Erkrankungen e. V. (DZNE), Bonn  
joachim.schultze@dzne.de

[www.dzne.de/de/sites/bonn/research-groups/schultze.html](http://www.dzne.de/de/sites/bonn/research-groups/schultze.html)

# mit algorithmen einzelne zellen verstehen

Porträt: Carsten Marr, stellvertretender Direktor am Institute of Computational Biology, Helmholtz Zentrum München

von Kristin Hüttmann

Carsten Marr hat ein Faible für knifflige Aufgaben – um zu verstehen, wie einzelne Zellen funktionieren, entwickelt der stellvertretende Direktor am Institute of Computational Biology des Helmholtz Zentrums München Algorithmen und computergestützte Simulationen.

Wer mit vier Kindern campen geht, weiß am Ende des Sommers, was er getan hat. Vor allem, wenn die Familie in dieser Zeit dreimal den Campingplatz wechselt. „Wir waren einfach auf der Suche nach dem perfekten Platz“, sagt Carsten Marr. Und so baute der Familienvater im vergangen Sommer eben alle Zelte dreimal

auf und ab und fuhr mit der Familienkutsche die Atlantikküste runter – so lange, bis der richtige Platz gefunden war und alle glücklich waren.

Herumsuchen bis alles passt – diese Hartnäckigkeit findet sich auch in Marrs Berufsalltag wieder. Der 40-Jährige ist Physiker, er liebt es, für schwierige Probleme die richtige Lösung zu finden. Doch Physiker Marr hat sich nicht der unbelebten Materie zugewandt – wie viele seiner Studienkollegen – sondern ist in einem Fachgebiet gelandet, das er in der Schule eher gemieden hat, weil man da so viel lernen musste: Biologie. Marr arbeitet im Norden von München am Helmholtz Zentrum. Dort ist er stell-

Mit seinem Team, hier zu sehen mit der Doktorandin Carolin Loos, arbeitet Carsten Marr an der Bildverarbeitung einzelner Zellen, biomedizinischer Datenanalyse und mathematischer Modellierung.



Quelle: HMGU

vertretender Direktor am Institute of Computational Biology und leitet die Arbeitsgruppe „Quantitative Single Cell Dynamics“. Was kompliziert klingt, lässt sich doch einfach zusammenfassen. Seinen Kindern erklärt Marr seinen Beruf so: „Ich entwickle Methoden, um zu verstehen, wie die einzelne Zelle funktioniert.“

Dafür braucht Marr kein Labor. „Ich könnte nicht mal eine Pipette halten“, scherzt er. Sein Arbeitsplatz: Ein Tisch und ein Monitor. Hinter dem Fenster der weite Blick über die grünen Heideflächen im Münchner Norden, jeden Morgen radelt Marr hier eine Stunde von zu Hause ins Büro. Ein sportlicher Typ, kurze Haare, ganz in schwarz gekleidet, bis auf ein knallneonbuntes Konferenzhalsband. Einer, der leise spricht. Vielleicht der Trick eines vierfachen Vaters, der weiß, wie man Kinder dazu bekommt, einem zuzuhören.

Wenn Marr nicht am Computer sitzt, bespricht er sich mit seinem Team und den Kollegen aus anderen Forschungsbereichen des Helmholtz Zentrums München. Etwa 1.000 Wissenschaftler arbeiten dort an über 50 Abteilungen und Instituten, das von Carsten Marr ist eines davon. „Wir kooperieren eng mit den Instituten hier“, erzählt der Physiker. „Und machen die Datenanalyse für die anderen.“ Die anderen – das sind dann Biologen, Stammzellforscher oder Mediziner, vor Ort am Helmholtz Zentrum, aber auch an anderen Forschungseinrichtungen in München, Deutschland oder im Ausland. Aus ihren Fragen und Problemstellungen entstehen dann an Marrs Whiteboard in seinem Besprechungsraum in schnellen Strichen erste Ideen für zukünftige Methoden.

### Mit Algorithmen einzelne Zellen verstehen

So untersuchen Marr und sein Team beispielsweise die dynamische Entwicklung von Stammzellen – aber nicht mit Mikroskop und Pipette, sondern mit Hilfe von mathematischen Modellen und Algorithmen. Damit wollen die Wissenschaftler unter an-

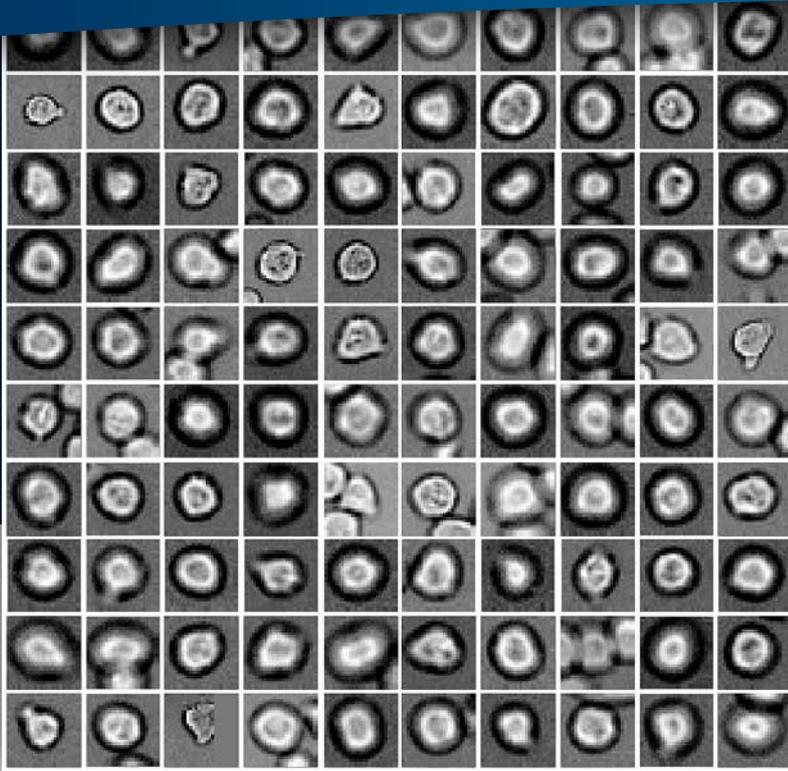


Dr. Carsten Marr, Leiter der Arbeitsgruppe „Quantitative Single Cell Dynamics“ (Quelle: Michael Haggemüller/ HMGU).

derem verstehen, wie sich die verschiedenen Blutzellen aus ihren Vorläuferzellen, den Blutstammzellen, bilden. „Man fragt sich ja, wie und wann die Blutstammzelle entscheidet, was für eine Blutzelle aus ihr wird“, sagt Marr. Beobachten können die Biologen diesen Vorgang nicht, sondern nur nachträglich durch Zelloberflächenmarker nachweisen.

Um das zu ändern, stürzten sich Marr und seine Kollegen in eine mühevollen Datensammelarbeit. Über vier Jahre saßen sie an ihren Bildschirmen, beobachteten markierte Zellen, die Biologen unter dem Mikroskop gefilmt hatten und folgten den Zell-Wanderungen mit der Computermaus. Eine Fleißarbeit, an deren Ende die Wissenschaftler eine riesige Datenmenge gesammelt hatten. „Aus den Signalen der Oberflächenmarker in Schwesterzellen können wir nun den Zeitpunkt schätzen, an dem eine Stammzelle tatsächlich ihre Entscheidung trifft“, sagt Marr.

Und nicht nur das. Denn Marrs Algorithmen sollen nicht nur den Entscheidungszeitpunkt der Zellen ermitteln, sondern ihn auch voraussagen – mithilfe von *Deep Learning*. Dieses Prinzip simuliert Lernprozesse, wie sie etwa in den neuronalen Netzwerken des Menschen vorkommen – beispielsweise wenn ein Kind lernt, verschiedene Gesichter oder Tiere zu erkennen. Beim *Deep Learning* kommunizieren Software-Neuronen in einem Netzwerk miteinander und arbeiten an der idealen Mustererkennung, indem sie Datensätze immer wieder durchrechnen. Dabei stärken sie erfolgreiche Verbindungen und kappen weniger erfolgreiche – so arbeitet das Netzwerk immer besser.



**100 Blutstammzellen, extrahiert aus Zeitraffer-Mikroskopie Daten:** Mit der Anwendung von Algorithmen aus dem maschinellen Lernen auf Millionen solcher Bilder lässt sich früher als bisher die Richtung vorhersagen, in die sich Blutstammzellen entwickeln (Quelle: HMGU).

*Deep Learning* funktioniert besonders gut in der Bildverarbeitung und wenn zum Training des Netzwerks große Datenmengen vorhanden sind. „Unser Algorithmus wertet lichtmikroskopische Bilder und Videos einzelner Zellen aus und vergleicht sie mit Bildern von reifen Blutzellen“, sagt Marr. So lernt der Algorithmus, wie sich bestimmte Zellen verhalten und könne ihre Entwicklung anschließend vorhersagen.

Das *Deep Learning* soll nicht nur bei der Untersuchung von Blutstammzellen helfen. Die Forscher wollen die Methode für ganz unterschiedliche Fragestellungen nutzen, bei denen es ausreichend große Datenmengen gibt. „Mit ganz ähnlichen Algorithmen können wir regulatorische Muster im menschlichen Genom analysieren und Biomarker in klinischen Zell-Screens identifizieren“, sagt Marr.

### Clevere Korrektursoftware

Auch für ein weiteres Problem konnten Marr und sein Team kürzlich einen Algorithmus entwickeln. Er hilft bei der Analyse der Aufnahmen, die die Entwicklungsschritte der Stammzellen dokumentieren. Das Problem bisher: Oft ist es für die Wissenschaftler nicht ganz leicht, die gesammelten Zellaufnahmen quantitativ zu interpretieren – Schatten in den Bildern oder Hintergrundveränderungen erschweren das. Der neu entwickelte Algorithmus kann diese Störfaktoren nun korrigieren. Die Software heißt „BaSiC“, Marrs Team entwickelte sie gemeinsam mit Kollegen der Technischen Universität (TU) München, der

University of California, der Johns Hopkins University Baltimore und der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich.

Für viele im Bereich Bioimaging verwendeten Bilddaten sei „BaSiC“ nutzbar. Und macht es damit möglich, auch die Entwicklungsschritte von Stammzellen präziser zu beobachten. „Mit BaSiC können wir wichtige Entscheidungsfaktoren sichtbar machen“, sagt Marr. Die seien vorher von Messrauschen verdeckt gewesen. „Das Fernziel dieser Forschung ist es, die Entwicklung von Stammzellen gezielt zu beeinflussen“, sagt Marr. Die neuen Beobachtungsmöglichkeiten bringen die Forscher diesem Ziel wieder ein Stück näher.

So hoffen die Forscher eines Tages auch bei der Vorhersage und Behandlung von Krankheiten helfen zu können. Beispielsweise dann, wenn diese – wie bei Krebs – aufgrund von Zellveränderungen entstehen oder wenn es darum geht, aus Stammzellen neue Herzmuskelzellen für Infarktpatienten zu züchten. „Wenn man weiß, wann sich die Zellen entscheiden, kann man möglicherweise beeinflussen, wie sie sich entscheiden“, sagt Marr.

Das ist es, was Marr an der biologischen Forschung reizt: Fragen und Lösungen finden und auch mögliche Anwendung dafür. „Mir macht nicht nur die Lösung Spaß, ich finde es auch spannend darüber nachzudenken, wofür man sie nutzen könnte.“ Etwas, was ihm glücklicherweise vor vielen Jahren klar wurde.



Die Arbeitsgruppe „Quantitative Single Cell Dynamics“ am Institute of Computational Biology, Helmholtz Zentrum München im Sommer 2014 (Quelle: HMGU).

### Von der Quantenmechanik zur Systembiologie

Denn nach seiner Diplomarbeit im Jahr 2002 an der TU München und am Max-Planck-Institut für Quantenoptik hatte es den Bayern zunächst nach London verschlagen – wo er einige Zeit am Imperial College London in der Arbeitsgruppe für Quanteninformation und Quantenoptik arbeitete. Doch stellte er dort schnell fest: „Quantenmechanik ist mir zu abgefahren, um mich damit den Rest meines Lebens zu beschäftigen – das hat zu wenig Bezug zur Realität.“ Diese Erkenntnis führte Marr dann an die TU Darmstadt, wo er seine Doktorarbeit machte – im Fachbereich Biologie. Titel: „Dynamische Prozesse auf abstrakten Graphen und biologischen Netzwerken“. Kurze Forschungsabstecher brachten ihn anschließend an die Florida Atlantic University und die Jacobs University Bremen, bis er 2008 wieder in die Heimat zurückkehrte und am Helmholtz Zentrum München eine Postdoc-Stelle antrat, 2013 Leiter der Gruppe „Quantitative Single Cell Dynamics“ wurde und schließlich stellvertretender Direktor am Institute for Computational Biology.

Heute ist Carsten Marr in seinem Fachgebiet für seine einfallreichen Lösungen bekannt, kürzlich wurde er auf der International Conference on System Biology of Human Disease (SBHD) am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg mit dem CSB2-Preis der Systembiologie für seine Entwicklung von innovativen computergestützten Simulationsmethoden geehrt.

Wie zuhause in München schätzt Marr auf Konferenzen wie in Heidelberg den Austausch mit Kollegen. Auf der SBHD berichten Experten aus aller Welt, wie sie mit neuesten biologischen und mathematischen Modellen die Entstehung von Krankheiten untersuchen können. Die internationale Konferenz findet schon seit 2008 abwechselnd am DKFZ und der Harvard Medical School in Boston statt. Wie wichtig interdisziplinärer und internationaler Austausch sei, habe man in der Systembiologie früh verstanden, sagt Marr.

Aus der Nähe von Nürnberg, wo Marr aufgewachsen ist, über München, London, Florida, Bremen und Darmstadt wieder zurück nach Bayern – ein Blick auf seinen Lebenslauf lässt Marr ein wenig schmunzeln. „Jo mei“, sagt er gedehnt. Viele Zufälle hätten ihn dahin gebracht, wo er heute lebt und arbeitet. „Es ist nicht so, dass es schon immer mein Traum war, genau das zu machen“, sagt Marr. „Aber heute ist das, was ich mache, für mich ein Traum.“

---

#### Kontakt:

##### **Dr. Carsten Marr**

Leiter der Arbeitsgruppe „Quantitative Single Cell Dynamics“  
Institute of Computational Biology  
Helmholtz Zentrum München  
German Research Center for Environmental Health  
Neuherberg  
carsten.marr@helmholtz-muenchen.de

<http://icb.helmholtz-muenchen.de>

# Krebsentwicklung gezielter vorhersagen

## Wie Zellen als Entscheidungsträger fungieren

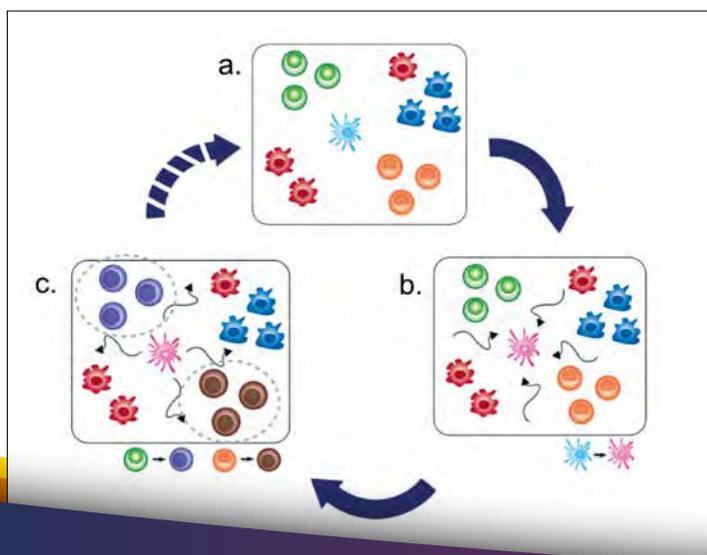
von Haralampos Hatzikirou, Juan Carlos Lopez Alfonso und Friedrich Feuerhake

In der onkologischen Praxis gehören die klinische Bildgebung und die Entnahme von Gewebeproben zu den wichtigsten Diagnose- und Prognosewerkzeugen. Diese medizinischen Bilder stellen Momentaufnahmen der dynamischen Interaktionen zwischen Zellen dar. Ein Tumor besteht beispielsweise aus sich teilenden, migrierenden oder absterbenden malignen Zellen sowie vielen nicht-malignen Zellen wie verzweigte Blutgefäße mit endothelialen Zellen, Fibroblasten im Stroma und frei beweglichen Immunzellen. Eine Biopsie ist wie ein eingefrorenes Bild in einem sich ständig verändernden Spiel der Kräfte. Durch die Kombination dieser „Momentaufnahmen“ mit dem Wissen über die Krankheit kann die Weiterentwicklung einer Läsion (z. B. Einstufung der Bösartigkeit) vorhergesagt und die geeignete Behandlung ausgewählt werden. Unser Ziel ist es, das übliche klinische Vorgehen zu ergänzen und die äußerst schwierige Aufgabe einer zeitlichen Extrapolation von Bildinformationen aus einem begrenzten Zeitraum oder nur einer einzigen Momentaufnahme auf eine klinische Prognose zu unterstützen. Zu diesem Zweck wurde ein systemmedizinischer Ansatz entwickelt – zum

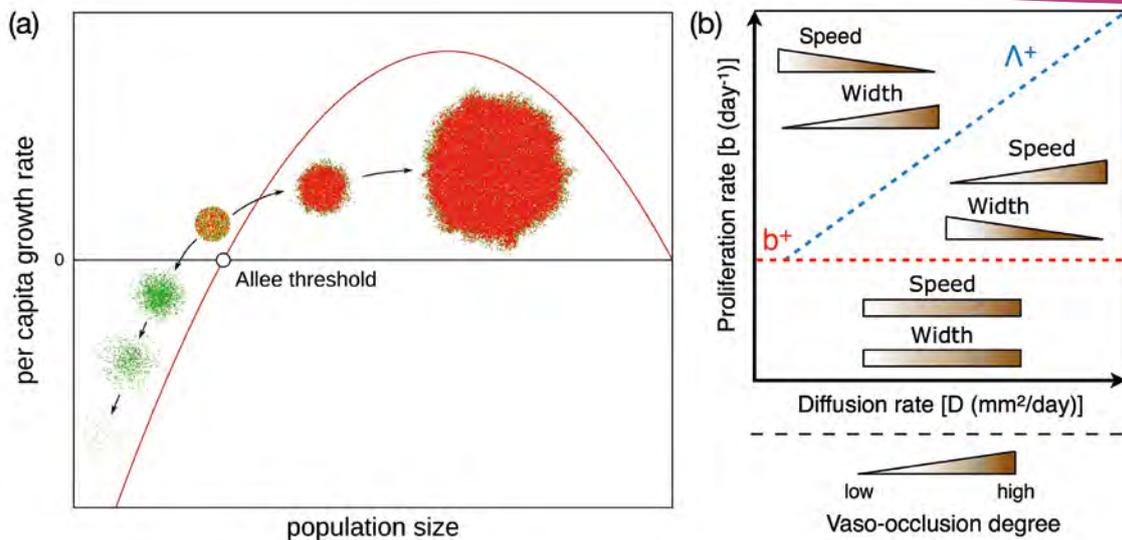
Teil im Rahmen des e:Med-Konsortiums der Systemmedizin SYSIMIT – der das prognostische Potenzial der bildbasierten Information aus Biopsien für das Tumorverhalten nutzen kann.

Um das zu veranschaulichen, schlagen wir eine **Analogie** zwischen Zellen und Fußballspielern vor: Es ist völlig unmöglich, mit einem einzigen Schnappschuss vom Spielfeld das Ergebnis einer Fußballpartie vorherzusagen. So ist es beispielsweise durch die Beobachtung einer Spielergruppe (also ein „Muster von Bildobjekten“) in der Nähe des Torpfostens nur schwer vorhersehbar, ob ein Tor fallen wird. Die Wahrscheinlichkeit, eine richtige Vorhersage zu treffen, wäre sehr viel höher, wenn wir mehr Informationen über die spielerischen Qualitäten der beiden Mannschaften hätten und die Spielregeln verstehen würden. Ebenso können mikroskopische biologische „Szenen“ – von zellulären Gruppierungen, die mehrere Phänotypen repräsentieren (entsprechend den Fähigkeiten und Verhaltensweisen einzelner Spieler) – einen hohen prognostischen Wert haben, wenn sie im Kontext der zugrundeliegenden dynamischen Prozesse, dem bekannten Spektrum möglicher „Zellentscheidungen“ und der Interaktion mit anderen Zellen in der Mikroumgebung/im Stroma interpretiert werden.

Abbildung 1: „Entscheidungsfindung“ durch individuell betrachtete Zellen



(a) Zellen sind auf mikroskopischer Ebene in eine komplexe und heterogene Umgebung eingebettet. (b) Eine individuelle Zelle (blau) empfängt und integriert Signale von benachbarten Zellen und „entscheidet“ dann, in einen anderen Phänotyp überzugehen, hier symbolisiert durch rosa Färbung. (c) Der veränderte phänotypische Status dieser jetzt rosa dargestellten Zelle hat Einfluss auf die unmittelbare Umgebung im Gewebe und kann neue „Entscheidungen“ in Nachbarzellen auslösen. Dieser dynamische interzelluläre Dialog findet auf multiplen Ebenen statt.



**Abbildung 2:** (a) Die Plastizität zwischen einem migratorischen vs. proliferierenden Phänotyp induziert einen „Allee-Effekt“ für niedriggradige gliale Tumoren. Dieses bedeutet, dass es einen kritischen Grenzwert der Tumorzellichte geben muss, unterhalb dessen der Tumor ausgelöscht wird, und oberhalb dessen das Tumorstadium unkontrolliert fortschreitet [2]. (b) Der Effekt von therapeutischen Interventionen, die die Neubildung von Blutgefäßen verhindert, hängt stark von den intrinsischen Eigenschaften der Hirntumorzellen ab, insbesondere hinsichtlich der Zellteilungsaktivität und der diffusen Infiltration („Diffusion“) in Nachbargewebe (Quelle: modifiziert nach [4]; Hatzikirou, HZI Braunschweig).

Unser Ansatz besteht darin, Tumorzellen als interagierende Entscheidungsträger zu betrachten, die ihren Phänotyp, d. h. ihr Verhalten, dynamisch „wählen“, entsprechend den Stimuli in ihrer Mikroumgebung (Abbildung 1). Die Entscheidungen derart interagierender Zellen definieren ein komplexes mehrzelliges System, das die Entstehung organisatorischer Strukturen/Muster höherer Ordnung ermöglicht, wie zum Beispiel von Tumoren, die aus malignen Zellverbänden im Zusammenhang mit nicht malignem Stroma und anderen Gewebearten bestehen. Gleichzeitig üben die neu entstehenden Strukturen/Muster einen Selektionsdruck auf die Entscheidungsdynamik des Zellphänotyps aus. Zum besseren Verständnis der mechanistischen Verbindung zwischen der Entscheidungsfindung einer einzelnen Zelle und der Dynamik im Zusammenspiel mehrerer Zellen, entwickeln wir mathematische Multiskalenmodelle. Auch wenn dieses Prinzip sehr innovativ ist, baut es auf historischen Konzepten auf. Wir erinnern an die berühmt-berüchtigte Aussage von Dr. D. W. Smithers, der 1962 behauptete, „Krebs ist genauso wenig eine Krankheit der Zellen, wie ein Verkehrsstau eine Krankheit der Autos ist. Die lebenslange Erforschung des Verbrennungsmotors würde niemandem dabei helfen, unsere Verkehrsprobleme zu verstehen.“ Schon vor 50 Jahren betonte Dr. Smithers, dass der Schlüssel für eine Krebstherapie nicht im biologischen Verhalten einzelner bösartiger Zellen zu finden ist, sondern das Verständnis der Interaktionen zwischen Tumorzellen und ihrer Mikroumgebung erfordert.

Diese neue Sicht auf Tumoren, sie als neu entstehendes Verhalten von interagierenden zellulären Entscheidungsträgern zu betrachten, die die Fähigkeit besitzen, sich individuell an die Herausforderungen ihrer Mikroumgebung anzupassen, macht

deutlich, dass es mindestens **zwei wichtige Aspekte bei Zellentscheidungen gibt: die Tumorzellen selbst und die Zellen im Stroma/der Mikroumgebung.** Bei Letzteren konzentrieren wir uns hauptsächlich auf das Immunsystem, das ein entscheidender Teil der Mikroumgebung des Tumors ist. Verschiedene Immunzellen zeigen einen hohen Grad an phänotypischer Anpassung (Plastizität). Eine Deaktivierung bzw. Aktivierung der Effektorzellen oder phänotypische Polarisierung von Makrophagen von anti- zu protumoralen Typen ist zum Beispiel nachweislich von Bedeutung für die Prognose und Behandlung unterschiedlicher Tumorarten. Das Verständnis des dynamischen Zusammenspiels zweier phänotypisch plastischer Populationen wie Tumor- und Immunzellen ist komplex und erfordert die Einbindung mathematischer Multiskalenmodelle.

### Entscheidungen der Tumorzelle: Migrations-/Proliferationsplastizität

Wir haben einen bekannten Entscheidungsmechanismus von Tumorzellen untersucht, die sogenannte **phänotypische Plastizität der Migration/Proliferation** oder auch „Go or Grow“-Verhalten genannt, die insbesondere bei Hirntumoren beobachtet wird. Dieser Mechanismus impliziert ein sich gegenseitig ausschließendes Umschalten zwischen migrierenden und proliferierenden Phänotypen. Wir wollten die Frage beantworten, wie dieser Entscheidungsmechanismus in Tumorzellen geregelt wird und welche Auswirkungen dies auf das Tumorstadium bzw. die Tumormetastasierung im Gehirn hat. Hinsichtlich der Regulierung konnten wir durch die Analyse von Bildern aus *in-vitro*-Experimenten eine Abhängigkeit dieses „Zellentscheidungs“-Mechanismus von der lokalen Zelldichte, identifizieren [1].

Bei der weiteren Analyse der potenziellen Abhängigkeiten von der lokalen Zelldichte fanden wir Hinweise darauf, dass zu den relevanten Mechanismen in der hoch differenzierten „Mikroökologie“ des Tumors möglicherweise ein Allee-Effekt gehören könnte (siehe Abbildung 2a), d. h. ein kritischer Grenzwert der Tumorzelldichte, der entweder Tumorwachstum oder -kontrolle impliziert [2]. Die genaue Quantifizierung dieser kritischen Tumorzelldichte könnte ein relevantes Kriterium für genauere Vorhersagen des biologischen Verhaltens von Tumoren sein, da sie in Gewebeproben mit neuen Bildverarbeitungstechnologien gemessen werden kann. Darüber hinaus konnten wir nachweisen, dass der „Go or Grow“-Mechanismus die kurze Zeitspanne erklärt, in der nach der Resektion eines undifferenzierten (*high-grade*) Hirntumors Rezidive auftreten [3]. Auf der Grundlage unseres theoretischen Verständnisses des „Go or Grow“-Mechanismus haben wir schließlich Vorschläge abgeleitet, wie individualisierte vasomodulatorische Gliomtherapien, z. B. mit Angiogenesehemmern, optimiert werden könnten [4]. Wir konnten insbesondere nachweisen, dass standardisierte vasomodulatorische Interventionen, die nicht auf den individuellen Patienten optimiert werden, eine höhere Wahrscheinlichkeit des Scheiterns haben dürften, weil die Charakteristika der Gliominvasion wie die Zellteilungsaktivität und die diffuse Infiltration in Nachbargewebe sehr variabel sein können. Unsere Ergebnisse unterstützen die Notwendigkeit für stärker individualisierte, gezielt auf einzelne Patienten zugeschnittene therapeutische Interventionen (Abbildung 2b).

### Zellentscheidungen in der Mikroumgebung: Deaktivierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen

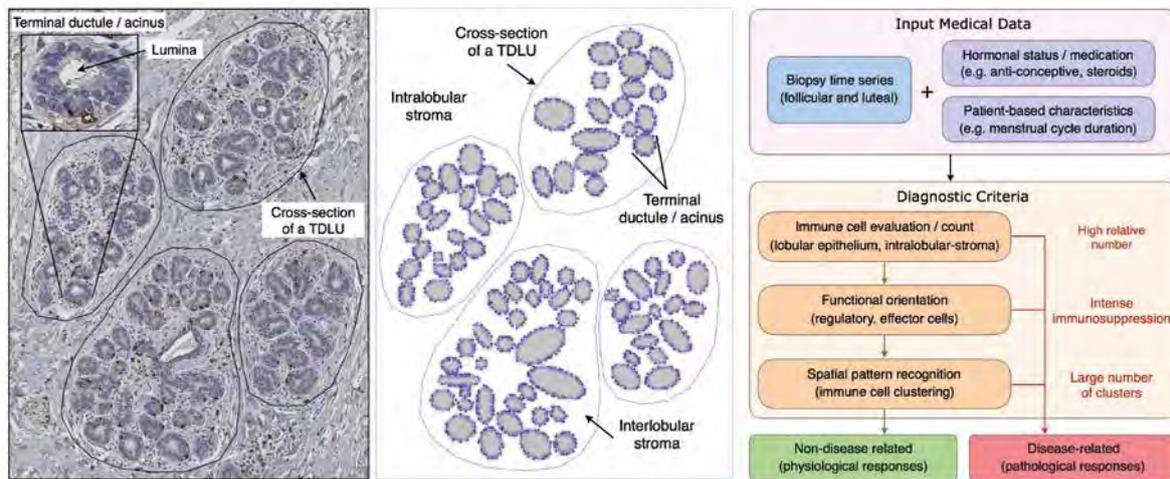
Brustkrebs zeichnet sich durch verschiedene Muster von Entzündungsreaktionen aus, die von einer massiven bis zu einer vereinzelter Infiltration durch Immunzellen reichen. Erstaunlicherweise ist auch in gesundem Brustgewebe eine hohe Anzahl von Lymphozyten vorhanden, die vermutlich eine immunologische Überwachung oder einen Bystander-Effekt während des normalen Gewebeumbaus darstellen. Die Dichte der Immunzellen

allein weist also noch nicht zwangsläufig auf einen pathologischen Befund hin. Andererseits wurde die lymphozytäre Lobulitis (LLO) – ein wiederkehrendes Entzündungsmuster, das durch lymphoide Zellen charakterisiert ist, die lobuläre Strukturen infiltrieren – mit einem erblich erhöhten Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht und es wurde mit erhöhter Häufigkeit in vorsorglich entferntem Brustgewebe von Patienten ohne und mit einer für Krebs prädisponierenden Keimbahn-Aberration des BRCA1/2-Gens beobachtet. Da es schwierig ist, mittels konventioneller Mikroskopie Entzündung (LLO) von dem Spektrum der normalen Variabilität von Immunzellen im Rahmen der normalen „Immunüberwachung“ zu unterscheiden, haben wir mathematische Modelle angewandt, um die zugrundeliegende Dynamik besser zu verstehen und die Bewertung von Biopsien zu verbessern.

Die Wissenschaftler des e:Med Konsortiums SYSIMIT wollten insbesondere die Mechanismen besser verstehen, die zu LLO führen, um mit diesem Wissen prognostische Marker für Brustkrebs entwickeln zu können, die Immunzellen einschließen. Sie erarbeiteten ein mathematisches Modell, um die prognostische Aussagekraft der Infiltration durch Immunzellen in gesunden und prä-malignen Geweben zu nutzen [5,6]. Dieses Modell integriert individuelle Patientendaten (Länge des Menstruationszyklus, Hormonstatus, genetische Prädisposition) mit neuen Ansätzen der Bildanalyse von Brustgewebe-Biopsien. Die Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass der immunologische Kontext, der durch die Immunzellendichte, die Funktionsorientierung und räumliche Verteilung definiert wird, prognostische Informationen enthält, die durch konventionelle Diagnoseansätze vorher nicht erfasst wurden. Darum schlagen wir ein ergänzendes diagnostisches Protokoll vor (siehe Abbildung 3). Die Arbeit weist auf neue, patientenspezifische Parameter hin, mit denen die Prognoseinstrumente für die Krebsentstehung verbessert werden können und die langfristig das Potenzial haben, die Genauigkeit der Prognose für die Bildung von Malignomen bei Hochrisikopatienten, z. B. Frauen mit einer Mutation des BRCA 1/2-Gens, zu erhöhen [5,6].

## Bakterien gegen Tumor

Bei Mäusen, Ratten, Hunden und Menschen wurde beobachtet, dass absichtliche Infektionen mit Bakterien wirksame Tumorabwehr auslösen können. Dieses Phänomen wurde bereits vor 200 Jahren (1813) von Arsène-Hippolyte Vautier, einem französischen Arzt, entdeckt, der beobachtete, dass die Tumoren von Patienten zurückgingen, wenn diese auch unter Gasbrand litten. Die geringen Erfolgsquoten und ausgeprägten Nebenwirkungen solcher Ansätze verhindern jedoch, dass diese in der aktuellen klinischen Praxis Anwendung finden. In einer neuen Arbeit [9] entwickelten wir die erste systematische Studie, in der *in-vivo*-Experimente und *in-silico*-Modelle zum mechanistischen Verständnis des Therapiepotenzials bakterieller Infektionen gegen solide Tumoren kombiniert werden. Durch die mathematischen Modelle verdeutlichten wir das Zusammenspiel zwischen wachsenden Tumoren, Vaskularisierung und der immunologischen Rekrutierungsdynamik als Antwort auf bakterielle Infektionen. Dadurch konnten wir, basierend auf der Tumorgöße und dem entsprechenden immunologischen Kontext eine optimale bakterielle Belastung empfehlen. Das stellt einen ersten Schritt zu einem individualisierten Behandlungsprotokoll dar, in dem bakterielle Infektionen gegen Tumore eingesetzt werden.



**Abbildung 3:** Das linke Bild zeigt ein normales Drüsenläppchen der Brust, wie es in Biopsie mikroskopisch zu erkennen ist. Das mittlere Bild repräsentiert eine aus digitalisierten mikroskopischen Bildern entwickelte schematische Version dieses Biopsie-basierten Bildes und dient als Rahmen für die Simulation. Das Diagramm auf der rechten Seite fasst unseren Vorschlag für mögliche zukünftige Protokolle für systemmedizinische diagnostische Arbeitsabläufe zusammen (Quelle: modifiziert nach [6]; Hatzikirou, HZI Braunschweig).

Um eine verbesserte Prognose und neue Wege für die Therapiegestaltung zu erreichen, kombinieren wir derzeit das Konzept von „entscheidungstragenden“ Agenten in Tumor- und Immunzellen mit Standardtherapien. Wir versuchen insbesondere die Fortschritte bei der Optimierung der zeitlichen Steuerung der Tumorimmuntherapie und Chemotherapie zu nutzen [7] und regen neue Kombinationen mit vorhandenen Therapieformen an, wie z.B. vasomodulatorische Modalitäten [8]. Unser *in-silico*-Ansatz schließlich könnte dazu verwendet werden, die therapeutischen Wirkmechanismen weniger konventioneller Immuntherapien zu begreifen, wie z.B. die Behandlung von Tumoren mit bakteriellen Infektionen (siehe Kasten). Wir sind überzeugt, dass unser systemmedizinischer Ansatz, der die Komponenten eines Tumors als „entscheidungstragende“ Agenten betrachtet, langfristig in der klinischen Praxis zur Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten genutzt werden kann.

## Referenzen:

- [1] Identifications of the intrinsic mechanisms for glioma tumor invasion, M. Tektonidis, H. Hatzikirou\*, A. Chauviere, M. Simon, C. Schaller and A. Deutsch, *J. Theor. Biol.*, 287:131–147, 2011.
- [2] An emerging Allee effect is critical for tumor initiation and persistence, K. Boettger\*, H. Hatzikirou\*, A. Voss-Boehme, M. A. Herrero, A. Deutsch. *PLOS Comp. Biol.* 11(9): E1004366, arXiv:1407.3147, 2015.
- [3] „Go or Grow“: the key to the emergence of invasion in tumor progression?, H. Hatzikirou, D. Basanta, M. Simon, C. Schaller and A. Deutsch, *Math. Med. Biol.*, doi:10.1093/imammb/dqq011, 2010.
- [4] Why one-size-fits-all vaso-modulatory interventions fail to control glioma invasion: in silico insights, J. C. L. Alfonso, A. Kohn-Luque, T. Stylianopoulos, F. Feuerhake, A. Deutsch, H. Hatzikirou, *Sc. Reports (Nature publications)*, doi:10.1038/srep37283, 2016.
- [5] Image analysis of immune cell patterns in the human mammary gland during the menstrual cycle refines lymphocytic lobulitis, N.

- Schaadt, J. C. L. Alfonso, R. Schoenmeyer, A. Grote, G. Forestier., C. Wemmert, N. Kroenk, M. Stoeckelhuber, H. Kreipe, H. Hatzikirou, F. Feuerhake, *Breast Cancer Res. Treat.*, 164(2):305-15, 2017.
- [6] *In-silico* insights on the prognostic potential of immune cell infiltration patterns in the breast lobular epithelium, J. C. L. Alfonso, N. S. Schaadt, R. Schönmeier, N. Brieu, G. Forestier, C. Wemmert, F. Feuerhake and H. Hatzikirou, *Sc. Rep. (Nature publication)* 6: 33322, 2016.
  - [7] *In-silico* tumor control induced via alternating immunostimulating and immunosuppressive phases, A. Reppas, J. C. L. Alfonso, H. Hatzikirou. *Virulence*, *Virulence* 7(2): 174–86, 2015.
  - [8] Therapeutic potential of combinatorial anti-tumor treatments involving immuno- and vaso-modulatory interventions, H. Hatzikirou, J. C. L. Alfonso, S. Muehle, C. Stern, S. Weiss and M. Meyer-Hermann. *J. R. Soc. Interface* 12: 20150439, 2015.
  - [9] On the therapeutic potential of bacteria against solid tumors, H. Hatzikirou\*, J. C. L. Alfonso\*, S. Bartels, C. Stern, S. Weis, M. Meyer-Hermann, *Cancer Res.* 77(7): 1553–63, 2017.

## Kontakt:

**Prof. Dr. Friedrich Feuerhake**

Institut für Pathologie  
Neuropathologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
feuerhake.friedrich@mh-hannover.de

**Dr. Haralampos Hatzikirou und Dr. Juan Carlos Lopez Alfonso**

Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS)  
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig  
haralampos.hatzikirou@helmholtz-hzi.de  
JuanCarlos.LopezAlfonso@helmholtz-hzi.de

<http://www.sysim.it>

# BioInfra.Prot – bioinformatik für die proteomforschung

## de.NBI-Servicezentrum unterstützt die biomedizinische Erforschung der Proteine

von Michael Turewicz und Martin Eisenacher

**BioInfra.Prot** ist ein Servicezentrum innerhalb des „Deutschen Netzwerks für Bioinformatik-Infrastruktur“ (*de.NBI*), das sich auf die Prozessierung und Analyse von Proteomikdaten aus der biomedizinischen Forschung spezialisiert hat. Das Hauptziel des Zentrums ist die Bereitstellung, Pflege und Erweiterung eines umfassenden Proteomik-Workflows einschließlich der Daten-Standardisierung, Proteininferenz, Expressionsanalyse sowie der Veröffentlichung von Daten. Darüber hinaus bieten wir Beratung zu Bioinformatik und Statistik sowie Datenanalyse und Lehre an. Dabei stehen wir im direkten und intensiven Kontakt mit den Anwendern. Das de.NBI-Netzwerk wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert.

### Die Bedeutung der Proteomik in der biomedizinischen Forschung

Proteine sind die ausführenden Moleküle in Zellen, Geweben und Organen lebender Organismen. Verändert sich die Menge der Proteine und ihre post-translationalen Modifikationen (PTMs), so kann dies einen direkten Einfluss auf die Funktionalität der Proteine und Zellmechanismen haben. Veränderungen bei der Transkription der entsprechenden Gene wirken sich dagegen möglicherweise nur indirekt aus. Daher ist die Untersuchung von Proteinen für das Verständnis biologischer Mechanismen von größter Bedeutung. Zudem können im klinischen Kontext Änderungen auf der Ebene der Proteinexpression konkret mit einer Krankheit in Verbindung stehen.

Einige dieser Krankheiten wie z. B. Alzheimer, die große sozio-ökonomische Auswirkungen haben und bekannte Geißeln der Menschheit sind, hängen mit Proteinen zusammen. Somit kann die Erforschung krankheitsassoziierter Proteine sowie die Untersuchung ihrer Expressionsprofile und PTMs zur Aufdeckung der zugrundeliegenden Pathomechanismen und zur Identifizierung potentieller Wirkstofftargets und Biomarker führen, etwa um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen. Zu diesem Zweck beschäftigt sich die so genannte *Bottom-up-Proteomik*, die auf der Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS) basiert, mit der Identifizierung und Quantifizierung aller Proteine eines betrachteten Proteoms innerhalb der gemessenen Proben.

### Technologiespezifische Herausforderungen

Die Datenanalyse der Bottom-up-Proteomik bringt technologiespezifische Herausforderungen mit sich. Erstens gehen die vollständigen Informationen über die Proteinspezies, die in der Probe enthalten waren, durch den enzymatischen Abbau der Proteine zu Peptiden, welche die tatsächlich gemessenen Moleküle sind, verloren. Die Fragen in der Medizinforschung zielen jedoch auf die Identifizierung und Quantifizierung von Proteinen ab. Daher müssen die verlorenen Informationen aus den Peptid-Messungen geschlussfolgert werden. Da viele Peptide in mehreren Proteinen vorkommen und nicht proteinspezifisch (eindeutig) sind, ist dies eine herausfordernde Aufgabe. In diesem Zusammenhang übernimmt die **Proteininferenz** die Aufgabe, die treffendste oder wahrscheinlichste Protein-Zusammensetzung der Probe vor dem Hintergrund aller identifizierten spezifischen und unspezifischen Peptide zu berechnen.

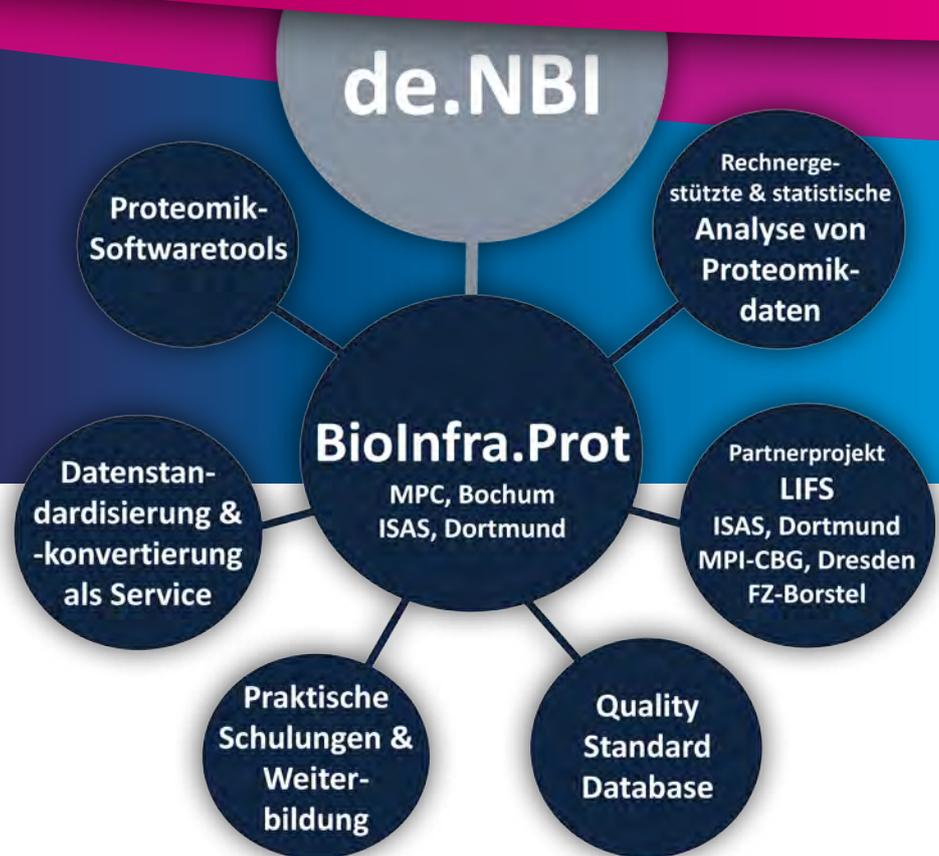


Abbildung 1: Überblick über das de.NBI-Servicezentrum BioInfra.Prot und die wichtigsten Servicekategorien (Quelle: Michael Turewicz).

Zweitens zielt die **Proteinquantifizierung** auf die Bestimmung der Protein-Menge ab. Daher werden in der biomedizinischen Forschung oft sogenannte markierungsfreie Quantifikationsansätze angewandt. Hier kann das Profil der peptidspezifischen Signalintensitäten mit Bezug auf die Retentionszeiten (RTs) der Flüssigchromatographie zur Quantifikation verwendet werden. Da Peptide über unterschiedliche Ionisierungseigenschaften verfügen, ist zunächst nur eine relative Quantifizierung zwischen den betrachteten Gruppen möglich.

Drittens hat in der klinischen Anwendung die **Proteinexpressionsanalyse** das Ziel, Proteine aufzuspüren, die zwischen zwei Patientengruppen differenziell exprimiert sind (z. B. „krank“ vs. „gesund“) und somit interessante Biomarker-Kandidaten sein könnten. Zu diesem Zweck werden die quantifizierten Proteinexpressionsprofile analysiert. Die Erkennung der richtigen Proteinkandidaten wird jedoch oft aufgrund von zu wenigen Proben durch viele falsch positive Ergebnisse erschwert. Das ist in der biomedizinischen Forschung ein häufig auftretendes Problem. Daher werden für eine verlässliche Biomarker-Erkennung neben den üblichen statistischen Methoden komplexe Ansätze des maschinellen Lernens benötigt.

Und schließlich ist auch die **Datenstandardisierung** nach wie vor eine Aufgabe der Proteomik-Forschung. Aufgrund des technologischen Fortschritts beinhalten die Datenanalysepipelines in der Proteomik eine oder mehrere Dateiformatwandelungen, und es gibt einen großen Bedarf an regelmäßig aktualisierten Datenkonvertern. Darüber hinaus verlangen einflussreiche Proteomik-Zeitschriften, dass die Publikation der Daten und Versuchsinformationen in Standard-Datenformaten und in öffentlichen Repositorien wie PRIDE (Vizcaíno *et al.*, 2016) erfolgt, bevor der Artikel veröffentlicht wird. Da die *Publikation der Daten* komplex ist, benötigen Forscher häufig Unterstützung bei der Umwandlung, Annotation sowie dem Hochladen ihrer Datensätze.

### Wie wir die biomedizinische Proteomforschung unterstützen

BioInfra.Prot bietet Bioinformatik-Services an, die alle oben genannten Herausforderungen angehen (siehe Abbildung 1), um eine verlässliche Erforschung des menschlichen Proteoms zu erleichtern (Turewicz *et al.*, 2017). So ist etwa das Software-Tool **PeptideShaker** eine Analysesuite zur Qualitätskontrolle und Protein-Identifizierung (Kopczynski *et al.*, 2017). Das Tool PIA – **Protein Inference Algorithms** (Uszkoreit *et al.*,

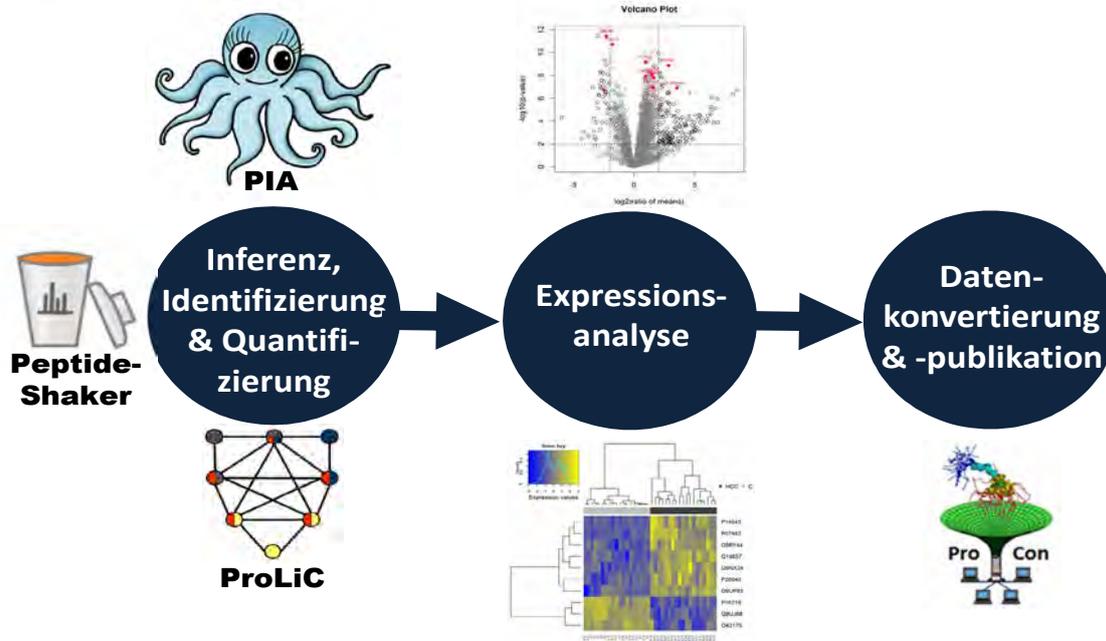


Abbildung 2: Datenanalyse von Proteomikdaten mit BioInfra.Prot-Services (Quelle: Michael Turewicz).

2015) bietet eine nutzerfreundliche Sammlung von Methoden für die Proteininferenz. Die Software **Protein List Comparator** (ProLiC) liefert einen Vergleich von Identifizierungsergebnissen aus unterschiedlichen Versuchen und Datenbanken. Neben den Services für die LC-MS-basierte **Bottom-up-Proteomik** bietet BioInfra.Prot außerdem Software für andere Proteomiktechnologien wie z. B. eine Datenbank mit hochauflösenden Referenzspektren von Peptiden für die so genannte **Targeted Proteomik** (QSDB) und die Software PAA – **Protein Array Analyzer** (Turewicz et al., 2016) für Protein-Mikroarrays an. Durch den **CrossPlatformCommander** wird die Analyse von „multi-omics“-Daten vereinfacht. Darüber hinaus stehen für die Expressionsanalyse vielfältige anwendungsspezifische statistische Verfahren und Methoden des maschinellen Lernens zur Verfügung. Das Tool **ProCon** schließlich erlaubt eine reibungslose Datenstandardisierung und Publikation.

### Bioinformatik-Services mit großer Nähe zu den Nutzern

Die Komplexität des Workflows in der Proteomik führt zu einem hohen Bedarf an Workshops und Kursen, in denen Kenntnisse über Proteomikanalysen und verwandte Themen vermittelt werden. Daher bietet BioInfra.Prot regelmäßige Kurse mit verschiedenen Themen aus der Bioinformatik für Proteomik an. In den vergangenen beiden Jahren wurden

beispielsweise Kurse zur Analyse quantitativer Proteomikdaten mit R oder zur Analyse von Proteomikdaten in „multi-omics“-Studien angeboten. 2016 wurde gemeinsam mit anderen de.NBI-Zentren (CIBI und BiGi) eine de.NBI-Summer School zum Thema Bioinformatik für Proteomik organisiert. In den kommenden Monaten wird ein R-Kurs, ein Workshop zu unseren Software-Tools und ein Kurs für „multi-omics“ angeboten.

Darüber hinaus werden wir regelmäßig von biomedizinischen Forschern um Unterstützung bei der Analyse ihrer Daten und beim Vorantreiben ihrer Projekte gebeten. Um auf diese Anfragen eingehen zu können, haben wir unsere häufig angeforderten Beratungs-Dienstleistungen etabliert: „Computer-gestützte und statistische Analyse von Proteomikdaten“ und „Datenstandardisierungs- und Datenumwandlungsservice“, die über [bioinfoservice@rub.de](mailto:bioinfoservice@rub.de) zugänglich sind. Diese kommunikationsintensiven Services, bei denen die Daten mit den Anwendern besprochen werden müssen, führen regelmäßig zur erfolgreichen Veröffentlichung von Artikeln. Infolgedessen waren bereits in den ersten beiden Jahren des Netzwerks de.NBI Mitglieder von BioInfra.Prot Co-Autoren von 28 wissenschaftlichen Publikationen. Darüber hinaus erhalten wir täglich Anfragen zur Unterstützung von Anwendern bei der Datenumwandlung und/oder Publikation. Die hohe Komplexität des Umgangs mit Proteomikdaten und deren Analyse macht eine umfangreiche Erfahrung und Kreativität bei der Entwicklung maßgeschneiderter Analysepipelines unabdingbar.



**Abbildung 3: Mitglieder des Servicezentrums BioInfra.Prot.** Von links nach rechts: Robert Ahrends, Julian Uszkoreit, Maïke Ahrens, Dominik Kopczynski, Michael Turewicz, Martin Eisenacher, Michael Kohl und Gerhard Mayer (November 2015) (Foto: Lukas Jelonek).

### Referenzen:

Kopczynski, D., Sickmann, A., and Ahrends, R. (2017). Computational proteomics tools for identification and quality control. *J Biotechnol [Epub ahead of print]*.

Turewicz, M., Ahrens, M., May, C., Marcus, K., and Eisenacher, M. (2016). PAA: an R/bioconductor package for biomarker discovery with protein microarrays. *Bioinformatics* 32, 1577-1579.

Turewicz, M., Kohl, M., Ahrens, M., Mayer, G., Uszkoreit, J., Naboulsi, W., Bracht, T., Megger, D.A., Sitek, B., Marcus, K., *et al.* (2017). BioInfra.Prot: A Comprehensive Proteomics Workflow Including Data Standardization, Protein Inference, Expression Analysis and Data Publication. *J Biotechnol [Epub ahead of print]*.

Uszkoreit, J., Maerkens, A., Perez-Riverol, Y., Meyer, H.E., Marcus, K., Stephan, C., Kohlbacher, O., and Eisenacher, M. (2015). PIA: An Intuitive Protein Inference Engine with a Web-Based User Interface. *J Proteome Res* 14, 2988-2997.

Vizcaïno, J.A., Csordas, A., del-Toro, N., Dianes, J.A., Griss, J., Lavidas, I., Mayer, G., Perez-Riverol, Y., Reisinger, F., Ternent, T., *et al.* (2016). 2016 update of the PRIDE database and its related tools. *Nucleic Acids Res* 44, D447-456.

### Steckbrief Forschungsprojekt:

**Projektname und wichtige Partner innerhalb des Projekts:**  
Das Servicezentrum Bioinformatik für Proteomik (BioInfra.Prot)

**PD Dr. Martin Eisenacher** (Koordinator), Medizinisches Proteom-Center, Ruhr-Universität Bochum

**Prof. Dr. Albert Sickmann**, Leibniz Institut ISAS e. V., Dortmund  
**Aktuelle und frühere Mitglieder von BioInfra.Prot:**

Dr. Robert Ahrends, Dr. Maïke Ahrens, PD Dr. Martin Eisenacher, Gerhard Mayer, Dr. Nils Hoffmann, Dr. Michael Kohl, Dr. Dominik Kopczynski, Karin Schork, Dr. Dominik Schwudke, Dr. Andrej Shevchenko, Prof. Dr. Albert Sickmann, Dr. Michael Turewicz, Dr. Julian Uszkoreit

### Kontakt:

**PD Dr. Martin Eisenacher**  
BioInfra.Prot-Koordinator  
Medizinisches Proteom-Center  
Ruhr-Universität Bochum  
martin.eisenacher@rub.de

**Dr. Michael Turewicz**  
Medizinisches Proteom-Center  
Ruhr-Universität Bochum  
michael.turewicz@rub.de

[www.medizinisches-proteom-center.de](http://www.medizinisches-proteom-center.de)

# RNA sequenzierung zur aufklärung seltener krankheiten

## RNA Sequenzierung steigert die Diagnoserate seltener Erkrankungen

von Julien Gagneur

Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit seltenen Erbkrankheiten, deren Genom sequenziert wurde, ist nach wie vor unklar, welche Mutation im Genom für ihre Krankheit verantwortlich ist. Wir haben eine neue Methode entwickelt, mit der sich die Chancen für eine erfolgreiche Identifizierung signifikant erhöhen. Unser neuer Ansatz besteht darin, nicht nur die DNA, sondern auch die RNA zu untersuchen. Am Ende dieses Artikels beleuchten wir zukünftige Perspektiven im Hinblick auf die Entschlüsselung des genregulatorischen Codes: Methoden, mit denen vorhergesagt werden kann, ob eine bestimmte Genomvariation die Proteinmenge, die eine Zelle produziert, verändern kann, welche Zelltypen davon betroffen sind, sowie die dafür notwendigen Bedingungen und das Ausmaß.

Der heilige Gral der Genetik ist das umfassende Verständnis der Beziehung zwischen genetischer Variation und Phänotyp. Für Humangenetiker bedeutet das, die physiologischen Auswirkungen jeglicher Variation in der Nukleotidsequenz des menschlichen Genoms bestimmen zu können. Das ist eine herausfordernde Aufgabe. Manche Krankheiten können durch einzelne *single nucleotide polymorphisms* (SNP) verursacht werden, d. h. durch die Veränderung einer einzigen Base im genetischen „Text“. Mit dem Verständnis dieses genetischen Codes könnte aus der Genomsequenz, die bei der Geburt oder bei Risikofamilien auch pränatal analysiert wurde, prognostiziert werden, welche biologischen Prozesse in welchem Organ oder Gewebe betroffen sein können.

### Mutationen: Es kommt auf den Ort an

Die meisten Genvariationen scheinen allerdings kaum Auswirkungen auf zelluläre Prozesse zu haben. Die restlichen Genvarianten werden als **funktionelle Varianten** bezeichnet. Bei der Betrachtung ihrer unmittelbaren Auswirkungen auf molekularer Ebene lassen sich zwei Klassen unterscheiden.

Die erste Gruppe funktioneller genetischer Varianten ist **codierend**. Das bedeutet, dass sie die Aminosäuresequenz eines Proteins verändern und somit möglicherweise auch die Funktion eines Proteins. Bisher sind codierende Varianten die am besten untersuchte Klasse von Genvarianten. Allerdings sind nur etwa 1,5% des menschlichen Genoms direkt proteincodierende Sequenzen. Die andere Gruppe funktioneller Genvarianten ist **regulatorisch**. Regulatorische Varianten wirken sich nicht direkt auf die Abfolge einer Aminosäuresequenz aus. Stattdessen beeinflussen sie die Menge an Protein, die eine Zelle produziert, in welchem Zelltyp dies geschieht, und zu welchem Zeitpunkt. Die meisten Genvarianten, die mit Erbkrankheiten in Verbindung gebracht werden, liegen nicht in der proteincodierenden Genomsequenz, sondern in regulatorischen Bereichen. Jedoch wissen wir nicht, wie weit wir noch von einem umfassenden Verständnis von Mutationen mit regulatorischer Wirkung entfernt sind. Im Gegensatz zu den codierenden Regionen ist unser Verständnis von den regulatorischen Regionen des Genoms noch sehr begrenzt.

### Seltene Erkrankungen: RNA sequenzieren, nicht nur DNA!

Sogenannte seltene Erkrankungen sind eigentlich gar nicht selten, weil sie insgesamt ca. acht Prozent der Menschheit betreffen (Abbildung 1). Üblicherweise haben sie eine genetische

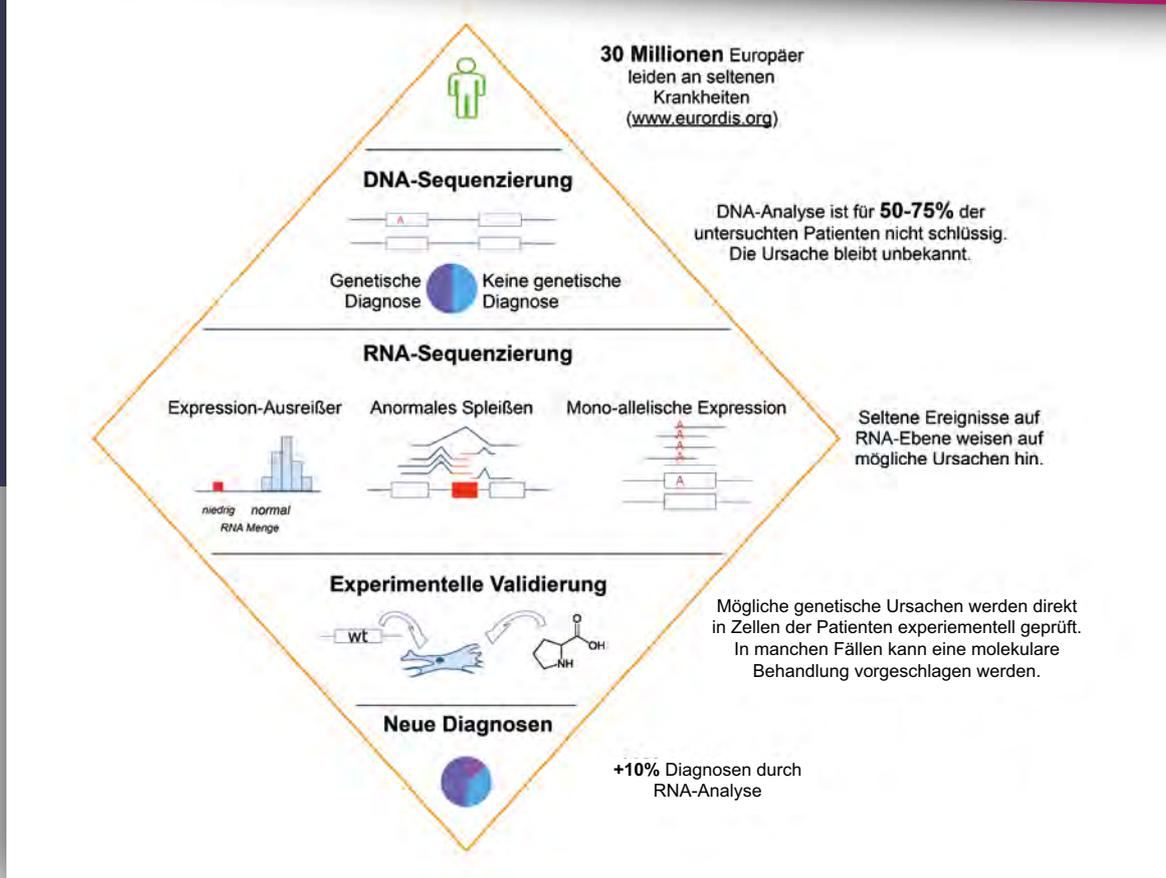


Abbildung 1: Die RNA-Sequenzierung erleichtert eine Diagnose bei Patienten mit einem Gendefekt (Quelle: Julien Gagneur, verändert nach Kremer *et al.*, 2017).

Ursache. Allerdings können Genetiker bei den meisten Patienten mit seltenen Erkrankungen durch DNA-Sequenzierung nicht die ursächliche Genvariante ermitteln, wenn sie lediglich die codierenden Varianten betrachten. Ohne ein umfassendes Verständnis der regulatorischen Sequenzen ist es sehr schwer zu bestimmen, welche nicht-codierenden Varianten die Ursache sein könnten. Unser e:Med Junior-Forschungsverbund *mitOmics*<sup>1</sup> hat in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Dr. Holger Prokisch am Institut für Humangenetik in München vor kurzem einen effektiven Ansatz entwickelt, bei dem wir neben der DNA auch die RNA der Patienten sequenzieren, um die Auswirkungen auf die Genexpression direkt zu untersuchen (Kremer *et al.*, 2017). Dies erfolgte bei Patienten, die an seltenen mitochondrialen Erkrankungen leiden, d. h. bei denen die Zellatmung betroffen ist.

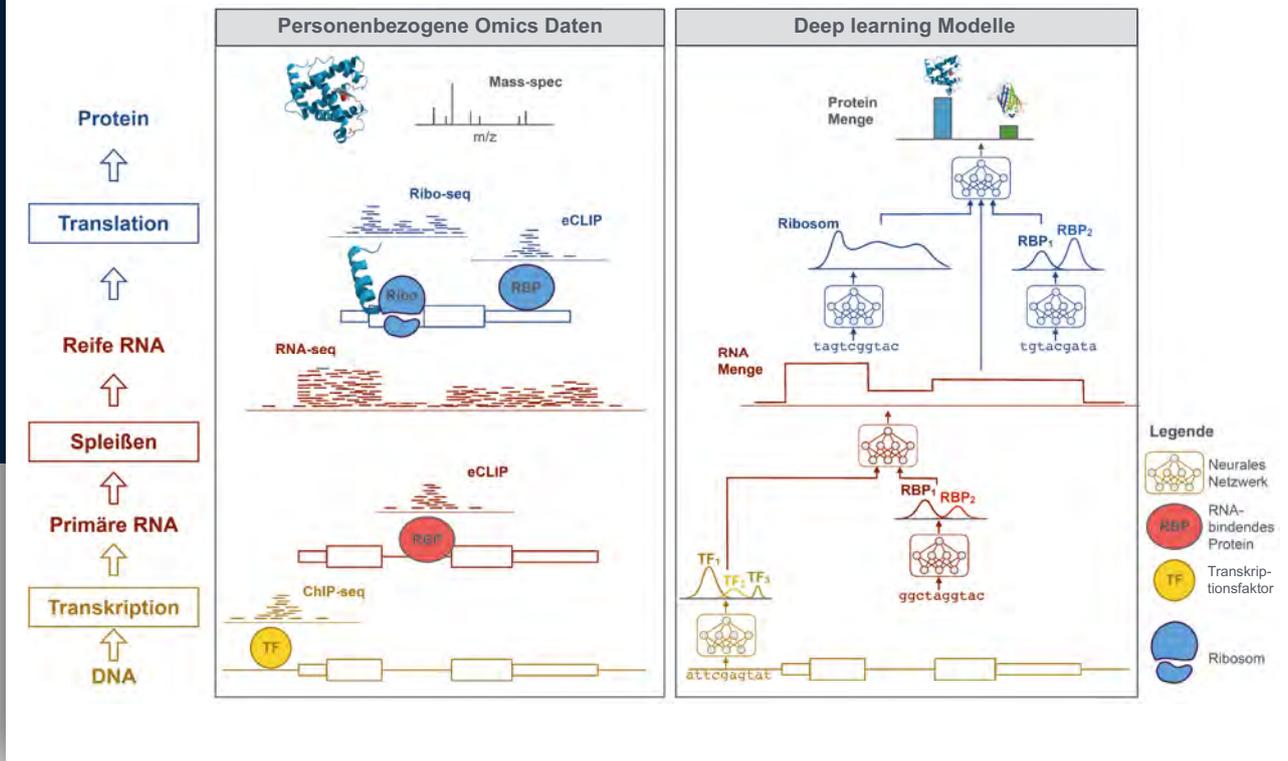
Da wir wussten, dass es sich um seltene Erkrankungen handelt, suchten wir nach abweichenden Mustern in der RNA der Patienten, die sich in Kontrollen normalerweise nicht zeigen. Aus Sicht der Datenanalyse kann das Problem als Erkennung von Ausrei-

ßern gesehen werden, wobei im Rahmen der Krankheitsdiagnostik unser Interesse genau diesen Ausreißern gilt, die in diesem Fall keine Artefakte sind, die von den Daten ausgeschlossen werden müssen. Wir haben bei über 100 Patienten eine RNA-Sequenzierung durchgeführt und bioinformatische Methoden für die Priorisierung von Genen auf der Grundlage von drei Mustern in den RNA-Sequenzierungsdaten entwickelt (Abbildung 1).

### Drei Möglichkeiten, krankheitsverursachende Gendefekte durch RNA-Sequenzierung aufzudecken

Das erste Muster ist eine abweichende Expression: Gene, deren Gesamt-RNA-Menge weit außerhalb ihres physiologischen Bereiches lag. Wir verwendeten dafür eine Kombination aus statistischer Signifikanz mit für RNA-Seq Daten angemessenen Rauschmodellen und quantitativen Schwellenwerten für die Bestimmung der Abweichung vom Mittelwert. Typischerweise fanden wir Gene, die bei einem Patienten kaum oder gar nicht exprimiert waren, in Kontrollen jedoch immer. Wenn bekannt ist, dass diese Gene auch für die Zellatmung wichtig sind, lässt sich wahrscheinlich eine molekulare Diagnose stellen.

<sup>1</sup> <http://www.sys-med.de/de/nachwuchsforschung/juniorverbueude/mitomics/>



**Abbildung 2: Ausblick auf Omics und Deep-Learning-Modelle für die Genregulation.** Links: Omics-Technologien (ChIP-seq, eCLIP, RNA-seq, etc.) liefern aussagekräftige experimentelle Daten zu jedem Schritt der Genexpression und sind für individuelle Patienten verfügbar. Rechts: Deep-Learning-Modelle von elementaren molekularen Interaktionen wie das Binden von Transkriptionsfaktoren (TF) an DNA oder von RNA-bindenden Proteinen (RBP) sollen kombiniert werden, um interpretierbare Vorhersagemodelle der wichtigsten Schritte der Genexpression (Transkription, Spleißen, Translation) zu erhalten (Quelle: Julien Gagneur).

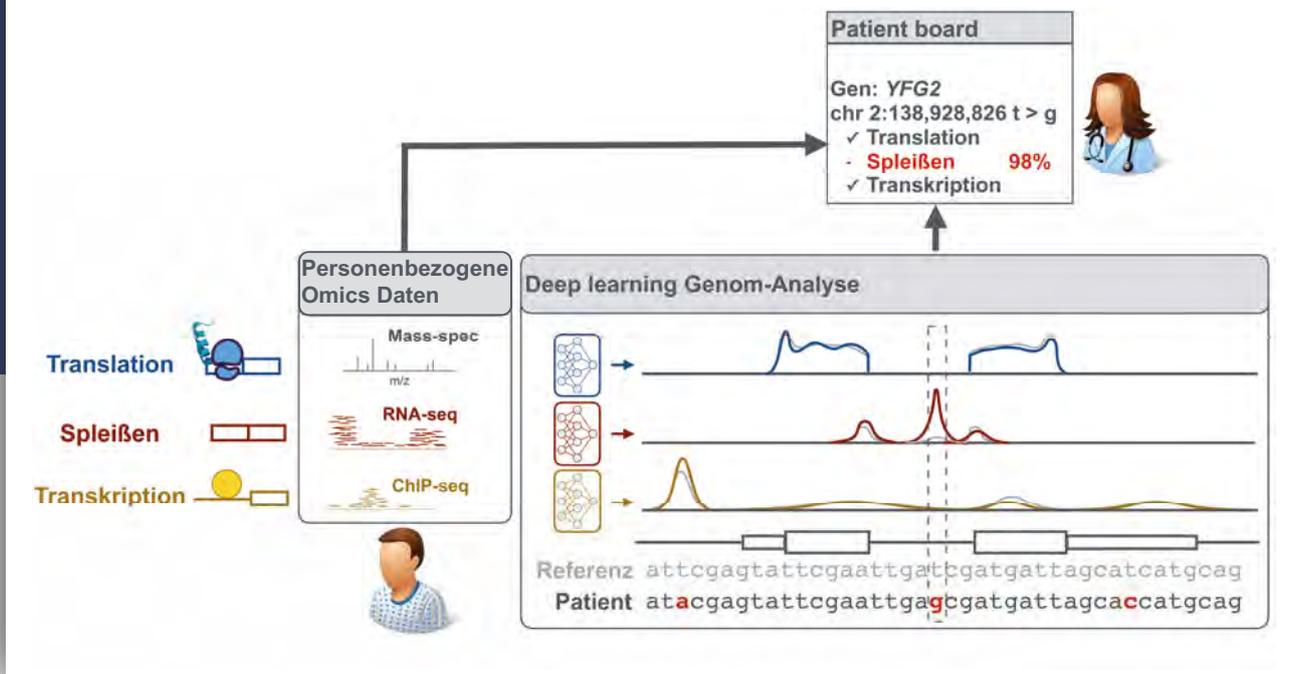
Das zweite Muster ist abweichendes Spleißen. Spleißen ist ein Mechanismus der Weiterverarbeitung von RNA, in dem als Introns bezeichnete Abschnitte der RNA entfernt werden. Die verbleibenden Abschnitte, die Exons, werden dann durch das Spleißen miteinander verknüpft und bilden die reife bzw. fertige RNA (Abbildung 1). Ein Spleißdefekt kann zu einer falschen reifen RNA-Sequenz und somit zu einer falschen Proteinsequenz führen. Es ist äußerst schwierig vorherzusagen, ob eine DNA-Variation den Spleißprozess verändern wird. Der Vorteil einer RNA-Sequenzierung besteht darin, dass Spleißdefekte direkt sichtbar werden. Wir sind auf agnostische Art vorgegangen und haben selbst außerhalb von bekannten Annotationen nach Spleißvorgängen gesucht. Dadurch zeigte sich eine erstaunlich hohe Anzahl von Patienten mit Spleißdefekten. Diese Ergebnisse passen zu den zunehmenden Belegen aus vielen anderen Labors, dass Spleißen für seltene und häufige Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt.

Das dritte Muster ist die monoallelische Expression. Gene liegen in zweifacher Ausfertigung vor, den Allelen, die wir von unseren beiden Elternteilen erben. Zwei Genausfertigungen zu haben, ist häufig als Backup nützlich, um DNA-Varianten zu kompensieren, die

nur ein Allel betreffen. Somit haben Genvarianten, die nur in einem Allel auftreten, bei der Sequenzierung eines Patientengenoms für Humangenetiker meist keine Priorität. Es kann vorkommen, dass bei einem Gen mit einer Variante in nur einem Allel nur die RNA dieses Allels exprimiert ist. Eine solche monoallelische Expression kann unterschiedliche Ursachen haben, die aus einer Genomsequenz nicht so einfach vorhergesagt werden können. Eine RNA-Sequenzierung ist der direkte Weg, diese Fälle zu ermitteln.

### Eine spezifische Behandlung erfordert eine exakte Diagnose

Insgesamt fanden wir Belege für alle drei Muster. In kultivierten Fibroblasten der Patienten konnten wir die bioinformatische Vorhersage – welche Gendefekte die Krankheit verursachen – direkt experimentell validieren. Dabei handelt es sich um aus der Haut gewonnene Zellen, die leicht zugänglich sind. Mit diesem Ansatz konnte für 10% der ungelösten Fälle in der Pilotstudie das krankheitsverursachende Gen ermittelt werden – inzwischen sind es 15% – einschließlich der Entdeckung einer neuen Gen-Krankheits-Assoziation mit mehreren Kandidaten, die aktuell validiert werden. In einem Fall konnte ausgehend von der Funktion des



**Abbildung 3: Ausblick auf Omics und Deep-Learning-Ansätze für seltene Krankheiten.** Die Integration des regulatorischen Modells (Abbildung 2) und der Patienten-Omics-Daten wird Humangenetikern helfen, regulatorische Gendefekte genau zu lokalisieren. Unsere aktuelle Forschungs-Pipeline integriert bereits personalisierte DNA, RNA und Proteom mit etablierten Varianten-Annotationen (Quelle: Julien Gagneur, Icons für Ärztin und Patient von Ahkâm via [freeiconspng.com](http://freeiconspng.com)).

Gens sogar eine molekulare Behandlung vorgeschlagen werden. Ähnliche Verbesserungen konnten auch von einer Forschergruppe des Broad Institutes erreicht werden (Cummings *et al.*, 2017).

Aktuell wenden wir unseren Ansatz auf größere Datensätze an. Wir entwickeln eine Bioinformatik-Pipeline, um mit wesentlich größeren Datensätzen zu arbeiten und Klinikern eine sichere und einfach zu nutzende Schnittstelle anbieten zu können. Entscheidend für einen solchen Ansatz ist die Möglichkeit, multiple Omics-Daten und physiologische Informationen über den Patienten integrieren zu können. Deswegen freuen wir uns über Initiativen zur Patientendaten-Integration wie das vom BMBF geförderte DIFUTURE-Konsortium<sup>2</sup> in München.

### Ausblick: Den regulatorischen Code mit Omics-Daten und maschinellem Lernen entschlüsseln

Bei der Identifizierung von genregulatorischen Mechanismen und deren Codierung im Genom werden aktuell große Fortschritte erzielt. Diese Fortschritte basieren auf Omics-Technologien, die jeden Schritt der Genexpression mit sehr großer Tiefe messen. Als Ergänzung zu Fortschritten im Messen von zellulären

Produkten ermöglichen das Genome Editing (CRISPR) und Assays, die auf sehr großen Datenbanken von synthetisierten DNA-Sequenzen beruhen (Massively Parallel Reporter Assays), die Untersuchung extrem großer Sequenzbereiche für Millionen von synthetischen Sequenzen. Diese Daten sind genomweit und quantitativ. Mit ihrer Hilfe können wir den regulatorischen Effekt einer bestimmten genetischen Sequenz quantifizieren und den regulatorischen Code Schritt für Schritt weiter entschlüsseln. In Bezug auf Hefe hat unsere letzte Studie zu einem Modell geführt, das die Halbwertszeit von RNA mit hoher Messgenauigkeit aus der Gensequenz vorhersagen kann (Cheng *et al.*, 2017). Es ist weitere Forschung nötig, um diese Ergebnisse auf Menschen unter verschiedenen Einflüssen und auf Einzelpersonen zu übertragen.

Eine äußerst vielversprechende Forschungsrichtung zum Erreichen dieses Ziels wird von Technologien im Bereich des maschinellen Lernens angetrieben. In den letzten fünf Jahren hat maschinelles Lernen zu spürbaren Fortschritten bei Computer Vision, der maschinellen Übersetzung und in der Spracherkennung geführt. Wir und andere Forschungsgruppen entwickeln

<sup>2</sup> <http://difuture.de>

und adaptieren erfolgreiche Algorithmen des maschinellen Lernens wie z.B. Faltungs- und wiederkehrende neuronale Netzwerke für bioinformatische Aufgaben (CONCISE<sup>3</sup>). Außerdem sind wir an einem verbesserten Austausch von Rechenmodellen zwischen Forschergruppen interessiert; dazu eignen sich kompatible Codes und der Einsatz von Programmierumgebungen wie beispielsweise Keras<sup>4</sup>. Unser Ziel besteht darin, Modelle, die bei spezifischen Stadien der Genexpression Anwendung finden und mit spezifischen Mechanismen zur Untersuchung umfassender Daten arbeiten (z.B. ein Modell, das sich auf einen RNA-Bindungsprotein-Assay für ein bestimmtes Protein stützt) mit anderen Modellen zu verbinden, um komplexere Phänomene abzubilden (wie RNA-Stabilität, an der Hunderte von RNA-bindende Proteine beteiligt sind, Abbildung 2). Letztlich wird es durch die gemeinsame Anstrengung der Forschungs-Community gelingen, den menschlichen regulatorischen Code zu entschlüsseln und damit die Lücke zwischen regulatorischer Genomforschung und der genetischen Diagnostik-Pipeline zu schließen (Abbildung 3).

<sup>3</sup> <https://github.com/gagneurlab/concise>

<sup>4</sup> <https://keras.io>

---

## Referenzen:

- Cheng, J., Maier, K.C., Avsec, Z., Rus, P., and Gagneur, J. (2017). Cis-regulatory elements explain most of the mRNA stability variation across genes in yeast. *RNA* rna.062224.117.
- Cummings, B.B., Marshall, J.L., Tukiainen, T., Lek, M., Donkervoort, S., Foley, A.R., Bolduc, V., Waddell, L.B., Sandaradura, S.A., O'Grady, G.L., et al. (2017). Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Sci. Transl. Med.* 9, eaal5209.
- Kremer, L.S., Bader, D.M., Mertes, C., Kopajtich, R., Pichler, G., Iuso, A., Haack, T.B., Graf, E., Schwarzmayr, T., Terrile, C., et al. (2017). Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. *Nat. Commun.* 8, 15824.

---

## Kontakt:

### Prof. Dr. Julien Gagneur

Associate Prof. for Computational Biology  
e:Med Juniorverbund mitOmics, Koordinator  
Technische Universität München  
gagneur@in.tum.de

## Steckbrief e:Med Juniorverbund *mitOmics*

Mit personalisierten Omics-Ansätzen die verschiedenen molekularen Ursachen seltener mitochondrialer Erkrankungen aufzudecken, ist der Fokus von **mitOmics**. Dafür werden Genom-Sequenzierung, Transkriptom-Analyse und genomweite funktionelle Genomik kombiniert. Mit integrativer Bioinformatik und statistischen Analysen werden kausale Mutationen und betroffene Signalwege einzelner Patienten ermittelt. Dieses Wissen ermöglicht präzise Therapie für den individuellen Patienten. Die neu entwickelten Protokolle und Algorithmen sollen in klinische Routine translatiert und als diagnostische Tools genutzt werden.

**Forschungsprojekt:** Junior-Forschungsverbund **mitOmics**

### Partner:

**Dr. Fabiana Perocchi**, Biologin (Helmholtz-Zentrum / Genzentrum der LMU) Project Functional genomics screens

**Dr. Tobias Haack**, Arzt (Universitätsklinik Tübingen) Project Data generation

**Prof. Dr. Julien Gagneur**, angewandter Mathematiker (Technische Universität München) Projekt Variant prioritizations

### Weitere Informationen:

Links siehe Fußnoten im Artikel und:

[www.sys-med.de/de/nachwuchsforschung/juniorverbunde/mitomics/](http://www.sys-med.de/de/nachwuchsforschung/juniorverbunde/mitomics/)

<http://gagneurlab.in.tum.de>

# „die personalisierte Medizin ist eine Herausforderung, aber sie wird kommen“

## Interview mit dem Direktor des Zentrums für Genomik und Personalisierte Medizin der Stanford Universität Mike Snyder

Mike Snyder kommt aus Stanford, Kalifornien. Dort ist er Direktor des Zentrums für Genomik und Personalisierte Medizin der Stanford Universität. Das Thema personalisierte Medizin ist ihm wichtig, das ist deutlich zu spüren. Er spricht lässig, aber voll konzentriert. *Wearables* sind sein aktuelles Steckenpferd, tragbare Detektoren physiologischer Daten, die etwas an James Bond erinnern. Ein Gespräch über personalisierte Medizin, das Gesundheitssystem und warum ihm Zufälle in der Wissenschaft wichtig sind.

**Systembiologie.de:** Wie werden Ärzte damit umgehen, künftig zunehmend wohlinformierte Patienten zu behandeln?

**Professor Dr. Michael Snyder:** Die personalisierte Medizin ist eine Herausforderung, aber sie wird kommen. Die Ärzte müssen auf dem Laufenden sein. Ich denke, dass Ärzte künftig Koordinatoren und nicht Diktatoren der Gesundheitsversorgung sein werden. Patienten werden mit vielen eigenen Daten kommen und nicht wissen, wie sie diese einordnen sollen. Es wird komplizierter werden und so wird jemand zusätzlich nötig sein, der das Genom des Patienten interpretiert. Über Daten aus Bildgebung und Pathologie hinaus müssen Informationen aus verschiedensten Quellen einbezogen werden. Ein gutes Beispiel sind *Wearables*. Ärzte haben anfangs kritisiert, dass sie zu ungenau wären. Tatsächlich wird aber beispielsweise der Herzschlag aussagekräftiger gemessen als in der Klinik, da die Menschen im Untersuchungszimmer beunruhigt sind. Ärzte müssen künftig offener werden, damit sie nicht viele nützliche Informationen verpassen. In Zukunft können die Patienten Datenströme direkt an ihren Arzt senden – und er kann erkennen, ob sich etwas verändert hat und seit wann sich das abzeichnet. Als Konsequenz können wir dann viel präziser behandeln.

Wann denken Sie wird es eine Software geben, die in den Kliniken oder sogar in der ärztlichen Praxis eingesetzt wird, um die Daten spezifisch gefiltert auszulesen?

Im Moment ist dies hauptsächlich Gegenstand der Forschung. Den Zeitpunkt vorauszusagen, wann derartige Software-Anwendungen in der Klinik ankommen werden, ist schwierig. Sagen wir, in den nächsten ein bis zwei Jahren wird die erste Software verwirklicht. In fünf Jahren wird sich das Ganze hoffentlich durchgesetzt haben und jede und jeder wird diese kleinen Geräte tragen. Vergleichbare Anwendungen wie Krebs-Sequenzierung oder auch Pränataldiagnostik haben sich ziemlich schnell entwickelt.

Da Krebs eine so schwere Erkrankung ist, beängstigt sie jeden. Sehen Sie eine Änderung in der Wahrnehmung und Translation von Omics-Technologien für die Krebsbehandlung?

Als ich vor ein paar Jahren hier in Heidelberg auf einer Konferenz zur personalisierten Medizin war, haben die Teilnehmer gesagt, es sei zu früh für den klinischen Einsatz von Omics-Technologien. In kurzer Zeit hat sich das hier, am selben Ort, vollständig verändert. Ich denke, der neue Weg wird sein, Menschen gesund zu erhalten indem wir Krankheiten vorhersagen, bevor sie sich manifestieren. Sie haben bei meinem Vortrag heute auf der SBHD 2017 in Heidelberg gesehen, dass nur einer der Zuhörer sein Genom hatte sequenzieren lassen. Auch in den USA melden sich in Vorträgen nur zwei bis drei, selten zehn Personen.



„Ärzte müssen zukünftig offener werden, damit sie nicht viele nützliche Informationen verpassen.“

*Es ist ein wunderbares Ziel, Menschen gesund zu erhalten, also eher ein Gesundheitsmanagement als Krankheitsmanagement zu haben. Was meinen Sie denkt die Pharmaindustrie darüber?*

Ziel der Pharmaindustrie ist es, Produkte und Medikamente zu verkaufen. Ich denke, im Allgemeinen zögert die Pharmaindustrie hier zu investieren. Es ist gewinnbringender, wenn jeder Patient ein bestimmtes Medikament nimmt – selbst wenn nur zehn Prozent von ihnen darauf ansprechen. Durch die stärker werdende Konkurrenz entwickelt jetzt fast niemand mehr ein Medikament ohne therapiebegleitende Diagnostik, das ist eine gute Sache. Für die Gesellschaft als Ganzes ist es am besten, das richtige Medikament den richtigen Leuten zur richtigen Zeit zu geben. Der Prozess wird auch beschleunigt, wenn die Preise weiter fallen. Es wird nur einige hundert Dollar kosten, das Genom zu sequenzieren und zu interpretieren, aber so weit sind wir noch nicht.

*Denken Sie, die Teilnehmer Ihrer Studie sind besorgt über die Konsequenzen ihres durch die Sequenzierung erworbenen Wissens?*

Nein, genau andersherum. Die Teilnehmer sind sehr erpicht darauf, die Daten zu bekommen, selbst wenn es keine guten Nachrichten sind. Einige fragen ausdrücklich nach Krankheitsinformationen, die allgemein als nicht (medikamentös) behandelbar angesehen werden. Wir teilen ihnen so etwas nur auf Nachfrage mit. Einige Personen wollen wiederum nur Informationen über die behandelbaren Krankheiten wie etwa BRCA1-Mutation.



Mike Snyder während der SBHD 2017 in Heidelberg.

Mit der Kenntnis über ihre Prädispositionen ordnen die Menschen ihr Leben, suchen sich einen Therapeuten und tun Vieles anders.

*Sollte die personalisierte Medizin in diesem molekularen Verständnis für jeden erschwinglich sein?*

Es ist bedauerlich, dass der Zugang momentan nur Selbstzahlern gewährt ist. Wenn sich zeigt, dass es wirklich hilft, wie bei Krebs, dann beginnen die Kostenträger, die Leistungen zu übernehmen. In Zukunft sollte Personen die Sequenzierung ihres Genoms finanziert werden, weil sie Ihre Gesundheit besser managen können, wenn sie wissen, wie es ihnen wirklich geht.

*Werden die Versicherungen die Personen dann anders eingruppiieren?*

Eine gute Frage. In den USA dürfen Sie bei der Suche nach einer Beschäftigung und in der Gesundheitsversorgung nicht diskriminiert werden – zumindest offiziell... In meinem Fall ist das dennoch geschehen, sobald bei mir Diabetes diagnostiziert wurde, stieg der Beitrag. Ich habe dann zu einer anderen Versicherung gewechselt, die damit kein Problem hatte.

*Sie sind sehr mit Wearables befasst. Ich frage mich, ob die Menschen diese auch als Stressfaktor betrachten, denn kontinuierlich werden viele persönliche Fakten aufgezeichnet.*

„Zuerst werden Eltern Wearables nutzen, um sie ihren Kindern umzubinden, dann ältere Menschen, die sie selber tragen.“

40 Millionen Menschen tragen Fitbits. Sie nutzen sie normalerweise drei Monate und werfen sie dann in die Schublade. Sobald sie ihr Muster herausgefunden haben, interessiert es sie nicht mehr. Wenn man aber weiß, dass der Sensor registriert, wenn etwas Schlimmes passiert, wird das ein Anreiz sein, die Wearables weiterhin zu tragen. Zuerst werden Eltern Wearables nutzen, um sie ihren Kindern umzubinden, dann ältere Menschen, die sie selber tragen. Meine Mutter ist 98 Jahre alt und lebt in Pennsylvania, etwa 3.000 Meilen entfernt von mir. Ich wünschte, sie würde Wearables tragen, damit ich sie von Kalifornien aus begleiten kann. Wir haben 400 Sensoren an unserem Auto, aber tragen keine an uns selber. Ich würde behaupten, dass eine Person wichtiger ist als ein Auto.

*Der Mensch hat seine physiologischen Sensoren. Wie würden Sie sich fühlen, wenn Sie all Ihre Wearables ablegten?*

(Blickt überrascht) Da ich die Daten sammle, wäre das nicht so gut für mich. Ich bin dem jetzt irgendwie verfallen (lacht). Aber ich sammle nicht aktiv. Ich bin sehr fasziniert von dem, was wir herausfinden können... Ich glaube, dass die größten Entdeckungen in der Wissenschaft nicht hypothesengetrieben sind. Die größten Entdeckungen in der Wissenschaft sind immer Zufälle. So wie der Penicillin-Pilz, der Bakterien abtötet. Auch RNA als Enzym zu erkennen war seltsam. Und niemand hat erwartet, all diese neuen, nicht-kodierenden RNAs zu entdecken. Aber es waren die Daten, die uns gezeigt haben, was los ist. Und das ist es, was ich an Genomics und generell an Omics mag: Es hilft uns, diese Zusammenhänge zu finden.

*Glauben Sie, dass es sinnvoll ist, die beiden Seiten hypothesengesteuerte Wissenschaft und Entdeckung gegenüberzustellen?*

Ich denke, es gibt Raum für beides. Meine Ansicht ist aber, dass die größten Treffer immer auf Entdeckungen basieren. Wir haben kortikale Neuronen als Ursache von Autismus untersucht, aber wir fanden heraus, dass das Corpus callosum für morphologische Beobachtungen über Autismus sehr sinnvoll ist. Viele Patienten haben ein Problem im Corpus callosum, die Daten haben uns das gezeigt, wir hatten nicht dort gesucht.

„Ich glaube, dass die größten Entdeckungen in der Wissenschaft nicht hypothesengetrieben sind.“

*Wie viele Wearables tragen Sie momentan? Wie schätzen Sie die Datensicherheit ein?*

Ich meine acht oder neun. Datensicherheit – das ist eine gute Frage. Ich denke nicht, dass diese Daten vollkommen sicher sein können. Wenn jemand hacken will...

*Sie glauben nicht, dass es für Träger bestimmter Genvarianten nachteilig sein kann, wenn das Wissen hierüber allen zugänglich wird?*

Jede und jeder hat eine schädliche Mutation und kann davon ausgehen, ein Risiko für bestimmte Erkrankungen zu haben, einige sind bereits aus der Familiengeschichte bekannt und weitere werden sie von ihrem Genom lernen.



Mike Snyder ist Stanford W. Ascherman Professor, Direktor des Zentrums für Genomik und Personalisierte Medizin und Leiter der Abteilung für Genetik an der Stanford Universität in Californien, USA. Er ist führend auf dem Gebiet der funktionellen Genomik und Proteomik und einer der Hauptakteure des ENCODE-Projekts. Kürzlich hat sein Team ein integriertes Personal Omics Profiling (IPOP) von 100 gesunden und prädiabetischen Teilnehmern über drei Jahre hinweg durchgeführt, wobei verschiedene „Omics“-Technologien und Wearable-Daten nach dem neuesten Stand der Technik kombiniert wurden, um damit das Erkrankungsrisiko zu bewerten und Krankheitszustände für die personalisierte Medizin zu überwachen (Foto: Silke Argo / e:Med).

Das Gespräch führte Silke Argo.

#### Zum Weiterlesen:

„Genomics and Personalized Medicine: what everyone needs to know“, Book by Michael Snyder, ISBN-10: 0190234768

---

#### Kontakt:

**Professor Michael Snyder, PhD**

Zentrum für Genomik und Personalisierte Medizin, Direktor  
Stanford University, CA, USA

mpsnyder@stanford.edu

<http://snyderlab.stanford.edu/index.html>

# chronische entzündung vorhersagen und individuell behandeln

## Multi-Omics Analyse und systemmedizinische Modelle optimieren die Behandlung chronisch-entzündlicher Krankheiten

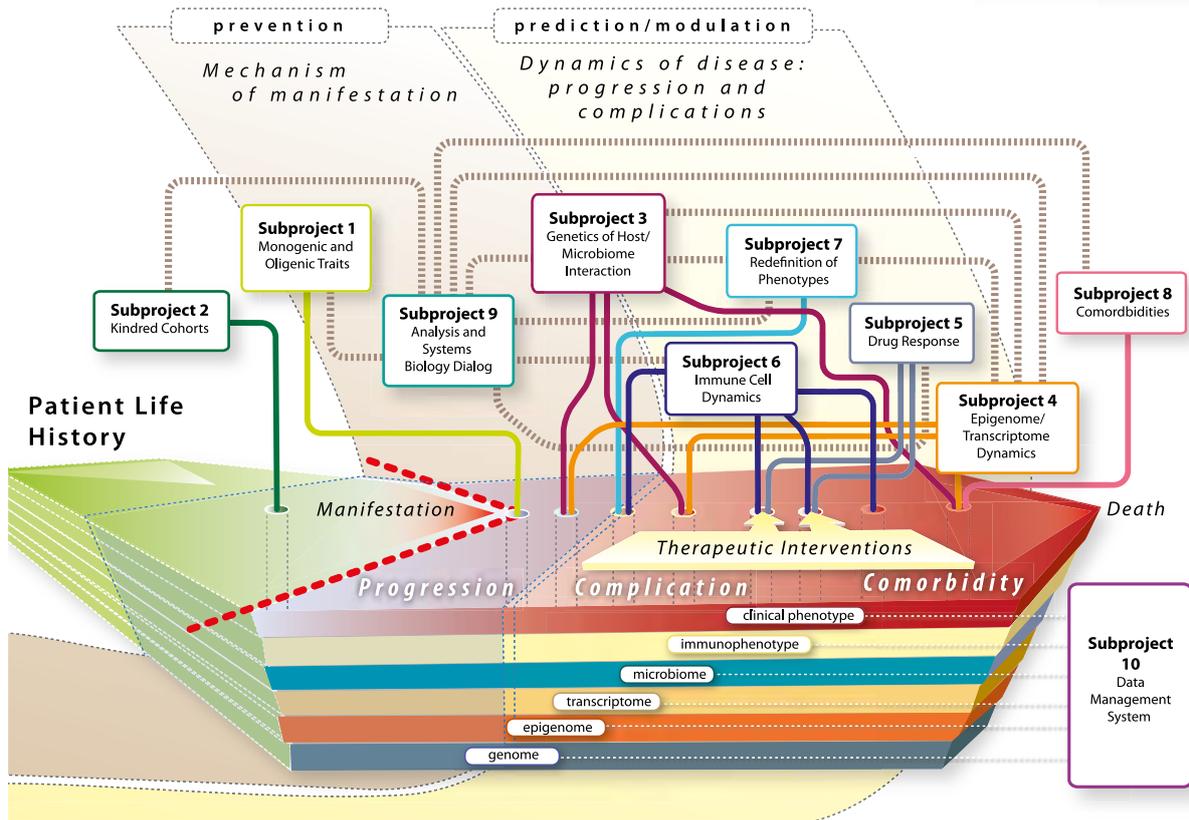
von Philip Rosenstiel, Andre Franke und Stefan Schreiber

Chronisch-entzündliche Erkrankungen sind ein wachsendes medizinisches Problem industrialisierter Gesellschaften. Obwohl sich die Diagnostik stetig verbessert und mittlerweile verschiedene gezielte Therapieprinzipien (therapeutische Antikörper) zur Verfügung stehen, sind der Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf ein bestimmtes Medikament bis heute für den einzelnen Patienten nicht vorhersagbar. Genetische Studien haben für die unterschiedlichen Erkrankungsformen zahlreiche, überlappende und spezifische Risikovarianten identifiziert, bisher konnte dieses Wissen jedoch nicht in diagnostische Algorithmen übersetzt werden. Daher wird eine tiefere molekulare Taxonomie, die neben den genetischen Varianten auch andere molekulare Ebenen umfasst, dringend benötigt. Die systemmedizinische Herangehensweise verspricht neben der reinen Identifizierung von neuen Markern auch die Möglichkeit, aus diesen hochdimensionalen Datensätzen Modelle zu entwickeln, die die individuelle Krankheit präzise vorhersagen. Ziel des **e:Med Konsortiums SysINFLAME** ist es, durch innovative Algorithmen Diagnostik und Behandlung dieser derzeit noch unheilbaren Erkrankungen zu verbessern.

Chronisch-entzündliche Erkrankungen („*chronic-inflammatory diseases*“, CID) bilden eine Gruppe von immun-vermittelten, rezidivierenden Krankheitssyndromen, die sich durch häufig wiederkehrende Entzündungsschübe in verschiedenen Organsystemen charakterisieren lassen. Häufig betreffen die Krankheiten Barriereorgane, also Organe, die die innere und äußere Oberfläche

des menschlichen Körpers zur Umwelt bilden. Typische Beispiele sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), Entzündungen der Haut (Psoriasis [Schuppenflechte] und atopische Dermatitis [Neurodermitis]) oder Gelenkentzündungen wie die rheumatoide Arthritis. Alle diese Erkrankungen sind mit dem Lebensstil westlicher Industrienationen assoziiert. Die Inzidenzrate steigt seit der Mitte des letzten Jahrhunderts bei den meisten Krankheitsformen stetig an. Die Häufigkeit aller chronisch-entzündlichen Krankheiten zusammengenommen (Prävalenz) beträgt in Mitteleuropa ungefähr 20%, sie sind damit eine große ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem. Das Auftreten von Fällen in der Familie ist ein wichtiger Risikofaktor für CID, das Risiko Verwandter ersten Grades ist gegenüber der Normalbevölkerung bis zu 40-fach erhöht. Die genetische Komponente wird auch durch die Konkordanz (übereinstimmendes Auftreten) der Erkrankung bei eineiigen Zwillingen unterstrichen, die z. B. für den Morbus Crohn bis zu 50% beträgt [1].

Die medizinische Definition der Krankheiten basiert klassischerweise auf Art und Ort der entzündlichen Reaktion und den damit verbundenen klinischen Symptomen. Jedoch müssen alle CIDs als systemische Erkrankungen verstanden werden, die neben der lokal auftretenden Entzündung auch signifikante metabolische und auch vaskuläre Komorbiditäten aufweisen. Auch die Rate des Auftretens von verschiedenen Krebserkrankungen ist bei an CIDs erkrankten Personen durchweg erhöht. Mit Ausnahme von seltenen monogenen Syndromen (z. B. bestimmte Immundefizienzen mit chronischer Entzündungsreaktion [2, 3]) treten alle Krankheitsformen im Erwachsenenalter auf und haben ein nach Erkrankung variierendes typisches Altersspektrum.



**Abbildung 1: Schematischer Ansatz des e:Med Konsortiums SysINFLAME.** Der individuelle Krankheitsverlauf („patient life history“) ist als Zeitstrahl dargestellt, die horizontalen Schichten repräsentieren verschiedene Daten bzw. Omics-Ebenen, die untersucht werden. Die Linien bezeichnen klinische Probleme, die durch einzelne Teilprojekte in SysINFLAME bearbeitet werden. Ein Fokus des Konsortiums ist die Definition früher molekularer Veränderungen, die der klinischen Manifestation (dem Auftreten typischer Symptome) vorangehen („kindred“-Kohorte im Teilprojekt 2). Ein weiteres Beispiel ist die Untersuchung von molekularen Mustern, die mit therapeutischen Interventionen einhergehen und Ansprechen von Nicht-Ansprechen unterscheiden (5) (Quelle: IKMB).

Die betroffenen Organe werden durch die chronische Entzündung in ihrer Funktion eingeschränkt und – ohne adäquate Behandlung – langfristig zerstört. Eine häufig verspätet gestellte Diagnose und eine hohe Rate von primärem und sekundärem Therapieversagen tragen zum hohen Leidensdruck der Betroffenen bei.

Das SysINFLAME Netzwerk hat sich daher zur Aufgabe gestellt, einen systemmedizinischen Zugang zu den drei ausgewählten CIDs chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis und rheumatoide Arthritis zu schaffen. Der systemmedizinische Ansatz umfasst nach dem Verständnis des Konsortiums die Integration von Daten verschiedener hochdimensionaler „molekularer Räume“, die über Omics-Technologien zugänglich gemacht werden. Durch die Verwendung mechanistischer und mathematischer Modelle werden in zehn spezifischen Teilprojekten diese Datenräume über eine reine Korrelation hinaus genutzt (Abbildung 1), um das komplexe Phänomen „Entzündung“ zu beschreiben und vorherzusagen. Bisherige Analysen haben sich zumeist auf einzelne Zeitpunkte beschränkt, longitudinale Da-

ten, die die klinische und molekulare „Lebensgeschichte des Patienten“ zu mehreren Zeitpunkten analysieren, sind aber eine wichtige Voraussetzung für die korrekte Modellbildung. Das Konsortium setzt daher einen Fokus auf die Generierung von hochdimensionalen genomischen Datensätzen in gut phänotypisierten klinischen Kohorten, und – anhand der Integration von longitudinalen Daten – auf die Modellbildung zur Prädiktion von individuellen Krankheitsverläufen und dem Ansprechen auf Therapien.

Wichtige molekulare Datenebenen bilden das genetische Variationspektrum, Teile des Epigenoms (DNA Methylierungsmuster in primären Geweben oder in isolierten Zellen), das Transkriptom, das Mikrobiom und hochdimensionale Analyse von Oberflächenmarkern mittels CyTOF (Durchflusszytometrie durch Massenspektrometer) [4]. Das Konsortium beschränkt sich ausschließlich auf die Untersuchung humaner Proben und Daten. Ein Aspekt ist daher die Standardisierung und Integration von primären klinischen Daten und molekularen Daten. Die Entwicklung von Datenbanken (sogenannte „Data Warehouse“ Strukturen) mit



Abbildung 2: SysINFLAME Konsortium (Quelle: Christian Bauer/IKMB).

sicheren Zugangs- und Analysemöglichkeiten für klinische Daten sowie Algorithmen zur schnellen, integrierten Datenanalyse (z. B. mikrobielle Diversität in Abhängigkeit klinischer Parameter) sind wichtige Elemente des Netzwerks [5].

**Aus Sicht der klinischen Fragestellungen arbeiten die Mitglieder des e:Med Konsortiums SysINFLAME (Abbildung 2) an drei wichtigen bislang ungelösten Problemen:**

### 1. Definition der Krankheitsmanifestation:

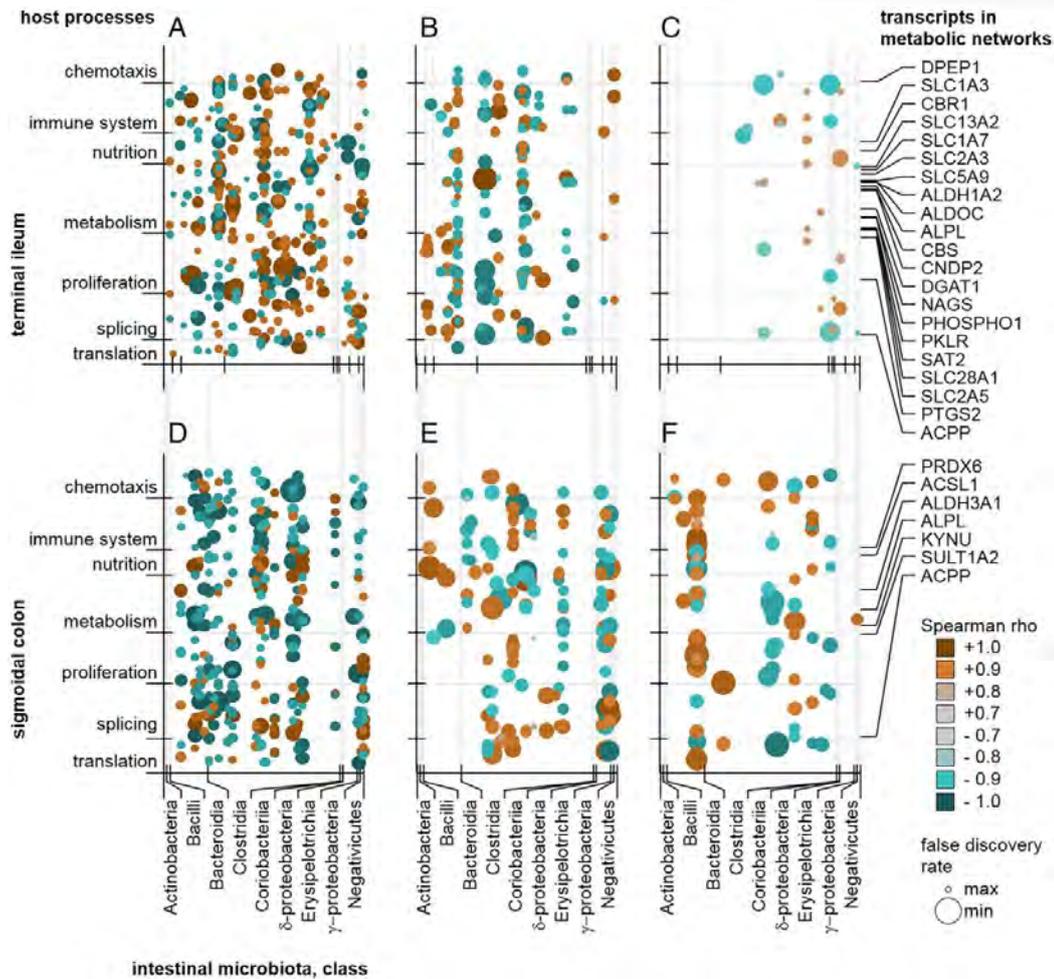
Es ist unklar, was die chronische Entzündungskrankheit beim einzelnen Patienten auslöst. Viele Menschen tragen genetische Risikovarianten und sind Umwelteinflüssen ausgesetzt, die Entzündungskrankheiten begünstigen. Dennoch erkranken nur wenige von Ihnen. Manifestation muss im systemmedizinischen Verständnis als Schwellenprozess begriffen werden, offene klinische Symptome und medizinische Diagnose mit derzeitigen Mitteln betreffen lediglich die Endstrecke der Erkrankung. Im SysINFLAME Konsortium wird daher eine Hochrisikokohorte in die mögliche Manifestation verfolgt. Die Daten aus verschiedenen Biomaterialien sollen genutzt werden, um Kenntnis aus frühen pathophysiologischen Prozessen abzuleiten. Neben der Identifikation von Biomarkern soll über Modellbildung ein mechanistisches Verständnis dafür geformt werden, welche molekularen Zielstrukturen sich für gezielte präventive Maßnahmen nutzen lassen. Letztlich bedeutet dieser systemorientierte Zugang eine Redefinition der Medizin hin zu einer zukünftigen Strategie, die Gesundheit erhält, statt auf Krankheit zu reagieren.

### 2. Vorhersage des Krankheitsverlaufes und von Komorbiditäten:

Ein wesentliches klinisches Problem von CIDs ist, dass weder der mittel- bis langfristige Krankheitsverlauf noch die in hoher Zahl auftretenden Komorbiditäten (z. B. Krebs, vaskuläre Erkrankungen) vorhergesagt werden können. Die frühe Identifizierung von Patienten mit aggressiven Krankheitsverhalten (z. B. Zerstörung der Gelenke bei rheumatoider Arthritis oder Stenosen und Kolonkarzinomen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen) würde erheblich zu einer individualisierten und präzisen klinischen Versorgung beitragen. SysINFLAME verfolgt daher mehrere longitudinale Kohorten, um Modelle für die Vorhersage von Komplikationen über die Integration von verschiedenen klinischen und molekularen Datenebenen zu entwickeln. Erste Erkenntnisse deuten hier auf veränderte metabolische Netzwerke im betroffenen Gewebe hin, die möglicherweise einen komplizierten von einem milden Verlauf trennen könnten.

### 3. Vorhersage der Therapieantwort („Therapy Response“):

Für CID sind verschiedene gezielte Therapiestrategien mittels rekombinanter Antikörper (sogenannter Biologika) zugelassen. Diese neutralisieren unterschiedliche lösliche Botenstoffe (Zytokine wie TNF- $\alpha$  oder IL1- $\beta$ ) oder Oberflächenstrukturen (z. B. das Adhäsionsmolekül Integrin  $\alpha 4\beta 7$ ). Die Therapien sind kostenaufwändig (teilweise über 100.000 EUR pro Jahr und Patient) und haben eine hohe Rate von primärem und sekundärem Therapieversagen. Auf der individuellen Pati-



**Abbildung 3:** Entkopplung von bakteriellen Signaturen und Transkriptommustern (RNA) in der Darmschleimhaut von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Quelle: Ref. [6] Hasler *et al.*, Gut 2016).

entenebene gibt es keinen molekularen oder klinischen Test, der zur Auswahl eines spezifischen Medikamentes für einen Patienten herangezogen werden kann. Für den systemmedizinischen Ansatz ist das Ausschalten einzelner Faktoren mit der Möglichkeit der longitudinalen Verlaufskontrolle ein vielversprechendes Szenario. Es können Modelle entwickelt werden, die die Pathophysiologie der Erkrankung durch die gezielte Perturbation neu beschreiben, aber auch eine mögliche Therapieantwort vorhersagen könnten. Im SysINFLAME Konsortium werden daher Kohorten aufgebaut und untersucht, die Patienten über die Zeit verfolgen, die zum ersten Mal ein bestimmtes Biologikum erhalten. Es werden gleiche Protokolle zur longitudinalen Erhebung klinischer Daten und Bioproben verwandt. Durch die Auswertung von DNA Methylierungs-, RNA- und Mikrobiommustern über die Zeit werden hochaufgelöste Karten der immunregulatorischen und metabolischen Netzwerke erstellt und mit dem klinischen Verlauf korreliert [6, 7]. Mittels Modellierung sollen die Netzwerkzu-

stände identifiziert werden, die für eine Neutralisierung eines spezifischen Faktors besonders erfolgversprechend erscheinen. Erste Ergebnisse zeigen, dass die gestörte metabolische Kooperation in den Darmbakterien einer dieser wichtigen Interaktionspunkte sein könnte (Abbildung 3). Die Vorhersage der metabolischen Flüsse zwischen Bakterienarten könnte ein vielversprechendes Modell für das Ansprechen auf bestimmte Biologika darstellen.

Chronisch entzündliche Erkrankungen sind ein wichtiges Problem der modernen Medizin und der Gesellschaft. Dem hohen Leidensdruck, der mit diesen Krankheiten verbunden ist, durch präzise und individualisierte Kontrolle der Krankheitsaktivität zu begegnen, ist daher wichtiges Ziel translationaler Forschung. Hierbei geht es nicht nur um den besseren Einsatz bestehender Medikamente, sondern auch um die Redefinition von (frühen) pathophysiologischen Mechanismen, denn letztlich sind alle bisherigen Therapieansätze als symptomatisch zu verstehen.

Bei fast allen Erkrankungen des Immunsystems ist die gestörte Interaktion des Körpers mit den besiedelnden Bakterien (Mikrobiom) ein Element der Kausalpathogenese. Ein systemmedizinisches Verständnis des ko-metabolischen Netzwerkes dieser Interaktion und die Fähigkeit, die Störung individueller Netzwerke in Vorhersagen mit einzubeziehen, könnte ein Weg sein, frühe und kausale Therapien zu entwickeln. Erste Ergebnisse im Bereich des Aminosäurestoffwechsels [6, 8] müssen nun in klinischen Studien auf ihre Validität überprüft werden.

---

### Referenzen:

- [1] Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, Hampe J, Krawczak M: Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet* 2005, 6(5):376-388.
- [2] Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D *et al.*: Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009, 361(21):2033-2045.
- [3] Schubert D, Bode C, Kenefick R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, Bulashevska A, Petersen BS, Schaffer AA, Gruning BA *et al.*: Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014, 20(12):1410-1416.
- [4] Wang J, Thingholm LB, Skieceviciene J, Rausch P, Kummen M, Hov JR, Degenhardt F, Heinsen FA, Ruhlemann MC, Szymczak S *et al.*: Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet* 2016, 48(11):1396-1406.
- [5] Bauer CR, Knecht C, Fretter C, Baum B, Jendrossek S, Ruhlemann M, Heinsen FA, Umbach N, Grimbacher B, Franke A *et al.*: Interdisciplinary approach towards a systems medicine toolbox using the example of inflammatory diseases. *Brief Bioinform* 2017, 18(3):479-487.
- [6] Hasler R, Sheibani-Tezerji R, Sinha A, Barann M, Rehman A, Esser D, Aden K, Knecht C, Brandt B, Nikolaus S *et al.*: Uncoupling of mucosal gene regulation, mRNA splicing and adherent microbiota signatures in inflammatory bowel disease. *Gut* 2016.
- [7] Knecht C, Fretter C, Rosenstiel P, Krawczak M, Hutt MT: Distinct metabolic network states manifest in the gene expression profiles of pediatric inflammatory bowel disease patients and controls. *Sci Rep* 2016, 6:32584.

- [8] Nikolaus S, Schulte B, Al-Massad N, Thieme F, Schulte DM, Bethge J, Rehman A, Tran F, Aden K, Hasler R *et al.*: Increased Tryptophan Metabolism is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017.

---

### Kontakt:

**Prof. Dr. Andre Franke** und **Prof. Dr. Philip Rosenstiel**  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel  
und Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB)  
Direktoren

a.franke@mucosa.de

e:Med Konsortium SysINFLAME

Leitung Projekt Host genetics meets microbiome –  
a systems approach

p.rosenstiel@mucosa.de

e:Med Konsortium SysINFLAME, Koordinator

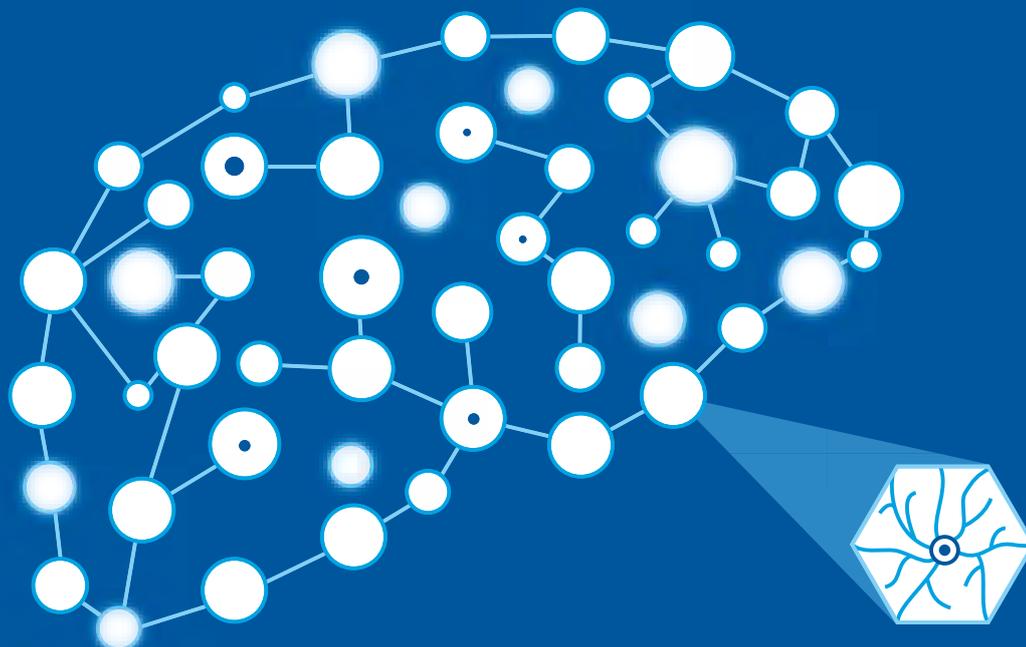
### Prof. Dr. Stefan Schreiber

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel  
und Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Klinik für Innere Medizin I  
Direktor

s.schreiber@mucosa.de

e:Med Konsortium SysINFLAME, Koordinator

[www.sys-med.de/de/konsortien/sysinflamm/](http://www.sys-med.de/de/konsortien/sysinflamm/)



# THE POWER OF SYSTEMS MEDICINE

The overarching integrating power of computational modelling, from systems biology to systems medicine

## CONFIRMED SPEAKERS

**Jan Boren**  
University of Gothenburg

**Bindi Brook**  
University of Nottingham

**Tammo Delhaas**  
University of Maastricht

**Shalev Itzkovitz**  
Weizmann Institute

**Ken Lau**  
Vanderbilt University Medical Center

**Adil Mardinoglu**  
Chalmers University of Technology

**Sylvia Plevritis**  
Stanford School of Medicine

**Nasir Rajpoot**  
University of Warwick

**Silvia Santos**  
The Francis Crick Institute

**Katrin Thediek**  
University of Oldenburg

**Hiroki Ueda**  
RIKEN Institute of Physical  
and Chemical Research

**Irene Vignon-Clementel**  
INRIA Paris

## VENUE

Jacobs University Bremen  
Germany

[www.sbmc2018.de](http://www.sbmc2018.de)

Save  
the date  
July 4 – 6  
2018

# identifikation neuer epigenetischer tumormedikamente

## Firmenporträt der Proteros biostructures GmbH

von Adrian Schomburg und Peter Reinemer

Die Modulation epigenetischer Mechanismen hat sich in den vergangenen Jahren zu einem vielversprechenden Ansatz für die Forschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen eine Vielzahl von Krebsarten entwickelt. Die Kernkomponenten einer Plattform zur erfolgreichen Identifikation neuer Wirkstoffe gegen epigenetische Targets sind dabei (i) die Identifizierung und Validierung therapeutisch verwertbarer epigenetischer Targets, (ii) die bestmögliche Abbildung des zellulären epigenetischen Geschehens in ein *in vitro* Screening System zur Auffindung von Wirkstoffkandidaten und (iii) eine hochentwickelte Technologie zur Leitstrukturoptimierung in der technisch höchst anspruchsvollen Targetklasse.

Viele Pharma- und Biotechnologiefirmen haben in den vergangenen Jahren bereits epigenetische Mechanismen verfolgt. Spezifische Technologien für die komplexen epigenetischen Targets konnten jedoch erst in jüngerer Zeit entwickelt werden. Insbesondere die Proteros Plattform der Nukleosomalen Epigenetischen Assay Technologie (NEAT™) stellt zusammen mit einer speziellen Targetidentifizierung und der Technologieplattform zur Leitstrukturoptimierung ein zentrales Element für die Eröffnung einer „Zweiten Welle“ in der Bearbeitung epigenetischer Targets dar. Dies ermöglicht die Identifikation von neuen Wirkstoffen für eine Vielzahl von Krebsarten, die mit konventionellen Methoden der Wirkstofffindung bis heute nicht erschlossen werden konnten.



**Tabelle 1: Beispiele von Genen, für die bereits Medikamente verfügbar sind**

Gen	Medikament	Tumor Typ
BRAF V600E	Vemurafenib	Melanom, Brustkrebs, Darmkrebs
RET	Sunitinib	Lungenkrebs
KRAS	Cetuximab	Melanom, Brustkrebs, Darmkrebs
PML-RARA	At-retinoic acid	Akute myeloische Leukämie

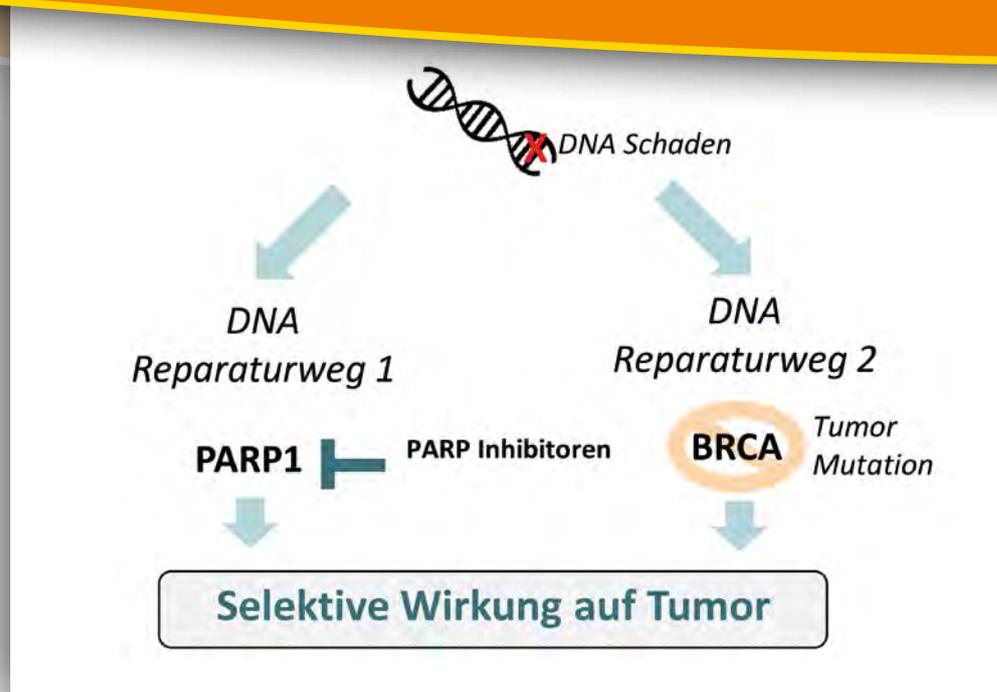


Abbildung 1: PARP1 ist synthetisch letal in BRCA mutierten Tumoren (Quelle: Proteros biostructures GmbH).

### Targetidentifizierung und -validierung: Systematische Suche nach Schwachstellen der Tumorzellen in Genomdatenbanken

Die Sequenzierung und molekulare Charakterisierung von Tumorgewebe hat unser Verständnis der Krebsentstehung im letzten Jahrzehnt revolutioniert. Eine Vielzahl dieser Daten kann bereits für eine Abschätzung des individuellen Krankheitsrisikos genutzt werden. Dennoch wird deutlich, dass Krebserkrankungen unterschiedlichen zellulären Mechanismen zugrunde liegen. Selbst innerhalb von anatomisch klar zugeordneten Tumorindikationen, wie z. B. Brustkrebs, stellt diese Heterogenität große Herausforderungen an die behandelnden Ärzte, da nur wenig personalisierte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Dennoch spielt die molekulare Charakterisierung von individuellen Tumorzellen bereits in vielen klinischen Zentren eine große Rolle, und molekulare Tumorboards können für einige Patienten bereits individualisierte Behandlungsvorschläge unterbreiten. Gesucht wird hier nach „clinically actionable genes“, also nach Mutationen, für die bereits gerichtete Medikamente existieren (Tabelle 1).

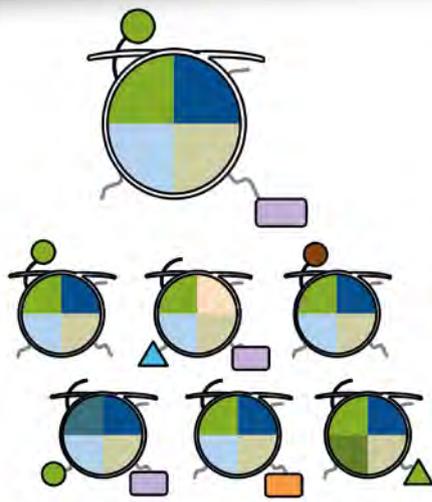
Ein nunmehr neues Konzept in der Tumorbehandlung ist die Suche nach synthetisch letalen Genmustern, die nur in Tumorzellen existieren. Diese „Achilles Fersen“ der Tumorbiologie entstehen erst während der Tumorbildung und sind daher im Normalgewebe nicht vorhanden. So sind z. B. die Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 an der Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs kausal beteiligt. In diesen speziellen Tumorformen ist der BRCA1/2 assoziierte DNA Reparaturweg inaktiv, und begünstigt somit die Tumorentstehung durch DNA Veränderungen wie Mutationen, Translokationen und Verlust von Genregionen (Hanahan and Weinberg, 2011). In diesen Zellen ist der alterna-

tive DNA Reparaturweg, vermittelt durch das epigenetische Protein PARP1, nun unverzichtbar für das Überleben der Zelle, denn es wird zumindest ein funktionaler Reparaturweg benötigt. Da in normalen Körperzellen der BRCA1/2 vermittelte Reparaturweg unbeeinträchtigt ist, nimmt PARP1 nur in den Tumorzellen eine essentielle Funktion ein (Abbildung 1). Man spricht von einer synthetischen Letalität, da die Letalität erst im Zusammenhang mit einer „synthetischen“ Veränderung der Tumorzelle entsteht. PARP1 Inhibitoren sind daher für die Behandlung von derartigen Tumoren zugelassen und werden in der klinischen Praxis bereits erfolgreich eingesetzt (Fong et al., 2010).

Doch wie lassen sich derartige, synthetisch letale Genmuster vorhersagen? Hierzu bedarf es der Anwendung von neuartigen Methoden und einem Umdenken im Verständnis der unterschiedlichen Tumorarten. Die Proteros biostructures GmbH, in Zusammenarbeit mit dem DKFZ, nutzt hier ein neuartiges Verfahren zur Targetidentifikation, welches Vorhersagen von synthetisch letalen, therapeutischen Targets erlaubt.

### Synthetisch letale Tumorgene

Hierbei werden zunächst die Genomdaten, zusammen mit allen assoziierten klinischen Daten, jedoch unabhängig von der Tumorindikation, analysiert und systematisch in den Genmustern genutzt, um Tumore mit ähnlichen Genveränderungen zu gruppieren. Statt nach gemeinsamen Mutationen zu suchen, wie es in der Vergangenheit üblicher Weise gemacht wurde, basiert dieser neuartige Ansatz auf der Suche nach negativen Assoziationen: Welche Genabschnitte sind im Tumor erst dann essentiell, wenn ein anderer Genabschnitt oder ein spezifisches Muster vorliegt?



## Screening Substrate: Spezifische Modifikationen an allen Komponenten

## Proteros toolkit: Eine Bibliothek an Nukleosomen zur Wirkstoffsuche

Abbildung 2: Auswahl an Substraten der NEAT™ Technologie mit krankheitsrelevanten Modifikationen (Quelle: Proteros biostructures GmbH).

Um eine derartige Fragestellung zu beantworten werden Algorithmen benötigt, die bis jetzt lediglich in anderen Technologiefeldern, zum Beispiel der Automobil- und Finanzbranche, Verwendung finden. Durch diese Verknüpfung von Technologien und Datenressourcen können Listen von Targetgenen erstellt werden, deren Funktion essentiell für die Tumorzelle, jedoch nicht für das normale Körpergewebe ist.

### Die Rolle epigenetischer Targets

Wie im oben genannten Beispiel von PARP1 gehören viele der essentiellen Tumorgene zur Familie der epigenetischen Targets. Epigenetische Targets nehmen Schlüsselfunktionen in der Tumorentstehung ein, da sie direkt an der Regulation von vielen weiteren, für die Tumore wichtigen Proteinen beteiligt sind. Da das Tumorgewebe eine hohe Proliferationsrate aufweist, und somit ähnliche Prozesse in den Zellen aktiv sind wie in der frühen Embryogenese, handelt es sich bei den beteiligten epigenetischen Proteinen oftmals um Zielgene, deren Funktion für normale, ausgewachsene Körperzellen nicht mehr von entscheidender Bedeutung ist. Die Entwicklung von Medikamenten gegen diese synthetisch letalen epigenetischen Zielproteine birgt daher das große Potential, weitere gut verträgliche Arzneistoffe für die personalisierte Tumorbehandlung bereitstellen zu können.

### In vitro Screening Systeme zur Wirkstofffindung gegen Epigenetische Targets: NEAT™

Die Wirkstoffforschung im Bereich der epigenetischen Proteine ist, neben den therapeutischen Antikörpern und der Immun-Onkologie, das derzeit am schnellsten wachsende Feld der Pharmaindustrie. Die ersten epigenetischen Medikamente haben bereits Marktreife erreicht und viele weitere Projekte befinden

sich in der Entwicklung. Die Forschungen der letzten Jahre haben allerdings auch die Schwierigkeiten der epigenetischen Wirkstoffforschung aufgezeigt: Epigenetische Proteine lassen sich mit klassischen Methoden des Wirkstoffscreenings nur unzureichend adressieren. Auch hier betritt die Proteros Neuland und hat eine Technologieplattform zur Bearbeitung von epigenetischen Targets aufgebaut, die das natürliche, zelluläre Substrat der epigenetischen Targets als Assaysubstrat nutzt. Dieses nukleosomale Substrat basiert auf einem synthetischen Genabschnitt, zusammengesetzt aus DNA und Histonproteinen, welcher dem jeweils krankheitsrelevantem Genabschnitt nachempfunden ist. Durch die Verwendung dieser NEAT™ (Nucleosomal Epigenetics Assay Technology) Substrate lassen sich in kürzerer Zeit bessere Wirkstoffe entwickeln (Abbildung 2), die durch Ihre Spezifität für das krankheitsrelevante Zielprotein eine besonders hohe Verträglichkeit aufweisen. Die Verwendung dieser Technologie ermöglicht es, auch für zuvor als „undruggable“ bezeichnete epigenetische Zielproteine relevante Wirkstoffe zu entwickeln.

Die Stärke dieses Ansatzes liegt in der Kombination einer neuartigen Targetauswahl, welche synthetische letale Zielgene identifizieren kann und der nötigen Technologieplattform, die eine Bearbeitung dieser Targetideen mit NEAT™ Substraten und Assays erlaubt.

### Leitstrukturoptimierung für technisch höchst anspruchsvolle epigenetische Targets

Epigenetische Mechanismen und Targets sind dadurch charakterisiert, dass sie häufig aus großen Proteinkomplexen mit multiplen Domänen und einer Vielzahl von Interaktionspartnern bestehen, und daher oftmals ihre biologische Funktion *in vitro* auch nur in vollständig oder weitgehend vollständig rekonstituierten Systemen abgebildet werden kann (Verma *et al.*, 2012). Dies stellt für die Wirkstoffforschung und die moderne strukturgestützte Leitstrukturoptimierung eine hohe Herausforderung

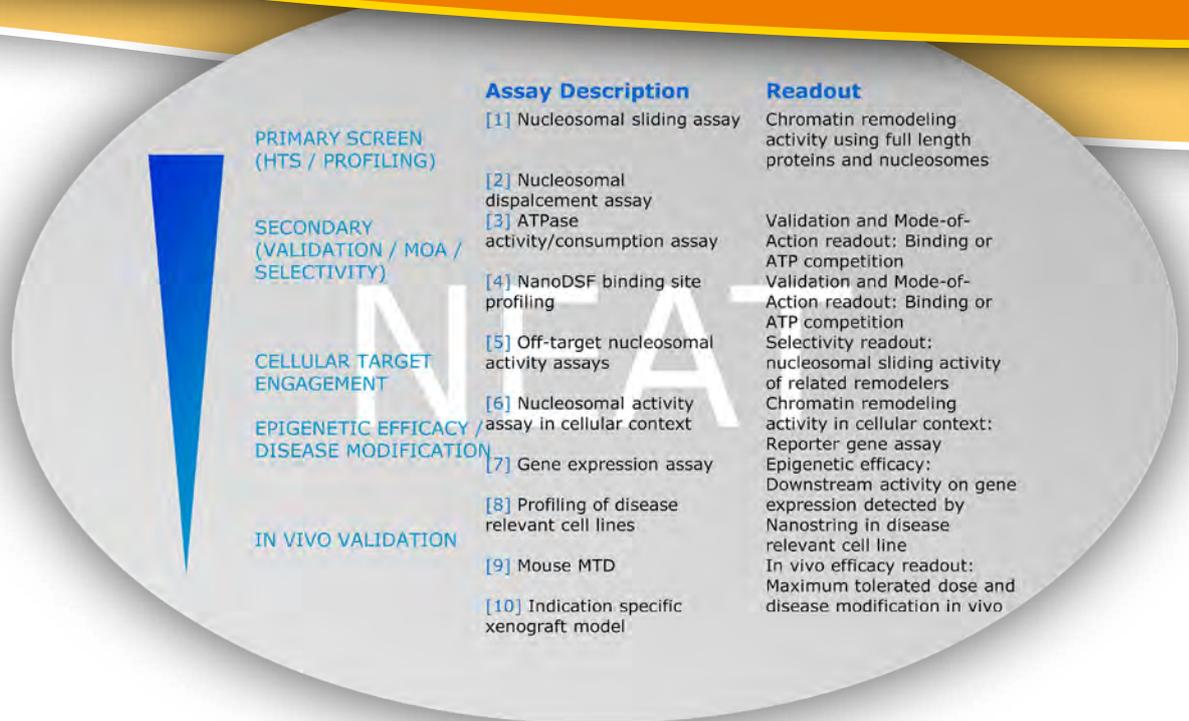


Abbildung 3: Der auf NEAT™ basierende, umfassende Screening- und Optimierungsansatz für epigenetische Targets (Quelle: Proteros biostructures GmbH).

dar. Die Proteinbiochemie muss diese Komplexe in höchster Qualität herstellen können, damit Assay-Entwicklung, Biophysik und Strukturbiochemie diese Komplexe in höchster Präzision und Stabilität nutzen können, um für die Wirkstofffindung und -optimierung brauchbare Resultate zu erzielen. In der Literatur ist eine Vielzahl von Beispielen zu finden, in denen zu stark simplifizierte biochemische Systeme zum Screening verwendet wurden. Dadurch sind teilweise Resultate erhalten worden, die der zellulären Funktion des entsprechenden Komplexes nicht mehr entsprechen (McGinty *et al.*, 2008) (Shi *et al.*, 2005). Die Proteros Plattform zur Leitstrukturoptimierung umfasst eine technologische Aufstellung in der Protein Biochemie, der Assayentwicklung, der Strukturbiochemie und der medizinischen Chemie, die den o. g. Anforderungen gerecht wird und mit der NEAT™ Technologie und Biologie zu einer vollständigen epigenetischen Screening- und Optimierungskaskade verzahnt (Abbildung 3).

### Referenzen:

Fong, P.C., Yap, T.A., Boss, D.S., Carden, C.P., Mergui-Roelvink, M., Gourley, C., De Greve, J., Lubinski, J., Shanley, S., Messiou, C., *et al.*, (2010). Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: Frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J. Clin. Oncol.* 28, 2512–2519.

Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144, 646–674.

McGinty, R.K., Kim, J., Chatterjee, C., Roeder, R.G., and Muir, T.W. (2008). Chemically ubiquitylated histone H2B stimulates hDot1L-mediated intranucleosomal methylation. *Nature* 453, 812–816.

Shi, Y.J., Matson, C., Lan, F., Iwase, S., Baba, T., and Shi, Y. (2005). Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors. *Mol. Cell* 19, 857–864.

Verma, S.K., Tian, X., LaFrance, L. V, Duquenne, C., Suarez, D.P., Newlander, K.A., Romeril, S.P., Burgess, J.L., Grant, S.W., Brackley, J.A., *et al.*, (2012). Identification of Potent, Selective, Cell-Active Inhibitors of the Histone Lysine Methyltransferase EZH2. *ACS Med. Chem. Lett.* 3, 1091–1096.

### Kontakt:



**Dr. Adrian Schomburg**  
Chief Technology Officer  
Proteros biostructures GmbH  
Martinsried  
schomburg@proteros.de



**Dr. Peter Reinemer**  
Chief Operating Officer  
Proteros biostructures GmbH  
Martinsried  
reinemer@proteros.de

[www.proteros.de](http://www.proteros.de)

# „mit physikalischen methoden biologischen prozessen auf der Spur“

Porträt: Biophysiker Jeffrey Moffitt  
von der Harvard University in Cambridge

von Kristin Hüttmann

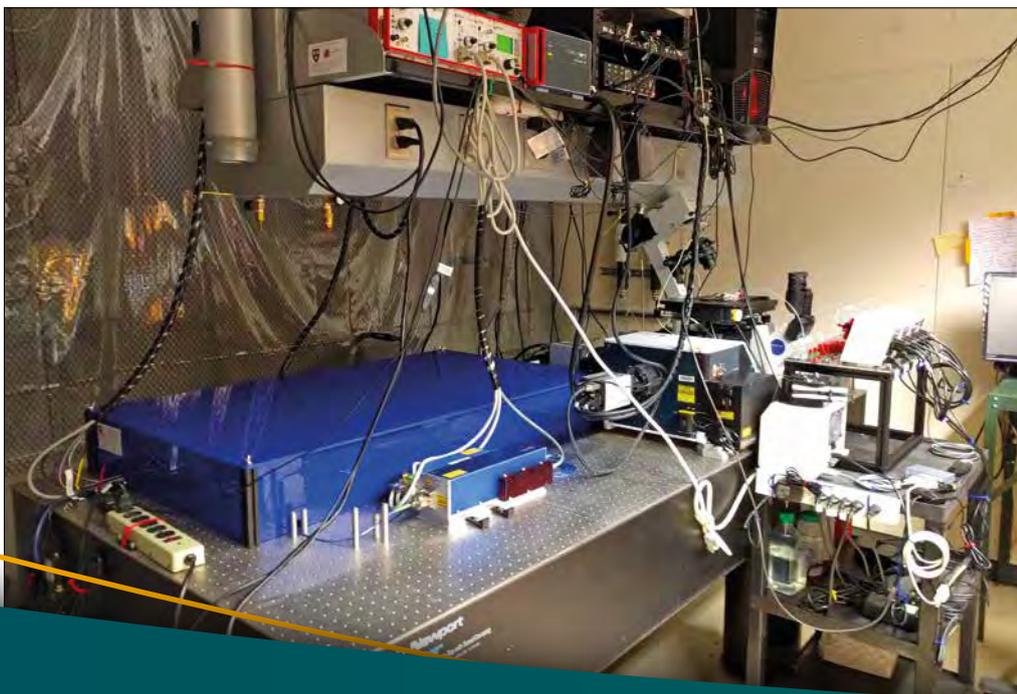
Schon als Kind liebte Jeffrey Moffitt es, zu bauen und zu basteln. Mit dieser Leidenschaft entwickelt der Physiker von der University of Harvard seit vielen Jahren innovative, neue Messinstrumente und Hochleistungsmikroskope. Damit will er helfen, grundlegende biologische Fragen zu beantworten.

Wenn Jeffrey Moffitt sein Handy-Fotoarchiv zeigt, wird schnell klar, was ihm im Leben wichtig ist. Viele der Aufnahmen zeigen kabelreiche Aufbauten – die Hochleistungsmikroskope, die der Physiker baut. Auf den anderen Bildern sind seine Frau und seine Tochter zu sehen. Sonstige Hobbies? „Nein“, lacht Moffitt. „Ich forsche und habe eine dreijährige Tochter – mein Leben ist komplett ausgefüllt.“

Damit für seine zwei Leidenschaften genug Zeit ist, reichen die Stunden eines normalen Arbeitstages nicht aus. Kein Wunder also, dass Moffitt spätestens um fünf Uhr morgens aufsteht, manchmal sogar früher. Dann geht er in den Coffeeshop um die Ecke, liest Veröffentlichungen, schreibt E-Mails und ist dort oft der erste und einzige Gast. „Ich bin Frühaufsteher“, sagt er. „Ich habe das Gefühl, morgens ist mein Kopf frischer, da kann ich besser denken.“ Und es ist ruhig genug dafür – im Gegensatz zum Rest des Tages.

Denn wenn er dann später in sein Labor an der Harvard University fährt, ist der Tag bestimmt durch Experimente und die Arbeit an seinen Mikroskopen. Geboren in einem 2000-Seelendorf in Ohio führte ihn seine wissenschaftliche Karriere recht

Abbildung 1: Das von Jeffrey Moffitt konstruierte Mikroskop



In dem blauen Kasten befinden sich fünf verschiedene Laser: violett, blau, grün, rot und dunkelrot.

Quelle: Jeffrey Moffitt

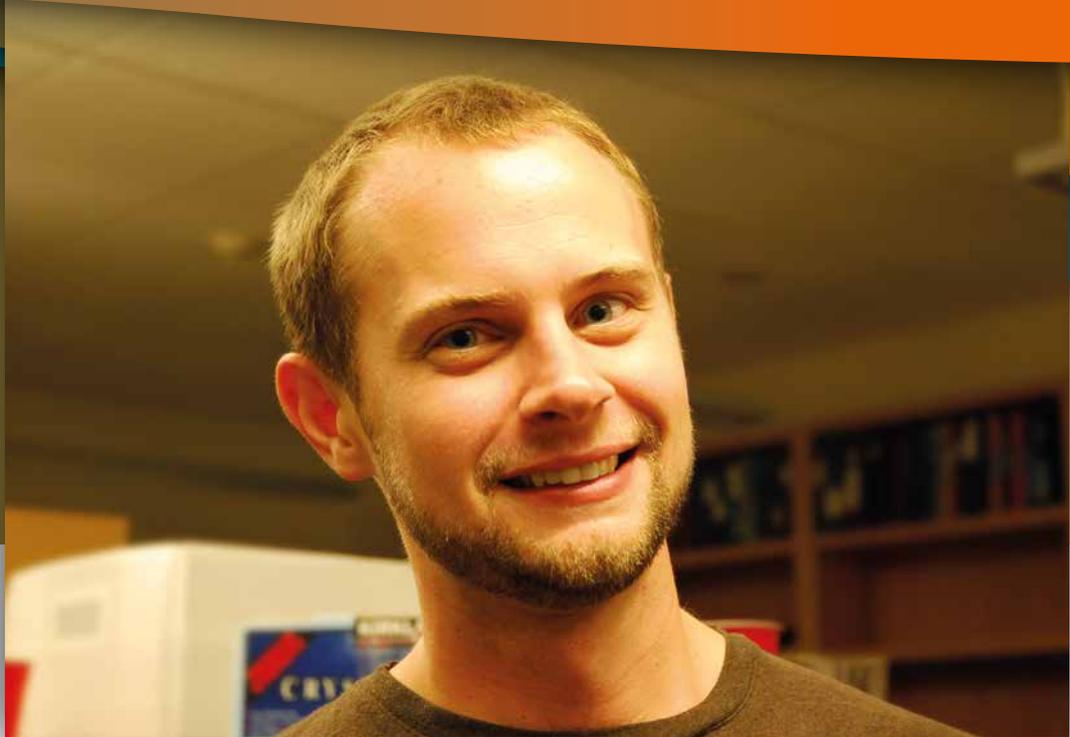


Abbildung 2: Biophysiker Jeffrey Moffitt von der Harvard University in Cambridge (Quelle: Melania Strycharska).

schnell vom kleinen College in Wooster, Ohio über die University of California in Berkeley bis hierher nach Cambridge. Seit gut acht Jahren arbeitet der 37-Jährige schon als Post-Doc am Institut für Chemie und Chemische Biologie an der renommierten Universität. Ein unkomplizierter Typ mit rasselkurzen Haaren, der zum kurzärmeligen Hemd ein freundliches Lächeln trägt. Den man gern als Nachbarn hätte, weil er sich um Post und Balkonpflanzen kümmert, wenn man im Urlaub ist. Und der jeden Tag um 17.30 Uhr seine Tochter aus dem Kindergarten abholt.

„Ich forsche und habe eine dreijährige Tochter – mein Leben ist komplett ausgefüllt.“

Jeffrey Moffitt, oder einfach kurz „Jeff“, ist Physiker – „von ganzem Herzen“, wie er sagt. Und doch hat er nicht die klassischen Forschungsbereiche, wie Quanten- oder Teilchenphysik gewählt, sondern ein eher interdisziplinäres Fachgebiet: die Biophysik. Die Entscheidung dafür fiel während eines Sommerpraktikums am Forschungszentrum CERN (*Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire*) in Genf, wo der *Large Hadron Collider* (LHC) steht. In diesem Teilchenbeschleuniger lassen Wissenschaftler ganz gezielt Teilchen kollidieren und beobachten dann, was passiert und entsteht.

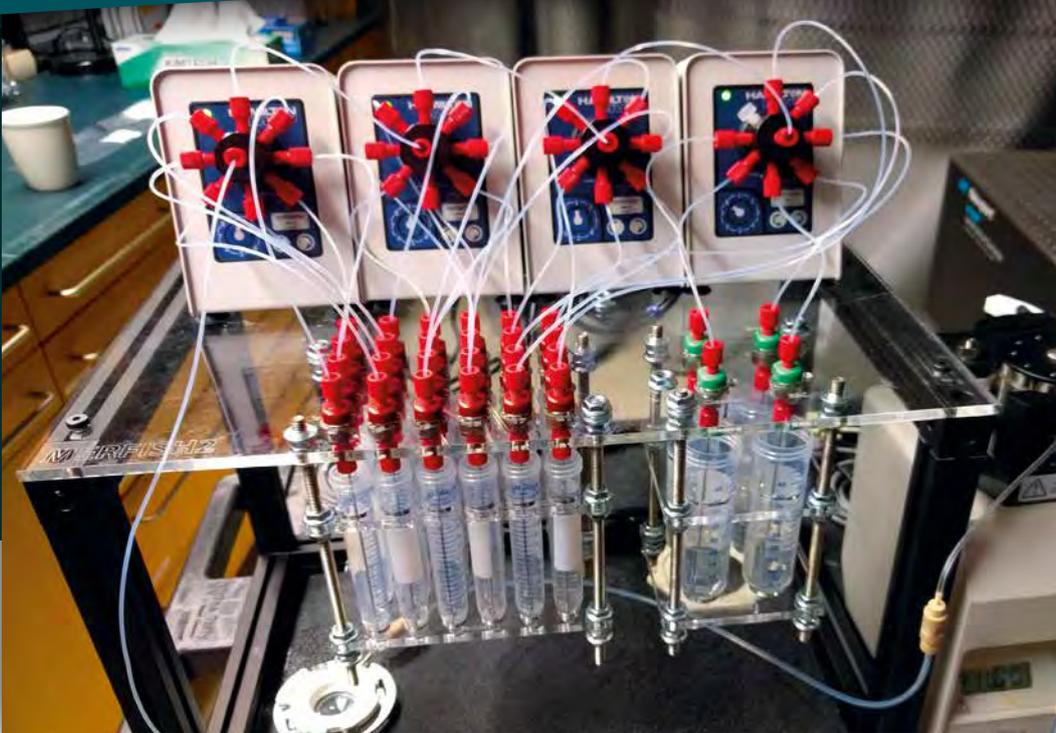
„Es war großartig“, erzählt Moffitt. Und doch wird ihm in der Schweiz klar, dass es nicht das ist, was er sucht. „Die Experimente waren so riesig, und man selbst spielte nur eine winzi-

ge Rolle.“ Moffitt will etwas Anderes. „Ich liebe es, Sachen zu bauen – das habe ich von meinem Vater.“ Also beschließt er, in die Biophysik zu gehen, ein Fachgebiet, das wie zugeschnitten für ihn scheint, weil Forscher darin mit physikalischen Methoden Prozesse in biologischen Systemen untersuchen und dafür Instrumente konstruieren. „Hier kann ich meine eigenen Mikroskope bauen und eigene Experimente machen“, sagt er. Dabei interessieren Moffitt vor allem Fragen und Probleme, die Biologen umtreiben. Und will helfen, diese zu beantworten und zu lösen.

### Winzige Schritte sichtbar machen

Für seine Doktorarbeit an der University of California in Berkeley entwickelte er beispielsweise eine neue hochsensible optische Pinzette – ein filigranes mikroskopisches Werkzeug, das mit Hilfe eines Lasers kleinste Partikel fangen und bewegen kann. Das besondere an Moffitts Instrument: Es ist in der Lage Enzyme zu beobachten, wie sie sich in winzigen Schritten am DNA-Strang entlang bewegen – von Basenpaar zu Basenpaar. Entfernungen so winzig, als würde man drei Wasserstoffatome aufeinanderstapeln, die zusammen nur etwa 3,4 Angstrom hoch sind, wie Moffitt erklärt (Eine Angstrom-Einheit ist ein zehnte Millionstel Zentimeter). Bis heute hält seine optische Pinzette den Auflösungsrekord.

Mit diesem neu konstruierten Instrument konnten Moffitt und seine Kollegen auch gleich eine überraschende Beobachtung



**Abbildung 3: Das von Jeffrey Moffitt konstruierte Flow-System.** Jedes Röhrchen enthält eine andere Farbe, die in die Probe gegeben wird. Das System ist vollständig computergesteuert und automatisiert, so dass jede dieser Farben zur passenden Zeit in die Probe fließen wird (Quelle: Jeffrey Moffitt).

machen: Sie stellten fest, dass die unterschiedlichen Bewegungen von Enzymen einer mathematischen Gleichung folgen. Ein Jugendtraum ging für Moffitt in Erfüllung – die Gleichung wurde nach ihm und seinen Kollegen benannt: Moffitt-Chemla-Bustamante Equation, kurz MCB. Auf alle Fälle ein Grund stolz zu sein und doch setzt er gleich hinterher, es sei ja nur ein kleines Forschungsgebiet und die Gleichung ist bisher nicht sehr bekannt.

### Erfolgreiche Fluoreszenzforschung

Trotz aller Bescheidenheit gehört Moffitt doch längst zu den vielversprechenden jungen Wissenschaftlern in seinem Fachgebiet. Schon heute hat er eine lange Liste an Publikationen in zahlreichen Fachmagazinen vorzuweisen, darunter in so renommierten Zeitschriften wie „Science“ und „Nature“. Etliche Preise hat der Biophysiker außerdem eingeheimst, zuletzt wurde er auf der International Conference on System Biology of Human Disease (SBHD) am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg mit dem Anne Heidenthal Prize for Fluorescence Research geehrt.

Den Preis bekam er für eine Methode, die er als Postdoc an der Harvard University mit seinen Kollegen entwickelte: Sie heißt MERFISH und ist für die Erforschung des Transkriptoms von enormer Bedeutung. Als Transkriptom bezeichnen Wissenschaftler die Gesamtheit aller Boten-RNA-Moleküle, aus denen

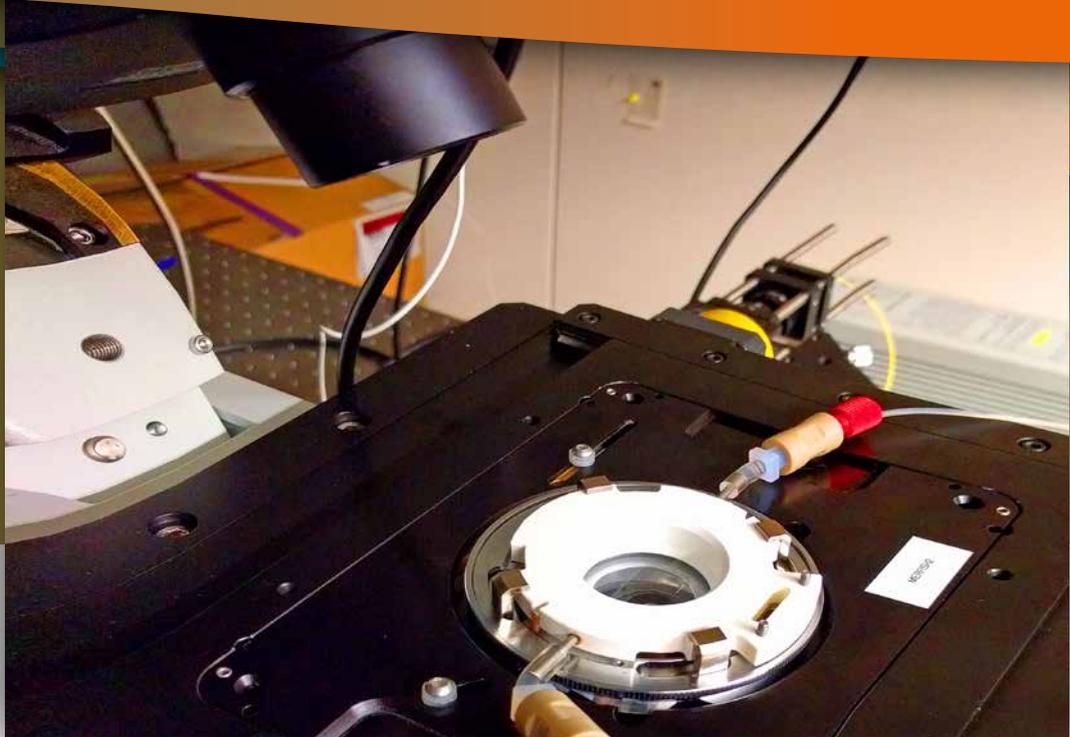
die Zelle entsprechende Eiweißmoleküle herstellt. Mit der Erforschung des Transkriptoms erhoffen sich Forscher Antworten auf viele Fragen der Genexpression- und regulation.

Möglich ist die Erforschung des Transkriptoms bisher mit einer Methode, die die RNA-Moleküle mithilfe von fluoreszierenden DNA-Stücken markiert: smFISH (*single-molecule fluorescent in situ hybridisation*). Das Problem dabei: Biologen können mit smFISH bisher maximal 10-30 verschiedene RNA-Arten einer Zelle gleichzeitig untersuchen, meist sogar nur ein bis drei. Das gesamte menschliche Transkriptom beinhaltet jedoch Schätzungen zufolge um die 100.000 verschiedene RNA-Arten.

Eine Herausforderung, die Moffitt reizte: Er optimierte smFISH zu MERFISH (*Multiplexed error-robust fluorescent in situ hybridisation*). Und ermöglichte so, tausende RNA-Moleküle einer Zelle abzubilden, aber vor allem auch jedes dieser einzelnen RNA-Moleküle zu bestimmen. Dies funktioniert durch die geschickte Kombination aus RNA-Markierung und -Sequenzierung und einem Codierungsschema, das Fehler herausrechnet, die entstehen, je mehr Moleküle und Runden durchlaufen.

### Mut, Ausdauer und Furchtlosigkeit

Im Jahr 2015 veröffentlichte Moffitt die MERFISH-Methode im Fachmagazin „Science“. Schon damals war das Interesse von Kollegen aus der ganzen Welt groß. Doch Moffitt war noch nicht zufrieden. MERFISH war ihm schlicht zu langsam. So machten er und seine Kollegen sich erneut an die Instrumente, bauten alles



**Abbildung 4: Der Probenhalter im Mikroskop von oben.** In der kleinen Kammer befinden sich die Proben. Der Boden besteht aus klarem Glas, sodass man von unten mit dem Mikroskop in die Probe hineinschauen kann (Quelle: Jeffrey Moffitt).

um und schrieben die Software neu. Keine leichte Aufgabe – und keine einfache Zeit für die Wissenschaftler. Denn ob ihre Umbauten am Ende funktionieren würden, wussten sie nicht – zwei Jahre lang. „Es hat uns ganz schön viel Furchtlosigkeit gekostet“, erzählt Moffitt heute. „Und wir brauchten einen starken Glauben, dass es am Ende besser sein würde.“

„Das Ziel wäre es, aus den Millionen Zellen möglichst jene eine herauszufischen, die eine Krankheit auslöst“

Die Mühe und Unsicherheit hat sich gelohnt: Moffitt und seinen Kollegen gelang es, den Probendurchsatz von MERFISH ganz erheblich zu verbessern – um ein 400faches. Brauchte es mit der ursprünglichen Technik drei Jahre um eine Million Zellen zu messen, ist dies nun in nur zwei Wochen möglich.

„Ein unglaublich wichtiger Schritt“, sagt Moffitt. Denn immerhin bestehe ein Organismus aus einer riesigen Anzahl von Zellen, die die Forscher alle untersuchen wollen – und das möglichst schnell. Viele grundlegende biologische Fragen sollen mithilfe von MERFISH beantwortet werden. Und die Methode soll auch dazu beitragen, eine große Vision wahr zu machen: Schon lange wollen Biologen zelluläre Atlanten erstellen, in denen die molekularen Informationen von Geweben und Organismen

stecken – vom Embryo bis zum Erwachsenen. Aber auch in der klinischen Forschung sieht Moffitt Anwendungsmöglichkeiten für seine Methode. „Das Ziel wäre es, aus den Millionen Zellen möglichst jene eine herauszufischen, die eine Krankheit auslöst“, sagt er.

Die Arbeit an MERFISH hat für Moffitt sein Selbstverständnis als Wissenschaftler gestärkt. Es war ihm bewusst, dass am Ende der Umbauten ebenso ein Misserfolg hätte stehen können. Auch das hat er als junger Forscher schon erlebt. Doch das alles bedeutet für ihn wissenschaftliches Arbeiten: „Du musst immer damit zurechtkommen, dass dir eines Tages klarwerden könnte, das all das, was du im vergangenen halben Jahr gemacht hast, fehlerhaft war“, sagt er. „Und dann kommst du am nächsten Tag wieder ins Labor und fängst von vorne an.“

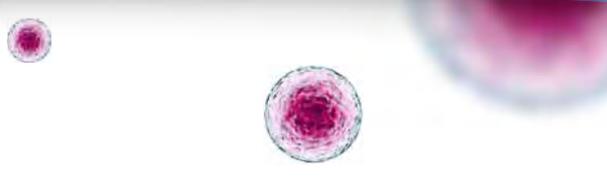
#### Kontakt:

**Dr. Jeffrey Moffitt**

Department of Chemistry and Chemical Biology  
Harvard University  
Cambridge, Massachusetts, USA  
jeffreymoffitt@fas.harvard.edu

<https://chemistry.harvard.edu/people/jeffrey-moffitt>

<http://zhuang.harvard.edu/group.html>



# eine neue karte des menschlichen körpers: der menschliche zellatlas

## Eine internationale Initiative zur Kartierung aller Zellen des menschlichen Körpers

von Roland Eils, Sarah Teichmann und Aviv Regev

Im Oktober letzten Jahres kamen mehr als 150 Biologen, Computerwissenschaftler, Technologen und Mediziner in London zusammen, um eine neue ambitionierte internationale Wissenschaftsinitiative zu starten – den sogenannten „Human Cell Atlas“ (HCA) oder menschlichen Zellatlas. Der HCA hat das Ziel, von jeder Zelle im menschlichen Körper einen Atlas als Referenzkarte zu erstellen und so jeden Zelltyp zu beschreiben, um den Fortschritt in der Biomedizin voranzutreiben. Ähnlich wie bei digitalen topographischen Karten werden die HCA-Karten des menschlichen Körpers die Organisationsstruktur und die molekularen Eigenschaften von Organen, Geweben und Zellen möglichst detailgetreu abbilden, sozusagen in die Strukturen „hineinzoomen“. Mithilfe dieser Karten von unterschiedlichen Zelltypen und ihrer räumlichen Organisation, können ihre Funktionen beschrieben und die biologischen Netzwerke, die ihre Aktivitäten bestimmen, verstanden werden. Das Wichtigste ist, dass der Atlas frei zugänglich sein wird und gemeinschaftlich genutzt werden kann. Er wird Experten aus der ganzen Welt in einem Netzwerk zusammenbringen, dessen Schwerpunkt biologische Fragen sein werden. Das Ziel der Initiative ist letztlich, das Verständnis für die menschliche Gesundheit und die Diagnostik, Überwachung und Behandlung verschiedener Erkrankungen voranzubringen und zu verbessern.

### Der menschliche Zellatlas und was er ist

Das Wissen über die menschlichen Zellen hat in den letzten 150 Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Sie lassen sich nach Form, Lage, molekularer Zusammensetzung und Funktion darstel-

len. Es fehlen jedoch immer noch Informationen darüber, wie diese Eigenschaften miteinander in den Geweben, Organen und Organsystemen verbunden sind. Darüber hinaus decken Zellen durch verschiedene Expressionssysteme eine wesentliche funktionale Vielfalt ab – entweder dauerhaft als spezialisierte Zelltypen oder vorübergehend als dynamische Reaktion auf sich ändernde Umwelteinflüsse. Wir wissen noch nicht, wie viele unterschiedliche Zelltypen im menschlichen Körper vorhanden sind. Für die Zellanalyse wählen die Wissenschaftler im HCA innovative technologische Ansätze wie z. B. die Einzelzell-Genomik, -Transkriptomik und -Epigenomik, mit denen es möglich sein wird, individuelle, aus Gewebe- und Organproben entnommene Zellen zu separieren und zu sortieren. Durch die Analyse des ganzen Transkriptoms kann die Gesamtheit aller synthetisierten RNA-Moleküle innerhalb einer Einzelzelle und der Aktivitätsstatus aller Gene identifiziert werden. Auch die anderen Moleküle können in jeder Zelle gemessen werden, wodurch den Zellen leichter eine Identität zugeordnet werden kann und sie besser von anderen Zelltypen im Körper unterschieden werden können.

Zusätzliche räumliche Bildgebungs- oder Sequenzierungsmethoden liefern dann eine mehrdimensionale Karte davon, wie Zelltypen zusammenarbeiten, um Gewebe zu bilden. Sie lassen erkennen, wie alle Körpersysteme zusammenhängen und geben Einblicke, inwiefern Veränderungen Krankheit oder Gesundheit zugrunde liegen. Wir könnten erkennen, welche Gene, die mit Krankheiten in Verbindung gebracht werden, wo in unserem Körper aktiv sind und wir könnten die Steuerungsmechanismen analysieren, welche die Entwicklung verschiedener Zelltypen bestimmen.

Diese Techniken ermöglichen es auch, gleichzeitig tausende individueller Zellen zu analysieren und dadurch exakte Vergleiche der Charakteristika und der Wechselwirkung gesunder und erkrankter Zellen und ihrer Gewebeumgebung anzustellen. Somit wird der HCA Informationen über die Zelltypen liefern, in denen

ein bestimmtes Gen und seine krankheitsbezogenen Varianten exprimiert werden, z. B. die zielgerichtete Identifizierung spezifischer Tumorzellencharakteristika, die das Immunsystem des Patienten daran hindern, den Tumor anzugreifen.

Der HCA wird somit dabei helfen grundlegende Fragen in allen Aspekten der Biologie und auch der Medizin beantworten zu können und auch als Leitfaden zur Entschlüsselung der Geheimnisse menschlicher Krankheiten dienen (siehe Abbildung 1). Er wird einen nachhaltigen Einfluss auf unser Grundlagenverständnis der Biologie des menschlichen Organismus und auf unser Verständnis von Krankheitsmechanismen, der Diagnose und Prognose von Krankheiten, der Therapieüberwachung bis hin zu Immuntherapien, Arzneimittelentwicklung und der regenerativen Medizin haben.

### Wie der menschliche Zellatlas aufgebaut wird

Angesichts der außerordentlichen Komplexität des menschlichen Körpers und der sich schnell entwickelnden Technologielandschaft wird der HCA in Phasen aufgebaut. Zu Beginn des Projekts wird der HCA die molekularen und räumlichen Charakteristika von Zellen herausarbeiten und sich auf Gewebe und anschließend auf Organe und Systeme konzentrieren mit dem Ziel, einen zunehmend genaueren und umfassenden Atlas zusammenzustellen. Die HCA-Richtlinien legen fest, wie Gewebe innerhalb von Organen entnommen werden, wie die Frequenz von allen Zelltypen und die räumliche Einbettung im Gewebe bestimmt werden sollen und wie umfassend die molekularen Informationen sein sollen. Eine wichtige Rolle des ersten Entwurfs des menschlichen Atlas ist es, grundsätzliche Regeln für geeignete Probenentnahmen und Messungen repräsentativer Gewebe zu erstellen. Jede Gewebeprobe wird daher in einer zweigleisigen Strategie analysiert, die (1) das molekulare *Profiling* von einzelnen separierten Zellen (**zellulärer Zweig**) mit (2) einer räumlichen Analyse von intaktem Gewebe (**räumlicher Zweig**) verbindet (Abbildung 2). Um die beiden in ein Verhältnis zu setzen, werden vor der Verarbeitung des Gewebes Proben registriert und nach ihren physischen Koordinaten abgebildet und übereinstimmende Abschnitte, wie benachbarte Sektionen derselben Probe, dann durch einen zellulären und räumlichen Ansatz analysiert.

Nach dem Kick-off-Meeting für den HCA im Oktober 2016 wurden verschiedene Pilotprojekte initiiert, die sich mit der Identität einzelner Zellen und ihrer Organisation in geeigneten und medizinisch relevanten Geweben, Systemen und Organen beschäftigen. Somit ist der erste Schritt hin zur Kartierung aller Gewebe, Systeme und gesamten Organe vollbracht.

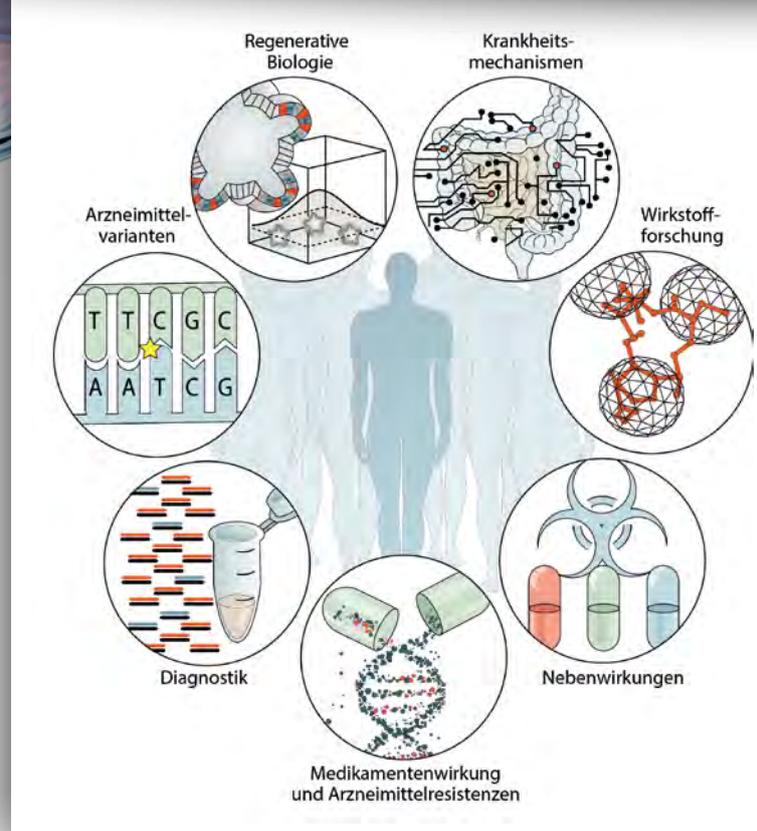
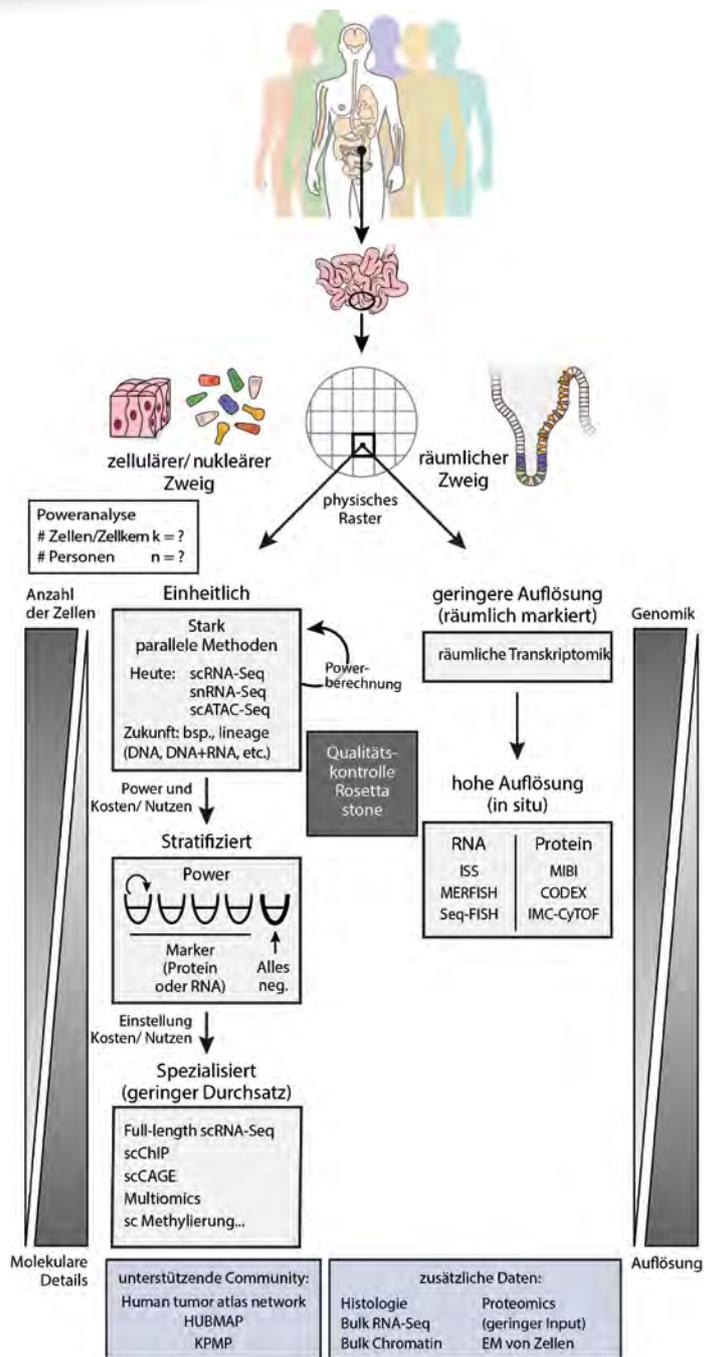


Abbildung 1: Der „Human Cell Atlas“ wird tiefgreifende Auswirkungen auf die Biologie und die Medizin haben (Übersetzt von Quelle: The Human Cell Atlas White Paper, 2017 Oct 18. [https://www.humancellatlas.org/files/HCA\\_WhitePaper\\_18Oct2017.pdf](https://www.humancellatlas.org/files/HCA_WhitePaper_18Oct2017.pdf)).

Experten aus den Bereichen Biologie, Medizin, Genomik, Technologieentwicklung und Computerwissenschaften (einschließlich Datenanalyse, Software Engineering und Visualisierung) werden bei der Realisierung des HCA-Projekts zusammenarbeiten. Sie müssen Daten produzieren, die konsistent, von hoher Qualität und kompatibel sind und deren Erhebung von Fachexperten gesteuert wird. Darüber hinaus müssen die experimentellen und computerbasierten Methoden standardisiert werden.

Die Ergebnisse im HCA werden sich auf Petabytes an Daten von Milliarden von Zellen summieren, erhoben von hunderten Laboren weltweit. Es wird daher eine moderne, Cloud-basierte, modulare Architektur für die Organisation und den Austausch von Daten für den menschlichen Zellatlas aufgebaut werden. Sobald die ersten Daten generiert wurden, wird der HCA diese durch Streaming und formelle Releases über eine Open-Source-, Cloud-basierte Datenkoordinationsplattform (DCP) freigeben. Die Chan-Zuckerberg-Initiative (CZI) unterstützt das EMBL-EBI, das Broad Institute und das Santa Cruz Genomics Institute der University of California (UCSC) beim Aufbau einer DCP, die alle HCA-Daten beinhalten wird – sowohl zelluläre und räumliche als auch wichtige Analysealgorithmen, die von der HCA-Community entwickelt werden. Das Entwicklerteam des DCP wird von einer



**Abbildung 2: Struktur für die Beprobung und Messungen in einem ersten Entwurf.** Jede Gewebeprobe wird in einer zweigleisigen Strategie analysiert, die [1] das molekulare Profiling von einzelnen abgetrennten Zellen (**zellulärer Zweig, links**) mit [2] einer vielfachen räumlichen Analyse von intaktem Gewebe (**räumlicher Zweig, rechts**) verbindet. Um die beiden in ein Verhältnis zu setzen, werden vor der Verarbeitung des Gewebes Proben registriert und nach ihren physischen Koordinaten abgebildet und übereinstimmende Abschnitte dann durch einen zellulären und räumlichen Ansatz analysiert. (Übersetzt von Quelle: The Human Cell Atlas White Paper. 2017 Oct 18. [https://www.humancellatlas.org/files/HCA\\_WhitePaper\\_18Oct2017.pdf](https://www.humancellatlas.org/files/HCA_WhitePaper_18Oct2017.pdf)).

Steuerungssgruppe unter der Führung von Ehud Shapiro vom Weizmann Institut in Israel und Roland Eils begleitet. Computerforscher werden neue Analyseansätze entwickeln und austauschen und die Software wird als Open-Source weltweit frei verfügbar sein. Der wissenschaftlichen Community wird es so ermöglicht, ohne Beschränkungen des Datenzugriffs Innovationen schnell umzusetzen.

## Koordination und Organisation des menschlichen Zellatlas

Der menschliche Zellatlas wird durch ein Organisationskomitee gesteuert und geleitet, das momentan Wissenschaftler aus 27 Ländern und diversen Fachgebieten umfasst. Den Co-Vorsitz des Organisationskomitees, welches das Entscheidungsgremium des HCA ist, haben Aviv Regev und Sarah Teichmann. Der HCA wird von einer Leitstelle (Executive Coordinating Office) koordiniert, die aktuell ihren Sitz an den Sanger- und Broad Instituten sowie dem Karolinska Institut in Schweden hat. Die Leitstelle bietet administrative und wissenschaftliche Unterstützung bei der Organisation von Meetings, der Nachverfolgung von Fortschritten in den zahlreichen Forschungsstandorten und -projekten, bei der Vernetzung von Mitgliedern der Community, der Bearbeitung eingehender Anfragen von Wissenschaftlern, Geldgebern, der Öffentlichkeit und Medien und sie organisiert die übergreifende Kommunikation innerhalb und über die HCA-Community hinaus. Eine weitere Koordinierungsstelle wird in Asien eingerichtet werden.

Der HCA steht allen interessierten Teilnehmern offen, die sich seinen Werten verpflichten und die Qualität des Atlas sicherstellen. Diese Werte sind:

- **Transparenz und offener Datenaustausch.** Wir werden Daten schnellstmöglich nach ihrer Erhebung austauschen, um die sofortige Verwendung und deren Nutzung rund um den Globus zu maximieren.
- **Datenqualität.** Wir verpflichten uns, hochwertige Daten zu produzieren und strenge Standards einzuführen, die offen und umfassend ausgetauscht und regelmäßig aktualisiert werden.
- **Flexibilität.** Wir bleiben intellektuell und technisch flexibel, um das Design des HCA zu verändern, wenn neue Daten, Technologien und Erkenntnisse aufkommen.
- **Community.** Wir umspannen eine globale, offene und partnerschaftliche Community, die von einer wissenschaftlichen Steuerungsgruppe (Organisationskomitee) geleitet wird. Die Initiative steht allen interessierten Teilnehmern offen, die sich ihren Werten verpflichten.

- **Diversität, Inklusion und Gleichheit.** Wir achten darauf eine geografische, geschlechter-, alter- und ethnienbezogene Vielfalt bei der Auswahl von Gewebeproben einzuhalten. Eine ähnliche Vielfalt wird durch die Verteilung der teilnehmenden Forscher, Institutionen und Länder reflektiert werden.
- **Ethik und Datenschutz.** Wir verpflichten uns, nach höchsten ethischen Standards zu arbeiten. Wir holen die Zustimmung der Gewebespende nach umfassender Aufklärung ein, halten uns an die Einwilligungsbedingungen und stellen den Datenschutz für die Spender im größten geforderten Umfang sicher.
- **Technologieentwicklung.** Wir entwickeln, implementieren und nutzen neue Tools und Technologien und tauschen diese mit der breiteren wissenschaftlichen Community aus.
- **Computerbasierte Spitzenleistung.** Wir entwickeln neue computerbasierte Methoden, nutzen und fördern die neuesten algorithmischen Fortschritte und teilen diese durch eine skalierbare Open-Source-Software.

HCA-Mitglieder können sich persönlich und durch Slack-Channels beteiligen. Weitere Informationen zu Meetings und Kontaktdaten befinden sich auf der HCA-Homepage. Darüber hinaus bieten Mailinglisten Updates zu laufenden Aktivitäten und geplanten Events.

## Fazit

Der menschliche Zellatlas wird nicht nur biologische Schlüsselfragen aus diversen Bereichen beantworten, sondern auch die Entwicklung besserer Medikamente ermöglichen und die heutigen Diagnosemethoden in der Krankenversorgung verbessern. Im Bereich der Klassifizierung besteht dann die Möglichkeit Zelltypen (einschließlich bislang unbekannter) zu identifizieren und spezifische Marker und Signaturen für ihre Isolierung zu entdecken; in der Histologie können die Gewebestruktur in Relation zur räumlichen Position der Zellen und Moleküle gesetzt werden; in der Entwicklungsbiologie können Karten über das Zellschicksal und Erblinien nachgebildet werden; in der Physiologie können dynamische Zustände wie der Zell-Zyklus und die transiente Zellantwort charakterisiert werden. Darüber hinaus wird der Zellatlas die Erforschung der molekularen Mechanismen ermöglichen, aus denen die intra- und interzellulären Kreisläufe bestehen; damit wird es möglich sein, Zelltypen über verschiedene Spezies hinweg zu vergleichen, um die Evolution der Arten besser zu verstehen. Er wird eine wichtige Grundlage für Krankheitsstudien und die Pathologie sein und einen Vergleich der normalen Zellen als Referenz zu erkrankten Zellen in ihrem ursprünglichen Gewebeverbund ermöglichen.

## Referenzen:

- Regev A., Teichmann S. A., Lander E.S. *et al.* (2017). The Human Cell Atlas. *bioRxiv* 121202; doi: <https://doi.org/10.1101/121202>.
- Rozenblatt-Rosen O., Stubbington M. J. T., Regev A. & Teichmann S. A. (2017). The Human Cell Atlas: from vision to reality. *Nature* 550, 451–453; doi:10.1038/550451a.
- The Human Cell Atlas White Paper. 2017 Oct 18. [https://www.humancellatlas.org/files/HCA\\_WhitePaper\\_18Oct2017.pdf](https://www.humancellatlas.org/files/HCA_WhitePaper_18Oct2017.pdf).

## Kontakt:

### Roland Eils

Universität Heidelberg  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg  
Abteilung Theoretische Bioinformatik  
r.eils@dkfz.de  
<https://ibios.dkfz.de/tbi/>

### Aviv Regev

Broad Institute  
Massachusetts Institute of Technology (MIT) – Abteilung Biologie  
Howard Hughes Medical Institute  
Broad Institute  
Cambridge, USA  
aregev@broad.mit.edu oder hca@humancellatlas.org  
<https://www.broadinstitute.org/regev-lab>

### Sarah Teichmann

Wellcome Trust Sanger Institute  
Abteilung Genexpressions-Genomik  
Hinxton, Cambridgeshire, UK  
st9@ebi.ac.uk oder hca@humancellatlas.org  
<http://www.sanger.ac.uk/science/groups/teichmann-group>

## Weitere Informationen über den Human Cell Atlas:

- [www.humancellatlas.org](http://www.humancellatlas.org)
- [www.humancellatlas.org/meetings](http://www.humancellatlas.org/meetings)

# events

## Hackathon

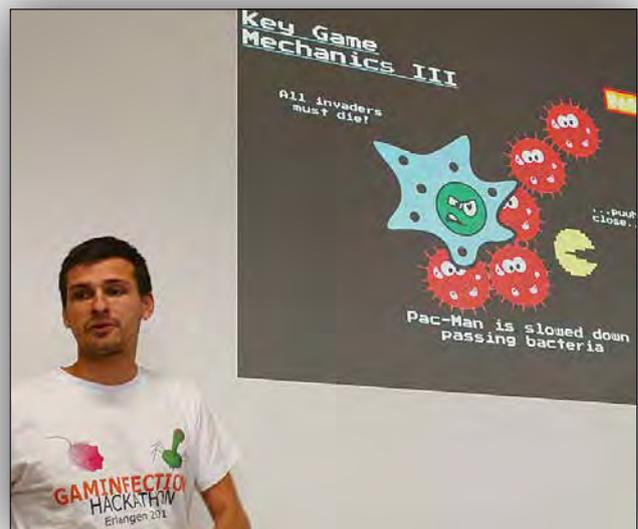
**Gaminfection Hackathon im Medical Valley Center**  
29. September – 01. Oktober 2017, Erlangen

### MIT MATHEMATISCHEN MODELLEN IN COMPUTERSPIELEN „CITIZEN SCIENCE“ BEI LUNGENENTZÜNDUNG FÖRDERN

von Julio Vera und Martin Eberhardt

**Im Durchschnitt stirbt alle 20 Sekunden ein Kind in Entwicklungsländern aufgrund einer Lungenentzündung. Eine der kritischen Fragen zur Verbesserung der Prävention und Behandlung von Lungeninfektionen besteht darin, unser Verständnis der physiologischen Wechselwirkungen zwischen Krankheitserregern, Bakterien und Viren sowie dem Immunsystem des Patienten zu erweitern. Die ersten 24 Stunden nach der Infektion sind mit den derzeitigen Technologien praktisch nicht im Labor zu untersuchen.**

Das Ziel von „*Serious Games*“ liegt jenseits reiner Unterhaltung. In jüngster Zeit wurden einige seriöse Spiele entwickelt, um „*Citizen Science*“, in Deutsch „Bürgerwissenschaften“ zu fördern, also wissenschaftliche Forschung, die von Laienwissenschaftlern durchgeführt wird. Inspiriert von diesen Ideen, organisierten wir vom 29. September bis 1. Oktober 2017 einen Hackathon im Medical Valley Center, Erlangen. Das Ziel des Hackathons war es, einen Prototyp eines seriösen Spiels auf der Basis eines mathematischen Modells zu erstellen, das die frühe Phase der bakteriellen Lungeninfektion beschreibt, ein Projekt des e:Med Konsortiums CAPSYS ([www.capsys.imise.uni-leipzig.de](http://www.capsys.imise.uni-leipzig.de)).



Quelle: Julio Vera

Ein Teilnehmer präsentiert einen der im Hackathon entwickelten Spielprototypen.

Im Hackathon haben wir interdisziplinäre Teams aus Informatikern, Bioinformatikern, Designern, Spieleentwicklern und biomedizinischen Forschern eingeladen. Insgesamt nahmen vierzig Personen am Hackathon teil. Vorlesungen über Pathophysiologie der Lungenentzündung, der mathematischen Modellierung und des Computerspieldesigns waren ebenfalls Teil der Veranstaltung. Zudem wurden Brainstorming, Ideenfindung und Hacking-Sessions durchgeführt, bei denen die Teams von Mentoren unterstützt wurden. Ein multidisziplinäres Komitee aus Experten der translationalen Forschung, Pharma- und Spieleindustrie wählte die Gewinner der sechs Spielprototypen in den Kategorien „Bestes wissenschaftliches Konzept“, „Bestes Spielkonzept“ und „Bestes Spiel“ aus.

## Profil e:Med Konsortium der Systemmedizin CAPSYS

### CAPSYS. SYSTEMMEDIZIN DER AMBULANT ERWORBENEN PNEUMONIE

Das Verbundvorhaben CAPSYS hat das Ziel, den Verlauf der Lungenentzündung (Pneumonie) von der Infektion bis zur Heilung mit Mitteln der Systemmedizin zu untersuchen und besser zu verstehen. Im Fokus stehen insbesondere schwere Verläufe der Pneumonie, bei denen es zu einem Barriereverlust zwischen Alveolen und Blutgefäßen in der Lunge kommen kann. Mit Mitteln der Systemmedizin sollen neue Signaturen aus klinischen und molekularen Daten für eine bevorstehende Barriestörung in der Lunge von Pneumonie-Patienten gefunden und ein besseres Verständnis der pathogenetischen Mechanismen dieses Geschehens erreicht werden.

# ONLINE TRAINING



Quelle: Julio Vera

Der Hackathon wurde vom Labor für System-Tumorimmunologie an der Medizinischen Fakultät der FAU Erlangen-Nürnberg und dem Erlangen Health Hackers e.V. organisiert. Er wurde von Abbvie, Bayer Grants4Apps, EIT Health, dem DFG CRC 1181 und das BMBF durch das e:Med Konsortium der Systemmedizin CAPSyS gesponsert.

#### Kontakt:

**Prof. Dr. Julio Vera-Gonzalez**

Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg

Labor für System Tumorimmunologie

julio.vera-gonzalez@uk-erlangen.de

e:Med Konsortium CAPSyS

Leiter Projekt „Mathematische Modellierung der Pathophysiologie der Lungenentzündung“

#### Links:

[www.gaminfection.weebly.com](http://www.gaminfection.weebly.com)

[www.jveralab.net](http://www.jveralab.net)

[www.healthhackers.de](http://www.healthhackers.de)

[www.sys-med.de/de/konsortien/capsys/tp-3/](http://www.sys-med.de/de/konsortien/capsys/tp-3/)

Phenotype databases for functional genomics  
Introduction to ChIPSeq analysis

Introduction to SABIO-RK  
Introduction into KNIME image analysis for life scientists

Introduction to non-targeted metabolomics  
Lecture computational proteomics and metabolomics

Introduction to COPASI  
Kinematic Galaxy-RNA-Workbench

Basis bioinformatics training for biologists  
Introduction to LINUX and version control

Workflow management with CWL:  
Bring your own workflow  
Introduction to Software Carpentry

Introduction to SeqAN  
Introduction to BRENDA

Sequence analysis using Galaxy  
Assembly using Galaxy

Introduction to development in Galaxy  
Galaxy - Train the Trainers

and many more...

Photo: Sergey Nivens - Fotolia.com

[www.denbi.de/media-library](http://www.denbi.de/media-library)

SPONSORED BY THE



Federal Ministry  
of Education  
and Research

## Konferenzbericht

### 10<sup>th</sup> International Conference on Systems Biology of Human Disease – SBHD 2017

05. – 07. Juli 2017, Heidelberg

#### MIT COMPUTERBASIERTEN METHODEN UND EINZELZELL-ANALYSEN DEN ZELLBIOLOGISCHEN VORGÄNGEN AUF DER SPUR

von Cornelia Depner

Zum vierten Mal fand bei schönstem Sommerwetter vom 05. bis 07. Juli 2017 die internationale Konferenz „Systems Biology of Human Disease“ (SBHD) am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg statt. Die jährlich stattfindende Konferenz wurde vor einigen Jahren von Prof. Peter Sorger von der renommierten Harvard Medical School in Boston ins Leben gerufen und hat sich seither zu einer deutsch-amerikanischen Veranstaltung entwickelt. Die Konferenz

wurde von Prof. Roland Eils von der Universität Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum organisiert und von der Schweizer Systembiologie-Initiative SystemsX und durch die BMBF Initiative zur Etablierung der Systemmedizin e:Med sowie der Chroma Technology GmbH unterstützt.

Den 157 Teilnehmern und Teilnehmerinnen aus 10 europäischen Ländern und dem Iran, Israel, Mexiko, Singapur und den USA wurde ein Programm mit 23 Keynote-Vorträgen, 6 Short Talks und 12 Lightning Talks sowie einer Postersession mit 70 Postern geboten, um die neuesten krankheitsrelevanten Forschungsergebnisse aus der Systembiologie zu präsentieren und zu diskutieren. Das Organisationskomitee gab ausgewählten Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit ihre Arbeit in einem 20-minütigen Vortrag (Short Talks) zu präsentieren. In 5-minütigen Kurzvorträgen konnten Nachwuchswissenschaftler zudem auf ihre Poster aufmerksam machen (Lightning Talks).

#### SBHD 2017 Preisverleihung

v. l. n. r.: Konferenzleiter Roland Eils (DKFZ/ Universität Heidelberg), Georg Draude von der Chroma Technology GmbH, Preisträger Jeffrey Moffitt (Harvard University), Preisträger Carsten Marr (Helmholtz Zentrum München), Laudatorin Ursula Klingmüller (DKFZ) und Laudator Fabian Theis (Helmholtz Zentrum München).





Auditorium während der Vorträge (Foto: Redaktion systembiologie.de).

Übergreifendes Thema der Konferenz war die Nutzung von mathematischen Methoden und Computermodellen zur Erfassung und Untersuchung von komplexen biologischen Systemen auf allen Ebenen, vom Genom bis hin zum gesamten Organismus. Dabei bot die Konferenz einen breiten Überblick über die Anwendung systembiologischer Forschung in der Medizin, von systematischer Pharmakologie, Computational Biology und Netzwerkrekonstruktion bis hin zu Proteomik, Einzelzell-, Transkript- und Proteomanalyse sowie der mathematischen Modellierung von Therapieresistenzmechanismen.

Der Schwerpunkt dieser Konferenz lag mit zwölf Vorträgen zu diesem Thema bei Einzelzell-Analysen, eine neue Technologie mit zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten in der biomedizinischen Forschung. Für noch erfolgreichere Therapien ist es entscheidend seltene Zelltypen erkennen zu können, die sich von dem Großteil der Zellpopulation unterscheiden – beispielsweise resistente Tumorzellen, oder Zellen zu identifizieren, die sich in einem bestimmten Stadium des Zellzyklus befinden. Denn in scheinbar homogenen Zellpopulationen können trotz identischer DNA enorme Unterschiede im Zellverhalten entstehen. Mit Hilfe bioinformatischer Auswertungen und Modellierung einzelner Zellen können die Grundlagen der zellbiologischen Vorgänge in der Zelle untersucht und die Identität einer Zelle bestimmt werden. Durch die verbesserte Entwicklung von Verfahren zur Einzelzell-Analyse können gezielt systemische Therapien entwickelt werden, die eine höhere Wirksamkeit als bisherige Therapieverfahren versprechen.

Durch Einzelzell-Analysen entstehen große Mengen an Daten (Big Data) die mithilfe computerbasierter Methoden und mathematischer Modellierung ausgewertet werden. Diese Analysemethoden wurden auf der Konferenz vorgetragen und diskutiert. Gewonnene Einblicke in die Vorgänge der Zellen können dann letztlich in der Therapie von Krankheiten, wie etwa Krebs oder neurodegenerativen Krankheiten, genutzt werden.

Auch der Physiker **Dr. Carsten Marr** beschäftigt sich mit einzelnen Zellen. Am Institute of Computational Biology am Helmholtz Zentrum München leitet er die Arbeitsgruppe „Quantitative Single

Cell Dynamics“ und versucht mithilfe innovativer, computergestützter Simulationsmethoden und intelligenter Bilderkennung zu verstehen, wie sich einzelne Zellen entwickeln. Das könnte künftig entscheidend dazu beitragen, die komplexen Prozesse bei der Entstehung von Krankheiten wie Haut- oder Blutkrebs zu verstehen und sogar vorauszusagen. Für seine Entwicklung von innovativen computergestützten Simulationsmethoden erhielt Herr Dr. Marr während der SBHD 2017 den von Merrimack Pharmaceuticals gesponserten „**CSB2 – Preis in Systembiologie**“.

Ebenso arbeitet **Dr. Jeffrey Moffitt** von der Harvard University mit Einzelzellen. Den „**Anne Heidenthal Prize for Fluorescence Research**“, gesponsert von Chroma Technology GmbH, bekam er während der SBHD 2017 für seine Arbeiten an der MERFISH-Methode, die er als Postdoc an der Harvard University entwickelte. Mit der Methode kann man hunderttausende unterschiedliche RNAs gleichzeitig in einer einzelnen Zelle identifizieren. Mit der Erforschung des Transkriptom, der Gesamtheit aller Boten-RNA-Moleküle, erhoffen sich Forscher Antworten auf viele Fragen der Genexpression- und regulation, auch im Hinblick auf verschiedenste Krankheiten.

Abgerundet wurde das umfangreiche und interessante wissenschaftliche Programm durch eine gemeinsame Neckarfahrt, wo die Teilnehmer bis spät in die Nacht ein wunderbares Barbecue und Musik genießen konnten. Die positiven Resonanzen der Konferenz-Teilnehmer sowie die anregenden wissenschaftlichen Inhalte, die diskutiert wurden und ein hohes Zukunftspotential aufweisen, geben schon jetzt Anlass zur Vorfreude auf die SBHD 2018.

**Die 11. „International Conference on Systems Biology of Human Disease (SBHD)“ wird vom 04. – 06. Juni 2018 an der UCLA in Los Angeles, USA, stattfinden.**

Informationen zur Konferenz finden Sie auf Seite 100 in diesem Heft und in Kürze unter:

[www.sbhd-conference.org](http://www.sbhd-conference.org)

## Im Aufbruch: Digitale Vernetzung im Gesundheitswesen

### Forschungsprogramm zur Stärkung medizinischer Forschung und besserer Patientenversorgung

von Roland Eils und Isabel Göhring

**Im klinischen Alltag wächst der Bestand an elektronisch verfügbaren gesundheitsbezogenen Daten wie Blutwerten, Röntgenbildern, Medikationslisten und Arztbriefen. Auch Hochdurchsatztechnologien in der klinischen Forschung und Patientenversorgung erzeugen riesige Datenmengen, die eine Fülle an Informationen liefern. So kann durch den Einsatz innovativer Hochdurchsatztechnologien – wie dem Next Generation Sequencing – in nur wenigen Stunden das gesamte menschliche Genom sequenziert werden. Durch Analyse des Genoms und den Abgleich mit Datenbanken können dem Patienten modernste molekulardiagnostische Methoden angeboten werden.**

Doch obwohl große Mengen an medizinisch relevanten Daten vorhanden sind, sind sie für Forscher oder Ärzte oft nicht verfügbar. „Wird zum Beispiel ein Krebspatient am Klinikum des Standorts A behandelt, wird ein Onkologe mit einem ähnlichen Patienten am Klinikum des Standorts B vom Therapieverlauf und Behandlungserfolg nichts erfahren, weil kein systematischer Austausch von Therapiedaten über Standorte hinweg stattfindet“, erklärt Professor Benedikt Brors vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. „Würden die Behandlungsdaten institutsübergreifend gespeichert werden, könnte dies dem behandelnden Arzt bei der Entscheidungsfindung helfen, gegebenenfalls eine andere Therapie in Erwägung zu ziehen, welche eine bessere Wirkung erzielt.“

Die Möglichkeit zum Austausch elektronisch verfügbarer biologischer und medizinischer Daten würde die Zusammenarbeit von Forschern und Ärzten ungemein optimieren – schnellerer Erwerb von Informationen, die in medizinisches Wissen übersetzt werden können.

Auch wenn die Daten verfügbar sind, unterscheiden diese sich oft in Datenqualität, Datentyp und Datenformat. Zudem sind die

IT-Systeme an den verschiedenen Klinikstandorten oft nicht kompatibel, was es schwierig macht, vorhandene Daten aus verschiedenen Quellen zusammenzuführen. Es stellt daher in vielerlei Hinsicht eine beträchtliche Herausforderung dar, medizinische Daten aus klinischer Forschung und Krankenversorgung einrichtungsübergreifend verfügbar zu machen.

Um die genannten Hindernisse zu überwinden und das Potenzial großer Mengen an medizinischer Daten bestmöglich zu nutzen, unterstützt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Medizininformatik in Deutschland mit einer Fördersumme von insgesamt 150 Mio EUR. Durch die Förderung soll ein Austausch und die Nutzung von gesundheitsrelevanten Daten über Standorte hinweg ermöglicht werden.

„Unsere Vision ist, dass jede Ärztin und jeder Arzt, egal ob in Kliniken, Haus- oder Facharztpraxen, alle verfügbaren Erfahrungswerte und Forschungsergebnisse auf Knopfdruck abrufen und in seine Therapieentscheidungen einbeziehen kann. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten zukünftig noch besser beraten und therapiert“, sagte Bundesforschungsministerin Johanna Wanka in einer Pressekonferenz am 10. Juli 2017.

Ab Januar 2018 werden daher vier Medizininformatik-Konsortien (HiGHmed, MIRACUM, DIFUTURE und SMITH) bestehend aus Universitätskliniken und weiteren akademischen und privaten Partnern sogenannte Datenintegrationszentren aufbauen. Dort werden durch innovative IT-Lösungen die technischen Voraussetzungen für einen standortübergreifenden Datenaustausch geschaffen. An konkreten medizinischen Anwendungsfällen wird die Funktionsfähigkeit und der Nutzen der IT-Lösungen demonstriert. Das Konsortium HiGHmed unter Leitung des Bioinformatikers Prof. Roland Eils verbindet drei international führende und komplementär aufgestellte medizinische Fakultäten und Universitätskliniken in Heidelberg, Göttingen und Hannover.



Bundesforschungsministerin Johanna Wanka und Alexander Hörbst mit den Vertretern der vier Medizininformatik-Konsortien DIFUTURE, SMITH, HiGHmed und MIRACUM. v.l.: Alexander Hörbst (Vorsitzender des Gutachterkreises), Klaus A. Kuhn (DIFUTURE), Markus Löffler (SMITH), Roland Eils (HiGHmed), Johanna Wanka, Hans-Ulrich Prokosch (MIRACUM) (Quelle: BMBF/Hans-Joachim Rickel).

Ergänzt wird der Verbund durch das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Im Anwendungsfall Onkologie widmet sich der Verbund der Herausforderung die enormen Datenmengen aus der Genomsequenzierung und Radiologie zu nutzen, um personalisierte Krebstherapien zu ermöglichen. Ein virtuelles Onkologiezentrum als Austauschplattform wird maßgeblich dazu beitragen, auch bei seltenen Krebsfällen ähnliche Patienten zu finden und eine individuelle, patientenorientierte Behandlung zu ermöglichen.

Vier Jahre haben die Medizininformatik-Konsortien nun Zeit zu demonstrieren, dass ein standortübergreifender Datenaustausch möglich ist, der einen Mehrwert für Forschung und Patientenversorgung bietet. Es wird keine leichte Aufgabe werden, einen elektronischen Datenaustausch zwischen medizinischer Forschung und Versorgung zu etablieren. Aber um die Versorgungsqualität der Patienten zu verbessern werden Medizininformatiker, Forscher und Ärzte eng zusammenarbeiten, um die Hürden gemeinsam zu nehmen.

„Wir nehmen die Herausforderungen der Digitalisierung in der Medizin in Angriff, um die Zusammenarbeit von Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen zu fördern und die bereits vorhandenen Daten aus Klinik und Forschung effizienter auszutauschen. Im Verbund werden wir gemeinsam neue technologische Lösungen entwickeln, um den Austausch von Informationen aus Krankheits- und Therapieverläufen über Standorte hinweg zu verbessern. Dies wird Ärzten in Zukunft helfen, schneller und besser auf den Patienten zugeschnittene Therapieentscheidungen zu treffen“, sagt Roland Eils.

#### Weitere Informationen:

Informationen zur Medizininformatik-Initiative:

<http://www.medizininformatik-initiative.de/>

Informationen zum HiGHmed Konsortium:

<http://www.highmed.org/>

BMBF-Hintergrundinfos zu den geförderten Konsortien:

<https://www.bmbf.de/de/medizininformatik-3342.html>

#### MTZ®-Award for Medical Systems Biology 2018

Mit dem MTZ®-Awards for Medical Systems Biology sollen zukunftsorientierte innovative Doktorarbeiten auf dem Gebiet der medizinisch orientierten Systembiologie gewürdigt werden. Der Förderpreis wird von der MTZ®stiftung zum sechsten Mal ausgelobt und soll dem vielversprechenden wissenschaftlichen Nachwuchs besondere Sichtbarkeit und öffentliche Anerkennung verschaffen. Hierzu arbeitet die MTZ®stiftung mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie dem Projektträger Jülich (Ptj) zusammen.



Die **Bewerbungsfrist** für den MTZ®-Award for Medical Systems Biology 2018 endet am **15. Februar 2018**. Der Förderpreis soll junge Wissenschaftler/-innen fördern, die einen hervorragenden Beitrag in der systembiologischen Forschung geleistet haben. Die Preissumme ist teilbar und soll für die drei besten **Doktorarbeiten** vergeben werden. Die feierliche Preisverleihung findet während der 7. Internationalen Konferenz SBMC „Systems Biology of Mammalian Cells“ vom 4. bis 6. Juli in Bremen statt.

**Nähere Informationen sowie erforderliche Details für eine erfolgreiche Bewerbung finden sich im Internet unter:**

[www.mtzstiftung.de](http://www.mtzstiftung.de), [www.systembiologie.de](http://www.systembiologie.de)

**oder beim Projektträger Jülich, Ptj unter:**

<https://www.ptj.de/mtzaward>

Quelle: Projektträger Jülich

# news

## Deutsches Netzwerk für Bioinformatik

### de.NBI erfolgreich etabliert

von Yvonne Pfeiffenschneider

**Im März 2015 fiel der Startschuss für das Deutsche Netzwerk für Bioinformatik Infrastruktur – kurz de.NBI. Das erfolgreiche Bioinformatiknetzwerk bietet inzwischen eine breite Palette bioinformatischer Software-Pakete zur Unterstützung der Datenauswertung in Forschungsprojekten aus den Lebenswissenschaften und der Medizin an.**



Darüber hinaus organisieren die beteiligten Leistungszentren Trainingskurse und bearbeiten Anfragen von Nutzerinnen und Nutzern.

Im September 2017 hat ein internationales Gutachtergremium die hervorragende Qualität dieser Bioinformatikinfrastruktur bestätigt und Empfehlungen zum weiteren Ausbau des Bioinformatiknetzwerkes gegeben. Ab März 2018 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das Netzwerk in einer zweiten Förderphase.

Bestandteil der Förderung ist unter anderem auch der Aufbau einer innovativen Rechnerinfrastruktur des Netzwerks (de.NBI-Cloud) an den Standorten Gießen, Bielefeld, Freiburg, Tübingen und Heidelberg. Die Cloud soll dazu beitragen, den Engpass an Speicher- und Rechenkapazitäten in den Lebenswissenschaften zu beheben.

**Aktuelle Informationen zu de.NBI finden Sie auf der Homepage des Netzwerks:**

[www.denbi.de](http://www.denbi.de)

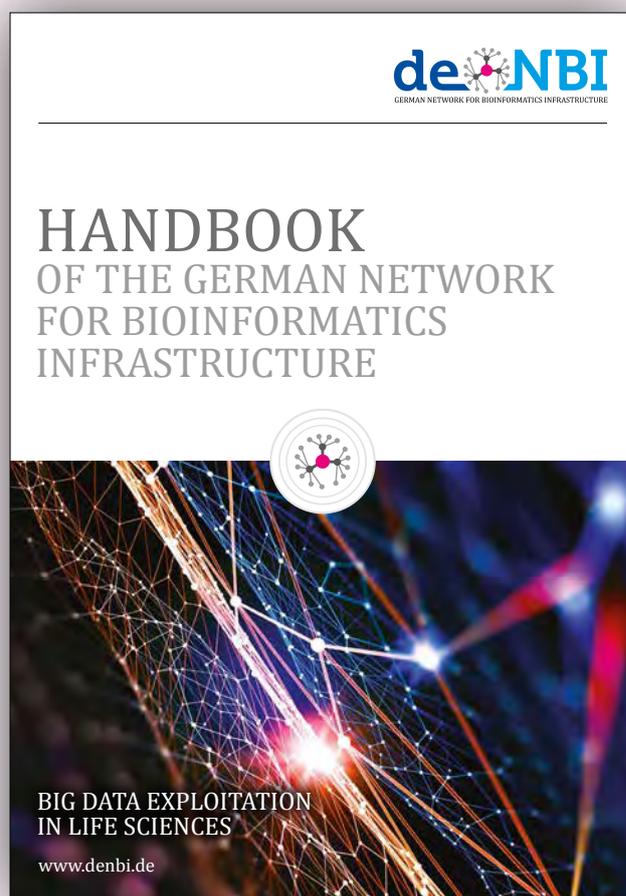


Foto: Sergey Nivens – Fotolia.com

de.NBI Handbuch

# EMBO Workshop

## Integrating Systems Biology From Networks to Mechanisms to Models

15–17 Apr 2018

EMBL Advanced Training Centre  
Heidelberg I Germany

### KEYNOTE SPEAKERS

**Anne-Claude Gavin**  
EMBL Heidelberg, Germany

**Frederick Roth**  
University of Toronto, Canada

**Rob Russell**  
University of Heidelberg, Germany

### SPEAKERS

**Patrick Aloy**  
Institute for Research in Biomedicine,  
Spain

**Mike Boxem**  
Utrecht University, The Netherlands

**Gianni Cesareni**  
University of Rome Tor Vergata, Italy

**Roland Eils**  
German Cancer Research Center,  
Germany

**Jasmin Fisher**  
University of Cambridge, UK

**Melissa Haendel**  
Oregon Health & Science University, USA

**Margaret Johnson**  
Johns Hopkins University, USA

**Joseph Marsh**  
University of Edinburgh, UK

**Kerstin Meyer**  
Sanger Institute, UK

**Evangelia Petsalaki**  
EMBL-EBI Hinxton, UK

**Nathalie Reuter**  
University of Bergen, Norway

**Silke Rickert-Sperling**  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany

**Julio Saez-Rodriguez**  
RWTH Aachen University, Germany

**Mikko Taipale**  
University of Toronto, Canada

**Erich Wanker**  
Max Delbrück Center for Molecular Medicine,  
Germany

**Jianguo Xia**  
McGill University, Canada

### ONLINE REGISTRATION ONLY

[www.embl.de/training/events/2018/ISB18-01](http://www.embl.de/training/events/2018/ISB18-01)

### Abstract Submission Deadline

22 January 2018

### Registration Deadline

5 March 2018

### Registration Fees

Academia	450 Euro
PhD Student	350 Euro
Industry	760 Euro

### Contact

European Molecular Biology Laboratory  
[events@embl.de](mailto:events@embl.de)

#EMBOsysbio

### ORGANISERS

**Claudia Falter**  
Helmholtz Zentrum München, Germany

**Pascal Falter-Braun**  
Helmholtz Zentrum München, Germany

**Sandra Orchard**  
EMBL-EBI Hinxton, UK

**Sorina C. Popescu**  
Mississippi State University, USA

**Luis Serrano**  
Centre for Genomic Regulation, Spain

Co-funded by the EMBL Corporate Partnership Programme

[www.embl.org](http://www.embl.org)



11<sup>th</sup> annual

INTERNATIONAL  
CONFERENCE ON  
**SYSTEMS  
BIOLOGY  
OF HUMAN  
DISEASES**

JUNE 4-6, 2018  
LOS ANGELES, CA.

**Save-the-Date  
June 4-6, 2018  
in Los Angeles**

Early Registration by Mar 2  
Travel Award apps by Mar 2  
Abstract for talks by Mar 2  
Abstracts for Posters by Apr 2  
Late registration by May 2

Modeling, Prediction, Insight  
Data-driven & Hypothesis  
Networks & Dynamics  
Single Cell & Organ Scale  
Genomic & Epigenomic  
Nanosystems & Engineering

Health & Disease processes  
Physiological & Molecular  
Cellular (Re)Programming  
Development & Cancer  
Metabolism & Signaling  
Microbiomes & Immunity

<http://www.sbhd-conference.org/2018>

Image credit: Wollman Lab



QCBio



# impresum

## systembiologie.de

Das Magazin für systembiologische Forschung in Deutschland – Ausgabe 12, Dezember 2017

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 Synthetische Biologie, der Liver Systems Medicine und dem Projektträger Jülich.

### Redaktion:

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

**Redaktionelle Koordination:** Dr. Cornelia Depner (DKFZ Heidelberg)

### Redaktion:

Dr. Silke Argo (e:Med), Johannes Bausch (Liver Systems Medicine, Universität Freiburg), Melanie Bergs (PtJ), Dr. Cornelia Depner (DKFZ Heidelberg), Dr. Marco Leuer (DLR-PT), Dr. Angela Mauer-Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ) und Dr. Gesa Terstiege (PtJ).

### Anschrift:

Redaktion systembiologie.de  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080  
Berliner Str. 41; 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)

### Übersetzungen:

EnglishBusiness AG, Deutschland

### Druck:

Ottweiler Druckerei und Verlag GmbH, Ottweiler



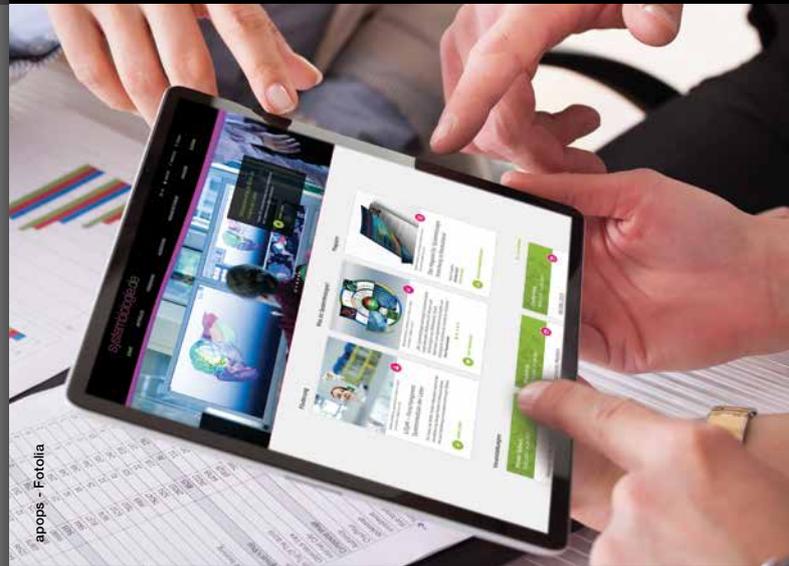
### Aboservice:

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](http://www.systembiologie.de) aus oder wenden sich an:**

Redaktion systembiologie.de, c/o Abteilung Theoretische Bioinformatik B080  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Berliner Str. 41; D-69120 Heidelberg  
abo@systembiologie.de

# Willkommen auf systembiologie.de!



Wenn Sie mehr über die Systembiologie erfahren möchten, besuchen Sie unsere Homepage.

## Das erwartet Sie:

- ➔ Spannende Geschichten aus dem **Forschungsalltag** – Erfahren Sie mehr über aktuelle Projekte
- ➔ Systembiologen im Portrait – Lernen Sie die **Gesichter** hinter der Forschung kennen
- ➔ Umfassende Veranstaltungsübersicht zur Systembiologie – Verpassen Sie keinen wichtigen **Termin**
- ➔ Informationen über aktuelle **Fördermaßnahmen** – Bleiben Sie stets auf dem Laufenden
- ➔ Aktive Mitgestaltung – Schlagen Sie uns Ihr **Thema** vor

Wir freuen uns auf  
Ihren Besuch auf  
unserer Homepage!



# 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 Synthetische Biologie, Liver Systems Medicine, e:Med Systems Medicine, dem Projektträger Jülich und dem DLR Projektträger. 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:** Roland Eils (DKFZ/Universität Heidelberg), Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Johannes Bausch (Liver Systems Medicine), Angela Mauer-Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg), Kai Ludwig (LANGEundPFLANZ, Speyer), Cornelia Depner (DKFZ Heidelberg), Jan Eufinger (DKFZ Heidelberg).

**v.l.n.r. sitzend:** Gesa Terstiege (PtJ), Melanie Bergs (PtJ), Julia Ritzerfeld (DKFZ Heidelberg), Marco Leuer (DLR-PT). Nicht im Bild: Silke Argo (e:Med).



Foto: Tobias Schwerdt / DKFZ

# kontakt

## **Helmholtz-Gemeinschaft, Querschnittsthema Systembiologie und Synthetische Biologie**

Koordination: Prof. Dr. Roland Eils

Wissenschaftliches Projektmanagement:

Dr. Cornelia Depner

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg

Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080

Berliner Str. 41; D-69120 Heidelberg

E-Mail: [c.depner@dkfz.de](mailto:c.depner@dkfz.de)

[www.helmholtz.de/systemsbiology](http://www.helmholtz.de/systemsbiology) und [www.helmholtz.de/syntheticbiology](http://www.helmholtz.de/syntheticbiology)



## **LiSyM – Liver Systems Medicine**

Programmdirektor: Prof. Dr. Peter Jansen

Wissenschaftliches Projektmanagement: Johannes Bausch

Universität Freiburg; Physikalisches Institut

Hermann-Herder-Str. 3; D-79104 Freiburg

E-Mail: [johannes.bausch@lism.org](mailto:johannes.bausch@lism.org)

[www.lism.org](http://www.lism.org)



## **BioQuant – Universität Heidelberg**

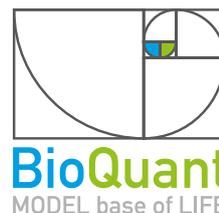
Direktorium: Prof. Dr. Roland Eils, Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich, Prof. Dr. Robert B. Russell

Geschäftsleitung: Dr. Angela Mauer-Oberthür

Im Neuenheimer Feld 267; D-69120 Heidelberg

E-Mail: [angela.oberthuer@bioquant.uni-heidelberg.de](mailto:angela.oberthuer@bioquant.uni-heidelberg.de)

[www.bioquant.uni-heidelberg.de](http://www.bioquant.uni-heidelberg.de)



## **Projektträger Jülich**

Forschungszentrum Jülich GmbH

Lebenswissenschaften, Gesundheit, Fachhochschulen (LGF)

Ansprechpartner:

Dr. Yvonne Pfeiffenschneider, Dr. Gesa Terstiege, Melanie Bergs

Molekulare Lebenswissenschaften (LGF-2)

D-52425 Jülich

E-Mail: [y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de](mailto:y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de), [g.terstiege@fz-juelich.de](mailto:g.terstiege@fz-juelich.de), [m.bergs@fz-juelich.de](mailto:m.bergs@fz-juelich.de)

[www.ptj.de](http://www.ptj.de)



## **DLR Projektträger**

Gesundheitsforschung (OE20)

Ansprechpartner:

Dr. Marco Leuer, Ursula Porwol

Heinrich-Konen-Str. 1; D-53227 Bonn

E-Mail: [marco.leuer@dlr.de](mailto:marco.leuer@dlr.de), [ursula.porwol@dlr.de](mailto:ursula.porwol@dlr.de)

[www.dlr-pt.de](http://www.dlr-pt.de)



## **Geschäftsstelle des e:Med Projektkomitees**

Ansprechpartner Leitung:

Dr. Silke Argo

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) – V025

Im Neuenheimer Feld 581; D-69120 Heidelberg

E-Mail: [s.argo@dkfz.de](mailto:s.argo@dkfz.de)

[www.sys-med.de/de](http://www.sys-med.de/de)



# EMBL 2018

## Conferences

28 Feb - 2 MAR | Wellcome Genome Campus | EMBL Conference  
**Proteomics in Cell Biology and Disease Mechanisms**  
I. Cristea, A. Lamond, M. Mann, C. Robinson

11 - 14 MAR | EMBO | EMBL Symposium  
**Tissue Self-Organisation: Challenging the Systems**  
D. Gilmour, T. Hiiragi, C. Nelson, O. Weiner

18 - 21 MAR | EMBO Workshop  
**Microglia 2018**  
S. Garel, C. Gross, F. Peri, D. Schafer

15 - 17 APR | EMBO Workshop  
**Integrating Systems Biology: From Networks to Mechanisms to Models**  
C. Falter, P. Falter-Braun, S. Orchard, S. Popescu, L. Serrano

19 - 20 APR | EMBL Conference  
**2nd European Conference of Life Science Funders and Foundations**  
J. Farrar, W. Krull, A. Schlüter, A. von Soosten

25 - 27 APR | EMBL Conference  
**The Epitranscriptome**  
M. Frye, C. He, D. O'Carroll

7 - 10 MAY | EMBO | EMBL Symposium  
**DNA Replication: From Basic Biology to Disease**  
M. Debatisse, J. Diffley, T. Halazonetis

14 - 17 MAY | EMBO | EMBL Symposium  
**Cellular Mechanisms Driven by Liquid Phase Separation**  
C. Bragwynne, C.-P. Heisenberg, E. Lemke, T. Mittag

23 - 25 MAY | EMBL Conference  
**BioMalPar XIV: Biology and Pathology of the Malaria Parasite**  
S. Blandin, M. Marti, T. Spielmann, H. Wardemann

27 - 30 MAY | EMBO | EMBL Symposium  
**Microtubules: From Atoms to Complex Systems**  
A. Akhmanova, G. Brouhard, G. Goshima, C. Janke

3 - 5 JUN | EMBO | EMBL Symposium  
**Biological Oscillators: Design, Mechanism, Function**  
A. Aulehla, L. Glass, H. Herzel, U. Schibler

7 - 9 JUN | EMBL Conference  
**Hematopoietic Stem Cells: From the Embryo to the Aging Organism**  
C. Lancrin, C. Lo Celso, C. Robin

24 - 27 JUN | EMBO | EMBL Symposium  
**Innate Immunity in Host-Pathogen Interactions**  
Z. Chen, W. Hardt, M. Mota, F. Randow

15 - 17 JUL | EMBL Conference  
**Microfluidics 2018: New Technologies and Applications in Biology, Biochemistry and Single-Cell Analysis**  
C. Merten, S. Quake

24 - 27 JUL | EMBO Workshop  
**Imaging Mouse Development**  
J. Ellenberg, A. Hadjantonakis, T. Hiiragi, P. Keller, K. McDole, S. Srinivas

25 - 28 AUG | EMBL Conference  
**Transcription and Chromatin**  
K. Adelman, D. Duboule, E. Furlong, P. Vertijzer

29 AUG - 1 SEP | EMBL Conference  
**Chemical Biology 2018**  
K. Johnsson, M. Köhn, E. Lemke, C. Schultz

5 - 8 SEP | EMBO | EMBL Symposium  
**Principles of Chromosome Structure and Function**  
C. Haering, T. Hirano, A. Pombo, A. Straight

10 - 13 SEP | EMBO | EMBL Symposium  
**Organoids: Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture**  
H. Clevers, J. Knoblich, M. Little, E. Schnapp

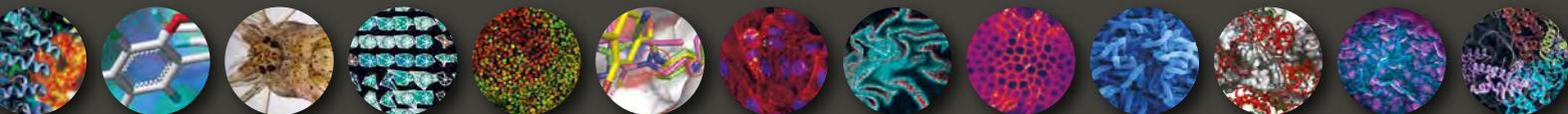
16 - 19 SEP | EMBO | EMBL Symposium  
**The Human Microbiome**  
M. Arumugam, P. Bork, C. Huttenhower

3 - 6 OCT | EMBO | EMBL Symposium  
**The Complex Life of RNA**  
A. Ephrussi, W. Gilbert, K. Nagai, R. Pillai

17 - 20 OCT | EMBO Workshop  
**Experimental Approaches to Evolution and Ecology Using Yeast and Other Model Systems**  
J. Berman, M. Dunham, J. Leu, K. Patil

10 - 13 NOV | EMBL Conference  
**From Functional Genomics to Systems Biology**  
E. Furlong, A. Krebs, M. Savitski

15 - 16 NOV | EMBL Science and Society Conference  
**Infectious Diseases: Past, Present and Future**  
H. Stefánsson



## Courses

17 - 19 JAN | EMBL Course  
**Brillouin Microscopy: Emerging Tool for Probing Mechanical Properties of Living Cells**

5 - 9 FEB | EMBO Practical Course  
**Metabolomics Bioinformatics for Life Scientists**

20 - 23 FEB | EMBL Course  
**Introduction to Multiomics Data Integration**

4 - 9 MAR | EMBL Course  
**Techniques for Mammary Gland Research**

6 - 8 MAR | EMBL Course  
**Bioinformatics Resources for Protein Biology**

11 - 16 MAR | EMBL Course  
**Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data**

19 - 20 MAR | EMBL Course  
**Bioinformatics for Discovery**

19 - 23 MAR | EMBL Course  
**RNA Sequencing Library Preparation - How Low Can You Go?**

20 - 23 MAR | EMBL Course  
**Introduction to Metabolomics Analysis**

9 - 12 APR | EMBL Course  
**Introduction to Next Generation Sequencing**

9 - 13 APR | EMBO Practical Course  
**Extracellular Vesicles: From Biology to Biomedical Applications**

10 - 11 APR | EMBL Course  
**Transgenic Animals - Micromanipulation Techniques**

16 - 20 APR | EMBL Course  
**Advanced RNA-Seq Analysis**

16 - 20 APR | EMBL Course  
**Next Generation Sequencing: Whole Genome Sequencing Library Preparation**

23 - 27 APR | EMBL Course  
**Next Generation Sequencing: RNA Sequencing Library Preparation**

23 - 30 APR | EMBO Practical Course  
**Microbial Metagenomics: A 360° Approach**

2 - 4 MAY | EMBL Course  
**Data Carpentry**

12 - 19 MAY | EMBO Practical Course  
**Characterisation of Macromolecular Complexes by Integrative Structural Biology**

14 - 18 MAY | EMBL Course  
**Networks and Pathways**

14 - 18 MAY | EMBL Course  
**Single Cell RNA Sequencing**

3 - 8 JUN | EMBL Course  
**In Silico Systems Biology**

4 - 8 JUN | EMBL Course  
**Bioinformatics Resources for Immunologists**

4 - 8 JUN | EMBL Course  
**Hands-on Flow Cytometry - Learning by Doing!**

5 - 8 JUN | EMBL Course  
**Whole Transcriptome Data Analysis**

11 - 15 JUN | EMBL Course  
**Fundamentals of Widefield and Confocal Microscopy and Imaging**

11 - 15 JUN | EMBL Course  
**Using Nanopore Technology for Real Time, Direct, Scalable DNA / RNA Sequencing**

12 - 14 JUN | EMBL Course  
**Bioinformatics for Principal Investigators**

12 - 14 JUN | EMBL Course  
**Bioinformatics for Core Facilities**

17 - 22 JUN | EMBL Course  
**Quantitative Proteomics: Strategies and Tools to Probe Biology**

18 - 21 JUN | EMBL Course  
**Cancer Genomics**

24 - 29 JUN | EMBL Course  
**Advanced Fluorescence Imaging Techniques**

25 - 29 JUN | EMBL Course  
**Summer School in Bioinformatics**

2 - 6 JUL | EMBL Course  
**Shift Your DNA and RNA Sequencing Library Preparation into Hyper-Drive**

9 - 14 JUL | EMBL Course  
**Super-Resolution Microscopy**

10 - 12 JUL | EMBL Course  
**Exploring Human Genetic Variation**

15 - 20 JUL | EMBL Course  
**Proteomics Bioinformatics**

16 - 20 JUL | EMBL Course  
**Metagenomics Bioinformatics**

2 - 10 SEP | EMBL Course  
**Cryo-Electron Microscopy and 3D Image Processing**

3 - 7 SEP | EMBL Course  
**Structural Bioinformatics**

10 - 14 SEP | EMBL Course  
**Attacking Open Chromatin with ATAC Sequencing**

17 - 21 SEP | EMBL Course  
**Genome Engineering: CRISPR / Cas**

24 - 28 SEP | EMBL Course  
**Next Generation Sequencing: RNA Sequencing Library Preparation**

2 - 5 OCT | EMBL Course  
**Introduction to Next Generation Sequencing**

8 - 11 OCT | EMBL Course  
**Whole Transcriptome Data Analysis**

15 - 18 OCT | EMBL Course  
**Software Carpentry**

15 - 20 OCT | EMBL Course  
**Liquid Biopsies**

22 - 26 OCT | EMBL Course  
**Analysis of High-Throughput Sequencing Data**

22 - 26 OCT | EMBL Course  
**Assay Development for Drug Discovery and Characterisation**

5 - 9 NOV | EMBL Course  
**Deciphering DNA Methylation**

14 - 15 NOV | EMBL Course  
**Microinjection into Adherent Cells**

27 - 29 NOV | EMBL Course  
**Exploring Biological Sequences**

3 - 7 DEC | EMBL Course  
**Microbial Communities: Modelling Meets Experiments**

For full event listing please visit our website  
[www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

  @emblevents

We would like to thank the members of the EMBL ATC Corporate Partnership Programme:  
**Founder Partners:** Leica Microsystems, Olympus  
**Corporate Partners:** BD, Boehringer Ingelheim, Eppendorf, GSK, Illumina, Sartorius, Thermo Fisher Scientific  
**Associate Partners:** Merck, New England Biolabs, Nikon, Sanofi

