



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Systemmedizin: Neue Chancen in Forschung, Diagnose und Therapie



Inhalt

Vorwort	2
<hr/>	
Aufbruch in eine neue Medizin – Von den Teilen zum großen Ganzen	4
<hr/>	
Wenn die Welt der Mathematik auf die Wissenschaft vom Leben trifft	12
Beispiele aus der Forschung	16
<hr/>	
Moderne Herzmedizin: Vom unerwartet großen Einfluss der Gene	17
Frühwarnsystem für Alkoholsucht.....	22
Wann ist der richtige Zeitpunkt für eine Herzklappen-OP?	24
Der gemeinsame Nenner: Schwelende Entzündungen sind die Ursache vieler Erkrankungen	26
„Es gilt, althergebrachte Grenzen zu überschreiten“ – Interview mit Professor Stefan Schreiber von der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.....	28
Von Licht und Schatten: Augenerkrankungen auf der Spur	32
Perspektiven bei Lungenkrebs.....	34
Die geheimen Nachrichtendienste der Zelle: Wie kommunizieren Moleküle?.....	36
Die „Profiler“: Fallanalyse Krebs	41
„Eine Chance, die wir nutzen sollten“ – Interview mit den Berliner Forschern Professor Peter M. Schlag und Professor Hans Lehrach	46
Das berechnete Organ: Auf dem Weg zur virtuellen Leber.....	49
„Das System Leben als Ganzes im Blick“ – Interview mit der Krebsforscherin Professorin Christine Sers von der Charité – Universitätsmedizin Berlin	54
Die gemeinsame Wurzel psychischer Leiden.....	56
Gesund altern: Das Immunsystem im Visier.....	58
„Wir müssen die Balance finden zwischen Schutz und Freigabe persönlicher Daten“ – Interview mit Privatdozentin Dr. Eva Winkler von der Universität Heidelberg	60
Die Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung	62
<hr/>	
Impressum	65
<hr/>	



Vorwort

Volkserkrankungen wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Erkrankungen des Nervensystems haben eine Gemeinsamkeit: Sie entstehen durch ein komplexes Zusammenspiel

von individuellen genetischen und physiologischen Eigenschaften sowie persönlichen Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüssen, denen die Betroffenen jeweils ausgesetzt sind. Es ist eine große Herausforderung für die Wissenschaft, diese Wechselwirkungen zu verstehen und die Parameter zu identifizieren, die für eine Erkrankung ursächlich sind.

Das zukunftsweisende Forschungsgebiet der Systemmedizin setzt hier an. Die Systemmedizin trägt dazu bei, die komplexen biologischen Vorgänge im menschlichen Körper exakt, umfassend und mathematisch präzise zu erfassen. Biologische und umweltbedingte Faktoren werden in ihrer Gesamtheit betrachtet. Auf diese Weise lassen sich Erkenntnisse über Ursache und Wirkung bei der Entstehung von Krankheiten gewinnen, die für neue Therapie- und Präventionsstrategien nutzbar gemacht werden können.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) misst der Systemmedizin große Bedeutung bei. Deshalb stärken wir die Systemmedizin mit dem Förderkonzept „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin in Deutschland“ und durch das vom BMBF geförderte Berliner Institut für Gesundheitsforschung. Die verschiedenen Fördermodule sollen die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Forschungsgruppen sowie deren internationale Vernetzung verbessern und den wissenschaftlichen Nachwuchs unterstützen.

Die vorliegende Broschüre gibt einen Einblick in das Feld der Systemmedizin, zeigt die Entwicklung des systemmedizinischen Forschungsansatzes auf und informiert über den aktuellen Stand der Forschung in unterschiedlichen Krankheitsgebieten. Zudem zeigt sie auf, welches großes Potential diese neue Herangehensweise für die medizinische Forschung bereithält.

Prof. Dr. Johanna Wanka
Bundesministerin für Bildung und Forschung







Aufbruch in eine neue Medizin – Von den Teilen zum großen Ganzen

Die „Systembiologie“ will die Dynamik des Lebens auf all seinen Ebenen verstehen. Dazu nutzen die Forscherinnen und Forscher das permanent wachsende Wissen über Gene und Moleküle, die Lebensvorgänge bestimmen, und beziehen konsequent die Mathematik und die Leistungskraft moderner Computer ein. Damit nähert sich die Systembiologie den Geheimnissen des Lebens in einer bislang einzigartigen Weise. Viele neue Erkenntnisse und überraschende Zusammenhänge haben die Systembiologen bereits erkannt, viele weitere werden in absehbarer Zeit folgen. Die „Systemmedizin“ will den systembiologischen Ansatz zum Wohle der Menschen weitertransportieren und die neuen Einsichten in die Prozesse des Lebens anwenden, um Krankheiten genauer zu diagnostizieren und besser zu behandeln.

„Über die Bewegung des Herzens und des Blutes“ ist eine Arbeit aus dem Jahr 1628 überschrieben, deren schlichter Titel kaum Sensationelles erwarten lässt.

Und doch stellte der englische Arzt William Harvey damit alles auf den Kopf, was die Gelehrten seiner Zeit über das Herz zu wissen glaubten. Harvey entzauberte die „Heimstatt der Seele“ als kraftvolle Pumpe, die das Blut im Kreislauf der Gefäße fließen lässt. Seine Erkenntnis veränderte nicht nur das Bild von Herz und Kreislauf grundlegend. Harvey machte es damit auch erstmals möglich, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems erfolgreich zu behandeln.

Mathematik schreibt Medizingeschichte

William Harvey verdankte seine neue, richtungsweisende Einsicht detaillierten anatomischen Studien, sorgfältigen Experimenten, mit denen er seine theoretischen Überlegungen prüfte – und der Mathematik, die er als Erster in der Medizingeschichte in bedeutender Weise einbezog, um Lebensprozesse zu verstehen: Um die alte Annahme zu widerlegen, das Blut werde von der Leber hergestellt, bestimmte Harvey das Volumen der linken Herzkammer und multiplizierte

den Wert mit der Anzahl der Herzschläge pro Tag. Dann errechnete er, wie viel Blut in 24 Stunden durch das Herz strömt. Diese Menge erwies sich als zu groß, als dass sie von der Leber produziert werden könnte. Die schlüssig ineinandergreifende Kombination aus Beobachtung, Experiment und Zahlenwerk ließ seine Widersacher verstummen – wenn darüber auch fast noch ein komplettes Jahrhundert verstreichen sollte.

Mit seiner in der Wissenschaft neuen Vorgehensweise gelang es William Harvey, zuvor bereits bekannte, aber scheinbar unzusammenhängende Teile zu einem Ganzen zu fügen. Damit bereitete er der modernen Physiologie und einer neuen Medizin den Weg.

In ähnlich konsequenter Weise nutzte noch ein anderer die wissenschaftliche Methode. Seine Arbeiten sollten sich als noch zukunftsweisender herausstellen: Gregor Mendel. Auch er begründete eine neue Wissenschaft, die Genetik. Zusammen mit weiteren Disziplinen wie der modernen Molekularbiologie und Biochemie, der Physik und Mathematik bis hin zur Informatik und den Ingenieurwissenschaften hat die Genetik das wissenschaftliche Fundament für eine neue Art der Medizin gelegt: die



Gregor Mendel legte mit seinen Kreuzungsexperimenten mit Erbsenpflanzen den Grundstein für die moderne Genetik.

Systemmedizin. Sie lässt auf einen grundlegenden Wandel bei der Prävention, Diagnose und Therapie vieler Erkrankungen des Menschen hoffen.

Wie es begann

Gregor Mendel war Augustinermönch und experimentierender Gärtner. An der Universität in Wien studierte Mendel Mathematik, Physik, Chemie, Zoologie und



Worin sich Systemmedizin und Systembiologie unterscheiden

Die Systembiologie will die dynamischen Lebensprozesse der Zellen, Gewebe, Organe und Organismen verstehen und die Zusammenarbeit der Moleküle in Netzwerken abbilden. Dazu wendet sie Methoden der mathematischen Modellierung auf Fragen der modernen Molekularbiologie an.

Der Begriff Systembiologie stammt aus den 1960er Jahren. Ursprünglich gebraucht wurde er in Verbindung mit dynamischen Interaktionen, mathematischer Modellierung und der Simulation biologischer Signalwege.

Die Systemmedizin will die Erkenntnisse und Methoden der Systembiologie auf die Medizin übertragen und für Patientinnen und Patienten nutzbar machen.

Das Ziel der Systemmedizin ist es, auf der Grundlage des neuen, interdisziplinär erarbeiteten Wissens neue Präventionsstrategien, Diagnostika und Therapeutika zu entwickeln. Denn ob ein Mensch gesund oder krank ist, hängt von vielen Faktoren ab, seien es genetische Unterschiede, die Veränderung von Molekülen oder Umwelteinflüsse. Die Frage ist, wie all diese Faktoren und Systeme ineinandergreifen und wie sie zu beeinflussen sind.

Botanik. Das Abschlussexamen bestand er zwar nicht, dennoch beeinflusste ihn seine Universitätszeit nachhaltig. Insbesondere die Mathematik und Botanik hatten es Mendel angetan, was sich bald in einem Projekt niederschlagen sollte, das er mit größter Akribie betrieb: Er kreuzte Erbsenpflanzen. Dabei folgte er den Konzepten der exakten Wissenschaft, die möglichst viele Bedingungen konstant hält, um zu untersuchen, wie ein einzelner variierender Parameter das System verändert.

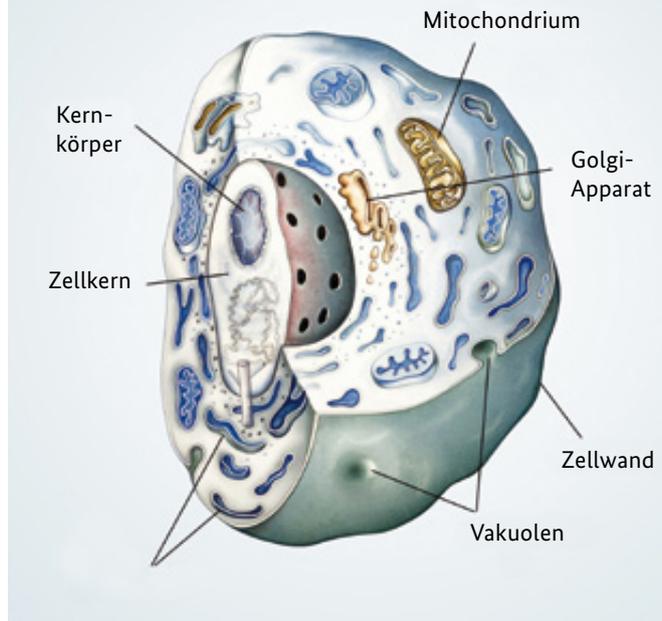
Acht Jahre lang experimentierte Mendel im Garten des Augustinerklosters zu Brünn. 10 000 Pflanzen, 40 000 Blüten und 300 000 Erbsen sollen es gewesen sein, die er insgesamt für seine Versuche einsetzte; er erfasste die Eigenschaften seiner Objekte, zählte, prüfte, verglich, kategorisierte – und entdeckte Regelmäßigkeiten der Vererbung, die sogenannten Mendelschen Regeln. Sie waren nur mit konkreten „Elementen“ zu erklären, die von Generation zu Generation weitergereicht wer-

„Mendels Beobachtung bestand im Zählen. Und mit den Zahlen wurde aus einer bis dato nur qualitativ beschreibenden Biologie eine quantitative Wissenschaft, die es mit der Physik aufnehmen wollte.“

Prof. Ernst Peter Fischer, Wissenschaftshistoriker

den. Das war revolutionär, glaubten doch die damaligen Wissenschaftler einschließlich Darwin, Vererbung beruhe auf dem obskuren Vermischen nicht näher bestimmbarer elterlicher Lebenskräfte. Mendels im Jahr 1865 präsentierte „teilchenartige Elemente“, die auf die Nachkommen übertragen werden, sich dabei trennen und unabhängig mischen und deren „lebendige Wechselwirkung Qualitäten hervorbringt, die wir außen wahrnehmen“, nennen wir heute Gene.

Die menschliche Zelle



Fast alles, was unser Organismus braucht, kann die menschliche Zelle selbst herstellen. Die Mehrzahl der Informationen hierfür liegt im Zellkern auf der Erbsubstanz DNA.

Die neue Biologie

Mendels Ansatz, verborgene Lebensmechanismen experimentell aufzuschließen und quantitativ zugänglich zu machen, haben nachfolgende Generationen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aufgenommen und bis hin zu den kleinsten Molekülen, die in der Zelle wirken, verfeinert. Heute ist genau bekannt, was Gene sind – die Abschnitte eines kettenförmigen Moleküls, genannt Desoxyribonukleinsäure (englisch *deoxyribonucleic acid*), kurz DNA. Das Erbmolekül gehört zum Inventar fast jeder Zelle.

Fast alles, was ein Organismus braucht, können Zellen herstellen. Zu ihren wichtigsten Produkten zählen Tausende unterschiedlich gebauter Proteine. Ohne sie kann Leben nicht funktionieren: Proteine arbeiten in der Zelle als unverzichtbare Enzyme, die imstande sind, angelieferte Materialien zu zerlegen, neu zusammenzubauen, anderweitig zu verwenden und wieder zu entsorgen. Andere Proteine dienen als Baustoffe oder nehmen Nachrichten entgegen und reichen sie im Innern der Zelle in Signalketten weiter. Über 100 000 verschiedene Proteine arbeiten im menschlichen Körper – wie aber all diese Moleküle im Konzert des Lebens zusammenspielen, ist bislang noch weitgehend ungeklärt.

Die richtige Reihenfolge ist lebenswichtig

Die Zelle setzt Proteine aus Aminosäuren zusammen, die sie zu einer Kette aneinander reiht. Welche Eigenschaften und Fähigkeiten ein Protein hat, ist abhängig davon, welche Aminosäure an welcher Stelle der Kette sitzt. In welcher Reihenfolge – die Biochemiker sprechen von Sequenz – sich Aminosäuren zu einem Protein zusammenfügen, bestimmen die Gene. Auch die Gene bestehen aus kleineren Bausteinen, den Basen. Und auch die Basen treten in einer bestimmten Reihenfolge auf, der Basen-Sequenz. Die Reihenfolge der Basen bestimmt die Reihenfolge, in der Aminosäuren von der Zelle zu Proteinen zusammengefügt werden.

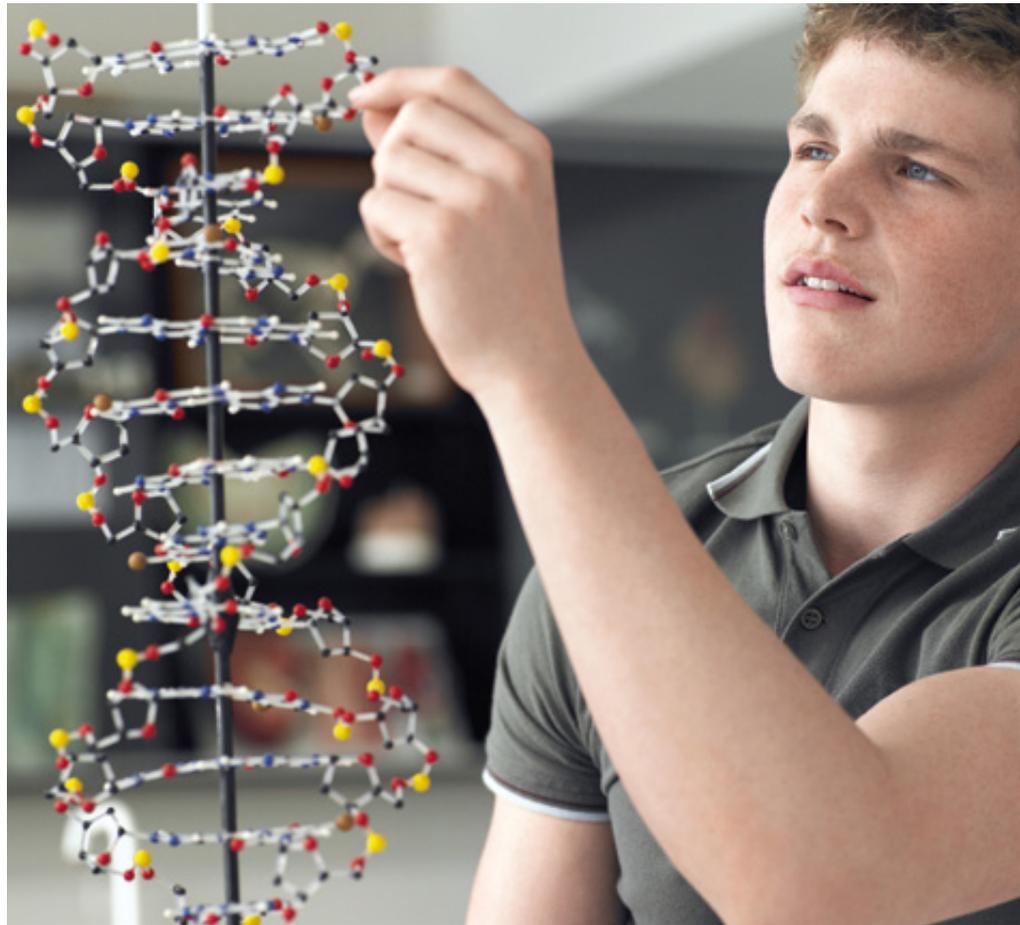
Die richtige Reihenfolge ist von lebenswichtiger Bedeutung: Wenn beispielsweise während der Verdoppelung (Replikation) der DNA, die vor jeder Zellteilung unerlässlich ist, Basen verloren gehen, wenn Basen falsch eingebaut oder zusätzlich eingefügt werden – die Wissenschaftssprache verwendet dafür den Begriff Mutationen – kann das Protein, für welches das Gen zuständig ist (kodiert), nicht regelgerecht gebildet werden. Für den Körper können die vermeintlich kleinen Fehler auf der Ebene der Gene und in der Architektur der Proteine schwerwiegende Folgen haben: Krankheiten, etwa Krebs, können so entstehen.

Wie Gene Einfluss nehmen

Zu den wichtigsten Vokabeln der Molekularbiologen zählt der Begriff Genexpression. Genexpression meint: Informationen, die in den Genen enthalten sind, müssen dem System Zelle und allen nachfolgenden Organisationsebenen des Organismus zugänglich gemacht werden. Denn das Gen ist „nur“ der Speicher für biologische Informationen – für sich alleine sind Gene nicht imstande, diese Informationen weiterzugeben, zu exprimieren. Um die

Daten des Speichers zu nutzen, bedarf es zahlreicher Helfer (Enzyme und weiterer Proteine), die in einer komplexen Folge biochemischer Reaktionen zusammenarbeiten.

Alle unsere Zellen tragen (bis auf wenige Ausnahmen) den kompletten Satz genetischer Information. Niemals aber sind alle in einer Zelle vorhandenen Gene gleichzeitig aktiv: Bestimmte Gene werden bei Bedarf wie Lichtschalter an- und wieder ausgeschaltet. Eine Zelle beginnt sich daraufhin beispielsweise zu teilen, oder sie stellt ein Proteinprodukt, etwa ein Hormon her, das auf den Stoffwechsel des Organismus einwirkt. Doch wie geschieht diese Umsetzung theoretischer Inhalte in konkrete Taten? Um zu verstehen, wie Gene sich ausdrücken und Einfluss auf die Zelle, die Gewebe und Organe, mithin auf den gesamten Körper, nehmen, mussten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zuerst die „Sprache der Gene“ erlernen.



Bis heute faszinierend: Das Doppelhelix-Modell der Erbsubstanz DNA. Es wurde Anfang der 1950er Jahre vom US-amerikanischen Biologen James Watson und dem britischen Physiker Francis Crick entwickelt.



Genexpression und Genregulation lassen sich im Labor mit verschiedenen modernen molekularbiologischen Methoden untersuchen.

Die Sprache der Gene

Das erste „Wort“ der genetischen Sprache wurde Anfang der 1960er Jahre entziffert. Bis zum Jahr 1965 hatte die Wissenschaft die komplette Gensprache, den genetischen Code, entschlüsselt. Wie sich herausstellte, bilden jeweils drei Basen der DNA (also drei genetische Buchstaben) ein Wort. Jedes dieser Drei-Buchstaben-Worte, die sogenannten Triplets, steht für eine Aminosäure.

Von Anfang an war klar: Die Gene enthalten zwar die Instruktionen dafür, wie ein Protein herzustellen ist; sie selbst sind aber nicht fähig, ein Protein zusammenzubasteln. Das geschieht außerhalb des Zellkerns an den Ribosomen. Doch wie gelangen die Botschaften zu den Proteinfabriken der Zelle? Es war Francis Crick, der bereits Anfang der 1950er Jahre zusammen mit seinem Kollegen James Watson das Doppelhelix-Modell der DNA entwickelt hatte, der Ende der 1950er Jahre ein Modell der Übertragung vorschlug: Die Information, die in der DNA steckt, werde zunächst in ein Boten-Molekül überschrieben (transkribiert). Das

Boten-Molekül schleust die Information aus dem Zellkern heraus und bringt sie zu den Ribosomen im Zellplasma. Crick vermutete, dass eine „Verwandte“ der DNA, die Ribonukleinsäure (englisch *ribonucleic acid*), die Botenfunktion übernimmt (messenger-RNA); die Auswertung der Botschaft übernehmen weitere Ribonukleinsäuren, die Überträger-Ribonukleinsäuren (transfer-RNA). Deren Aufgabe ist es, Aminosäuren der Botschaft entsprechend anzuliefern. Am Ribosom werden sie dann zur Aminosäurekette zusammengesetzt und anschließend zum fertigen Protein aufgeknäuel.

Lange wurden der RNA nur diese einfachen Dienste beim Herstellen von Proteinen zugestanden. Doch

die Welt der RNA hat sich als groß und komplex herausgestellt: Es gibt sehr viele RNA-Moleküle mit sehr unterschiedlichen Aufgaben, und sie sind längst nicht alle bekannt.



Geballtes Wissen

Nukleinsäuresequenzierer sind vollautomatisch arbeitende DNA-Lesemaschinen. Sie liefern schnell und präzise Informationen über Genome und ermöglichen damit völlig neue Einblicke in die elementaren Prozesse des Lebens.

Computergestützte Datenbanken enthalten Milliarden von Daten, nicht nur vom Erbmolekül DNA, sondern auch von der RNA, von Proteinen und Stoffwechselprodukten. Die Datenbanken sind eine wertvolle Quelle für die Forschung. Die Suche darin bezeichnet die Fachwelt als „Data Mining“.

Die Art und Weise der Genexpression und Genregulation ist äußerst komplex – und die Arbeit der RNA-Moleküle trotz ihrer großen Bedeutung nur ein Teil davon. Die „Textdeutung“ beginnt bereits auf der Ebene der DNA selbst. Zuständig sind spezielle Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren. Sie erkennen kurze Abschnitte der DNA und lagern sich an. Auf diese Weise können sie die Abschrift eines Gens in Gang setzen oder verhindern. Und wo kommen die Transkriptionsfaktoren her? Wie alle anderen Proteine auch, werden sie von Genen verantwortlich: Bestimmte Gene sind also zuständig für Proteine, die wiederum andere Gene regulieren – zwischen den Genen und Proteinen besteht eine ebenso enge wie komplexe Beziehung.

Daten, Daten und nochmals Daten

Die Molekularbiologie – die Wissenschaft, die das Leben bis auf das Molekül genau verstehen will – verfügt über eine Fülle unterschiedlicher Methoden, die Forschende in aller Welt nutzen, um den Geheimnissen der Natur auf die Spur zu kommen. Inhaltlicher Fortschritt hängt oft von technischen Entwicklungen ab, und als besonders weiterführend haben sich Verfahren erwiesen, die erkennen lassen, in welcher Reihenfolge (Sequenz) die Basen hintereinander im DNA-Faden aufgeknapft sind. Das Lesen oder Sequenzieren des kompletten Erbguts (Genoms) unterschiedlicher Lebewesen – von Bakterien bis hin zum Menschen – war und ist bestimmend für die moderne Biologie.

Das Humangenomprojekt

Seit Mitte der 1980er Jahre wird das Entziffern des Erbmaterials unter der Zuhilfenahme verschiedener Sequenzierungsmethoden Genomik genannt: Genomik



Besonders interessant für die Wissenschaft ist die Frage: Welche Gene sind in welcher Zelle zu welchem Zeitpunkt aktiv?

ist Wissenschaft im großen Stil. Das zeigt sich am Beispiel eines internationalen Forschungsprojektes, das im Herbst 1990 mit keinem geringeren Ziel startete, als das menschliche Erbgut zu entschlüsseln.

Die vollständige Sequenz des menschlichen Genoms liegt offiziell erst seit April 2003 vor – am Feinschliff wird bis heute gearbeitet. Eine Überraschung war die Anzahl der menschlichen Gene: Die Wissenschaftler hatten zunächst erwartet, das Erbgut des Menschen würde mehr Gene enthalten als das aller anderen Lebewesen. Jüngsten Schätzungen zufolge sind im menschlichen Erbgut rund 22 000 Gene für Proteine verantwortlich – damit hat der Mensch weniger Gene als die Maus (24 000) und kaum mehr als der Fadenwurm (19 000).

Interpretation auf verschiedenen Ebenen: Genom, Transkriptom, Proteom und Metabolom

Die während der Forschungsarbeiten mehr und mehr zutage tretende molekulare Komplexität machte rasch klar, dass es nicht genügen kann, die Basenabfolge der

DNA zu kennen. In erster Linie gilt es zu begreifen, wie Zellen die genetischen Informationen ver- und bearbeiten. Denn Gesundheit und Krankheit hängen nicht allein vom Text, sondern auch von seiner Deutung ab. Und wie es bei der Interpretation komplexer Texte üblich ist, geschieht auch die Interpretation des genetischen Textes nicht nur auf einer, sondern auf vielen verschiedenen Ebenen, die miteinander verbunden werden müssen, um den Inhalt zu verstehen. In der Sprache der Molekularbiologen werden diese Ebenen Genom, Transkriptom, Proteom und Metabolom genannt – es sind die wichtigsten molekularen Komponenten des biologischen Systems Zelle.

Die erste Ebene – das Transkriptom

Ein wichtiger Schritt, der auf die Sequenzierung des Genoms folgen musste, ist die Genexpressionsana-

lyse, also die Erforschung dessen, was einzelne Gene, Gengruppen oder komplette Genome in einer Zelle tatsächlich tun. Und die erste Ebene, der es sich dabei anzunehmen gilt, ist die Ebene des Transkriptoms.

Das Transkriptom ist das Ergebnis des Prozesses, bei dem einzelne Gene in RNA-Moleküle umgeschrieben (transkribiert) werden. Es handelt sich also um die Summe aller RNA-Moleküle, deren biologische Information für die Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt erforderlich ist. Um das Transkriptom zu erforschen, nutzen die Wissenschaftler verschiedene Techniken, etwa die moderne RNA-Sequenzierung oder die Microarraytechnologie, auch Chiptechnologie genannt. Mit diesen Techniken lassen sich in einem Schritt die Expression Tausender Gene oder Genabschnitte bestimmen. Das Genexpressionsmuster einzelner Zellen erlaubt es etwa, Zellen zu identifizieren, die sich gerade teilen. Es kann auch darauf hinweisen, wie Zellen auf ein Medikament reagieren. Oder es lassen sich charakteristische Signaturen entdecken, mit denen bestimmte Krebsarten in molekular exakt definierte Untergruppen aufgeteilt und einer gezielten Behandlung zugeführt werden können. Andere Signaturen erlauben es, den Verlauf einer Krankheit besser vorauszusagen.

Die Summe aller Proteine – das Proteom

Die Untersuchung des Transkriptoms gibt den Wissenschaftlern Auskunft darüber, welche Gene zu einer bestimmten Zeit in einer bestimmten Zelle aktiv sind. Die zweite wichtige Interpretationsebene des genetischen Textes ist die Untersuchung des Proteoms. Das Ergebnis ist ein genaues Bild der in einer Zelle enthaltenen Proteine.

Die Wissenschaftler nutzen diese Daten beispielsweise, um „Protein-Interaktionskarten“ zu erstellen. Sie geben wieder, wie die Proteine innerhalb eines Proteoms wechselwirken. Im Zentrum solcher Karten stehen üblicherweise einige wenige Proteine, die in einem Netzwerk Knotenpunkte bilden. Davon repräsentieren einige einzelne biologische Prozesse – andere verknüpfen biologische Prozesse miteinander. Auf diese Weise lassen sich bislang unbekannt molekulare Beziehungen sichtbar machen. Charakteristische



Schon eine kleine Blutprobe reicht aus, um charakteristische Proteom-Muster zu untersuchen. Diese können krankheitstypische Veränderungen des Körpers anzeigen.



Der Blick aufs Ganze: Auch die Ergebnisse moderner bildgebender Verfahren sind Bestandteil der systemmedizinischen Betrachtung.

Proteom-Muster können auch krankheitstypische Veränderungen im Körper aufzeigen, etwa in Blut- oder Urinproben. Es besteht die Hoffnung, dass Ärzte diese Muster künftig als eindeutige Biomarker nutzen können, beispielsweise zur Diagnose von Prostatakrebs, zur Früherkennung von Nierenerkrankungen oder als Hinweise auf gefährliche Ablagerungen in den Blutgefäßen.

„Biochemisches Profiling“ – das Metabolom

Über das Proteom hinaus ist das Metabolom die dritte Interpretationsebene für das Verständnis des genetischen Textes. Das Metabolom ist definiert als die vollständige Sammlung aller Stoffwechselprodukte (Metabolite), die in einer Zelle oder in einem Gewebe unter bestimmten Bedingungen vorhanden sind. Die dazu verwendeten Untersuchungsmethoden werden unter dem Begriff Metabolomik oder „biochemisches Profiling“ zusammengefasst.

Das Ziel dabei ist, die Biochemie einer Zelle oder eines Gewebes, die den unterschiedlichen physiologischen Zuständen – sei es Gesundheit oder Krankheit – zugrunde liegt, zu entschlüsseln. Auch die Metabolom-Analyse kann dazu beitragen, Krankheitszustände molekular näher zu charakterisieren und beispielsweise konkrete Moleküle zu finden, die als Angriffspunkte („Targets“) für neue, gezielt ansetzende Medikamente dienen können.

Die Summe aller Teile

Die Systembiologie will alle molekularen Informationen über das Leben zusammenführen: Die Expression eines Genoms soll nicht mehr unter dem Aspekt einzelner Moleküle betrachtet werden, sondern hinsichtlich der biologischen Systeme, die aufgrund der Zusammenarbeit dieser Moleküle entstehen. Damit biologische Systeme funktionieren können, müssen beispielsweise bestimmte Proteine in einer Zelle zu

Wenn die Welt der Mathematik auf die Wissenschaft vom Leben trifft

Die experimentelle Wissenschaft in Biologie, Physik und Chemie ruft nicht selten Bilder wach, in denen Forscherinnen und Forscher in weißen Kitteln, mit schwarzen Brillen und zerzaustem Haar in Laboratorien hantieren. Der Alltag im Labor kann jedoch für den Wissenschaftler ebenso banal wie für den Laien mysteriös sein. Wissenschaftler, soviel ist klar, führen Experimente durch. Aber was heißt das? Vor allem aber: Was heißt das heute, im Licht der modernen Systembiologie und Systemmedizin betrachtet?

Experimentieren bedeutet, eine Idee zu überprüfen. Ein Wissenschaftler überlegt sich also beispielsweise einen Versuch und wählt Methoden aus, mit denen er mehr darüber erfahren kann, welche Funktion ein biologisches Merkmal, etwa ein Signalmolekül, in der Zelle hat. Bis hierher unterscheidet sich die Arbeitsweise der klassischen Biologie nicht von der modernen Systembiologie. Was den neuen Ansatz in der Biologie auszeichnet, ist die konsequente Einbeziehung zusätzlicher Disziplinen – wie beispielsweise Mathematik, Informatik und Ingenieurwissenschaften. Hier haben computerbasierte Analyse und mathematische Modellierung eine enorme Beschleunigung der Entwicklungen bewirkt.

Biologische Systeme als Ganzes verstehen

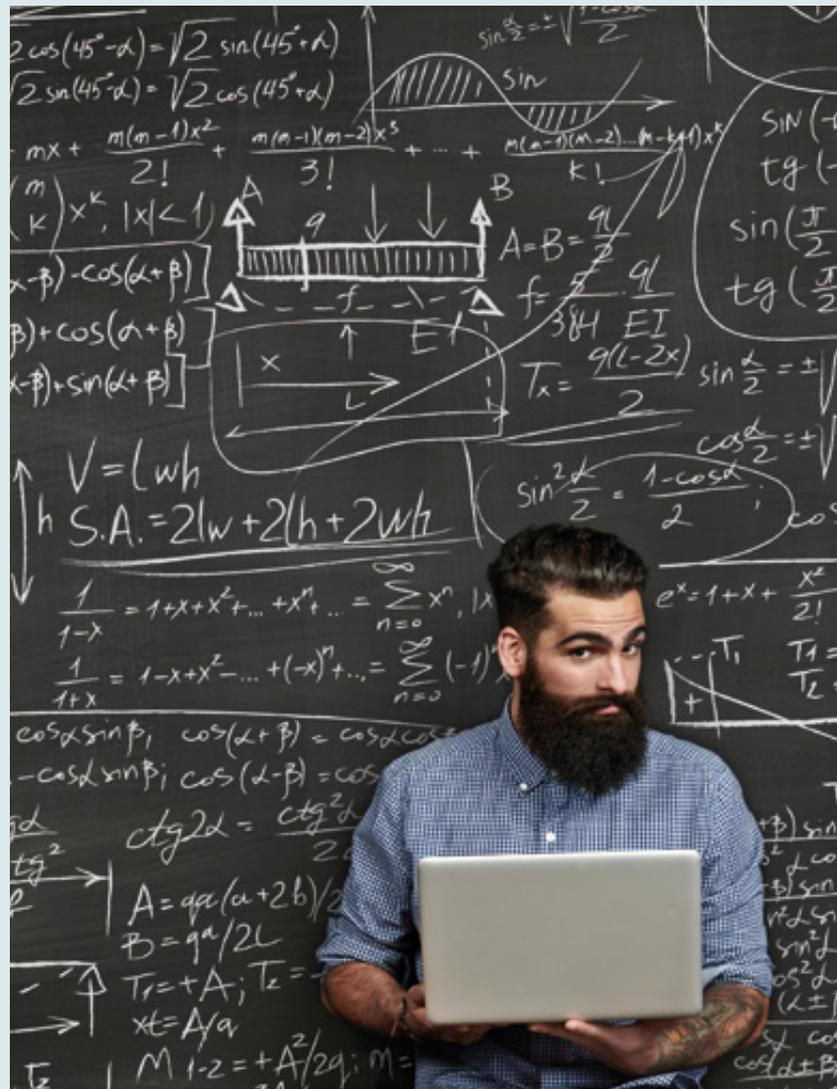
Informationen, die es zu verarbeiten gilt, gibt es in der Biologie schon seit langem in großer Zahl. Neue Methoden wie die sogenannten Hochdurchsatztechnologien haben mittlerweile wahre Datenberge entstehen lassen, die tagtäglich weiter anwachsen: Wertvolle Informationen über Moleküle, die das Leben ausmachen, sind darin enthalten. Nun gilt es, die Schätze zu heben, die in diesen Datenbergen verborgen liegen, sie verfügbar und nutzbar zu machen.

Die „Systembiologie“, die Allianz zwischen Biologie, Mathematik, Informatik und Ingenieurwissenschaften, ist angetreten, Methoden und Programme zu entwi-

ckeln, um zentrale Fragen der Lebenswissenschaften zu beantworten. Das Ziel ist das Verständnis biologischer Systeme als Ganzes und die quantitative Vorhersage von dynamischen Lebensprozessen. Dazu erforderlich sind: Eine interdisziplinäre Herangehensweise unter Einbeziehung verschiedener Wissenschaften sowie eine gute Hardware mit viel Speicherkapazität – und effiziente Algorithmen.

Handlungsanweisungen für Computer

Systembiologen fassen experimentelle Daten vorzugsweise in Differentialgleichungen zusammen, mathematischen Formeln, die beispielsweise genau beschreiben, wie die Menge eines Signalstoffes in der Zelle



Häufig werden in der Systembiologie experimentelle Daten in Differentialgleichungen zusammengefasst. Daraus entwickelte mathematische Algorithmen bilden die Grundlage, um biologische Vorgänge im Computer zu simulieren.

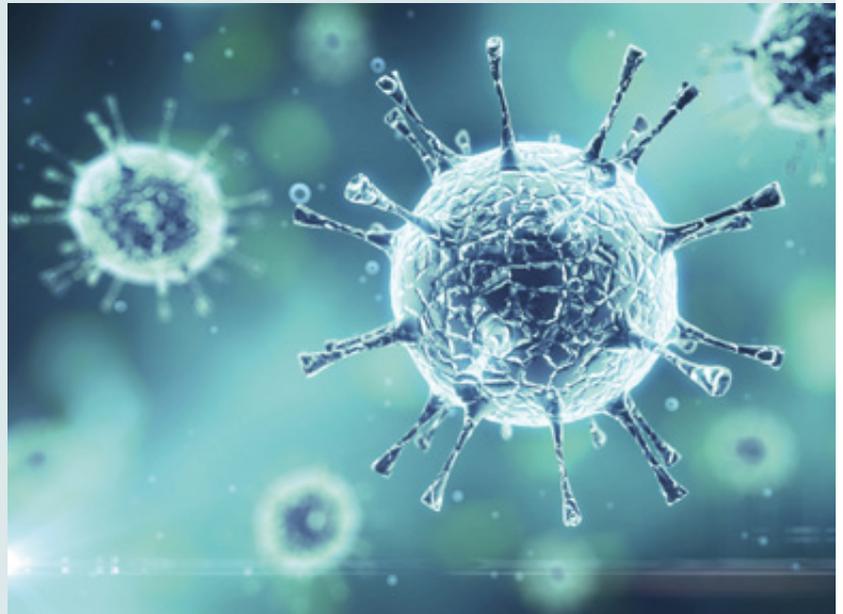
zu- oder abnimmt und in welcher Zeit das geschieht. Aus solchen Gleichungen lassen sich komplexe Anleitungen – Algorithmen – für die „Hardware“, den Computer, entwickeln. Computer sind aufgrund ihrer großen Rechenleistung hervorragende Werkzeuge, um numerische Probleme jedweder Art zu lösen. Nur mit Algorithmen aber, den eindeutig in der Sprache der Mathematik formulierten „Handlungsanweisungen“, sind sie in der Lage, diese Aufgaben sinnvoll auszuführen.

Computer kreativ nutzen

Mit Hilfe von Computern können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Szenarien, „Modelle“, durchspielen, die ihnen helfen, grundlegende Fragen zur Organisation des Lebens zu beantworten, wie etwa: Vermittelt ein Signalmolekül seine Botschaft, indem es an einen Rezeptor auf der Membran der Zelle andockt? Löst es dadurch eine Signalkette im Innern der Zelle aus? Welche Moleküle sind Teile dieser Kette? Was geschieht, wenn die Signalkette im Zellinnern von weiteren Faktoren beeinflusst wird? Bildet der Signalweg mit anderen Signalwegen ein Netzwerk? Steht dieses Netzwerk mit weiteren Netzwerken innerhalb und außerhalb der Zelle in Verbindung? Der sich gegenseitig ergänzende Prozess aus Computersimulation und nachfolgendem Laborexperiment lässt Schritt für Schritt ein Gesamtbild der zellulären Interaktionen entstehen, das der Komplexität des Lebens immer besser gerecht werden kann.

Mathematik und Medizin

In der Medizin spielt die Mathematik in vielen unterschiedlichen Bereichen eine große Rolle. Ein wichtiges Beispiel für den Nutzen, den die Mathematik der Medizin erbringen kann, ist die Entwicklung neuer, effizienter und nebenwirkungsarmer Medikamente. Dazu modellieren Systembiologen einzelne Zellfunktionen mit dem Ziel, Moleküle zu finden, die im Krankheitsprozess eine entscheidende Rolle spielen und an denen Wirkstoffe gezielt ansetzen können. Die Wirkweise des potenziellen Medikaments kann basierend auf den bekannten molekularen Interaktionen und Dynamiken mit dem Computer erkannt und vorhergesagt werden. Dadurch kann sich der ansonsten sehr lange Weg zum neuen Medikament erheblich verkürzen.



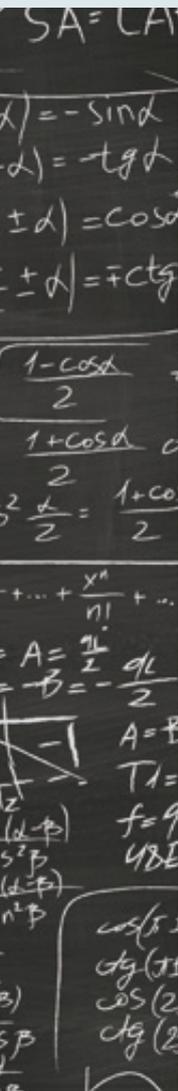
Mathematische Modelle können auch helfen zu verstehen, wie Viren bei einer Infektion in die menschlichen Zellen eindringen.

Mit Mathematik gegen Viren

Ein Beispiel: Ob HIV, Hepatitis oder Influenza – Viren sind weltweit eine Gefahr für den Menschen und neue Impfungen sowie Therapien dringend erforderlich. Zugleich sind Viren ideale Beispiele, um aufzuzeigen, wie notwendig systembiologische Forschungsansätze sind.

Die Systembiologen haben mathematische Modelle entwickelt, die beschreiben, wie Viren bei einer Infektion in die menschlichen Zellen eindringen, wie sie sich im Innern der Zelle verhalten und auf welchen Wegen sie die Zelle wieder verlassen, um neue Zellen zu infizieren. Im Computer lässt sich dieser virale Zyklus nachspielen; ebenso lässt sich modellieren, mit welchen Maßnahmen es einer Zelle gelingt, die Viren abzuwehren.

Im engen Zusammenspiel von Computermodell und Laborexperimenten fügt sich das Wissen zu einem komplexen Bild zusammen, das die Interaktion der Zelle mit den Viren zeigt – und nachvollziehen lässt, welcher der Akteure wann, wo und warum gewinnt. Dieses Bild lässt auch erkennen, wo Wirkstoffe ansetzen müssten, um den Wettlauf zugunsten der Zelle zu entscheiden.





Proben, Proben, Proben ... Um Genom, Transkriptom, Proteom und Metabolom menschlicher Zellen zu untersuchen, sind großangelegte Versuchsreihen notwendig.

einer bestimmten Zeit an einem bestimmten Ort und in einer bestimmten Menge verfügbar sein. Ein System wie der menschliche Körper ist mithin abhängig von so grundlegenden Faktoren wie der Syntheserate von Proteinen, von der korrekten Faltung der Proteine oder der Abbaurate der Enzyme: Selbst der scheinbar einfachste biochemische Vorgang im Innern einer Zelle ist also äußerst komplex – und noch dazu abhängig von vielfältigen Faktoren, die von innen im Gesamtsystem des Organismus oder von außen auf das zelluläre Geschehen einwirken.

Um diese Komplexität zu beherrschen und die Teile zu einem großen Ganzen zusammenzuführen, bezieht die Systembiologie konsequent die Hilfe moderner Computer ein: Mit ihnen lassen sich selbst unübersichtlichste Datenmengen

bändigen und komplexe Systeme „modellieren“, also gleichsam auf dem Computerbildschirm nachspielen, wie die Komponenten arbeiten. So lassen sich beispielsweise Vorhersagen darüber treffen, wie Proteine wechselwirken oder wie sich kleinste molekulare Veränderungen, etwa die Mutation eines Gens oder die Veränderung eines Proteins, auf das biologische Gesamtsystem auswirken. Was die Modellierung mit dem Computer erkennen lässt, überprüfen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler anschließend mit weiteren Experimenten im biologischen System selbst (siehe Kasten „Wie Computer helfen, das Leben zu verstehen“). Die System-

biologen pflegen dabei einen „iterativen“, einen sich stetig rückversichernden Arbeitsstil: Die in klassischen Experimenten, ob im Reagenzglas (in vitro) oder im lebenden Organismus (in vivo), gewonnenen Daten



Wie Computer helfen, das Leben zu verstehen

Gregor Mendel beschrieb noch die Formen und Farben seiner Erbsen – heute geht es der Forschung um Gene und Proteine, um das Zusammenspiel der Moleküle in Netzwerken und ihre Wechselwirkung mit der Umwelt. Mit dem bloßen Auge lassen sich Moleküle aber nicht betrachten. Die Forschenden müssen ihr Verhalten aus experimentellen Daten und mithilfe mathematischer Analysen ableiten. Dabei helfen ihnen Computer.

Computer können natürliche Prozesse simulieren, wenn man sie mit den dafür erforderlichen Handlungsvorschriften (Algorithmen) füttert. So lassen sich viele Reaktionsweisen nachvollziehen und Gesetzmäßigkeiten des Lebens erkennen.

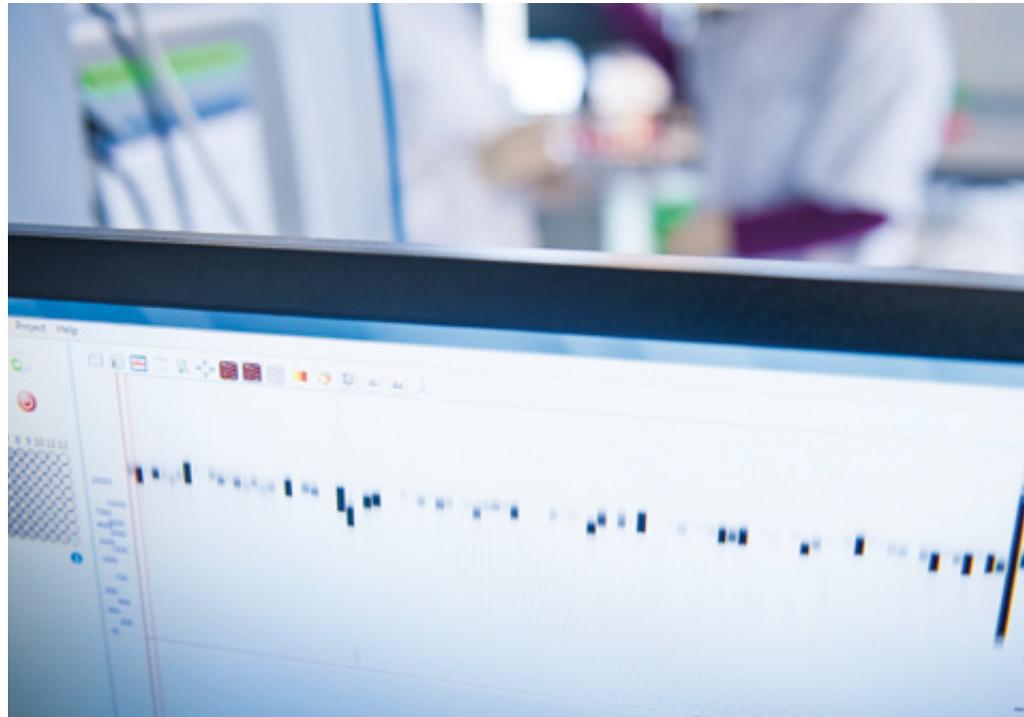
Die modernen Methoden der biomedizinischen Grundlagenforschung liefern heute in schneller Folge sehr große Datenmengen. Ohne Computer wäre die Speicherung, Aufbereitung und Analyse der Daten im großen Maßstab („Big Data“) undenkbar.

und Gesetzmäßigkeiten werden in mathematische Modelle übersetzt. Diese Modelle bilden die Grundlage, um biologische Vorgänge im Computer (in silico) zu simulieren. Mit Computerhilfe lassen sich beispielsweise einzelne Versuchsparameter verändern und Ergebnisse vorhersagen. Die Vorhersagen fließen erneut in experimentelle Prüfungen und mathematische Modelle ein, und ein neuer Verbesserungszyklus beginnt. Schrittweise tastet sich die Systembiologie so an ein ganzheitliches Verständnis biologischer Prozesse heran – so, wie sie sich im Organismus tatsächlich abspielen.

Das ehemals häufig lineare Denken der Sequenzierer hat damit einem neuen Netzwerk-Denken Platz gemacht. Dessen Ziel ist es, sich im Dschungel der angesammelten Erkenntnisse zu orientieren und Zusammenhänge zu finden, weil einzelne Gene, Genabschriften, Proteine oder Stoffwechselprodukte immer nur die winzigen Teile eines unglaublich komplexen Ganzen sind, verwoben in einem mit sich selbst wechselwirkenden Netzwerk und unauflösbar verzahnt mit den Einflüssen der Umwelt.

Systemmedizin – neue Chancen in Forschung, Diagnose und Therapie

Die Systemmedizin will den systembiologischen Ansatz zum Wohle der Menschen weiterführen und in Kombination mit weiteren Methoden, beispielsweise modernen bildgebenden Verfahren wie der Magnet-Resonanztomographie, für eine detaillierte Diagnose, gezielte Therapie und zuverlässige Prävention von Krankheiten nutzen. Das Spektrum möglicher Anwendungen ist groß: Häufige Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Leiden und Krebs sollen besser verstanden, früher diagnostiziert und gezielter behandelt werden, Medikamente sollen rascher entwickelt und individueller eingesetzt oder schwere Stoffwechselleiden an frühesten Anzeichen erkannt werden.



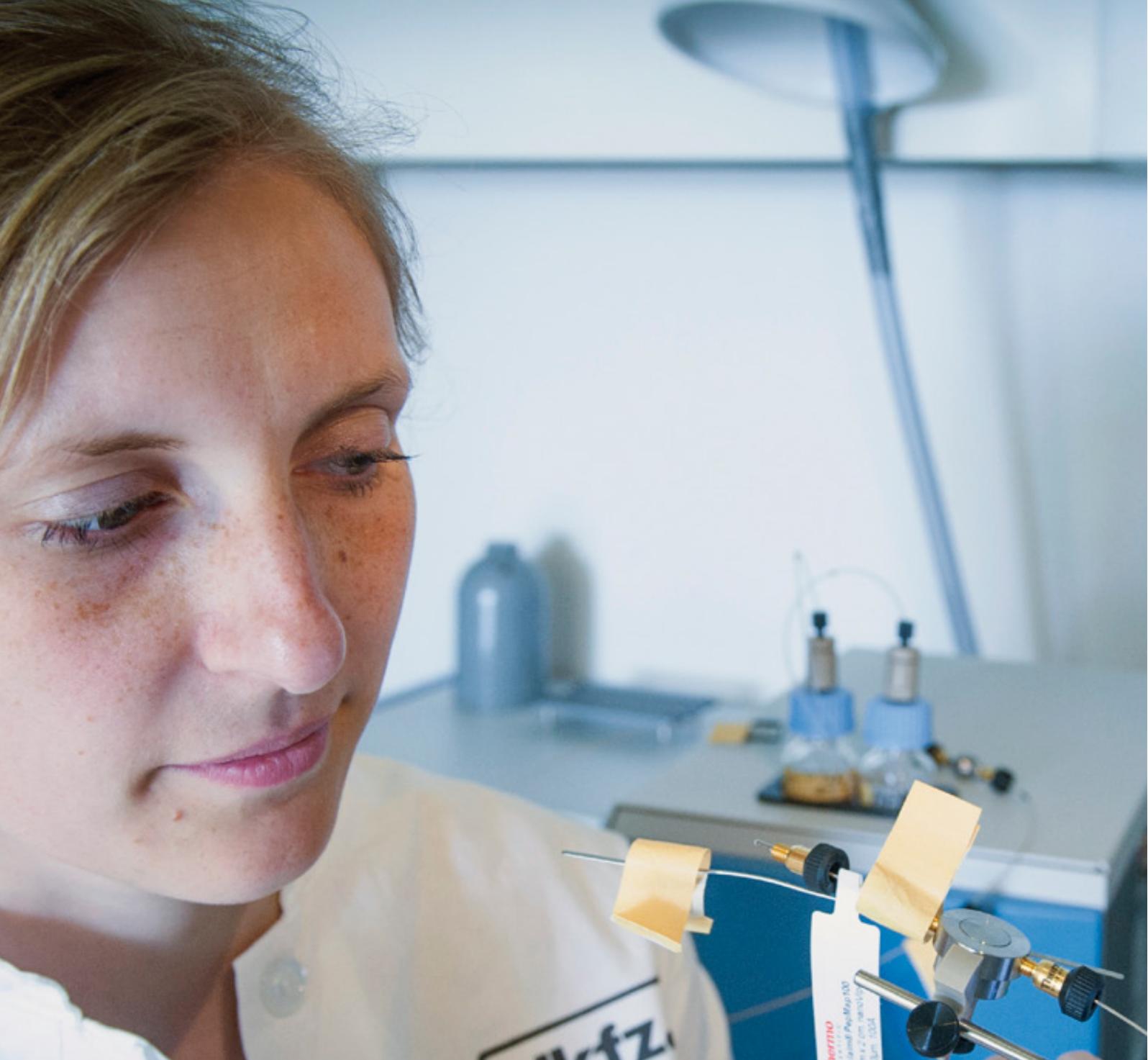
Die Systemmedizin versucht, die menschliche Zelle in ihrer ganzen molekularen Komplexität zu verstehen. Hierzu genügt es nicht, die Basenabfolge der DNA zu kennen. Vielmehr möchten die Forscherinnen und Forscher begreifen, wie Zellen die genetischen Informationen ver- und bearbeiten.

Stets geht es darum, Zusammenhänge zwischen sehr vielen verschiedenen Vorgängen im menschlichen Körper, deren Wechselspiel untereinander und mit Einflüssen der Umwelt zu verstehen. Der Blick aufs Ganze geht einher mit der Hoffnung, im Verständnis von Krankheitsursachen und Krankheitsentwicklung voranzukommen, um daraus neue medizinische Anwendungen abzuleiten. Die in dieser Broschüre vorgestellten Projekte wollen den Leserinnen und Lesern an einigen ausgewählten Beispielen einen Einblick geben, auf welcher Basis die Systemmedizin steht und welche Chancen sie für die Menschen bietet.



Eine vollständige Liste der geförderten Projekte zur Systemmedizin finden Sie im Internet unter www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/5111.php.





Beispiele aus der Forschung



Moderne Herzmedizin: Vom unerwartet großen Einfluss der Gene

Rauchen, fettreiche Ernährung und mangelnde Bewegung erhöhen das Risiko, eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erleiden: Verglichen mit der Bedeutung der Lebensstilfaktoren erschien der Einfluss der Gene bislang gering. Doch das Bild hat sich gewandelt. Neue Daten aus Klinik und Forschung offenbaren, dass die Erbanlagen wesentlich mitbestimmen, ob einem Menschen eine Herz-Kreislauf-Erkrankung widerfährt. Längst sind nicht alle zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen bekannt. Die Systemmedizin will diese Lücke schließen.

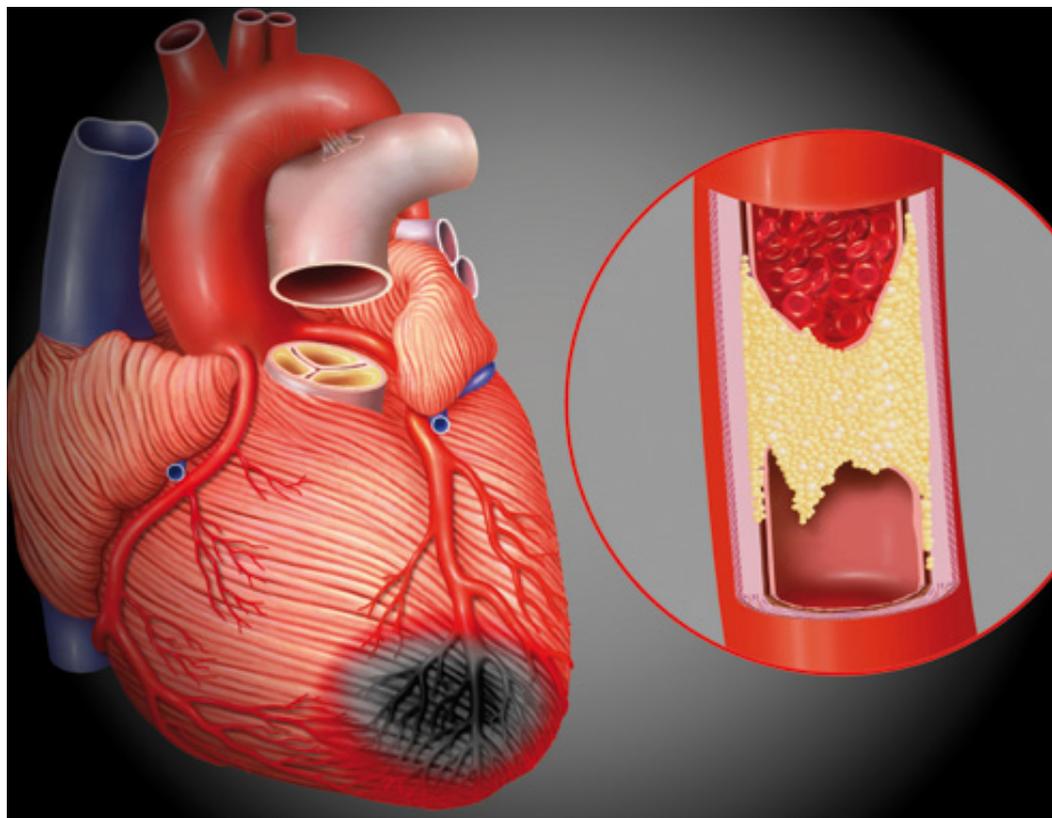
Kraftvoll, beweglich, ausdauernd – das ist das Herz. Es schläft nie, nie macht es eine Pause, drei Milliarden Mal schlägt der 300 Gramm leichte Muskel während eines Lebens und pumpt dabei vier Supertanker-Füllungen Blut durch das 100 000 Kilometer lange Adergeflecht unseres Körpers bis hin zur letzten Zelle. Doch selbst das stärkste Herz wird schwach, wenn die Gefäße verschließen, die ihm Nährstoffe und Sauerstoff zutragen. Dann kommt es zum Herzinfarkt. Verstopft ein hirnersorgendes Gefäß, resultiert daraus ein Hirninfarkt oder „Schlaganfall“. Beide belegen überall auf der Welt erste Ränge in der Statistik der Todesursachen.

Herz- und Hirninfarkt haben fast immer eine gemeinsame Ursache: „verkalkte“ Arterien. Die Ärzte sprechen von Arterio- oder Atherosklerose. Doch wie kommt es dazu? „Früher wurden dafür in erster Linie Lebensstilfaktoren wie Rauchen, fettreiche Ernährung und Bewegungsmangel verantwortlich

gemacht“, sagt Professor Heribert Schunkert, Direktor des Deutschen Herzzentrums in München. Heute sei bekannt, dass auch die Gene einen erheblichen Einfluss ausüben. „Wir alle tragen Erbanlagen in uns, die eine Arteriosklerose und ihre Folgekrankheiten begünstigen“, betont der Kardiologe. Diese Erkenntnis eröffnet neue Wege der Diagnose und Therapie.

Ein Gefäßleiden und seine Folgen

Der Gefäßverschluss beginnt damit, dass sich in der Innenwand der Adern überschüssige Fettpartikel einlagern. Die Zellen des Immunsystems reagieren auf die Eindringlinge und versuchen, sie mit einer Entzündungsreaktion abzuwehren. Mit der Zeit sammeln sich Immunzellen, Gewebetrümmer und Fett an, und die Innenschicht des Gefäßes verdickt. Es entsteht eine Gefäßwandveränderung, ein Plaque, der im Laufe der Zeit



Bei einem Herzinfarkt sterben Teile des Herzmuskels nach einer plötzlichen Minderversorgung mit Sauerstoff ab. Ursache dieses lebensbedrohlichen Ereignisses sind ein oder mehrere verschlossene oder hochgradig verengte Herzkranzgefäße, zumeist als Folge einer Arteriosklerose, umgangssprachlich Arterienverkalkung.

verkalken kann. Der Körper sichert die entzündliche Stelle mit einem Netz aus Bindegewebsfasern. Solange die Schutzkappe stabil bleibt, kann das Blut ungehindert strömen. Reißt die Faserkappe aber auf, sickert Blut ein. Schlagartig reagieren die Blutplättchen und Gerinnungsproteine: Sie lassen das Blut stocken – ein Gerinnsel, ein Thrombus, bildet sich. Ist das Hindernis zu groß oder löst es sich nicht rechtzeitig auf, kommt der Blutstrom zum Erliegen.

Ansatzpunkte für neue Medikamente

Die moderne biowissenschaftliche Forschung will das folgenreiche Geschehen noch genauer analysieren – bis hin zu den Genen und den komplexen molekularen

„Wir glauben nur, wir hätten bereits alles verstanden, in Wahrheit aber kratzen wir noch immer bloß an der Oberfläche.“

Professor Heribert Schunkert,
Direktor des Deutschen Herzzentrums in München

Kommunikationsketten im Innern der Zellen. Auch wie epigenetische Faktoren, also Umwelteinflüsse wie die Ernährung, auf die Erbanlagen einwirken, wollen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit ihren neuen Methoden nachvollziehen. „Wir glauben nur, wir hätten bereits alles verstanden“, sagt Heribert Schunkert, „in Wahrheit aber kratzen wir noch immer bloß an der Oberfläche.“ Denn das Aufreißen eines Plaques bis hin zum Verschluss des Gefäßes, erklärt der Forscher und Arzt, sei nur die sichtbare Endstrecke eines Prozesses, der viel tiefere molekulare Ursachen habe. Das Ziel sei, die molekularen Mechanismen, die zur Arteriosklerose führen, umfassend aufzuklären. Denn nur die Kenntnis aller ursächlichen Details lässt auf eine frühe Diagnose und gezielte Therapie hoffen: Womöglich lassen sich Biomarker finden, die den verhängnisvoll endenden Prozess früh und zuverlässig an-

zeigen; oder es lassen sich konkrete molekulare Ansatzpunkte für neue, besonders wirksame Medikamente identifizieren.

Genetische Variationen

Um die molekularen Netzwerke nachzeichnen zu können, die über die Arteriosklerose letztlich in einen Herz- oder Hirninfarkt münden, müssen die Forscher die genetischen Varianten studieren, die diesen Prozess in Gang bringen. Sie tragen die Informationen für Proteine, den maßgeblichen, an nahezu allen Lebensvorgängen beteiligten Molekülen. Sind die Gene verändert, entstehen auch quantitativ und qualitativ veränderte Proteine – und mit ihnen verändern sich lebenswichtige Signalketten in den Zellen. Das kann in vielfältiger Weise Krankheiten entstehen lassen. Die konkrete Herausforderung für Herz-Kreislauf-Forscher lautet: Wie lassen sich unter den rund 22 000 Genen des Menschen die für Herzinfarkt und Schlaganfall möglicherweise verantwortlichen Genvarianten finden?

Eine Methode, die Forschende nutzen, um diese Frage zu beantworten, sieht so aus: Das komplette Erbgut, das „Genom“ von Menschen, die an einem Herz-Kreislauf-Leiden erkrankt sind, wird mit dem Erbgut gesunder Menschen verglichen. Lassen sich bei den kranken Menschen bestimmte Abweichungen nachweisen, ist davon auszugehen, dass die genetischen Varianten etwas mit dem Entstehen der Krankheit zu tun haben – sie sind „krankheitsassoziiert“.

Kleine Abweichung – große Folgen

In der Fachsprache werden solche Untersuchungen, an denen zumeist Zehntausende gesunder und kranker Menschen teilnehmen, „genomweite Assoziationsstudien“ genannt. Die Abweichungen, nach denen die Forscher suchen, sind sogenannte SNPs, meist harm-





Auf Spurensuche – Professor Heribert Schunkert und sein Team erforschen die genetischen Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

lose Einzelbasenaustausche, von denen jeder Mensch Millionen in seinem Erbgut trägt. „Die SNPs werden miteinander verglichen“, erklärt Schunkert. „Weicht die Häufigkeit dieser SNPs zwischen Patienten und Kontrollen voneinander ab, ist ein Ort auf einem der Chromosomen gefunden, der Gene beherbergt, die Arteriosklerose begünstigen.“ Immense Datenmengen fallen dabei an, die es zu speichern, mit anderen Datensätzen zu vergleichen und auszuwerten gilt. Dabei hilft heute die Bioinformatik, die mit ihren Computern große Rechenkapazitäten bereitstellen und für jede Fragestellung eigene informatische Programme entwickeln kann.

Ein molekulares Rätsel und seine Lösung

Genomweite Assoziationsstudien haben Heribert Schunkert und seine Kollegin, die Biologin Jeanette

Erdmann von der Universität Lübeck, schon vor acht Jahren eingesetzt, um mehr über die genetischen Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erfahren. Mithilfe des Erbgut-Vergleichs konnten sie bislang rund 50 Genorte (sogenannte Loci) bestimmen, die mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko einhergehen. „Je mehr dieser Genvarianten ein Mensch in seinem Erbgut trägt, desto größer ist sein Erkrankungsrisiko“, erklärt Heribert Schunkert. Einzeln betrachtet hätten die Varianten nur einen geringen Anteil am erhöhten Krankheitsrisiko – in der Summe aber sei der Einfluss der Gene groß.

Ein nächster Schritt der Forscher war, die Funktion der verdächtigen Gene zu klären. Das Ergebnis war eine Überraschung: Lediglich ein Drittel konnte mit traditionellen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Cholesterin, Rauchen und Diabetes in Beziehung gesetzt werden – auffällig viele Loci aber haben etwas mit Entzündungsprozessen zu tun. „Es muss Krankheitsmechanismen geben, die wir bislang nicht kennen“, schlussfolgert Schunkert. Dieses molekulare Rätsel zu lösen, birgt die große Chance für neue Diagnose- und Therapiemöglichkeiten.

Unerwartete Hilfe von „Herzinfarktfamilien“

Kürzlich ist es den Wissenschaftlern gelungen, einen der bislang unbekanntenen molekularen Mechanismen aufzuklären. Dabei geholfen haben ihnen Familien, deren Mitglieder besonders häufig von Herzinfarkten betroffen sind. Solche Familienstudien erlauben im Unterschied zu vergleichenden Assoziationsstudien einen unmittelbaren Zugang zum mutierten Gen: Eine verdächtige Chromosomenregion kann nicht nur eingekreist und „Kandidatengene“ benannt werden, sondern die ursächlichen Genveränderungen, die Mutationen, können tatsächlich dingfest gemacht werden.

Mithilfe komplexer bioinformatischer Analysen gelang es den Forschenden, aus Zehntausenden verdächtiger Genvarianten zwei mutierte Gene herauszufiltern: CCT7 und GUCY1A3. „Dass nicht nur ein Gen, sondern gleich zwei Gene mutiert sind, war eine weitere Überraschung“, sagt Heribert Schunkert. Zumal sich herausstellte, dass beide mutierte Gene ein und dasselbe Protein betreffen – die „Guanylylcyclase“, eine alte Bekannte der Biochemiker.



DNA – Das Molekül des Lebens

Eine 1 mit 14 Nullen – das ist der Mensch, rein numerisch betrachtet. Etwa 100 Billionen Zellen bilden den menschlichen Körper.

Im Kern jeder dieser Zellen (mit Ausnahme der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen) findet sich zusammengeknäuelte ein etwa zwei Meter langer, nur zwei Millionstel millimeter dünner Faden: die DNA (engl.: deoxyribonucleic acid), das Molekül des Lebens. Die Gene, die darüber entscheiden, ob wir blonde oder braune Haare haben, ob wir groß oder klein sind oder welche Hautfarbe wir haben, sind Abschnitte des Erbmoleküls DNA.

Entdeckt wurde die DNA im Jahr 1869. Wie sie aufgebaut ist und wie sie funktioniert, wurde erst 1953 erkannt. Seither erforschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in aller Welt das faszinierende Molekül. Und entdecken immer neue Geheimnisse.

Guanylylcyclasen sind Proteine, die als Enzyme arbeiten. Sie gehören damit zu der außerordentlich einflussreichen Molekülgruppe, die im Körper unzählige biochemische Reaktionen zu verantworten hat. Die Aufgabe der löslichen Guanylylcyclase ist es, ener-



Auch die Ernährung beeinflusst unsere Erbanlagen und damit unser Risiko eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu entwickeln.

giereiche chemische Verbindungen zu knacken und die dabei frei werdende Energie in zelluläre Signalketten zu investieren. Auf diese Weise initiiert das Enzym lebensnotwendige zelluläre Prozesse. Zur ihrer verantwortungsvollen Tätigkeit gleichsam aufgefordert werden die Guanylylcyclasen von Stickstoffmonoxid. Dieses Molekül ist im Körper als allgegenwärtiger Bote tätig. Das Ergebnis all dessen ist die Bildung eines Moleküls namens cGMP.

Und jetzt schließt sich ein Kreis: cGMP ist in der Zelle dafür zuständig, Signale weiterzuleiten, die Muskelzellen in Blutgefäßwänden entspannen lassen. Die Blutgefäße werden infolgedessen auf „weit“ gestellt, das Blut kann mit geringerem Widerstand durch die Gefäße fließen, der Blutdruck sinkt. Die Senkung des Blutdrucks ist jedoch nicht das einzige Talent von cGMP. Das Molekül kann auch Blutplättchen bremsen und so verhindern, dass überaktive Blutplättchen zu Gerinnseln verklumpen und Gefäße verschließen. All diese lebenswichtigen molekularen Vorgänge sind beein-



DNA sequenzieren: das Molekül des Lebens lesen

Das Erbmolekül DNA sieht aus wie eine kornenzieherartig verdrehte Strickleiter, genannt: Doppelhelix. Die Holme der Leiter bilden Phosphate und Zucker, die Sprossen – die wichtigen Teile – bestehen aus je zwei Basen, die sich in stets gleicher Weise paaren: Die Base Adenin verbindet sich immer mit Thymin und Cytosin immer mit Guanin. Die Basen sind „komplementär“. Das menschliche Erbgut, das „Genom“, besteht aus insgesamt rund drei Milliarden solcher Basenpaare, die in einer bestimmten Reihenfolge angeordnet sind. Diese Abfolge der Basen – die Sequenz – lässt sich mit verschiedenen biochemischen Methoden bestimmen.

Der Biologe Frederick Sanger entwickelte in den 1970er Jahren ein dreistufiges Verfahren zum Lesen der DNA: Zunächst wird die DNA erhitzt, damit sich die Stränge der Doppelhelix voneinander lösen. Dann werden die Stränge in kürzere Abschnitte unterteilt; anhand dieser Vorlage werden mit zugeführten Basen neue komplementäre Stränge erstellt. Die Basen wurden dazu zuvor radioaktiv markiert, um zu erkennen, wo sich welche Base befindet. Sanger musste die Basen noch nacheinander von Hand lesen – ein sehr zeitaufwändiges Unterfangen.

trächtig, wenn die beiden Gene GUCY1A3 und CCT7 mutiert sind – und sie arbeiten dabei eng zusammen.

Wie die Gene miteinander kooperieren, haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zwischenzeitlich auch herausgefunden: Das Gen GUCY1A3 und sein Partner bilden die alpha- und beta-Untereinheit der Guanylylcyclase; das Gen CCT7 trägt die Anleitung für den Zusammenbau eines Proteins, das als „Anstandsdame“ fungiert und für den formvollendeten Auftritt der Guanylylcyclase sorgt. Denn das lebenswichtige Enzym kann nur dann seine Aufgabe erfüllen, wenn es perfekt zusammengebaut ist. Ist es mutiert, haben die Forscher bei Untersuchungen mit Mäusen erkannt, ist die Guanylylcyclase arbeitsunfähig: Blutgerinnsel bilden sich dann besonders schnell und besonders häufig, und die nahezu unweigerliche Folge ist, dass Blutgefäße sich verschließen. Dass beide Mutationen gemeinsam auftreten, ist ein sehr seltenes Ereignis – bei den Mitgliedern der „Herzinfarktfamilien“ indes ist genau das der Fall. Anders sieht dies bei einer häufigen Variante

Die Automatisierung des Verfahrens gelang Mitte der 1980er-Jahre. Fluoreszierende Versionen der Basen machten die radioaktiven Marker überflüssig. Werden die Farbstoffe mit einem Laser angeregt, leuchten sie jeweils in einer anderen Farbe auf. Von Computern gesteuerte Maschinen machten es möglich, auch umfangreiche Vorhaben zu realisieren, beispielsweise das Humangenomprojekt (siehe S. 9).

Die erste Rohfassung der Sequenz des menschlichen Erbguts lag um die Jahrtausendwende vor. Damals dauerte es etwa drei Tage, um die Reihenfolge von rund tausend Basen zu bestimmen. Heute erzeugen moderne DNA-Lesemaschinen – Next-Generation-Sequencing-Geräte – innerhalb von nur einem Tag so viele Daten wie zuvor Hunderte Maschinen vom „Sanger-Typ“. Die Abfolge der Basen des Erbguts zu kennen heißt aber noch lange nicht zu verstehen, was sie bedeutet. Dabei hilft die Bioinformatik. Sie übersetzt die genetischen Datensammlungen in auswertbare Informationen.



Die Herausforderung der Herz-Kreislauf-Forscher: Wie lassen sich unter den rund 22 000 Genen des Menschen diejenigen finden, die möglicherweise für Herzinfarkt und Schlaganfall verantwortlich sind?

im GUCY1A3-Gen aus, die das Herzinfarktrisiko um 15 Prozent erhöht, weiß Jeanette Erdmann, die den molekularen Wirkmechanismus aufgeklärt hat. Solche Veränderungen kommen bei immerhin 80 Prozent der Bevölkerung vor.

Das Zusammenspiel der Gene

Das Ziel der Forscher ist nun, weitere molekulare Mechanismen aufzuklären, um Herz-Kreislauf-Erkrankungen früher und besser erkennen und behandeln zu können. Dazu ist es notwendig, das „Gemeinschaftswerk“ der Gene und der von ihnen verantworteten Moleküle im Zusammenspiel mit den Lebensstilfaktoren zu verstehen. „Es genügt nicht, einzelne Gene wie Murmeln zu zählen“, sagt Schunkert. „In Wirklichkeit ist alles miteinander funktionell vernetzt.“ Diese Netzwerke zu verstehen, sei eine weitere große Herausforderung. „In der Zelle gibt es sicher mehr molekulare Interaktionsmöglichkeiten als Menschen auf der Erde“, meint Schunkert. „Dennoch bin ich überzeugt, dass wir mithilfe des neuen systemmedizinischen Ansatzes wichtige Konstellationen erkennen und zum Wohl unserer Patientinnen und Patienten umsetzen können.“

Frühwarnsystem für Alkoholsucht

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BMBF-Projekts „SysMedAlcoholism“ untersuchen die molekularen Grundlagen der Alkoholsucht. Eines der Ziele ist es, genetische Risikoprofile zu erstellen. Sie sollen voraussagen, ob Jugendliche – die am häufigsten von riskantem Konsum betroffene Gruppe – im späteren Leben eine Alkoholsucht entwickeln werden.

Der Sekt perlt im Glas und verspricht Lebenslust, das Bier in der stets griffbereiten Flasche erzählt von Freiheit, und einzig der Kräuterschnaps verhilft zur coolen Party. So suggeriert es die Werbung und investiert für ihre Botschaften in Deutschland weit über 500 Millionen Euro pro Jahr. Auf der anderen Seite stehen nüchterne Zahlen: 9,5 Millionen Menschen in Deutschland konsumieren Alkohol in gesundheitlich bedenklichem Ausmaß, hat das Robert-Koch-Institut in Berlin ermittelt, etwa 1,3 Millionen Menschen gelten als alkoholabhängig, alljährlich sterben hierzulande 74 000 Menschen an den Folgen ihres Alkoholmissbrauchs. „Alkoholabhängigkeit“, unterstreicht Professor Rainer Spanagel vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim, „ist eine der am weitesten verbreiteten neuropsychiatrischen Erkrankungen in unserer Gesellschaft.“

Als Leiter des interdisziplinären BMBF-Projektes „Systemmedizin der Alkoholsucht“ will Spanagel Methoden entwickeln, mit denen eine Alkoholabhängigkeit frühzeitig erkannt, behandelt oder sogar verhindert werden kann. Darüber hinaus sollen in klinischen Studien neue Wirkstoffe getestet werden, die das Verlangen nach Alkohol mindern und Rückfälle in die Alkoholsucht vermeiden helfen. Ein drittes Vorhaben der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ist es, individuelle Risikoprofile bei Jugendlichen – der vom riskanten Alkoholkonsum und Rauschtrinken am häufigsten betroffenen Gruppe – zu definieren. Die Profile sollen voraussagen lassen, ob eine Alkoholsucht im späteren Leben wahrscheinlich ist.

Die molekularen Grundlagen von Sucht und Entzug

Warum der eine Mensch alkoholabhängig wird, der andere aber nicht, ist eine nach wie vor offene Frage. Ohne Zweifel spielen das soziale Umfeld eine entschei-

dende Rolle, erläutert Spanagel, die Gene aber üben ebenfalls einen erheblichen Einfluss aus. Darauf weisen beispielsweise Studien mit adoptierten Kindern hin. Sie zeigen, dass Kinder, deren leibliche Eltern Alkoholiker waren, die aber in Pflegefamilien ohne Alkoholmissbrauch aufwuchsen, ein drei bis vier Mal höheres Risiko als andere adoptierte Kinder haben, alkoholsüchtig zu werden. Ein einzelnes hauptverantwortliches „Trinkergen“ gibt es nicht – wohl aber verschiedene Gene, die untereinander und mit der Umwelt in komplexer Weise wechselwirken.

Rainer Spanagel und seine Kollegen gehen den genetischen Grundlagen und den neurobiologischen Mechanismen der Alkoholsucht nach, indem sie Ratten und Mäuse untersuchen, die experimentell leicht alkoholabhängig gemacht werden können. Auch die molekularen Veränderungen beim Entzug und die Faktoren, die einen Rückfall begünstigen, lassen sich an den Tiermodellen nachvollziehen. Für ihre Arbeiten nutzen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler den systemmedizinischen Ansatz, kombinieren die Ergebnisse aus den Untersuchungen mit Tieren mit den genetischen, molekularbiologischen und neurobiologischen Informationen von Patientinnen und Patienten und werten die Daten mithilfe der Biostatistik und der mathematischen Modellierung aus. Auf diese Weise haben sie



Welches Risiko haben Jugendliche, im späteren Leben alkoholabhängig zu werden? Dieser Frage geht das Forschungsteam um Professor Spanagel nach.



Aktuelle Zahlen belegen: 9,5 Millionen Menschen in Deutschland konsumieren Alkohol in gesundheitlich bedenklichem Ausmaß. Doch warum wird der eine Mensch alkoholabhängig und der andere nicht? Nicht nur das soziale Umfeld spielt dabei eine Rolle, auch die Gene üben einen erheblichen Einfluss aus.

zahlreiche Hinweise gefunden, wie veränderte Gene gemeinsam mit Umwelteinflüssen in die Abhängigkeit führen können.

Der Einfluss der Gene

Ein Beispiel ist ein Defekt in einem Gen namens „CRHR1“. Das Gen ist verantwortlich für einen Rezeptor, eine Empfangsstation für ein Hormon (CRH = Corticotropin freisetzendes Hormon). Es wird vom Gehirn ausgeschüttet und initiiert im Innern von Zellen eine Signalkette, die letztlich dazu führt, dass Stresshormone (Glukokortikoide) freigesetzt werden. Es zeigte sich, dass Mäuse mit dem defekten Gen unter normalen Bedingungen allenfalls Gelegenheitstrinker waren und eher Wasser als Alkohol zu sich nahmen. Gerieten die Tiere aber in Stress, tranken die Mäuse mit dem Gendefekt um das Dreifache mehr als die Kontrolltiere. Eine erhöhte Aktivität des Hormons CRH, vermuten die Wissenschaftler, könnte auch beim Menschen an einem durch Stress bedingten Rückfall beteiligt sein.

An der Regulation der Stresshormone wirkt auch ein Gen namens „PER2“ (Period Circadian Clock 2) mit. Das Gen zählt zu den Erbanlagen, die den Tag-Nacht-

Rhythmus steuern. Bei Mäusen mit verändertem PER2-Gen ist dieser Rhythmus gestört. Diese Tiere tranken viel mehr Alkohol als gesunde Kontrolltiere. Auch dieser Gendefekt ist womöglich direkt mit genetischen Veränderungen im Menschen vergleichbar. „Wir wissen, dass Jugendliche mit bestimmten Mutationen im PER2-Gen mehr trinken als ihre Altersgenossen“, sagt Rainer Spanagel. Auch von Schichtarbeitern, von Flugpersonal und anderen Menschen, bei denen der Rhythmus von Tag und Nacht durcheinander geraten ist, ist bekannt, dass sie häufiger Alkoholprobleme haben.

Neue Wege zur Prävention und Therapie

Im Gehirn von Mäusen mit verändertem PER2-Gen fanden die Forscher große Mengen an Glutamat. Dabei handelt es sich um einen Botenstoff, den Nervenzellen zur Kommunikation nutzen und der eine gesteigerte Erregbarkeit auslöst. Es stellte sich heraus, dass die Versuchstiere im aufgeregten Zustand verstärkt Alkohol tranken und dass sich sowohl die erhöhte Konzentration von Glutamat als auch der vermehrte Alkoholkonsum mit dem Arzneistoff Acamprosat normalisieren ließen. Acamprosat wird alkoholabhängigen Patienten oft als sogenanntes Anti-Craving-Medikament verschrieben: Es soll bei Entwöhnung die Abstinenz aufrechterhalten und helfen, Rückfälle zu verhindern. Den Wissenschaftlern um Spanagel ist es mittlerweile gelungen, Details über den molekularen Wirkmechanismus des Medikaments herauszufinden. Die neuen Erkenntnisse versprechen, die Effizienz des Medikaments zu bessern, sodass mehr Patientinnen oder Patienten vor einem Rückfall bewahrt werden können. Mit ihren grundlegenden Arbeiten hoffen die Forschenden nicht nur neue Wege zur Prävention und besseren medikamentösen Therapie des Alkoholismus, sondern auch anderer Suchterkrankungen zu finden.

Wann ist der richtige Zeitpunkt für eine Herzklappen-OP?

Es gibt viele Ursachen, die eine Herzschwäche entstehen lassen. Und es gibt viele Faktoren, die darüber entscheiden, wie die Erkrankung verläuft. Im BMBF-Projekt „SMART“ fassen Berliner Wissenschaftler und Ärzte alle Daten und Informationen zur Herzschwäche in einem Computermodell zusammen. Ihr Ziel ist ein neuartiges Herz-Kreislauf-Modell, das vorhersagen lässt, welche Behandlung für eine Patientin oder einen Patienten am besten geeignet und welcher Therapie langfristig der größte Erfolg beschieden ist.

Wenn das Herz zu schwach ist, um das Blut durch den Körper zu pumpen und die Organe, Gewebe und Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen, sprechen die Ärzte von einer Herzinsuffizienz. „Jeder Prozess, der das Herz langfristig schädigt, führt letztlich zu dieser lebensbedrohlichen Schwäche des Herzens“, erklärt Professor Titus Kühne, Arzt und Wissenschaftler im Deutschen Herzzentrum Berlin. Eine häufige Ursache seien unzureichend arbeitende Herzklappen. Der Forschungsverbund „Systemmedizin bei Herzinsuffizienz“ will aufzeigen, wie es gelingen kann, die Notwendigkeit einer Klappenoperation eindeutiger zu bestimmen, Eingriffe individueller zu planen und den langfristigen Erfolg der chirurgischen und medikamentösen Behandlungskonzepte zu verbessern.

Den Erfolg der Behandlung individuell vorhersagen

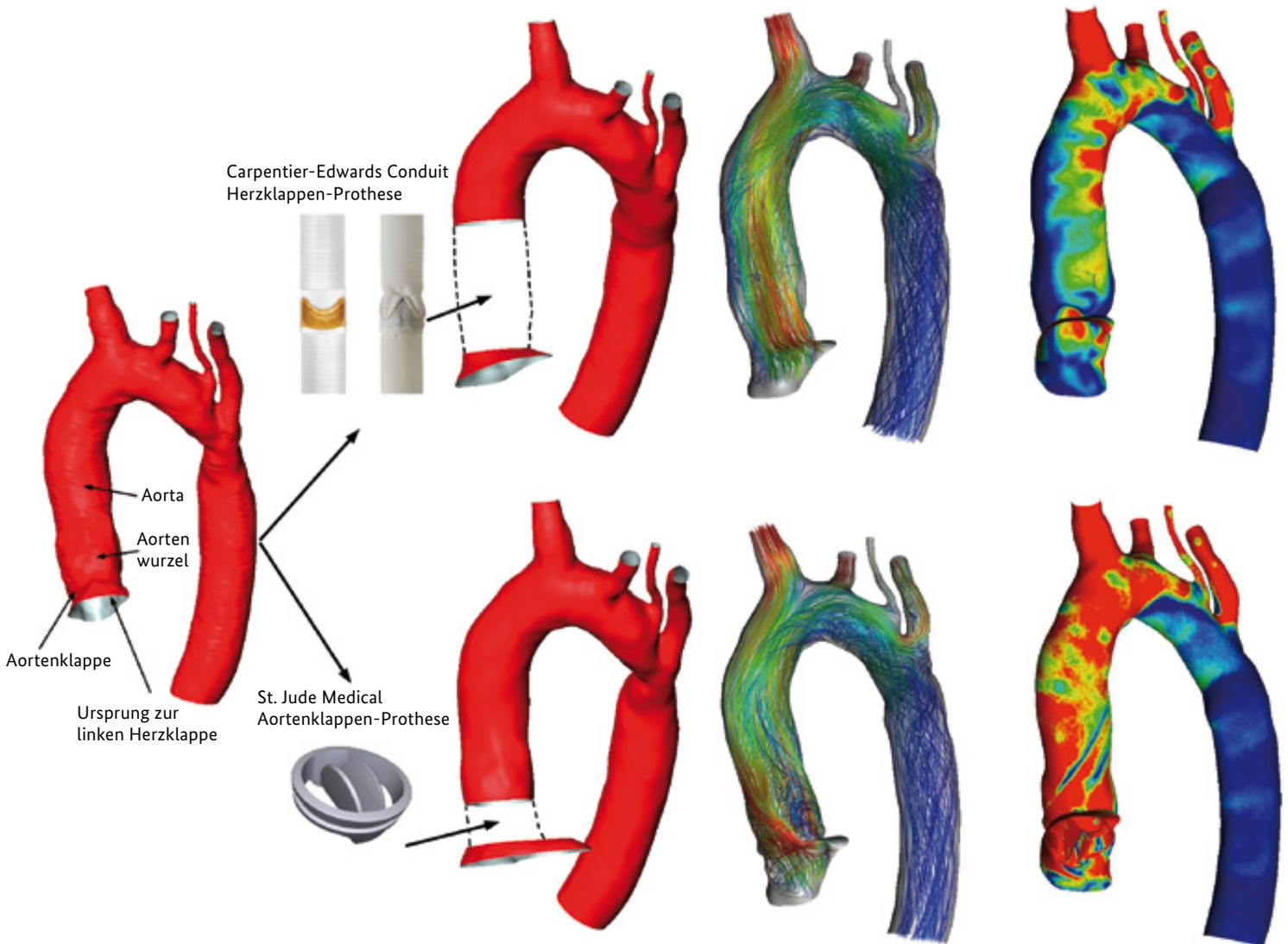
Der Ersatz von Herzklappen zählt zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen: Nach Zahlen der europäischen Vereinigung der Herz-Thorax-Chirurgen erfolgen in Europa alljährlich bis zu 70 000 Klappenoperationen. Sie werden notwendig, wenn sich die Herzklappen aufgrund von angeborenen Fehlbildungen, Ablagerungen, nach einem Infarkt, infolge von Infektionen oder altersbedingtem Verschleiß nicht mehr vollständig öffnen oder schließen können. Der Herzmuskel vergrößert dann seine Kraftanstrengung, um den Körper dennoch ausreichend mit Blut zu versorgen. Dadurch aber wird das Herz zunehmend geschwächt. Der operative Ersatz der natürlichen Herzklappe durch eine mechanische oder biologische Prothese kann das Herz entlasten und seine Pumpleistung wieder erhöhen.

Ein Grundsatz der Chirurgen lautet „so spät wie möglich – aber so früh wie nötig“ zu operieren. Dadurch sollen Wiederholungseingriffe vermieden und zugleich verhindert werden, dass eine leichte in eine schwere Herzschwäche und schließlich in eine unwiderrufliche Herzschrägung übergeht. Den richtigen Zeitpunkt für eine Herzklappen-OP zu bestimmen sei indes schwierig, erläutert Kühne. Bisher werden dazu vergleichsweise grobe Kriterien wie die Größe des Herzens oder seine Pumpleistung herangezogen. Was fehlt, sind detaillierte Daten. Sie sollen es erlauben, individuell vorherzusagen, wie die Herzschwäche einer Patientin oder eines Patienten verlaufen wird und zu welchem Zeitpunkt er oder sie am meisten vom Austausch der kranken Klappe profitieren kann. Die Berliner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wollen die Feindaten mithilfe eines Herz-Kreislauf-Modells bereitstellen, in das sämtliche für die Herzschwäche relevanten Daten integriert sind. Das neuartige Modell soll es erstmals möglich machen, Patienten anhand persönlicher Merkmale zu klassifizieren und die erforderliche chirurgische und medikamentöse Behandlung individuell abzuleiten.

Virtueller Klappenersatz

Auf einer ersten Ebene nutzen die Wissenschaftler Informationen, die sie mit der Magnet-Resonanztomographie, einem modernen bildgebenden Verfahren, vom Herzen gewinnen können. „Wir betrachten, wie groß das Herz ist und bestimmen, wie gut es noch pumpt“, schildert Kühne. Soweit gleiche das Vorgehen noch der Routinediagnostik. Zusätzlich fließen detailliertere Messgrößen ein, beispielsweise, wie viel Blut durch die Klappe fließt oder ob es hinter der Herzklappe zu Blut-Turbulenzen kommt. Der Clou aber sei, erklärt Titus Kühne, „dass wir bei den Patienten, bei denen wir die Größe, die Form und Funktion des Herzens kennen, die geschädigte Klappe ersetzen – und zwar vorab am Computer.“

Der virtuelle Klappenersatz erlaubt es nicht nur, am Bildschirm aus den vielen verfügbaren Klappentypen diejenige auszuwählen, die am besten zum Herzen des Patienten passt. Es lässt sich mithilfe des Computers auch simulieren, wie das Herz auf die neue Klappe reagieren und wie sich die Pumpkraft des Herzens



Die Strömung in der Hauptschlagader (Aorta) wird am Computer für zwei verschiedene Herzklappen-Prothesen modelliert. Diese Simulationen helfen bei der Planung einer Herzklappen-Operation. So kann bereits vor dem Eingriff der beste Klappentyp ausgewählt werden.

dadurch künftig erhöhen wird. Die Simulation gelingt dem Computer umso besser, je mehr Daten er aus der Untersuchung der realen biologischen Verhältnisse erhält. Die Bioinformatiker füttern den Rechner deshalb mit Daten, die experimentell arbeitende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei der molekularen Charakterisierung des Herzmuskelgewebes gewonnen haben, beispielsweise welche Proteine in der kontrahierenden Herzmuskelzelle aktiv, welche Gene für diese Proteine verantwortlich sind und wie die Gene reguliert, also an- und wieder abgeschaltet werden.

Die Integration all dieser Informationen in ein ganzheitliches Analysesystem soll dazu verhelfen, den Krankheitsverlauf beim einzelnen Patienten vorherzusagen, die Behandlung individuell auf dessen Bedürf-

nisse abzustimmen und den Erfolg der Therapie dank des individuellen Zuschnitts auf lange Sicht zu verbessern. Als Ergebnis sei „ein Herz-Kreislauf-Modell von hoher Komplexität zu erwarten“, sagt Titus Kühne, das es beispielsweise zulässt, eindeutiger als bislang über den richtigen Zeitpunkt einer Operation zu entscheiden. Bereits in fünf bis zehn Jahren, hofft Kühne, könnte damit ein Programm verfügbar sein, mit dem sich patientenbezogene medizinische Datenmengen automatisch verarbeiten und interaktiv bewerten lassen – „in Echtzeit und im Regelbereich für ein breites Patientenspektrum“.

Der gemeinsame Nenner: Schwelende Entzündungen sind die Ursache vieler Erkrankungen

Eine Entzündung ist ein komplexes molekulares Geschehen, mit dem sich der Körper schützt. Wenn die Entzündungsreaktion aber aus dem Ruder läuft, können schwere Krankheiten entstehen. Die „Klassiker“ unter den chronischen Entzündungskrankheiten sind Schuppenflechte oder Morbus Crohn. Die moderne molekularbiologische Forschung bringt mittlerweile viele weitere Erkrankungen mit schwelenden Entzündungen in Verbindung – vom Herzinfarkt über den Schlaganfall bis hin zur Schizophrenie.

Die westliche Medizin kennt die Entzündung seit mehr als 2000 Jahren. Und bis heute gelten die vier Zeichen, die der römische Enzyklopädist Celsus in seinem Buch „De medicina“ nennt: rubor, tumor, calor und dolor – Rötung, Schwellung, Hitze und Schmerz. Das ist es, was sich unmittelbar sehen und fühlen lässt. Doch was die Entzündung tatsächlich ist, wurde erst viel später erkannt: Eine konzertierte Aktion des Immunsystems, das seine Zellen und Botenstoffe aussendet, um früh-

zeitig abzuwehren, was dem Körper schaden könnte – in erster Linie die unsichtbare Heerschar der Bakterien und Viren, die unablässig versucht, die Barrieren des Körpers zu überwinden. Auch übermäßige Reize, etwa Druck, Reibung und Verletzung, Wärme und Kälte, Sonnenstrahlen oder Giftstoffe, können den Körper zu einer Entzündung – der entschiedenen Gegenwehr unter Inkaufnahme vorübergehender Unannehmlichkeiten – veranlassen.

Schmerz-Botenstoffe signalisieren dem Körper, das sensible Gebiet zu schonen

Je mehr Details die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler über die Entzündung herausfanden, desto staunenswerter wurde das biologische Geschehen. Ein Bakterium etwa, dem es gelungen ist, durch eine offene Stelle der Haut einzudringen, wird schon kurz darauf von molekularen Abwehrjägern, den Antikörpern, umzingelt. Weiße Blutzellen treten in Scharen aus nahegelegenen kleinen Blutgefäßen aus und folgen Pfaden, die von Signalproteinen angelegt sind, um die



Mehr als nur Indizien

Chronische Entzündungen werden heute mit vielen Krankheiten in Verbindung gebracht:

- **Haut:** Psoriasis (Schuppenflechte) und Neurodermitis
- **Darm:** Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Divertikulitis
- **Nervensystem:** Multiple Sklerose, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer
- **Lunge:** Bronchitis, Asthma
- **Gelenke:** rheumatoide Arthritis
- **Stoffwechsel:** gestörte Glukosetoleranz bei Diabetes
- **Zahnfleisch:** Parodontitis
- **Herz und Hirn:** Herzinfarkt und Schlaganfall infolge von Arteriosklerose
- **Alle Organe und Gewebe:** Krebserkrankungen

Auch Schizophrenie könnte die Folge einer Entzündung sein. Darauf weist eine jüngst erschienene Studie des „Psychiatric Genomics Consortium“ hin. Forscherinnen und Forscher hatten die Erbgutdaten von 37 000 Erkrankten und 113 000 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Dabei hatten sie 108 auffällige Stellen im Genom entdeckt, 83 davon waren bislang unbekannt. Dort vermuten sie nun jene Gene, die die Erkrankung maßgeblich beeinflussen.

Besonders überraschend war, dass eine eng mit Schizophrenie verknüpfte Variante in einer Region des Erbguts liegt, die für das Immunsystem, vor allem für das Auslösen von Entzündungen, wichtig ist. Wer die problematischen Genmuster geerbt hat, besitzt offenbar ein um 20 Prozent erhöhtes Risiko, an Schizophrenie zu erkranken.



keinen Grund mehr für die Aufregung gibt. Wenn die Entzündungsreaktion aber aufgrund einer Fehlsteuerung nicht beendet wird und sie über das biologische Maß hinaus anhält, können schwere Krankheiten entstehen. Sie tragen Namen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Neurodermitis, Rheuma, Asthma, Parodontitis, Morbus Alzheimer oder Multiple Sklerose (siehe Kasten auf S. 26).

So unterschiedlich die Symptome der Krankheiten auch sein mögen – vieles spricht dafür, dass sie einen gemeinsamen Nenner haben: eine anhaltend über das Ziel hinausschießende, eine „chronische“ Entzündung. Auch hinter Herzinfarkt, Schlaganfall oder Krebs könnten schwelende Entzündungen stecken. Selbst psychische Krankheiten wie Schizophrenie, zeigen jüngste Studien, könnten die Folgen von Entzündungen sein.

Der neue Ansatz der Systemmedizin stellt nicht die einzelnen Krankheiten, sondern die Wurzel allen Übels – die

Die Entzündung ist ein organübergreifendes, überall im Körper stattfindendes Geschehen, das sehr vielen und sehr unterschiedlichen Erkrankungen zugrunde liegen kann, zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis.

Abwehrzellen direkt zum Infektionsort zu führen. Dort verschlingen sie die Angreifer. Die äußeren Zeichen der Entzündung sind die Begleiteffekte des Rekrutierungsvorgangs: Damit mehr Zellen vor Ort gelangen können, erweitern sich die Gefäße und werden durchlässig; infolgedessen rötet sich das betroffene Areal und schwillt an. Um die Stoffwechselaktivität anzukurbeln, schütten die Zellen zahlreiche Botenstoffe, Zytokine, aus; das lässt die Temperatur ansteigen. Während die Immunzellen ihre Arbeit tun, signalisieren Schmerz-Botenstoffe dem Körper, das sensible Gebiet ruhig zu stellen und zu schonen.

Nicht die einzelnen Krankheiten, sondern die Entzündung steht im Mittelpunkt

Gesteuert wird das komplexe Geschehen von Genen, die in vielfacher Weise mit der Umwelt wechselwirken: Sie werden von äußeren Reizen angeschaltet, veranlassen die Produktion der diversen Botenstoffe, setzen Signalwege in Gang – und stoppen die Aktion, sobald es

Entzündung – in den Mittelpunkt. Damit einher geht der Wunsch, Krankheiten künftig in gänzlich neuer, wesentlich entschiedenerer Weise zu bekämpfen: Wenn erst alle molekularen Grundlagen und alle Stoffwechsel- und Signalpfade identifiziert sind, so die Hoffnung, kennt man auch zahlreiche konkrete Ansatzpunkte für neue Wirkstoffe, mit denen die Patientinnen und Patienten gezielter und wirksamer behandelt werden können. Noch besser wäre, es erst gar nicht zur manifesten Erkrankung kommen zu lassen. Das Ziel einer derartigen Prävention ist es, den ablaufenden Krankheitsprozess an ersten molekularen Zeichen zu erkennen und mit geeigneten Maßnahmen zu stoppen – bevor das Geschehen unumkehrbar ist und bevor körpereigene Strukturen angegriffen und zerstört werden.

„Es gilt, althergebrachte Grenzen zu überschreiten“

Interview mit Professor Stefan Schreiber von der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Herr Professor Schreiber, wenn man sich mit dem neuen Konzept der Systemmedizin beschäftigt, taucht unweigerlich das Wort „Entzündung“ auf. Warum?

Professor Stefan Schreiber: Weil sich das biologische Phänomen Entzündung wie kaum ein zweites Beispiel eignet, um zu erklären, was Systemmedizin ist und was man sich vom Anwenden moderner biologischer Forschungsansätze verspricht.

Wie lautet Ihre Erklärung?

Schreiber: Bislang haben wir in der Medizin überwiegend organzentriert gedacht. Aus dieser sich medizinhistorisch erklärenden Konzentration auf das einzelne Organ hat sich in den letzten 100 Jahren eine enorme Spezialisierung entwickelt: Hautärzte behandeln Schuppenflechte, Lungenfachärzte Asthma und Rheumatologen entzündliche Gelenkerkrankungen. Diese Spezialisierung hat viel Gutes, was Detailwissen und handwerkliche Fähigkeiten der Ärztinnen und Ärzte angeht, – aber sie hat sich auch verselbstständigt und zu einer gewissen gegenseitigen Abschottung der Disziplinen geführt. Das Hauptproblem dabei aber ist: Die Spezialisierung der Medizin entspricht nicht der biologischen Wirklichkeit. Das zeigt sich besonders eindrücklich am Beispiel der Entzündung. Sie ist ein organübergreifendes, überall im Körper stattfindendes Geschehen, das sehr vielen und sehr unterschiedlichen Erkrankungen zugrunde liegen kann. Wenn man verstehen will, wie chronische Entzündungen verschieden aussehende Krankheiten hervorbringen, dann gilt es, althergebrachte Grenzen zu überschreiten – sowohl in den Strukturen wie im Denken. Erst dann kann man neue Wege gehen.

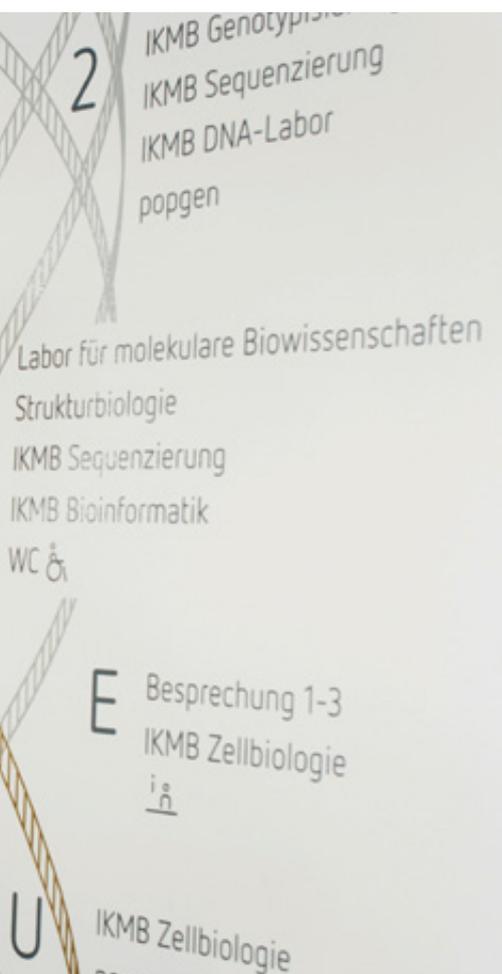
Wie könnten die neuen Wege im Denken aussehen?

Schreiber: Wir leben in einer Zeit, in der die biowissenschaftliche Forschung in ihrer großen Breite enorme Fortschritte erbracht hat. Wir wissen sehr viel von den Genen und Proteinen und den Signalwegen, die Lebensprozesse steuern. Das menschliche Erbgut wurde entschlüsselt, krankheitsverursachende Gene erkannt,



„Die Spezialisierung der Medizin entspricht nicht der biologischen Wirklichkeit“, sagt Professor Stefan Schreiber. Der Direktor der Klinik für Innere Medizin am Universitätsklinikum in Kiel erforscht Entzündungskrankheiten.

immer bessere und schnellere Techniken häufen unentwegt immer größer werdende molekularbiologische Datenberge an. All das geht einher mit immer leistungsfähigeren Computern und ausgeklügelten Methoden der Informationswissenschaften, die es erstmals möglich machen, die in aller Welt erarbeiteten Daten zu sammeln, auszuwerten und miteinander neu zu kombinieren. Dabei lassen sich unter den Erkrankungen bislang unbekannte, oft sehr erstaunliche Zusammenhänge bis hin zu gemeinsamen Ursachen erkennen. Persönlich bin ich überzeugt davon, dass wir derzeit mitten in einem Prozess stecken, der vieles umstürzen wird, was für unumstößlich gehalten wurde. Das ist ein radikaler Paradigmenwechsel. Und nur das kann echte Innovationen hervorbringen. Das Revolutionäre, das in dem neuen Konzept der Systemmedizin steckt und die Chancen, die mit ihm einhergehen, haben noch nicht alle Teilnehmer im Feld verstanden – aber es werden immer mehr.



Zurück zur Entzündung – was weiß man da revolutionär Neues?

Schreiber: Man weiß zum Beispiel, dass Menschen, die an Schuppenflechte, an Morbus Crohn oder an rheumatoider Arthritis erkrankt sind, später häufig auch einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erleiden. Das zeigen viele Studien. Aber warum ist das so? Das gilt es zu hinterfragen. Und wenn man das tut, dann ist man schnell an einem Punkt: Das sind alles Entzündungen – das hängt alles zusammen. Entzündungsprozesse in Gefäßen begünstigen die Arteriosklerose; wenn daraufhin ein Gefäß im

Herzen verstopft, kommt es zum Herzinfarkt; ist ein Gefäß im Gehirn betroffen, folgt der Schlaganfall. Im Darm verursachen Entzündungsprozesse die Krankheiten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, in der Haut kommt es zu Schuppenflechte, in der Lunge zu Asthma. Auch Gelenke werden durch anhaltende Entzündungen zerstört. Das sind Krankheiten, die sich mit sehr unterschiedlichen Zeichen äußern – aber der unterliegende krankmachende Prozess, die chronische Entzündung, ist immer gleich. Das bestätigt auch die alltägliche klinische Erfahrung. Man muss nur genau hinschauen.

Ein Beispiel?

Schreiber: Wenn unsere Morbus Crohn-Patienten zu uns in die Klinik kommen, klagen sie über Durchfälle und über Schmerzen im Darm – über Luftnot klagen die wenigsten. Wenn man jetzt aber die Lungenfunktion der Patientinnen und Patienten misst, ist das Ergebnis, dass die Bronchien bei jedem dritten Morbus Crohn-Patienten krankhaft verengt sind. Das ist zurückzuführen auf ein entzündliches Geschehen in den Luftwegen, das vom Darm gesteuert ist.

„Die moderne Forschung lässt Krankheit grundlegend anders verstehen. Dies eröffnet innovative Behandlungsansätze und neue Möglichkeiten der Prävention.“

Professor Stefan Schreiber,
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Und das bemerken die Patienten nicht?

Schreiber: Wenn ein Mensch bis zu zwanzig Durchfälle am Tag und dazu noch starke Schmerzen im Bauch hat, macht er keinen Langstreckenlauf mehr. Die Luftnot fällt den Patientinnen und Patienten nicht auf, weil die Hauptsymptome andere Symptome auswischen. Wenn man aber als Arzt die Gesundheit seines Patienten vollständig wiederherstellen will, dann gilt es, auch solche Komorbiditäten zu erkennen und zu behandeln – und dazu muss man in der Diagnose organübergreifend denken und in der Therapie den zugrundeliegenden Krankheitsmechanismus angehen.

Wie könnte eine solche grundlegende Behandlung aussehen?

Schreiber: Wenn das entzündliche Geschehen bis hin zu den beteiligten Molekülen verstanden ist, lassen sich auch Wirkstoffe finden, die an den molekularen Hauptakteuren ansetzen. Ein Beispiel sind Medikamente, die bereits verfügbar sind und den sogenannten Tumornekrose-Faktor blockieren. Dieses Protein spielt bei Entzündungen eine bedeutende Rolle. Derzeit wird versucht, weitere Wirkstoffe zu entwickeln, die sich ebenfalls gezielt gegen entzündungsfördernde Moleküle richten, aber weniger Nebenwirkungen haben. Das geht hin bis zur Renaissance der Kräuterextrakte einer Hildegard von Bingen – nur diesmal in ihrer Wirkung exakt molekular definiert. Die beste Krankheit aber

ist bekanntlich die, die sich nicht manifestiert. Das ist meines Erachtens eine der größten Chancen, die die Systemmedizin mit sich bringt – die Prävention chronisch-entzündlicher Krankheiten.

Wie könnte das erreicht werden?

Schreiber: Beispielsweise so: Dank der Genomforschung lassen sich bei Patienten schon heute genetische Muster beschreiben, die ein erbliches Krankheitsrisiko anzeigen. Wenn wir jetzt zusätzlich über sanfte Interventionsmöglichkeiten verfügen würden, dann ließen sie sich in der Kombination mit dem jeweiligen genetischen Muster für eine effektive, nicht belastende Prävention einsetzen.

Was sind solch sanfte Interventionsmöglichkeiten?

Schreiber: Das sind Therapien, die sicher und idealerweise nebenwirkungsfrei wirken. Vielleicht lassen sich einzelne, molekular definierte Bestandteile der Nahrung, beispielsweise einzelne Aminosäuren, als Medikamente einsetzen, um eine genetisch bedingte höhere Entzündungsbereitschaft des Darmes herabzusetzen. Das ist noch Zukunftsmusik – aber unsere jüngsten Studien weisen auf eine solche therapeutische Einsatzmöglichkeit hin (siehe Kasten auf S. 31).

Was sagen Ihnen diese Studien?

Schreiber: Wir wissen, dass das Mikrobiom des Darms – also die Gemeinschaft der Bakterien, die in unserem Darm lebt – sehr sensibel auf erste Entzündungszeichen reagiert. Wenn wir die krankheitsbedingten, beziehungsweise die der Manifestation vorauslaufenden Veränderungen des Mikrobioms genau analysieren, lassen sich womöglich Marker finden, die eine entzündliche Krankheit sehr früh anzeigen. Mit diesen Markern hätten wir gleichsam die ersten wackelnden Dominosteine erkannt, die umzufallen drohen und einen dann unumkehrbaren Prozess anstoßen. Das Ziel ist, Menschen, die ein hohes Erkrankungsrisiko haben, so früh wie irgend möglich zu erkennen und so früh wie irgend möglich einer wirksamen Therapie zuzuführen. Mit anderen Worten: Ich will einen Morbus Crohn-Patienten nicht erst dann behandeln, wenn die Entzündung im Darm schon in vollem Gang ist und dort Schäden hinterlassen hat. Dann kann ich ihr mit



Das Forschungsteam an der Universität Kiel ist auf der Suche nach genetischen Mustern, die ein erbliches Krankheitsrisiko für chronische Entzündungen anzeigen. Mit diesem Wissen werden dann neue Präventions- und Behandlungsansätze entwickelt.

den mir verfügbaren therapeutischen Mitteln nur noch hinterherlaufen. Stattdessen will ich die Krankheit daran hindern, überhaupt erst auszubrechen.

Wie könnte so eine Präventionsstrategie oder frühe Therapie künftig aussehen?

Schreiber: Wir kennen ja heute schon das genetische Profil: Wenn ein Mensch an Morbus Crohn leidet, haben seine Kinder ein fast 30-prozentiges Risiko, ebenfalls zu erkranken. Wenn wir nun die Kinder von Morbus Crohn-Patienten engmaschig kontrollieren und deren Stuhl- und Blutproben regelmäßig auf molekulare Frühzeichen untersuchen könnten – dann ließe sich den Kindern mit einer entsprechenden Intervention das Schicksal ihrer Eltern ersparen. Bislang erleben wir in der Klinik leider immer die gleiche Ge-



schichte: Die Krankheit wird viel zu spät erkannt, und je weiter sie fortgeschritten ist, desto schwerer ist es, sie zu beherrschen.

Verlässliche Biomarker dürften eine wichtige Voraussetzung sein.

Schreiber: Ja, und da muss die Molekularbiologie noch sehr viel präziser werden. Was wir brauchen, sind Marker, die den bereits laufenden entzündlichen Prozess in einem frühen, noch symptomlosen Stadium zuverlässig erkennen. Darauf aufsetzen ließen sich dann innovative Behandlungen, die greifen müssen, bevor das Entzündungsgeschehen zum Selbstläufer geworden ist. Das ist der Anspruch. In ein, zwei oder drei Schritten ist das nicht machbar – aber es ist ein Ziel, das ich mir als Arzt im Sinne meiner Patientinnen und Patienten stecken muss. Und ich halte es nicht für unrealistisch, dass die Systemmedizin das gemeinsam mit der modernen biowissenschaftlichen Forschung erreichen wird.



Neue Wege der Therapie

Die Ernährung beeinflusst das molekulare Gleichgewicht von Immunsystem und Darmflora. Das konnte Stefan Schreiber erstmals zusammen mit seinen Wiener Kollegen Philip Rosenstiel und Josef Penninger zeigen: Wenn der Körper zu wenig Tryptophan erhält – eine Aminosäure, die wir täglich mit unserer Nahrung zu uns nehmen müssen –, verändert sich die Zusammensetzung der rund 100 Billionen Bakterien, die in unserem Darm leben und eine sehr einflussreiche Gemeinschaft bilden.

Fehlt Tryptophan, wird der Körper anfällig für Durchfälle und Entzündungen. Als molekular „mitverantwortlich“ erwiesen sich die Gene für das Enzym ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme) sowie den Transporter B0AT1: Sie kontrollieren die

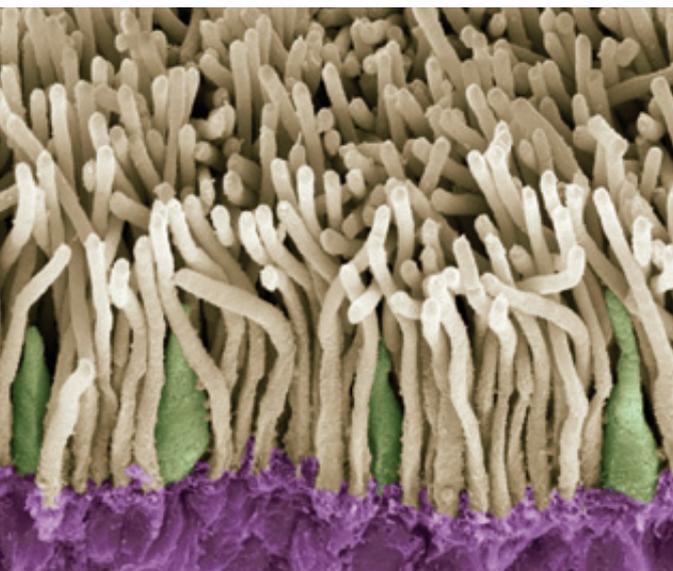
Aufnahme von Aminosäuren aus der Nahrung. Als die Wissenschaftler Tryptophanderivate an Mäuse verfütterten, sodass sie in hoher Konzentration im unteren Dünndarm und Dickdarm vorlagen, klangen Entzündungssymptome ab. Die Zusammensetzung der Darmflora normalisierte sich, und in der Folgezeit trat die Entzündung bei den Tieren weniger häufig auf.

Nahrungsbestandteile wie Nicotinamid können bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen helfen. Das wollen die Wissenschaftler jetzt bei Patientinnen und Patienten zeigen. Möglicherweise ist damit ein Weg gefunden, chronische Entzündungen des Darms eines Tages ebenso wirksam wie sanft zu behandeln.

Von Licht und Schatten: Augenerkrankungen auf der Spur

Die komplexe Zusammenarbeit vieler Proteine in hauchdünnen Membranen entscheidet über das Wohl und Wehe der Lichtsinneszellen in unserem Auge. Wenn die Proteine aus ihrem streng regulierten Arbeitsrhythmus geraten, gehen Lichtsinneszellen zugrunde und das Auge kann erblinden. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des systemmedizinischen Forschungsverbundes „Dynamo“ ist es gelungen, ein Protein zu identifizieren, das sich möglicherweise als „Target“, als molekulare Zielscheibe, für Medikamente eignet, die diesen verhängnisvollen Prozess aufhalten können.

„Der Gedanke an das Auge lässt mich am ganzen Körper erschauern.“ Kein geringerer als Charles Darwin hat das geschrieben – eine Art Kapitulation vor dem Meisterwerk der Evolution. Das Auge konstruiert uns das Bild von der Welt, und es benutzt dazu lichtempfindliche Zellen, die Stäbchen und die Zapfen. In der Netzhaut, die jeden unserer Augäpfel auskleidet, finden sich rund 130 Millionen dieser sogenannten Photorezeptoren – raffiniert konstruierte Verarbeitungsstätten



Auf der Rasterelektronenmikroskopie-Aufnahme der Netzhaut kann man die lichtempfindlichen Photorezeptoren gut erkennen. Sie wandeln das einfallende Licht in elektrische Impulse, die ans Gehirn weitergeleitet werden.

für Lichtquanten, die von ihnen eingefangen, in komplexer Weise in elektrische Signale umgewandelt und an das Gehirn weitergeleitet werden.

Zellen, die uns die Welt erkennen lassen

Die langgestreckten Stäbchenzellen sind sehr lichtempfindlich, können aber keine Farben unterscheiden; die gedrungenen Zapfenzellen sind für das Sehen von Farben und Erkennen feiner Details verantwortlich. Was die Stäbchen so extrem lichtempfindlich macht, sind ihre auffällig gebauten äußeren Zellanteile, die „Außensegmente“. Sie sind angefüllt mit Stapeln dicht gepackter flacher Membranscheiben, den sogenannten Disks. Diese sind wiederum reich bestückt mit Sehpigment, einem Protein, das aufgrund seiner rötlich-violetten Farbe Rhodopsin genannt wird. Die hohe Konzentration an Sehpigment macht die Zellen zu idealen Lichtquanten-Fängern: Nur wenige eingefangene Lichtquanten reichen aus, um in den Membranscheiben eine komplexe Signalkette in Gang zu setzen, an der zahlreiche Proteine und Botenstoffe beteiligt sind. Im Laufe dieser „Signaltransduktionskaskade“ werden die Lichtquanten zunächst in ein sich stetig verstärkendes biochemisches Signal umgewandelt. Daraus generieren die Lichtsinneszellen ein elektrisches Signal, das sie nachgeschalteten Nervenzellen übergeben, die das Signal wiederum an das Gehirn weiterreichen.

„Mutationen in den Genen, die für Rhodopsin und andere Proteine der Signaltransduktionskaskade oder der Bildung der Außensegmente verantwortlich sind, lassen schwere, bis hin zur Erblindung führende Netzhauterkrankungen entstehen“, erklärt Professor Marius Ueffing von der Klinik für Augenheilkunde der Universität Tübingen. Die Details der Teamarbeit der Moleküle im System der Lichtwahrnehmung sind bislang nur unzureichend verstanden. Deshalb sei es wichtig, betont Ueffing, die Interaktionen der Proteine und ihre Aufgaben in den molekularen Netzwerken zu identifizieren. „Das dadurch erweiterte Verständnis der normalen physiologischen Funktion“, erklärt der Wissenschaftler, „kann dann genutzt werden, um die Effekte von Störungen auf das Gesamtsystem genauer zu erkennen.“ Das daraus resultierende Wissen über



Wenn Lichtsinneszellen im Auge absterben, kann der Mensch im schlimmsten Fall erblinden.

die molekularen Krankheitsmechanismen erlaube es, nach zielgenau ansetzenden Wirkstoffen für zukünftige Therapien zu suchen.

Simulation der Proteine am Computermodell

Erbliche Augenerkrankungen, die bereits in jungen Jahren zur Erblindung führen können, sind die „Retinitis pigmentosa“ und die „Lebersche kongenitale Amaurose“. Bei beiden Erkrankungen sterben Lichtsinneszellen der Netzhaut (Retina) ab. Der Grund für den fortschreitenden Verlust: Proteine, die für die Funktion des Außensegments und die Signalumwandlung erforderlich sind, können ihre Aufgaben aufgrund eines Gendefektes nicht korrekt erfüllen. Ueffing und seine Partnerinnen und Partner im Verbundprojekt „Dynamo“ konnten während ihrer vom BMBF geförderten Arbeiten ein Molekül identifizieren, das an der Qualitätskontrolle von Membranproteinen beteiligt ist und sich daher möglicherweise als „Target“, als molekulare Zielscheibe, für Wirkstoffe eignet, mit denen sich diese Augenerkrankungen aufhalten lassen.

Voraus ging eine Bestandsaufnahme aller Proteine, die in den Außensegmenten der Stäbchenzellen enthalten sind. Die Verknüpfung der molekularen und bioanalytisch erhobenen Daten sowie die Modellierung und Simulation am Rechner erlaubte es den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, Hypothesen aufzustellen, in welcher Weise die Proteine zusammenarbeiten. Je mehr Informationen über dieses Zusammenspiel vorliegen, desto besser lassen sich die an der Außensegmentbildung beteiligten Proteine mathematisch darstellen und ihre Interaktionen im Computermodell nachspielen. So können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler simulieren, wie das mit Rhodopsin wechselwirkende Protein-Netzwerk auf Veränderungen reagiert, etwa wenn ein Proteinpartner übermäßig häufig vorkommt, fehlerhaft arbeitet oder komplett ausfällt.

Ein Hemmstoff kann helfen

Ein wichtiges Resultat der intensiven Beziehungsanalyse ist die Funktion eines Proteins mit dem Namenskürzel VCP (Valosin Containing Protein). „VCP ist Teil einer komplexen molekularen Maschine, die dafür sorgt, dass nicht korrekt gefaltete Proteine erkannt und abgebaut werden“, erklärt Ueffing. Bei Patienten, die an einer dominanten Form von Retinitis pigmentosa leiden, vermutet Ueffing, sorgt VCP dafür, dass fehlgefaltete Rhodopsin-Moleküle eliminiert werden. Weil sich das fehlgefaltete aber mit korrekt gefaltetem Rhodopsin verbindet, werden dadurch auch intakte Moleküle mit in den Tod gerissen. Insgesamt kommt es dadurch zu einer Störung der Außensegmentbildung. „Diese Befunde legten es nahe, nach einem Hemmstoff für VCP zu suchen“, sagt Ueffing. In organotypischen Netzhautkulturen und bei Mäusen mit einer erblichen Netzhauterkrankung erwies sich dieser Hemmstoff bereits als wirksam.

Ueffing und seine Mitarbeiter hoffen nun darauf, dass sich ihr bislang experimentell erprobtes Verfahren, für das sie mittlerweile ein Patent erhalten haben, weiterentwickeln lässt, um Netzhauterkrankungen zu behandeln.

Perspektiven bei Lungenkrebs

Das Erbgut eines Tumors weist gegenüber gesundem Gewebe meist eine Reihe genetischer Veränderungen auf. Molekularbiologische Untersuchungen erlauben es, die Veränderungen zu identifizieren und deren Bedeutung für den weiteren Verlauf einer Tumorerkrankung zu erkennen. Das Ziel ist es, Patientinnen und Patienten mit Medikamenten zu behandeln, die individuell auf das jeweilige molekulare Muster der Krebszellen abgestimmt sind. Die neue systemmedizinische Vorgehensweise zeigt nun auch beim Lungentumor – einer bislang nur eingeschränkt therapierbaren Krebsart – Perspektiven auf.

„Die Revolution in der Krebsforschung lässt sich mit einem einzigen Satz zusammenfassen: Im Wesentlichen ist Krebs eine genetische Erkrankung.“ Bert Vogelstein, einer der bekanntesten Krebsforscher weltweit, hat das gesagt. Noch in den 1970er Jahren war Krebs eine Blackbox; heute versteht die Wissenschaft die molekularen Vorgänge in Tumoren recht gut – oftmals besser als die Ursachen vieler anderer Krankheiten. Dazu entscheidend beigetragen hat die Entschlüsselung des menschlichen Erbguts (Genoms). Zurzeit analysieren die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler das Genom von Krebszellen und untersuchen, wie sich Defekte der Gene auf die diversen Signalwege und Kommunikationsnetzwerke der Zelle auswirken. Auf diese Weise wollen sie herausfinden, wie die molekularen Veränderungen eine Zelle zu unkontrolliertem Wachstum antreiben – und wie die krankhafte Zellvermehrung mit geeigneten Wirkstoffen normalisiert werden kann. Die Fachwelt spricht von „targeted therapies“, einer neuen, im Unterschied zur herkömmlichen Chemotherapie molekular zielgerichteten Vorgehensweise, die im Rahmen der sogenannten personalisierten Medizin Patientinnen und Patienten zugute kommen soll.

Ein therapeutischer Weg in die Zukunft

Eine Krebsart, die sich lange jedem therapeutischen Fortschritt entzog, ist das Lungenkarzinom, eine der weltweit häufigsten Krebserkrankungen und die weltweit häufigste Krebstodesursache. Doch das Bild hat sich gewandelt: Der als weitgehend aussichtslos eingestufte Lungenkrebs ist mittlerweile zu einer jener Krebserkrankungen avanciert, die den therapeutischen

Weg in die Zukunft weisen. An dieser Entwicklung hat Professor Roman Thomas von der Abteilung Translationale Genomik der Universität zu Köln bedeutenden Anteil. Der Wissenschaftler leitet das BMBF-Projekt „SMOOSE“, in dem Biologen, Mediziner, Chemiker, Physiker, Mathematiker und Informatiker zusammenarbeiten. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler setzen systemorientierte Techniken ein, mit denen sie einen umfassenden Einblick in das molekulare Räderwerk von Lungenkrebszellen gewinnen und Ansatzpunkte für neue Wirkstoffe finden können. „Dabei werden die genetischen Unterschiede einzelner Patienten berücksichtigt“, erklärt Thomas. Das ermögliche es, personalisierte Therapieansätze zu entwickeln.

Personalisierte Therapie verlängert das Überleben

Welche Form des Lungenkrebses bei einem Patienten vorliegt, entscheidet bislang der Blick durch das Mikro-



Weltweit ist Lungenkrebs eine der häufigsten Krebserkrankungen und sogar die weltweit häufigste Krebstodesursache.

skop auf eine Gewebeprobe. Die zusätzliche molekularbiologische Analyse erlaubt eine genauere Diagnose. Sie lässt beispielsweise erkennen, welche Gene sich in den Tumorzellen verändert haben und in welcher Weise sie Zellen zu übermäßigem Wachstum veranlassen. Ein prominentes Beispiel für eine solche „Treiber-mutation“ ist das veränderte (mutierte) „EGFR“-Gen. Es ist verantwortlich für ein Protein, das als Rezeptor fungiert: Der „EGF-Rezeptor“ (Epidermal Growth Factor-Rezeptor) sitzt gleichsam als Antenne auf der Membran von Zellen und empfängt natürlicherweise Signale, welche die Zellen dazu auffordern, sich zu teilen. Werden aufgrund einer Veränderung des EGFR-Gens beispielsweise zu viele Empfangsantennen in die Membran eingebaut, ist die Zelle einem Übermaß an Wachstumssignalen ausgesetzt. Über eine komplexe molekulare Übermittlungskaskade gelangen die krankhaften Wachstumsbefehle bis in den Zellkern, setzen dort die Teilungsmaschinerie in Gang und zwingen die Zelle dazu, sich wieder und wieder zu teilen.



Veränderungen der EGF-Rezeptoren finden sich bei etwa zehn bis 15 Prozent der Patienten, die an einem „nicht-kleinzelligen Lungenkrebs“ leiden. Die Betroffenen sprechen auf eine Therapie mit Wirkstoffen an, die imstande sind, den EGF-Rezeptor und die verhängnisvolle Signalweiterleitung zu blockieren. Derart behandelte Patienten leben im Durchschnitt circa 24 Monate länger als Patienten, denen eine herkömmliche Chemotherapie verabreicht wurde. Die Arbeiten der Forschenden zielen darauf ab, möglichst viele solcher therapeutisch angehbaren molekularen Ziele zu finden und möglichst allen Patientinnen und Patienten, die an Lungenkrebs leiden, eine jeweils individuell an die Veränderungen angepasste Behandlung anbieten zu können.



Bislang entscheidet der Blick durch das Mikroskop auf eine Gewebeprobe, welche Form des Lungenkrebses bei einem Patienten vorliegt. Die zusätzliche molekularbiologische Analyse erlaubt jedoch eine weitaus genauere Diagnose.

Die nächste Stufe der Therapie

Bei der Bezeichnung Lungenkrebs, begründet Thomas, handele es sich lediglich um einen „Oberbegriff für viele Subgruppen mit einer jeweils eigenen molekularen Charakteristik“. Mithilfe der Genomanalyse und neuartiger Computer-Algorithmen haben Roman Thomas und sein Team weitere bislang unbekannte genetische Veränderungen entdecken können. Im Rahmen des systemmedizinischen Ansatzes legt die Forschungsgruppe zurzeit den Fokus darauf, Mechanismen zu identifizieren, die dafür verantwortlich sind, dass der Tumor nach einer zielgerichteten personalisierten Therapie erneut auftritt und es zu einem „Rezidiv“ kommt. Dies stelle die nächste Stufe der personalisierten Therapie dar, erläutert Thomas. Davon könnten beispielsweise Patienten profitieren, die nach der Behandlung mit EGFR-Hemmstoffen ein Rezidiv erlitten haben, weil die Tumorzellen aufgrund neuer Mutationen nicht mehr auf die Behandlung reagieren, also resistent geworden sind. Sobald die molekularen Mechanismen der Resistenz identifiziert sind, wollen die Forschenden Therapien entwickeln, die Patientinnen und Patienten helfen können, bei denen der Tumor erneut aufgetreten ist.

Die geheimen Nachrichtendienste der Zelle: Wie kommunizieren Moleküle?



Für Professorin Ursula Klingmüller ist die Verbindung von Biologie und Mathematik unumgänglich.

„Wann sagt man von einem Stück Materie, es lebe?“, fragt der Physiker und Nobelpreisträger Erwin Schrödinger. Und seine Antwort lautet: „Wenn es fortwährend etwas tut.“ Eine Zelle, der elementarste Baustein allen Lebens, entspricht dieser Definition zweifelsfrei: Fortwährend tut sich etwas. Zellen tauschen sich mit ihrer Umgebung aus, sie empfangen und senden Nachrichten, sie produzieren Stoffliches, bewegen und vermehren sich. Was Zellen alles tun, ist weitgehend bekannt, – wie sie

das aber alles bewerkstelligen, ist trotz aller Detailkenntnis eine letztlich unbeantwortete Frage.

Noch vor zehn, 15 Jahren dachten sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler das *Wie* der Lebensprozesse überwiegend linear: Ein Gen veranlasst die Produktion eines Proteins, und das Protein tut etwas in einer bestimmter Weise. Diese Geradlinigkeit findet sich noch heute in fast allen Lehrbüchern, aber sie reicht nicht aus, um die tatsächlichen Lebensereignisse in einer Zelle zu beschreiben, die einem bro-

Tausende miteinander wechselwirkende Moleküle bestimmen das Schicksal einer Zelle. Viele Fachdisziplinen braucht es – von der Biologie über die Mathematik und Physik bis hin zur Informatik –, um die Wege der molekularen Signalübertragung nachzuvollziehen. Die Kombination von mathematischer Modellierung und Laborexperiment lässt überraschende Details entdecken, die der herkömmlich arbeitenden Biologie verborgen bleiben. Die Systemmedizin wendet die neuen Erkenntnisse der Grundlagenforschung zum Wohle der Patientinnen und Patienten an.

delen Suppentopf mit Zigtausenden von Ingredienzen gleicht, die in vielfältiger Weise miteinander wechselwirken. Signalstoffe, die von außen an die Zelle andocken, setzen komplexe Netzwerke molekularer Veränderungen in Gang; dabei schwanken die Konzentrationen von Molekülen, erreichen Schwellenwerte und sinken wieder ab, und unterschiedliche zeitliche Verläufe lösen unterschiedliche Reaktionen auf der Ebene der Gene aus.

Verknüpfung von Biologie und Mathematik

Professorin Ursula Klingmüller erforscht die Dynamik der Zellen bereits seit den 1990er Jahren. Von Beginn an setzte die Biologin dabei auf mathematische Modelle. Das konsequente Verknüpfen der Biologie mit der Mathematik ist eine traditionell eher ungewöhnliche, für Ursula Klingmüller aber unumgängliche Vorgehensweise, um das Leben zu verstehen. „Mathematische Modelle können den Lebenswissenschaften heute einen Fortschritt erbringen wie einst das Mikroskop“, erläutert die Biologin: „Sie lassen Dinge sehen,

die der klassischen Biologie verborgen bleiben.“

Wie lange beispielweise verweilt ein Signalmolekül im Zellkern, um ein Gen an- oder auszuschalten? Ursula Klingmüller hat die Antwort parat: „Rund sechs Minuten“. Das jedenfalls ist die durchschnittliche Aufenthaltszeit der STAT-Moleküle im Kern. Sie haben eine für den Organismus unverzichtbare Aufgabe: STAT-Moleküle veranlassen, dass Vorläuferzellen überleben, sich teilen und die Nachkommen zu Sauerstoff transportierenden roten Blutkörperchen heranreifen. Das muss im Körper fortwährend geschehen, denn frische rote Blutzellen werden ständig gebraucht, beispielsweise wenn eine blutende Verletzung einen raschen Nachschub notwendig macht oder weil die Lebensuhr der Zellspezialisten nach rund 120 Tagen abgelaufen ist.

Mathematische Modelle machen Abläufe sichtbar

Wie lange sich die STAT-Moleküle im Zellkern aufhalten, um ihre Arbeit zu tun, verriet den Wissenschaftlern ein mathematisches Modell. Doch stimmt das, was die trockene Theorie sagt, auch mit dem prallen wirklichen Leben überein? Im anschließenden Laborexperiment mit lebenden Zellen ließ sich der im mathematischen Modell sichtbar gewordene Fingerzeig bestätigen. „Ohne das mathematische Modell wäre nie entdeckt worden, dass STAT sich nur so kurz im Zellkern aufhält und zyklisch auf die Gene einwirkt“, sagt Ursula Klingmüller.

Dass die STAT-Moleküle nur über eine so kurze Frist tätig sind und währenddessen mehrfach, immer mal wieder, versuchen, ihren Dienst zu tun, war eine Überraschung. Zuvor glaubten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die Moleküle müssten dazu viel länger im Zellkern bleiben und bewegten sich linear, wie auf einer Einbahnstraße, auf ihr Ziel zu. Die einzige überraschende Einsicht in die Kommunikationswege der Moleküle blieb das nicht. Ursula Klingmüller und ihr Team haben gemeinsam mit „Modellierern“ – ihren



In der Systemmedizin werden Laborexperimente mit mathematischen Modellen verknüpft. So auch im Forschungslabor am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg.

Partnerinnen und Partnern aus Physik und Informatik – noch viele weitere faszinierende Details der zellulären Nachrichtenübermittlung erkannt.

Wie treffen Moleküle Entscheidungen?

Was man beobachten kann, mit akkuraten Zahlen belegen – so formuliert Ursula Klingmüller das Ziel ihrer Arbeiten. „Es war für mich immer sehr unbefriedigend, nur sagen zu können, da geht ein Stoff in der Zelle ein bisschen hoch und dann wieder ein bisschen runter – das wollte ich schon genauer wissen.“ Wie lange verharrt ein Signalmolekül am Rezeptor, dem

„Eingangstor“ auf der Oberfläche der Zelle? Wie gelangt eine Information durch die Zellmembran? Wer genau reicht das Signal bis hin zum Kern weiter, und wie lange dauert das? Diesen Fragen ging Ursula Klingmüller nach ihrem Biologiestudium in Heidelberg zunächst an der Harvard Medical School in Boston und am

Whitehead Institute in Cambridge (Massachusetts) nach, den Hochburgen, in denen das damals noch neue Phänomen der „zellulären Signaltransduktion“ erforscht wurde.

Heute arbeitet Ursula Klingmüller im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Und auch dort beschäftigt die Wissenschaftlerin intensiv die Frage, wie Zellen Informationen verarbeiten und wie Moleküle zur Entscheidungsfindung beitragen. Beispielsweise zur Entscheidung, dass sich eine Zelle zu teilen und ein bestimmtes Spezialisierungsprogramm zu absolvieren hat – etwa das zum roten Blutkörperchen, dessen Aufgabe es ist, Sauerstoff zu transportieren und zu den Geweben und Organen des Körpers zu bringen. Die einzelnen Schritte der zellulären „Differenzierung“ zu kennen, heißt auch zu verstehen, wie

es dazu kommen kann, dass Moleküle Fehlentscheidungen treffen und einen gesunden Körper krank werden lassen.

Ausbildungsprogramm für rote Blutkörperchen

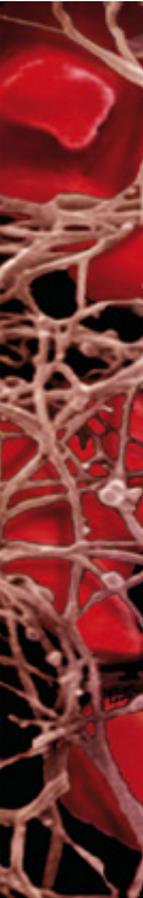
Wie sieht das Spezialisierungsprogramm zum roten Blutkörperchen aus? Es beginnt mit der Aufforderung, dass die ruhig im Knochenmark verharrenden Vorläuferzellen aktiv werden und sich vermehren sollen. Überbracht wird die Aufforderung von einem molekularen Boten, dem Hormon „Erythropoetin“ (siehe Kasten). Es dockt dazu an seinen Rezeptor an, ein Protein, das die Membran der Vorläuferzellen durchspannt und sich an ihrer Oberfläche wie die Flügel eines Tores öffnet. Sobald das Hormon dort ist, werden im Innern der Zelle bestimmte Enzyme aktiv, die Januskinasen (JAK). Sie sind sinnfällig benannt nach dem doppelköpfigen Gott Janus, dem Wächter der Tore. Die Wächter informieren weitere Proteine – die bereits beschriebenen STAT-Moleküle, deren vollständiger fachsprachlicher Titel „Signal Transducer and Activator of Transcription“ lautet. Die STATs dringen bis in das Innere des Zellkerns vor und aktivieren dort in Minutenschnelle Gene, welche die Zelle dazu veranlassen, sich zu teilen und den Entwicklungsweg zum Sauerstofftransporteur einzuschlagen. Wissenschaftler nennen all das den „JAK-STAT-Signalweg“.

Die einzelnen Schritte des komplexen Weges lassen sich als Differenzialgleichungen formulieren und in ein mathematisches Modell übersetzen. Es beschreibt, wie sich einzelne Moleküle und ihr Verhältnis zueinander im Zeitverlauf verändern. Das theoretische Modell erlaubt es auch, „risikolos“ an verschiedenen Rädchen zu drehen und unterschiedliche Szenarien auszuprobieren: Man kann beispielsweise die Konzentration des einen oder anderen Zwischenprodukts verändern oder die Geschwindigkeit von Teilreaktionen variieren und auf dem Computerbildschirm in aller Ruhe betrachten, wie sich diese Einflussnahmen auswirken.

Viele offene Fragen zum JAK-STAT-Signalweg ließen sich auf diese Weise beantworten, darunter eine, die die Wissenschaft schon sehr lange beschäftigte: Wie schaffen es die Vorläuferzellen der roten Blutzellen eigentlich, trotz einer begrenzten Anzahl von Rezeptoren auf ihrer Oberfläche stets angemessen auf wechselnde Hormon-Konzentrationen zu reagieren? Mit anderen

„Mathematische Modelle können einen Fortschritt erbringen wie einst das Mikroskop.“

Professorin Ursula Klingmüller
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg





In jeder Sekunde werden rund drei Millionen neue rote Blutkörperchen produziert. Die Blutbildung wird durch das Hormon Erythropoetin, kurz EPO, gesteuert.

Worten: Wie gelingt es dem Körper, immer die gerade erforderliche Menge an roten Blutkörperchen bereitzustellen – und nicht einmal zu viel und einmal zu wenig oder mit zeitlicher Verzögerung?

Kommunikation im Kreisverkehr

„Wenn zu viel Hormon zu wenig Rezeptormoleküle überschwemmt, wäre eigentlich zu erwarten, dass schnell der Sättigungspunkt erreicht ist, an dem die blutbildende Zelle nicht mehr auf eine weiter ansteigende Hormonkonzentration reagieren kann“, erklärt Ursula Klingmüller. Als die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ihre experimentell gewonnenen Daten mit mathematischen Modellen kombinierten, um diese Frage zu klären, offenbarte sich ihnen ein bislang unbekannter Zwischenschritt des Kommunikationsweges.

Wenn das Hormon sich an seinen Rezeptor gebunden hat, werden beide als Duo in das Zellinnere aufgenommen und rasch abgebaut. Zugleich bestückt die Zelle ihre Membran mit neuen Rezeptormolekülen, die in innerzellulären Vorratslagern bereitliegen. Der Einbau der neuen Rezeptoren erfolgt derart schnell und präzise, dass die Zelle fähig ist, eintreffende Hormonmoleküle ununterbrochen zu erkennen und immer genauso



Frisches Blut

Rund drei Millionen neue rote Blutkörperchen (Erythrozyten) entstehen pro Sekunde im menschlichen Körper. In Gang gesetzt wird die Blutbildung – die Erythropoese (gr. erythros = rot und poiein = machen) – von dem Hormon Erythropoetin, kurz EPO. Das Hormon trifft auf die Vorläuferzellen der roten Blutzellen im Knochenmark und bewirkt die Teilung der Vorläuferzellen, die in mehreren Schritten zu Sauerstoff transportierenden Zellspezialisten heranreifen.

Die wichtigsten EPO-Produzenten sind die Bindegewebszellen der Nierenrinde. Sie setzen das Hormon frei, wenn es dem Gewebe an Sauerstoff mangelt. Die ständige Neubildung der kurzlebigen roten Blutkörperchen sorgt dafür, dass der Körper stets ausreichend mit Sauerstoff versorgt ist. Bei einer blutenden Verletzung und stärkerem Sauerstoffmangel wird die EPO-Produktion angekurbelt und danach wieder auf die Grundversorgung zurückgefahren. Das System reagiert sehr sensibel und flexibel und passt die Produktion der roten Blutkörperchen jeder Situation an.

Blutarmut (Anämie) entsteht durch eine gestörte Erythropoese. Gentechnisch hergestelltes EPO ist ein wichtiges Medikament gegen Blutarmut, das Ärzte einsetzen, um Anämien bei Dialyse- und Krebspatienten zu verhindern.

zu reagieren, wie es die hormonelle Botschaft vorgibt. Die Aufgabe der STAT-Moleküle in diesem Geschehen ist es, ständig abzufragen, wie aktiv ein Rezeptor noch ist. Erst danach reichen die STATs das Signal zum Überleben der Vorläuferzelle, der Voraussetzung für spätere Teilungen, weiter. „Der Signalweg funktioniert nicht linear“, betont Ursula Klingmüller noch einmal: „Es ist ein Kreislauf.“

Hoffnung für Krebspatienten

Solche Detailkenntnisse systembiologischer Grundlagenforschung sind es, die den Weg in die Anwendung – die Systemmedizin – eröffnen. Die neuen Einsichten in die bislang geheimen Nachrichtendienste der Zellen lassen beispielsweise darauf hoffen, die Therapie von Patientinnen und Patienten zu verbessern, die an Lungenkrebs leiden. Auch hier sind die Zusammenhänge komplex – und in ihrer Entschlüsselung liegt

die medizinische Chance.

Die meisten Lungenkrebspatienten werden mit zellteilungshemmenden Medikamenten behandelt. Die Zytostatika greifen jedoch nicht allein die Krebszellen der Lunge, sondern auch gesunde Blutzellen an. Eine häufige Folge ist

Blutarmut, was die Patienten zusätzlich stark belastet. Um den Körper dazu anzuregen, neue Blutzellen zu bilden und die Blutarmut auszugleichen, erhielten die Patienten das Hormon Erythropoetin als Medikament. Es stellte sich jedoch heraus, dass auch die Tumorzellen Rezeptoren für Erythropoetin besitzen, was bedeutet, dass das Medikament nicht allein die Produktion neuer Blutzellen anregt, sondern fatalerweise auch begünstigt, dass sich die entarteten Zellen weiter vermehren. Die früher übliche Behandlung von Krebspatienten mit Erythropoetin erfolgt deshalb heute nur noch sehr eingeschränkt.

„Alle Signalwege der Zelle lassen sich quantitativ in Modellen beschreiben.“

Professorin Ursula Klingmüller,
Deutsches Krebsforschungszentrum,
Heidelberg

Ob medikamentös verabreichtes Erythropoetin einer Patientin oder einem Patienten nutzt oder schadet, ist eine schwierig zu beantwortende Frage, weil sich sehr viele Faktoren gegenseitig beeinflussen. Diese Komplexität haben Ursula Klingmüller und ihre Mitarbeiter kürzlich in einem mathematischen Modell erfasst. Das Modell erlaubt es vorauszusagen, ob Tumorzellen funktionelle Rezeptoren für Erythropoetin besitzen oder nicht. „Wir wollen unsere jüngsten Erkenntnisse jetzt nutzen, um ein einfaches Testsystem aufzubauen, das sicher prognostizieren lässt, ob und wie viele Erythropoetin-Rezeptoren auf Tumorzellen vorhanden sind“, sagt Ursula Klingmüller. Ein solcher Test könnte es schon bald möglich machen, eindeutig diejenigen Patientinnen und Patienten zu bestimmen, denen die Behandlung mit Erythropoetin einen Nutzen bringen kann.

Ein Weg durch den Nachrichtenschungel

Zellen haben viele Möglichkeiten, Informationen zu verarbeiten. Sie nutzen dafür unzählige molekulare Signalwege – und fast alle sind wesentlich komplexer als der von Erythropoetin veranlasste JAK-STAT-Signalweg. „Das Erythropoetin-System ist ein relativ einfaches, genau deshalb aber ideales System, um grundsätzlich zu verstehen, wie Moleküle an Entscheidungen teilhaben“, sagt Ursula Klingmüller. Wer das Prinzip verstanden hat, hat auch eine Chance, weitverzweigte Nachrichtenwege zu überblicken, etwa den „MAP-Kinaseweg“. Er spielt eine entscheidende Rolle beim Entstehen von Krebs.

Über zwei Dutzend Moleküle gehören dem MAP-Kinaseweg an, und sie interagieren auf äußerst verschlungene, bislang noch weitgehend unbekannt Weise. Doch auch diesen Dschungel hoffen die Forscher mit mathematischen Modellen zu durchdringen. „Im Grunde lassen sich alle Signalwege der Zelle quantitativ in Modellen beschreiben“, sagt Ursula Klingmüller. Eines Tages, hofft die Forscherin, werden sich alle Modelle zu einem einzigen großen Kommunikationsnetzwerk zusammenfassen lassen, einer Art Landkarte, die sämtliche Moleküle und Interaktionen beschreibt, die über das Leben und Überleben von Zellen entscheiden. Dann ließen sich auch ganz neue Möglichkeiten finden, um Kommunikationsketten gezielt mit geeigneten Wirkstoffen zu unterbrechen, etwa solche, die schlechte Nachrichten überbringen und gesunde Zellen zu Krebszellen entarten lassen.

Die „Profiler“: Fallanalyse Krebs



So könnte der Besuch in der Arztpraxis der Zukunft aussehen: Die Ärztin oder der Arzt ruft die Wirkstoffdatenbank auf und gibt das Resultat der Genanalyse in das Suchfeld ein. Der Computer liefert anschließend eine maßgeschneiderte Medikamentenempfehlung.

In einem Pilotprojekt charakterisieren Berliner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Tumoren bis auf das Molekül genau und prüfen mit Computermodellen, welche Medikamente für einen Patienten individuell am besten geeignet sein könnten. Das Ziel der Systemmedizin ist es, Krebserkrankungen „an der Wurzel zu packen“ und zu heilen.

Beunruhigt nimmt der Patient auf dem Stuhl vor dem Schreibtisch seiner Ärztin Platz. Der Bericht des Labors ist gekommen. Währenddessen studiert die Ärztin die Ergebnisse der Laboranalyse auf ihrem Computerbildschirm. „Es gibt da mehrere genetische Auffälligkeiten in den Zellen“, sagt sie. „Aber im Wesentlichen handelt es sich bei ihrer Erkrankung um einen Tumor, der von einer bestimmten molekularen Veränderung angetrieben wird.“

„Was kann man tun?“, fragt der Patient. Die Ärztin ruft die Wirkstoffdatenbank auf und gibt das Resultat der Genanalyse in das Suchfeld ein. Unmittelbar

darauf erhält sie eine Medikamentenempfehlung, die auf ihren Patienten und dessen Tumor passt. Sie rät zu einem Wirkstoff, der die vom krebserzeugenden Gen in Gang gehaltene molekulare Signalkette an entscheidender Stelle unterbricht. „Die Zellteilung wird sich normalisieren“, verspricht die Ärztin. „Mit einem weiteren Medikamentenmix, der individuell an die genetischen Veränderungen Ihrer Tumorzellen angepasst ist, sorgen wir anschließend dafür, dass sich die Geschwulst komplett rückbildet, gleichzeitig verhindern wir damit, dass Zellen abwandern und sich als Metastasen anderswo im Körper niederlassen.“

So könnte er aussehen – der Besuch in der Arztpraxis der Zukunft. Die Szene ist sicher zu einfach, um je wahr werden zu können: Zu groß ist die biologische Komplexität der Zellen – und mit ihr die Komplexität der Tumorzellen, die stets aus körpereigenen Zellen hervorgehen. Dennoch schildert das erfundene Gespräch zwischen Ärztin und Patient im Kern, was sich die moderne Krebsforschung als Ergebnis wünscht:

viele zielgerichtet ansetzende Medikamente, mit denen sich Krebs individuell behandeln lässt. Auf diese Weise könnte aus der tödlichen Bedrohung eine chronische Erkrankung werden, die langfristig zu beherrschen ist.

Die Hoffnungen ruhen auf der molekularbiologischen Forschung, die in den vergangenen Jahrzehnten viele Belege dafür gesammelt hat, dass Krebs eine Krankheit der Gene ist. Je mehr über die molekularen Ursachen bekannt ist, lautet das Credo der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weltweit, desto größer sind die Chancen für eine präzise Diagnose und eine wirksame, an den molekularen Wurzeln ansetzende Therapie.

Verlorenes Gleichgewicht

Immer, wenn eine Zelle sich teilt, muss sie das Erbmolekül DNA verdoppeln. Das geschieht unaufhörlich im menschlichen Körper: Pro Sekunde entstehen rund 50 Millionen neue Zellen, etwa frische Blutzellen, die alte und verbrauchte ersetzen. Bei jeder Zellteilung aber können sich Fehler in den genetischen Code einschleichen, beispielsweise weil Schadstoffe oder Strahlen auf die Erbanlagen einwirken. Viele dieser Fehler werden die Funktion der Gene niemals beeinträchtigen – zumal die Zelle einen perfekt organisierten molekularen Reparaturdienst unterhält, der Unregelmäßigkeiten wie vertauschte oder verloren gegangene DNA-Buchstaben rasch erkennen und beheben kann. Wenn sich aber eine genetische Veränderung, eine Mutation, in einem für die Zellteilung besonders wichtigen DNA-Abschnitt ereignet, wenn der Defekt so gravierend ist, dass er sich nicht mehr reparieren lässt, oder wenn sich im Laufe der Zeit so viele Fehler angehäuft haben, dass die Zelle aus ihrem genetisch sensibel ausbalancierten Wachstumsgleichgewicht gerät – dann kann Krebs entstehen. Hunderte von Genen, die in Krebszellen verändert sind, wurden zwischenzeitlich entdeckt. Sie gehören zwei großen Klassen an, den krebsbegünstigenden „Onkogenen“ und den „Tumor-Suppressor-Genen“ (wörtlich: krebsunterdrückende Gene) und tragen Namen wie C-Myc, B-Raf, Neu, Fos, Her oder p53.

Die Liste der Gene, die im Krebsgeschehen eine Rolle spielen, ist längst nicht komplett. Um sie zu vervollständigen, fehlten lange geeignete Werkzeuge und Techniken. Heute verwenden Wissenschaftler in den Laboren rund um den Globus „Lesemaschinen“, so ge-



Professor Hans Lehrach, Professor Peter M. Schlag (Mitte) und Dr. Marie-Laure Yaspo im Serverraum: Um die Fülle an Daten auswerten zu können, sind sie auf die Rechenleistung moderner Computer angewiesen.

nannte Sequenzer, um die Buchstabenfolge (die Sequenz) der aus Tumorzellen gewonnenen Erbguttexte (Genome) zu bestimmen. Anschließend vergleichen sie das Erbgut der entarteten mit dem gesunder Zellen des Patienten. Auf diese Weise lassen sich aufschlussreiche genetische Unterschiede feststellen, die für neue diagnostische und therapeutische Ansätze genutzt werden sollen.

Das Lesetempo der Maschinen hat sich mittlerweile derart beschleunigt, dass sie in kurzer Zeit große Da-



tenmengen liefern. Doch das emsige Produzieren von Daten allein wäre nutzlos, wären da nicht moderne Computer mit ihrer enormen Rechenleistung, um die Daten zu speichern, zu vergleichen, sinnvoll zu sortieren, mit anderen experimentell gewonnenen Ergebnissen zu kombinieren und das erarbeitete Wissen in seiner kompakten Fülle zu beherrschen. „Je mehr Daten wir in den Computer einspeisen“, sagt Professor Hans Lehrach vom Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin, „desto detaillierter und genauer werden unsere Tumormodelle, und desto besser können wir das Verhalten komplexer biologischer Netzwerke, wie wir sie in Tumorzellen finden, voraussagen“.

„Das genetische Profil jedes Tumors sieht anders aus – auch dann, wenn es sich um die vermeintlich gleiche Erkrankung handelt. Dieses Wissen gilt es zu nutzen.“

Dr. Marie-Laure Yaspo,
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Jeder Tumor ist verschieden

Die Grundlage jeden Modells ist stets die umfassende molekulare Charakterisierung des individuellen Tumors eines Patienten. Der Computer kann diese Daten dann nutzen, um zelluläre Signalwege und Netzwerke, molekulare Wechselwirkungen und Regelkreise mathematisch nachzustellen und dabei beispielsweise auszuprobieren, welches Medikament oder welche Kombination von Wirkstoffen für einen bestimmten Patienten optimal sein könnte. „Jeder Patient ist verschieden, und jeder Tumor ist verschieden“, betont Professor Peter Schlag, Gründungsdirektor des Comprehensive Cancer Center der Charité in Berlin. „Viel stärker als bislang müssen wir diese Individualität des Tumors in der Behandlung berücksichtigen – und dafür brauchen wir insbesondere präzise Computermodelle.“

„Treat 20“ – ein Pilotprojekt

Dr. Marie-Laure Yaspo vom Berliner Institut für Molekulare Genetik ist sehr erfahren im Lesen von Genen. Die in Frankreich geborene Wissenschaftlerin war schon im Rahmen des Humangenomprojekts (siehe Einführungstext auf Seite 9) maßgeblich an der Entzifferung des Chromosoms 21 beteiligt. Jetzt hält sie Papierausdrucke mit zahllosen Spalten und bunt eingefärbten Feldern in Händen: die Genprofile von Tumoren.

Sie stammen von zwanzig Patientinnen und Patienten, die an einem metastasierten malignen Melanom, dem gefürchteten schwarzen Hautkrebs, erkrankt sind. Marie-Laure Yaspo hat den kompletten Erbguttext der Tumorzellen jedes einzelnen Patienten gelesen und mit dessen gesunden Zellen verglichen. Die Wissenschaftlerin bestimmt nicht allein das Genom der Tumorzellen, sondern auch das „Transkriptom“ – die Abschrift der in der DNA gespeicherten Informationen auf die Boten-RNA – und das „Proteom“, die Gesamtheit aller Proteine in der Zelle. „Da kommen sehr rasch sehr viele Daten zusammen, die allein schon aufgrund der schieren Menge nur ein Computer bewältigen kann“, erklärt Marie-Laure Yaspo.

„In Zukunft werden wir Krebs nicht mehr nur nach Organgruppen klassifizieren und von Brust-, Darm- oder Prostatakrebs sprechen, sondern nach seinen molekularen Besonderheiten definieren. Dann sollten wir imstande sein, Betroffene individueller zu behandeln.“

Professor Peter M. Schlag,
Comprehensive Cancer Center der Charité, Berlin

In den Tumorzellen findet die Wissenschaftlerin beispielsweise „Deletionen“ – Gene sind verloren gegangen; oder sie stellt abnorm vervielfältigte Gene, „Amplifikationen“, fest. Das sind zwei typische Veränderungen, die sich in Tumorzellen ereignen können. „Bei manchen Patienten finden wir in den Krebszellen zehn oder zwanzig krankhaft veränderte Gene“, sagt Marie-Laure Yaspo. „Bei anderen haben wir bis zu 300 Mutationen entdeckt.“ Wie die Wissenschaftlerin aus ihren Tran-

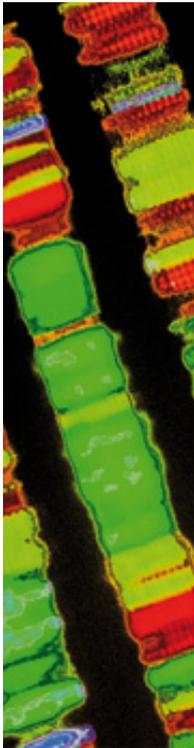
skriptom- und Proteomanalysen weiß, müssen es aber nicht notwendigerweise Veränderungen auf der Genom-Ebene sein, die das Schicksal der Zelle bestimmen. Es kommt auch vor, dass ein Genprodukt, ein Protein, in der Tumorzelle in 100fach größerer Menge als in der normalen Zelle vorhanden ist. Dann liegt ein Fehler in der Genregulation vor. „Das Gen selbst ist unverändert“, erklärt Marie-Laure Yaspo, „aber es wird von der Zelle viel zu häufig abgelesen.“ Ebenso ist es möglich, dass ein intaktes Gen, dessen Information für das gesunde Zelleben unverzichtbar ist, nicht mehr abgerufen wird. Die komplexe Ebene der Genregulation bliebe bei der molekularen Analyse oft unberücksichtigt. Genau das aber sei notwendig. „Es ist das Zusammenspiel sehr vieler Veränderungen, das über das Verhalten einer Zelle entscheidet“, begründet die Forscherin.

Auf dem Weg zur personalisierten Therapie

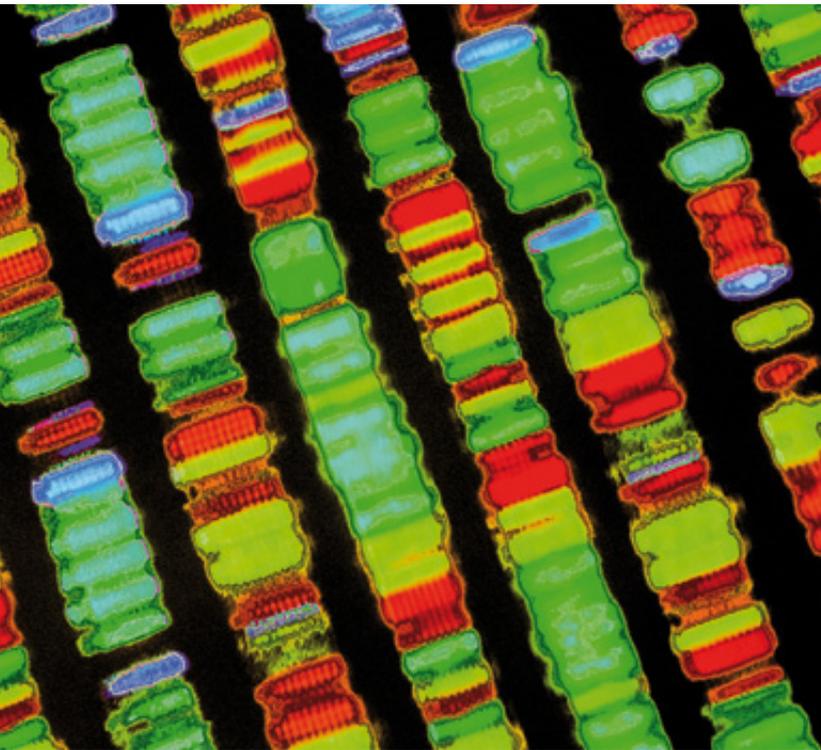
Alle molekularen Unfälle, die in den Tumorzellen geschehen sind, werden deshalb von den Berliner Wissenschaftlern in den Computer eingespeist. Im Modell simulieren sie dann beispielsweise, wie die Deletion oder Amplifikation eines Gens zelluläre Signalwege und Netzwerke beeinflusst oder wie sich Regelkreise verändern, wenn ein Genprodukt die Zelle in großer Menge überschwemmt. Im Modell können die Wissenschaftler auch ausprobieren, wie Medikamente die individuell vorliegenden molekularen Verhältnisse beeinflussen oder an welcher Stelle des Signalweges ein Wirkstoff idealerweise mit größten Erfolgsaussichten eingreifen sollte. Mit Computerhilfe hoffen die Forscher auf diese Weise, die bestmögliche Therapie für den einzelnen Patienten voraussagen zu können und eine „personalisierte Krebstherapie“ zu ermöglichen – eine Behandlung, die sich nach den von Mensch zu Mensch unterschiedlichen molekularen Besonderheiten des Tumors richtet. Dieser Ansatz verspricht größere Erfolge als die herkömmliche Chemotherapie mit zellteilungshemmenden Medikamenten, die vergleichsweise wahllos alle sich häufig teilenden Zellen im Körper angreifen – auch gesunde. „Im Durchschnitt helfen herkömmliche Medikamente nicht einmal der Hälfte der Patienten“, sagt Hans Lehrach.

Ein Richtungswechsel

Noch ist die neue systemmedizinische Vorgehensweise im „Modellfall Krebs“ weit davon entfernt, routinemäßig in der Klinik angewendet zu werden. Wie Patien-



tinnen und Patienten davon aber eines Tages profitieren könnten, zeigt das Beispiel einer Patientin, die am Pilotprojekt teilnahm und an einem metastasierten Melanom litt. Die herkömmliche Chemotherapie und eine Immuntherapie vermochten nichts zu bewirken. Nach der molekularen Analyse und Computermodel-



Aus solchen bunt eingefärbten DNA-Sequenzen können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler den kompletten Erbguttext von Tumorzellen und gesunden Zellen ablesen und miteinander vergleichen.

lierung zeigte sich ein veränderter zellulärer Signalweg, zu dem ein Medikament zu passen schien, das bislang allerdings nicht zur Therapie des Melanoms, sondern zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung eingesetzt wird. Das Medikament – ein Vertreter der neuen, zielgerichtet an bestimmten zellulären Molekülen ansetzenden Wirkstoffe – durfte der Patientin im Rahmen eines Heilversuchs verabreicht werden. Der Zustand der Patientin habe sich daraufhin deutlich verbessert, berichtet Peter Schlag. „Insgesamt konnten wir ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindern und eine Stabilisierung über acht Monate bei guter Lebensqualität erreichen“, sagt der Mediziner: „Das ist sehr viel für einen Menschen in diesem Stadium der Erkrankung.“

„Wir verwenden Computermodelle, um das Wetter vorauszusagen, Piloten auszubilden oder neue Autos zu entwickeln. Warum benutzen wir Computermodelle nicht auch für Vorhersagen in der Medizin?“

Professor Hans Lehrach,
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Die Patientin verstarb, nachdem weitere Metastasen aufgetreten waren. Die Sequenzierung der Tochterzellen zeigte das gleiche Genprofil wie des ursprünglichen Tumors – zusätzlich waren zwischenzeitlich jedoch ein weiteres Tumorsuppressorgen verloren gegangen und stillgelegte Gene wieder aktiv geworden, die Zellen wandern, „metastasieren“, lassen. Wären Wirkstoffe verfügbar, die Krebszellen immer wieder neu an ihren folgenschweren molekularen Veränderungen packen und daran hindern, sich ungehemmt auf Kosten gesunder Zellen zu teilen, könnte der Traum der Forscher, Krebserkrankungen in Krankheiten zu verwandeln, mit denen sich langfristig gut leben lässt, vielleicht tatsächlich eines Tages wahr werden. „Wir haben auch die berechtigte Hoffnung“, betont Peter Schlag, „den Anteil an Heilungen deutlich zu steigern.“ Der systemmedizinische Ansatz zeigt einen Weg auf, den fortzusetzen sich lohnen könnte (siehe auch „Eine Chance, die wir nutzen sollten“ auf Seite 46).

„Eine Chance, die wir nutzen sollten“

Interview mit Professor Peter M. Schlag von der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Professor Hans Lehrach vom Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin

Herr Professor Schlag, wie würden Sie den Begriff Systemmedizin im Hinblick auf Krebserkrankungen definieren?



Auf der Suche nach einer personalisierten Krebstherapie: Professor Peter M. Schlag, Gründungsdirektor des Comprehensive Cancer Center der Charité, Berlin.

Professor Peter M. Schlag: Der Begriff basiert auf einem mittlerweile besseren molekularen Verständnis von Krebs. Die Voraussetzungen hierfür wurden von der Grundlagenforschung erbracht. Jetzt geht es darum, das enorme Wissen um das komplexe und außer Kontrolle geratene Zusammenspiel der zahlreichen und verschiedenartigen Moleküle in und im Gewebeumfeld einer Tumorzelle zunehmend auch in die Behandlung von Krebspatienten einzubeziehen.

„Ziel ist es, jedem Patienten eine auf ihn maßgeschneiderte Therapie anzubieten.“

Professor Peter M. Schlag,
Comprehensive Cancer Center der Charité, Berlin

Das Ziel ist es, jedem Patienten eine auf ihn gleichsam maßgeschneiderte Therapie anbieten zu können. In der Umsetzung dieses Konzeptes stehen wir jedoch noch am Anfang, es ist ein kompliziertes Unterfangen.

Ist denn jeder Tumor anders?

Schlag: Kaum ein Tumor gleicht vollständig dem anderen. In Tumorzellen lassen sich im Vergleich zu normalen Zellen häufig über hundert, wenn nicht noch mehr, sehr unterschiedliche molekulare Veränderungen finden. So betrachtet, ist jeder Tumor fast ein Unikat.

Was macht man nun mit all diesen molekularen Daten?

Professor Hans Lehrach: Man sammelt alle Daten ein, die den Tumor eines Patienten kennzeichnen und verwendet sie, um ein genaues Modell des Tumors im Computer zu bauen. Das gelingt umso besser, je mehr Daten über diesen Tumor dem Computer eingefüttert werden. Computer sind bekanntlich sehr gut darin, solche Riesendatenmengen zu übernehmen und zu nutzen, um den Zustand eines Systems genau zu beschreiben. Wie die einzelnen Teile dieses Modells miteinander interagieren, wissen wir aus den Resultaten der Grundlagenforschung, die ebenfalls Unmengen von Daten generiert und analysiert hat, um solche Interaktionen zu finden. Aus dieser genauen Analyse der einzelnen Komponenten eines bestimmten Tumors und dem Wissen, wie diese Teile miteinander agieren, können wir sehr genaue Computermodelle jedes einzelnen Tumors entwickeln.

Wofür kann man solche Modelle nutzen?

Lehrach: Wir erproben am Tumorcomputer-Modell des einzelnen Patienten die verschiedenen Medikamente aus, die eingesetzt werden könnten. Dazu lassen wir das Modell beispielsweise in der Ab- oder Anwesenheit eines Medikaments laufen. So können wir die Wirkung verschiedener Medikamente im Computermodell erproben und für die Behandlung des einzelnen Patienten das Medikament aussuchen, das im Computermodell am besten wirkt und die geringsten schädlichen Nebenwirkungen hat. Ebenso können wir ausprobieren, wie sich das Modell des Tumors verändert, wenn wir Kombinationen von Medikamenten erproben. Das ist wie in der modernen Autoentwick-

lung: Da simulieren die Konstrukteure beispielsweise, was passiert, wenn man die Stoßstange dünner oder dicker macht. In ähnlicher Weise hoffen wir, mithilfe des Computers im biologischen Tumormodell zu sehen, an welchen Stellen das System verändert werden muss, um es in die Richtung zu bringen, in der man es haben will. Es ist nur unendlich viel komplizierter.

Herr Professor Lehrach, was verstehen Sie unter „Systemmedizin“?

Lehrach: Sie haben da dieses Doppel von möglichst genauer Charakterisierung des Anfangszustandes auf der einen und des Computermodells auf der anderen Seite, das voraussagen kann, wie sich ein Anfangszustand künftig entwickeln wird. Für mich ist das die Definition von Systemmedizin: das Anwenden der mathematischen Modellierung auf medizinische Fragestellungen.

Was haben die Patienten davon?

Lehrach: Echte, womöglich revolutionäre Fortschritte bei der Behandlung von Krebs. In der Vergangenheit wurden Unsummen in die Krebsforschung gesteckt. Es gibt Schätzungen, wonach seit Mitte der 1970er Jahre weltweit eine Billion Dollar in die Forschung geflossen sind – bei den Patienten indes ist bislang nicht allzu viel angekommen.

Wie erklärt sich das?

Lehrach: Ein Grund ist sicher, dass man lange nach dem „Silver Bullet“, der Pille gegen den Krebs, gesucht hat, die bei jedem Patienten und bei jeder Krebserkrankung gleich gut wirkt. Aber die wird es nie geben. Das biologische System bei Krebs ist zu komplex. Wir müssen andere Wege gehen.

Schlag: Davon bin auch ich überzeugt. Wenn wir weiterhin in der experimentellen Krebsforschung vor allem auf Einzelmoleküle und in der Tumormedizin auf das „Trial and Error-Prinzip“ großer Behandlungskohorten setzen, werden wir auch in zehn Jahren nicht viel weitergekommen sein. Wir müssen alles, was wir über Krebs und den individuellen Tumor eines Patienten wissen, mit präzisen biomathematischen Modellen zusammenbringen. Das ist eine wichtige Voraussetzung, um künftig gezielter therapeutisch entscheiden, aber auch um innovative Medikamente und

„Über Tumoren und ihre Entstehung wissen wir längst noch nicht alles.“

Professor Hans Lehrach,
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

bessere Behandlungskonzepte entwickeln zu können. In der Vergangenheit haben wir noch viel zu eingeengt geplant und gehandelt. Wir müssen in Zukunft mehr den übergeordneten Blick wagen. Schon jetzt besitzen wir enorme Technologien – aber wir nutzen sie noch zu wenig. Und wir haben schon jetzt sehr viel Wissen – aber wir haben es bislang nicht ausreichend versucht, dieses Wissen fächerübergreifend zusammenzubringen. Das muss jetzt geschehen. Hierin liegt die Herausforderung – aber auch die einzigartige Chance der Systemmedizin.



Professor Hans Lehrach ist Genom-Forscher am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin. Mit Computern simuliert er den Einfluss von Genen in Krebszellen.

Vor jeder erfolgversprechenden Behandlung sollte also für jede Patientin und jeden Patienten erst eine molekulare Diagnose und eine Modellierung im Computer stehen?

Lehrach: Idealerweise ja. Das ist in der Therapie nicht anders als bei einem Piloten, den Sie in seiner Ausbildung ausprobieren lassen, welche Flugmanöver funktionieren und welche zum Absturz führen – das werden Sie schlauerweise auch in einem Flugsimulator vornehmen und nicht mit einer echten Maschine und mit echten Passagieren.

Schlag: Letztlich müssen wir jeden Tumor organunabhängig molekular definieren, bevor wir ihn therapieren. Generell wissen wir derzeit dazu aber noch viel zu wenig. Da müssen wir erst noch Erfahrungen sammeln, etwa

darüber, welche molekularen Informationen unter therapeutischen Gesichtspunkten wirklich relevant sind.

Lehrach: Wenn wir alles über den Tumor wüssten und alles darüber, wie Medikamente auf den Tumor wirken, dann müssten wir auch imstande sein, ein Modell zu bauen, das das Geschehen allumfassend simulieren und immer genau die richtigen Voraussagen treffen kann. Man könnte dann einem Patienten beispielsweise sagen, dieses Medikament wirkt bei dir, dieses Medikament wirkt bei dir ganz sicher nicht, aber diese Medikamentenkombination ist vielversprechend. Das ist wie bei der Wettervorhersage. Die funktioniert auch umso besser, je mehr Details ich einbeziehe, wenn ich

„Wir müssen jeden Tumor organunabhängig molekular definieren, bevor wir ihn therapieren.“

Professor Peter M. Schlag,
Comprehensive Cancer Center der Charité, Berlin

also beispielsweise die Temperatur nicht stündlich, sondern jede Minute messe und in das Computersystem einspeise.

Was fehlt denn noch für die richtigen Voraussagen?

Lehrach: Über Tumoren und ihre Entstehung wissen wir längst noch nicht alles – aber wir haben schon viel darüber herausgefunden und versuchen beständig, noch mehr zu erfahren. Wir analysieren das Genom, das Transkriptom, das Proteom der Tumorzelle ... wir speisen alles an Informationen ein, was wir bekommen können. Künftig werden wir dafür immer präzisere Methoden haben, beispielsweise Sequenzierverfahren, bei denen wir bei jeder Sequenz wissen, wo genau sie im Tumor herkommt. Bisher kennen wir auch erst einen kleinen Teil der Regeln, nach denen einzelne Komponenten interagieren, welche Proteine also beispielsweise mit anderen Proteinen wechsel-

wirken oder welche Mutationen in Signal- und Netzwerken letztlich welchen Effekt haben. Aber auch das wird sich mit der Zeit herausfinden lassen. Vor allem aber ist es eine Frage der Mittel, die wir für alle diese Arbeiten zur Verfügung haben. Sie können es uns ermöglichen, immer bessere Modelle zu entwickeln und immer bessere Voraussagen zu machen. Schon heute sind wir uns sicher, dass wir für bestimmte Patientinnen oder Patienten auf der Basis molekularer Analysen und der Modellierung therapeutisch relevante Voraussagen machen können. Auf mittlere Sicht sollten Computermodelle ein fester Bestandteil der Therapieplanung werden und die Tumorbehandlung sehr viel genauer und erfolgreicher werden lassen.

Was wünschen Sie sich für die Zukunft?

Lehrach: Dass Computermodelle in der Medizin und Medikamententwicklung genauso intensiv genutzt werden wie heute beispielsweise im Bereich des Autobaus. Im Prinzip ist es für die Gesellschaft die vernünftigste Vorgehensweise, den systembiologischen Ansatz kompromisslos im größerem Maßstab auf seine medizinische Anwendung und die Entwicklung von Medikamenten zu erproben. Mag sein, dass Viele für wirklich revolutionäre Umwälzungen prinzipiell nur geringe Chancen sehen. Wenn sie aber passieren, davon bin ich überzeugt, werden die Auswirkungen enorm sein.

Schlag: Diese Chance sollten wir unbedingt nutzen.

Das berechnete Organ: Auf dem Weg zur virtuellen Leber



Ein mathematisches Computermodell, das die molekularen Prozesse im Stoffwechselorgan Leber simuliert, erlaubt Vorhersagen darüber, ob ein Medikament tatsächlich wirkt.

Von allen Zellen des Körpers sind Leberzellen am vielseitigsten begabt: Tagtäglich bekommen sie es mit mehr als 10 000 Substanzen zu tun, die sie um-, auf- oder abbauen, speichern oder exportieren. Diese erstaunliche Leistung im Computer abzubilden ist das Ziel des Forschungsnetzwerkes „Virtuelle Leber“. Über 70 Wissenschaftlergruppen arbeiten derzeit daran, möglichst viele der zentral beteiligten Moleküle, Signalwege und Netzwerke nach und nach im Rechner verfügbar zu machen. Das soll wichtige medizinische Anwendungen erlauben – etwa die Vorhersage, ob ein Medikament bei einer Patientin oder einem Patienten wirkt und mit welchen Nebenwirkungen er oder sie zu rechnen hat. Die Modellierung im Computer erlaubt es auch, Fehlfunktionen von Leberzellen auf molekularer Ebene zu erkennen und neue Therapien zu entwickeln.

An einem Tag vor mehr als 1 500 Jahren spürte ein junger Wikinger die ersten Zeichen einer schleichenden Vergiftung. Er fühlte sich müde und schlapp,

seine Haut verfärbte sich graubraun. Je älter er wurde, desto dunkler wurde sein Teint, die Haare fielen aus, immer häufiger krampfte sein Körper unter schlimmen Schmerzen. Mit wenig mehr als 40 Lebensjahren dürfte er dem langsam wirkenden Gift erlegen sein – sofern ihn nicht zuvor eine andere der seinerzeit zahlreichen Möglichkeiten, zu Tode zu kommen, dahingerafft hat.

Was dem armen Menschen zusetzte, war Eisen. Die Zellen des Dünndarms entnehmen Eisen – ein lebensnotwendiges Spurenelement – der Nahrung. Dies geschieht nach einem simplen Prinzip: Hat der Körper genug davon, hören die Dünndarmzellen auf, Eisen zu absorbieren; fehlt es, nehmen sie mehr Eisen auf. Dieses System funktionierte bei dem Kranken nicht. Seine Darmzellen entzogen der Nahrung dauerhaft zu viel Eisen; der Körper deponierte den Überschuss in Haut und Leber, in der Bauchspeicheldrüse, im Herzen, in Milz, Gelenken und Gefäßen. Der Mann litt an der Eisenspeicherkrankheit oder „Hämochromatose“, heute

eine der häufigsten erblichen Stoffwechselstörungen: Jeder achte Europäer hat die Veranlagung dafür. Der namenlose junge Wikinger war vermutlich der „Founder“, wie Humangenetiker sagen: derjenige Mensch, bei dem sich der Erbfehler erstmals ereignete und der ihn weitervererbte – über die Generationen und Jahrhunderte hinweg.

Molekularer Schreibfehler mit Folgen

Mitte der 1990er Jahre entdeckten amerikanische Molekularbiologen das fehlerhafte Gen auf Chromosom 6. Sie stellten fest, dass es sich nur in einem Buchstaben vom funktionstüchtigen Gen unterscheidet. Dieser kleine molekulare Schreibfehler, eine „Punktmutation“, hat weitreichende Konsequenzen: In das Protein, das die Zellfabriken nach der Bauanleitung des Gens herstellen, wird fälschlicherweise die Aminosäure Tyrosin eingefügt. Auch das sieht auf den ersten Blick nach einer nur geringfügigen biochemischen Variation aus – nichtsdestotrotz zieht sie den ganzen Organismus in Mitleidenschaft.

Heidelberger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern um die Biologin Martina Muckenthaler gelang es im Jahr 2008 bis ins molekulare Detail aufzuklären, in welcher Weise der Genfehler den Körper krank macht. Es stellte sich heraus, dass das nach den Bauplänen des Gens konstruierte Protein von den Zellen der Leber als „Sensor“ genutzt wird. Mit ihm stellen sie fest, ob der Körper über genug Eisen verfügt, beispielsweise für den Einbau in rote Blutkörperchen, die dadurch fähig werden, Sauerstoff zu transportieren. Wenn die Menge an Eisen dem aktuellen Bedarf entspricht, produzieren die Leberzellen ein Hormon, Hcpidin, und schütten es in den Blutkreislauf aus. Mit dem Blut gelangt Hcpidin zu den Zellen des Dünndarms und hindert sie daran, Eisen weiter ins Blut abzugeben. Ist aber das Gen defekt, das die Bildung von Hcpidin fördert, wird zu wenig Hormon produziert. Infolgedessen kann Hcpidin die Eisenzufuhr nicht mehr drosseln – eine tödlich endende Eisenlast sammelt sich im Körper an.

Was die Grundlagenforschung über die Jahre hinweg erarbeitet hat, lässt den Eisenstoffwechsel und seine Fehlfunktion bis aufs Molekül genau verstehen. Dies hat den Weg für neue Therapieansätze eröffnet und zeigt exemplarisch, wie der neue Ansatz der Systemmedizin zum Ziel führen kann: Über die Kenntnis der



Die Biochemikerin Professorin Ursula Kummer will gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen die Leber mit ihren Funktionen am Computer nachbilden.

molekularen Mechanismen einer Erkrankung sollen die verursachenden Defekte gezielt repariert werden. Die Medizin kennt viele weitere und häufigere Erkrankungen der Leber und des Stoffwechsels. Und auch hier ist es das Ziel, die Krankheiten ursächlich, bis aufs Molekül genau, zu verstehen und neue Therapien zu finden. Das ist der Arbeitsschwerpunkt des vom BMBF geförderten Forschungsnetzwerks „Virtuelle Leber“, in dessen Rahmen auch wesentliche Erkenntnisse zum Eisenstoffwechsel erarbeitet wurden.

Wie kommt die Leber in den Computer?

Dem Forschungsnetzwerk „Virtuelle Leber“ gehören 70 Wissenschaftlergruppen an, sowohl rechnerische als auch experimentelle. Die Forscherinnen und Forscher wollen das bemerkenswerte Organ und seine Arbeitsweise in möglichst vielen Einzelheiten verstehen. Langfri-



stig zielt das weltweit beispiellose Forschungsnetz auf eine „virtuelle Leber“: Ein umfassendes mathematisches Modell, das die zentralen Leberprozesse repräsentieren und es erlauben soll, die Prozesse des Lebens „in silico“ – mithilfe des Computers – realitätsgetreu nachzustellen. „Wir werden nicht alles, was die Leber kann, im Computer abbilden können“, erläutert Professorin Ursula Kummer. „Aber wir können sukzessive möglichst viele der zentralen Signalwege und Stoffwechselprozesse modellieren, die an wichtigen Krankheitsgeschehen beteiligt sind.“ Auf diese Weise

hoffen die Forscherinnen und Forscher, molekulare Fehlfunktionen erklären zu können, die sehr häufige Krankheiten wie Leberentzündung, Fettleber, Leberzirrhose oder Leberkrebs verursachen, und Ansatzpunkte für gezielte Therapien zu finden.

Wetterkarte für die Leberzelle

An dem von vielen Forschungsgruppen getragenen ehrgeizigen Vorhaben, die Leber mit ihren Funktionen im Computer nachzubilden, ist die Biochemikerin Ursula Kummer von Anfang an beteiligt. Was die Rechner für das naturgetreue Abbild brauchen, erklärt die Professorin der Universität Heidelberg, „sind möglichst viele quantitative experimentelle Daten“. Ursula Kummer erhält sie von ihren Kolleginnen und Kollegen, die im biologischen Labor arbeiten und dort mit echten Leberzellen und echtem Lebergewebe experimentieren. „Deren Ergebnisse transferieren wir in mathematische Gleichungen und erarbeiten Modelle, die das biologische Geschehen in der realen Zelle repräsentieren“,

„Die mathematische Modellierung komplexer biologischer Vorgänge ist ein unverzichtbares Werkzeug der modernen Forschung.“

Professorin Ursula Kummer,
Universität Heidelberg

erläutert Kummer. Im anschließenden „Computerexperiment“ lassen sich einzelne Parameter beliebig verändern und Zusammenhänge erkennen, die das Laborexperiment nicht oder nur mit viel größerem Aufwand zeigen kann. Das konsequente Koppeln von biologischem Experiment, mathematischer Modellierung und erneuter experimenteller Prüfung ist in den Lebenswissenschaften noch recht neu. Aber es verspricht ähnliche Erfolge wie die Arbeit der Meteorologen, die schon lange die Daten realer Wetterbeobachtungen in mathematische Modelle einspeisen und das Wetter der nächsten Tage recht verlässlich voraussagen können.

Mit Rechnerhilfe konnte Ursula Kummer der Leberzelle schon in der Vergangenheit wichtige Details der molekularen Nachrichtenverarbeitung entlocken. Wie etwa verarbeitet die Leberzelle die Nachricht eines Hormonboten, der an ihrer Oberfläche „anklopft“ und sie dazu veranlassen will, ein bestimmtes Protein zu produzieren? Im Innern der Zelle werden daraufhin weitere molekulare Boten aktiv, etwa Kalzium. Deren Konzentration, so die bisherige Annahme, erhöht sich, und die Botenstoffe reichen das Hormonsignal bis in die Kommandozentrale, den Zellkern, weiter. Lange gingen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler davon aus, dass das Signal von den Boten dabei ähnlich wie der Stab in einem Staffellauf weitergereicht wird. Dann aber wiesen Laborexperimente darauf hin, dass diese einfache Vorstellung nicht mit dem tatsächlichen biologischen Geschehen in der Zelle übereinstimmen kann.



Ergebnisse aus Laborexperimenten werden in komplizierte mathematische Gleichungen überführt.

Wie die Natur Informationen verschlüsselt

Tatsächlich ist es im Falle von Kalzium so, dass seine Konzentration nicht einfach zunimmt, sondern dass

„Das Ziel der Systemmedizin ist es, die neuen Methoden zur Anwendung zu bringen, sodass Patienten in möglichst naher Zukunft von neuen Erkenntnissen der Grundlagenforschung profitieren können.“

Professorin Ursula Kummer,
Universität Heidelberg

die Kalziummenge oszilliert, also ständig zu- oder abnimmt. Die Zelle reagiert demnach nicht auf hintereinander geschaltete Ereignisfolgen, sondern verarbeitet die Botschaften, die in den Schwingungen enthalten sind. „Die Information steckt sowohl in der Amplitude als auch in der Frequenz der Konzentrations-Oszillationen“, sagt Ursula Kummer. Die Simulation des Geschehens im Computer enthüllt, dass die Funktion des Botenstoffs unmittelbar von der Dynamik abhängt: Wenn die Wissenschaftler im Computermodell eine gleichmäßig erhöhte Konzentration des Botenstoffs vorgeben und die Dynamik aufheben, kann die Zelle die Information nicht verarbeiten.

Diese Art des zellulären Nachrichtentransfers sei eigentlich gar nicht so überraschend, meint Ursula Kummer. Kalzium beispielsweise werde von der Zelle als Bote für sehr verschiedene Signale genutzt. Dass ein und derselbe Bote unterschiedlichste Nachrichten transportiert, ist mit einer einfachen Konzentrationserhöhung kaum zu erklären. Wenn die Information aber in der Dynamik steckt, hat die Natur einen Mechanismus geschaffen, der es grundsätzlich erlaubt, beliebige



Die Leber – ein bemerkenswertes Organ

Rechts unter dem Zwerchfell sitzt die Leber, eines der vielseitigsten Organe unseres Körpers. Im Innern befinden sich Tausende mit bloßem Auge gerade noch erkennbare Leberläppchen. Sie bestehen aus Milliarden würfelförmiger Zellen, die kreisförmig um ein zentrales Blutgefäß angeordnet sind.

Rund 2 000 Liter Blut durchströmen die Leber täglich; es stammt aus zwei Quellen, dem Herzen und den Verdauungsorganen. Diese Organisationsstruktur macht die Leber zum zentralen Stoffwechselorgan.

Eine der wichtigsten Aufgaben der Leber ist es, die Menge an Stoffen im Blut konstant zu halten (Homöostase). Dazu bewahren die Leberzellen Substanzen auf, bis sie vom Körper benötigt werden. Die Leberzellen wandeln beispielsweise Glukose (Traubenzucker), den wichtigsten Energieträger des Körpers, in unlösliches Glykogen um und speichern davon bis zu 150 Gramm. Mangelt es im Blut an Zucker, kehren die Leberzellen den biochemischen Prozess um, bauen Glykogen ab und geben Glukose ins Blut ab. Ähnliches geschieht mit Vitaminen, Spurenelementen und Mineralen.

Leberzellen setzen aus Aminosäurebausteinen Proteine zusammen, etwa Blutbestandteile wie die Gerinnungsfaktoren. Aus Abbauprodukten von Fetten stellen Leberzellen Cholesterin her. Es ist für die Nervenzellen unerlässlich und ein wichtiger Rohstoff für Hormone sowie die fettspaltende Gallensäure.

Auch als Entgiftungsstation dient die Leber dem Körper: Sie baut Blutalkohol ab, macht Gifte (zumeist) unschädlich, verschlingt mit speziellen Zellen Krankheitserreger und verstoffwechselt Medikamente.

Und noch ein Talent zeichnet die Leberzellen aus: Wenn sie Schaden erleiden, können sie sich aus eigener Kraft nahezu vollständig regenerieren.

Nachrichten mit nur einem Boten zu übermitteln. Wie sich herausgestellt hat, gibt es neben Kalzium noch viele weitere Botenstoffe, die Informationen über Oszillation oder ein ähnlich dynamisches Verhalten transportieren. Lehrbücher, in denen heute noch allgemein verbreitet wird, dass ein „Stoff A den Stoff B erhöht“, müssen umgeschrieben werden: Für das Verständnis der Lebensprozesse ist dieses einfache Muster unzureichend.

Sichere Arzneimittel

Die Komplexität des zellulären Lebens gilt es zu kennen und einzubeziehen – beispielsweise um vorauszusagen, ob ein Medikament bei einem Patienten den erhofften Effekt zeigen wird. „Einzelne Faktoren können nur unzureichend erklären, ob ein Arzneimittel bei einem Menschen wirkt oder nicht“, sagt Ursula Kummer. „Für solche Vorhersagen ist es entscheidend, alle Zusammenhänge und Wechselwirkungen zu kennen.“

Dieser Aufgabe stellt sich Dr. Lars Küpfer, ein wichtiger Kooperationspartner von Ursula Kummer im Kompetenznetz Virtuelle Leber. Der Bioinformatiker arbeitet bei „Bayer Technology Services“ in Leverkusen und speist alle experimentellen Daten zur Funktion der Leberzellen in ein mathematisches Modell ein. Sein Ziel ist es, Arzneimittel sicherer zu machen. Die wirklichkeitsgetreu im Computer nachgebildeten Leberfunktionen sollen es künftig erlauben, für jeden einzelnen Patienten und jede Patientin vorherzubestimmen, ob ein Medikament bei ihm wirkt, in welcher individuellen Dosis es verabreicht werden muss und welche Nebenwirkungen auftreten können. Solche modellgestützten Methoden, erläutert Lars Küpfer, spielen auch eine wichtige Rolle, um gänzlich neue Wirkstoffe zu entwickeln: „Die mathematischen Modelle erlauben es, vorhandenes biologisches Wissen rasch und rational zum Nutzen der Patientinnen und Patienten in der Klinik umzusetzen.“

„Das System Leben als Ganzes im Blick“

Interview mit der Krebsforscherin Professorin Christine Sers von der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Veränderte Gene und Proteine im Inneren von Darmkrebszellen interessieren die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Forschungsverbund „ColoNet“. Ihr Ziel ist es, das Wissen über die molekularen Vorgänge, die Zellen entarten lassen, für eine präzisere Diagnose und neue Wege der Therapie zu nutzen.



Professorin Christine Sers leitet die Arbeitsgruppen molekulare Tumorpathologie und Tumorsystembiologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

tut es natürlich nicht allein. In der Systemmedizin ist man jetzt einen großen Schritt weiter und hat verstanden, dass es darauf ankommt, viele verschiedene Komponenten von der molekularen bis hin zur Organ- und Organismusebene zusammen anzuschauen, um zu einer Aussage zu kommen, die für eine medizinische Anwendung ausschlaggebend sein kann. Im Hinblick auf unsere Arbeit bedeutet dies, dass wir heute in interdisziplinären Teams regelmäßig den Ablauf von Prozessen in Zellen oder Modellorganismen innerhalb eines bestimmten Zeitfensters analysieren. Wir testen die Auswirkungen einer therapeutischen Substanz auf ein ganzes Netz von damit assoziierten Molekülen, die sich gegenseitig beeinflussen und passen unsere Modellsysteme der Situation in den Patientinnen oder

Frau Professorin Sers, was ist für Sie das Besondere an der Systemmedizin?

Professorin Christine Sers: Dass man nicht mehr einzelne Moleküle betrachtet, sondern das „System Leben“ als Ganzes in den Blick nimmt. Als ich vor vielen Jahren Doktorandin war, habe ich noch ein einzelnes Molekül analysiert, ein sogenanntes Zelladhäsionsmolekül, das bei Hautkrebs Tochtergeschwülste verursacht. Aber das

Patienten so genau wie möglich an. Darüber hinaus werden unsere Hypothesen, die aus Experimenten und mathematischen Modellen kommen, regelmäßig anhand von Patientenmaterial getestet, um die Einflüsse, die durch Hormone, das Immunsystem oder die Interaktion verschiedener Gewebetypen zustande kommen, zu berücksichtigen.

Welche medizinische Anwendung könnte das beispielsweise sein?

Sers: Zusammen mit meinen Kollegen arbeite ich hier in einem Diagnostikinstitut an Krebserkrankungen. Eine für uns wichtige Anwendung wäre beispielsweise, wie wir anhand von Gewebe- oder Blutproben zuverlässig voraussagen können, ob ein Patient auf eine bestimmte Therapie ansprechen wird. Dann könnten wir Ärzten einen sicheren und rationalen Anhalt für ihre Therapieentscheidungen geben. Um zu so einer Aussage zu kommen, bedarf es der Zusammenarbeit vieler Fachdisziplinen. Für einen Nachweis aus Blutproben steht an erster Stelle die Technologie. Wir brauchen neue Methoden, um krankheitsspezifische Merkmale quantitativ nachzuweisen und die Veränderungen, die wir sehen, zu interpretieren. Dabei werden Vergleiche mit großen medizinischen Datenbanken herangezogen, die Fachliteratur abgefragt – unter Umständen mit Textanalyse-Programmen, dem sogenannten Textmining – und Daten aus anderen klinischen Studien als Vergleich herangezogen. Wir können auch mathematische Modelle einsetzen, die Vorhersagen machen, wie sich eine DNA-Veränderung auswirkt, und wir können schnelle experimentelle Testsysteme verwenden und ausbauen, die es erlauben, in relativ kurzer Zeit verschiedene therapeutische Substanzen zu testen.

Welche Fachdisziplinen sind besonders wichtig?

Sers: Wir verstehen uns als translationale Wissenschaftler, also als Forschende, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, Ergebnisse aus der Grundlagenfor-



schung in präklinische Entwicklungsprogramme und anschließend in die Klinik zu übertragen. Dazu braucht es translational und fachübergreifend denkende Mediziner, also Diagnostiker und Behandler in der Klinik, die eng mit uns zusammenarbeiten. Und es braucht (Bio)-Informatiker und Mathematiker mit sehr unterschiedlichen Spezialisierungen – auch sie sind ein Charakteristikum der Systemmedizin.

Wie sieht der systemmedizinische Ansatz konkret in Ihrem Forschungsprojekt aus?

Sers: Unser Ziel ist es, die molekularen Netzwerke im Innern der Zellen nachzuvollziehen, die dafür verant-



Das Ziel der Forscherinnen und Forscher: Die Ergebnisse etwa von Blutproben werden in den Computer eingespeist, der dann auf dieser Basis eine individuell auf den Kranken abgestimmte Therapieempfehlung liefert.

wortlich sind, dass Darmkrebs entsteht. Darüber hinaus wollen wir wissen, welchen molekularen Vorgängen es zuzuschreiben ist, dass Tumorzellen trotz Therapie überleben, also Medikamenten – seien es klassische Chemotherapeutika oder neue zielgerichtete Wirkstoffe – widerstehen. Dazu setzen wir Computermodelle ein, welche die komplexen Vorgänge widerspiegeln, die sich während der Informationsverarbeitung in Tumorzellen ereignen. Daraus lassen sich rationale Hypothesen für künftige Therapien ableiten. Ein weiteres Ziel ist es, vorhandene Biomarker zu verbessern und neue, aussagekräftige Biomarker zu finden, die anzeigen können, von welcher Therapie ein Patient oder eine Patientin am meisten profitieren wird. Derzeit prüfen wir beispielsweise eine Marker-Kombination, mit der wir hoffen, mehr Patientinnen oder Patienten identifizieren zu können, die für die modernen „targeted therapies“, die zielgerichteten Therapien, in Frage kommen. Dazu kombinieren wir einen genetischen mit einem neuen epigenetischen Marker, also einem Anzeiger für Veränderungen der räumlichen Struktur und Zugänglichkeit des Erbmoleküls DNA.

Wie könnte die Zukunft der Krebsbehandlung auf der Basis des systemmedizinischen Ansatzes aussehen?

Sers: Wir setzen das im Projekt ColoNet erarbeitete Wissen in unserem Fortsetzungsprojekt „Oncopath“ ein. Dort geht es hauptsächlich darum, Modelle für unterschiedliche Subtypen von Darmkrebs aufzustellen. Wir versuchen also, Patientengruppen zu identifizieren, die aufgrund ihrer molekularen Charakteristiken eine genau darauf abgestimmte und dementsprechend effektive Therapie erhalten können. In Zukunft könnte die Krebstherapie auf systemmedizinischer Grundlage beispielsweise so aussehen: Der Tumor eines Patienten wird zunächst umfassend molekular charakterisiert und die Daten in ein mathematisches Modell eingespeist, mit dem sich die bestmögliche Behandlung simulieren lässt. Der Computer gibt dann am Ende eine individuell auf den Patienten bezogene Therapieempfehlung aus. Das wäre eine Vision, eine Hoffnung für die nächsten Jahre. Ob das alles so eintreten wird, muss die Zukunft zeigen. Aber man muss als Forscherin immer mehr wollen als man erreichen kann – damit man überhaupt irgendwo hinkommt.

Die gemeinsame Wurzel psychischer Leiden

Was haben Depression und Schizophrenie gemeinsam? Wenig – betrachtet man allein die Symptome. Anders sieht es aus, wenn sich der Blick auf die genetischen Ursachen richtet. „IntegraMent“, das bislang umfangreichste Verbundprojekt dieser Art in Deutschland, erforscht die gemeinsamen molekularen Ursachen häufiger psychischer Leiden mit dem Ziel, die Diagnose und Therapie maßgeblich zu verbessern.

Mindestens vier Millionen Menschen leiden in Deutschland an einer Depression. Damit ist die „tiefe Traurigkeit“ das hierzulande am häufigsten auftretende psychische Leiden, gefolgt von der Schizophrenie und sogenannten bipolaren Störungen. Die Symptome der Erkrankungen sind sehr unterschiedlich: Depressive Menschen sind niedergeschlagen und leiden häufig unter quälenden Suizidgedanken, bei schizophrenen Menschen sind Realitätsverlust, Wahnvorstellungen, Störungen des Denkens, der Sprache und der Gefühlswelt vordergründig, bei den von bipolaren Störungen Betroffenen wechseln Phasen der Euphorie mit Episoden stark gedrückter Stimmung ab. Diese offen sichtbaren Zeichen der Krankheit werden bislang von den Ärzten herangezogen, um die Diagnose zu stellen und die Behandlung danach auszurichten. Aktuelle Ergebnisse der genetischen und molekularbiologischen Forschung aber zeigen, dass die herkömmlichen Diagnosemanuale mit ihrer strikten Trennung den tatsächlich zugrundeliegenden biologischen Ursachen nicht mehr gerecht werden können.

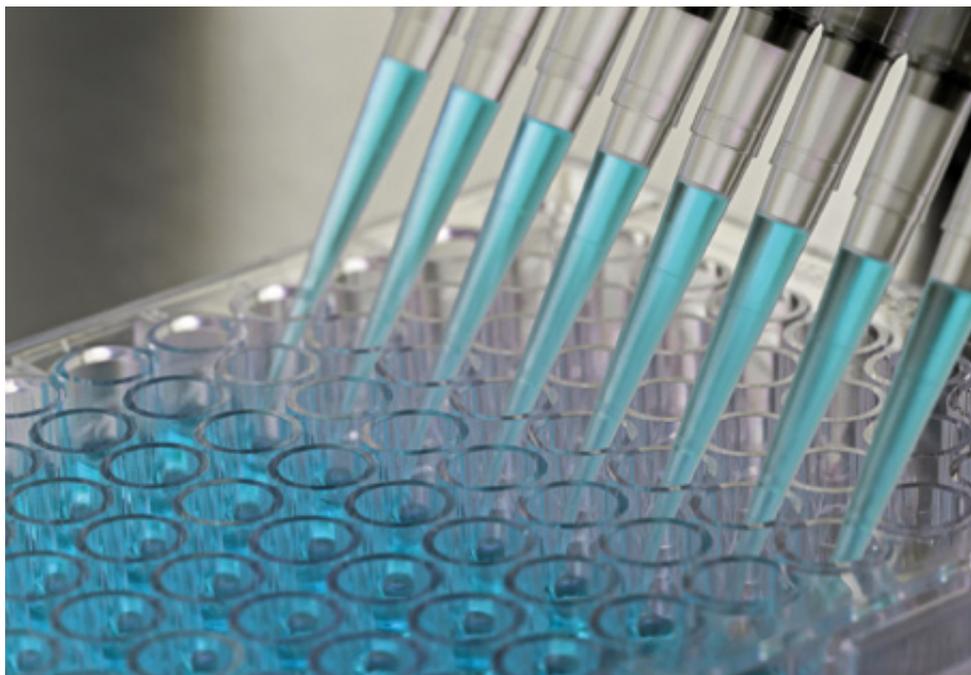
Molekulare Ursachen verstehen

„Wir wissen heute, dass psychische Erkrankungen viel enger miteinander verwandt sind als bislang angenommen“, sagt Professor Markus Nöthen, Direktor des Instituts für Humangenetik der Universitätsklinik Bonn. Aus der gleichen genetischen Wurzel könnten verschiedene Krankheiten und verschiedene Krankheitsausprägungen erwachsen. Das BMBF-Verbundprojekt „IntegraMent“ will den molekularen Ursachen der schweren Depression, der Schizophre-

nie und der bipolaren Störungen auf den Grund gehen, gemeinsame genetische Wurzeln und sich überlappende biologische Prozesse aufzeigen. Aus der für die Systemmedizin typischen Zusammenschau vieler, mit verschiedenen Methoden gewonnener Daten, sei ein substantiell neues Krankheitsverständnis zu erwarten, betont Nöthen. Eben solche substantiellen Vorteile können sich für die Betroffenen ergeben: „Die Diagnose“, sagt Nöthen, „ließe sich verfeinern und die Behandlung präzisieren.“

Wie wirken Traumata auf Gene ein?

In einer ersten Arbeitsphase suchen die Forscherinnen und Forscher nach Genen, die an der Ausbildung der drei psychischen Erkrankungen beteiligt sind. Dazu vergleichen sie das Erbgut der Patienten mit Depression, Schizophrenie und bipolaren Störungen mit dem gesunder Menschen. Taucht in der Patientengruppe eine bestimmte genetische Variante gehäuft auf, weist das auf ein dort gelegenes, am Entstehen der Krankheit beteiligtes Gen hin. Die Analyse der Gene kombinieren die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit



Welche Gene sind an der Ausbildung psychischer Erkrankungen beteiligt? Um das herauszufinden, vergleichen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler das Erbgut von Menschen mit Depression, Schizophrenie und bipolaren Störungen mit dem gesunder Personen.





Mindestens vier Millionen Menschen leiden in Deutschland an einer Depression.

bildgebenden Verfahren („Imaging Genetics“), um zu erfahren, wie die Gene die Struktur und Funktion der Nervenzellen des Gehirns beeinflussen. „Uns interessiert beispielsweise, ob die Erbgutveränderungen bestimmte Funktionen des Gehirns spezifisch beeinflussen“, sagt Nöthen.

In Untersuchungen mit Tieren vollziehen die Forschenden nach, wie die Gene biochemische Prozesse verändern, und in Experimenten mit patienteneigenen Stammzellen wollen sie untersuchen, wie Genveränderungen das Wachstum oder die Signalübertragung von Nervenzellen beeinflussen. Epigenetische Studien sollen aufklären, wie äußere Faktoren, etwa Traumata, auf die Gene einwirken und zum Auslöser psychischer Erkrankungen werden können.

Der mathematische Beitrag

Ohne die Bioinformatik, betont Nöthen, könnten die vielen mit verschiedenen Methoden ermittelten Daten nicht miteinander verknüpft und einer Auswer-

tung zugänglich gemacht werden. Erst die Integration ließe ein vollständigeres Bild – von den Genen und Proteinen und deren Interaktion in den Zellen bis hin zum äußeren Erscheinungsbild – der Krankheiten entstehen, die „von Natur aus“ äußerst komplex seien. Das erlaube es auch, nach zielgerichteten Interventionen zu suchen. Künftig ließen sich die Krankheiten womöglich in Untergruppen aufteilen, etwa in eine Depression vom Typ A, B oder C, die sich hinsichtlich der biologischen Prozesse, die jeweils im Vordergrund stünden, unterscheiden. Bislang würden die Patientinnen und Patienten noch mehr oder weniger „über einen Kamm geschoren“. Dies sei sicherlich ein entscheidender Grund für die klinische Erfahrung, dass Medikamente trotz gleicher Diagnose unterschiedlich gut wirken. Für die Zukunft wünscht sich Markus Nöthen eine „Präzisionsmedizin“, die Betroffenen eine effektive, biologisch fundierte Therapie anbieten kann.

Gesund altern: Das Immunsystem im Visier

Tag für Tag tut das Immunsystem seinen unverzichtbaren Dienst, wehrt gefährliche Infektionserreger ab und bewahrt uns vor vielen anderen Gefahren. Dazu arbeiten unzählige Immunzellen in komplexer Weise zusammen, kommunizieren über Botenstoffe und eine Vielzahl von Molekülen. Doch auch das Immunsystem altert. Deshalb werden wir im Alter anfälliger für Infektionen, sprechen schlechter auf Impfungen an und erleiden häufiger Krebserkrankungen. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BMBF-Projektes „Primage“ wollen herausfinden, wie das Immunsystem altert und Strategien entwickeln, die uns – mithilfe unseres Immunsystems – gesund alt werden lassen.

Jeder will alt werden – aber alt sein will niemand. Denn das Altern geht gemeinhin mit Gebrechen aller Art einher, von Arteriosklerose über eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen bis hin zu Krebs. Viele der sogenannten Altersleiden werden den nachlassenden Funktionen der angeborenen körpereigenen Abwehr zugeschrieben. Doch darüber, wie das Immunsystem altert und zum Entstehen von Krankheiten beiträgt, ist noch wenig bekannt. Dieser Frage haben sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BMBF-Projekts „Primage“ unter Leitung von Professor Andreas Thiel vom Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien angenommen. Vor allem interessiert



Viele ältere Menschen entwickeln trotz Impfung keinen ausreichenden Impfschutz. Das Berliner Forschungsteam untersucht diese verminderte Schutzwirkung am Beispiel von Grippe-Impfungen.

die Wissenschaftler die Frage, weshalb ältere Menschen anfälliger für Krankheitserreger wie die allgegenwärtigen Bakterien und Viren sind und warum sie schlechter auf Impfungen ansprechen.

Warum wirken Impfungen im Alter schlechter?

Das Berliner Forschungsteam geht der verminderten Schutzwirkung des Immunsystems am Beispiel der Grippe-Impfung nach, die gerade ältere Menschen vor einer Infektion mit dem gefährlichen Erreger der Grippe, dem Influenza-Virus, schützen soll. „Während junge Menschen, die gegen Grippe geimpft werden, alle einen guten Impfschutz entwickeln, funktioniert die Impfung bei vielen älteren geimpften Personen nicht oder nicht ausreichend gut“, erläutert Thiel. „Wir interessieren uns dafür, worin sich das Immunsystem des älteren Menschen von dem des jüngeren unterscheidet.“

Das Immunsystem – ein rund zwei Kilogramm schweres, überall im Körper verteiltes Netzwerk aus Organen und Zellen – ist die Grundlage unserer Gesundheit. Über ein Dutzend verschiedener Zelltypen, über fünfzig Botenstoffe und unzählige Erkennungs- und Regulationsmoleküle arbeiten in komplexer Weise so zusammen, dass sie uns ein Leben lang vor immer wieder anderen Gefahren schützen können. Doch auch die mächtige körpereigene Abwehr kommt in die Jahre.

Spezielle Impfstoffe für ältere Menschen

Wenn das Immunsystem altert, verändern sich die Immunzellen. Von großer Bedeutung für das Altern des Immunsystems, die „Immunseneszenz“, sind beispielsweise die sogenannten T- und B-Zellen in ihrem Zusammenspiel im Abwehrkampf gegen Infektionserreger. Die T-Zellen reifen im Thymus heran, einem Organ, das hinter dem Brustbein liegt und bei Kindern noch etwa handtellergrößer ist. Nach der Pubertät bildet sich der Thymus allmählich zurück, beim alten Menschen ist er nur noch rudimentär vorhanden. Infolgedessen werden im Alter nur noch wenige T-Zellen gebildet. Die B-Zellen des Immunsystems entstehen im Knochenmark. Diese Zellen produzieren Antikörper, Y-förmige Moleküle, die im Blut frei beweglich sind und Infektionserreger abfangen und unschädlich machen



Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Projekts Primage werten große Datenmengen aus, um die biologischen Vorgänge zu verstehen, die das Immunsystem altern lassen.

können. Untersuchungen haben gezeigt, dass die B-Zellen im Alter weniger Antikörper produzieren. Auch das trägt zur größeren Anfälligkeit älterer Menschen für Infektionen bei und kann erklären, warum Infektionskrankheiten bei ihnen schwerer und mit mehr Komplikationen verlaufen.

„Wenn wir die zellulären und molekularen Veränderungen verstehen, die das Immunsystem altern lassen“, erklärt Thiel, „lassen sich womöglich Impfstoffe entwickeln, die auch im alternden Organismus ausreichend potente Immunantworten auslösen können.“ Um die zugrunde liegenden Mechanismen aufzudecken, werten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler derzeit große Datenmengen aus und untersuchen die Zusammenhänge mit modernen molekularbiologischen Methoden. Auf der Basis ihrer Ergebnisse hoffen die Forscher, neue Strategien für effektive Impfungen entwickeln zu können – nicht nur gegen das Grippevirus, sondern auch gegen andere Infektionserreger, die zur lebensbedrohlichen Gefahr für den alternden Organismus werden können.

„Wir müssen die Balance finden zwischen Schutz und Freigabe persönlicher Daten“

Interview mit Privatdozentin Dr. Eva Winkler von der Universität Heidelberg

Der systemmedizinische Datenschutz enthält große Mengen medizinischer Informationen, seien es Informationen über die Gene, Proteine und weitere wichtige Moleküle im Innern der Zellen, Informationen aus Gewebe- und Blutproben oder aus Untersuchungen der Organe des Körpers mit modernen bildgebenden Verfahren. Alle diese Daten werden elektronisch archiviert, zusammengeführt und ausgewertet. Die mit der Speicherung und Verwendung dieser Daten einhergehenden sozialen, rechtlichen und ethischen Implikationen müssen rechtzeitig erkannt und diskutiert werden. Wie etwa kann der Schutz der patientenbezogenen Daten gewährleistet werden? Wie ist mit statistischen Vorhersagen oder unerwarteten Zusatzbefunden umzugehen? Antworten auf diese Fragen will das BMBF-Verbundprojekt „Big Data in der Systemmedizin“ geben.



Frau Dr. Winkler, das Forschungsprojekt, das Sie vertreten, trägt den Titel „Big Data in der Systemmedizin – normative und soziale Aspekte für Ärzte, Forscher, Patienten und Gesellschaft“. Bevor wir über die normativen und sozialen Aspekte sprechen – wie würden Sie den Begriff Systemmedizin definieren?

Privatdozentin

Dr. Eva Winkler: Das ist keine einfache Frage. Der Begriff

ist relativ neu und noch wenig eingeführt. Eines der ersten Ziele in unserem Projekt ist es tatsächlich zu

fragen, was die Definition von Systemmedizin ist. Ist es nur ein anderer Begriff für die sogenannte personalisierte oder individualisierte Medizin? Oder geht die Systemmedizin darüber hinaus? Eine Definition, die allen Kriterien gerecht werden kann, fällt derzeit noch schwer, dennoch lassen sich schon jetzt wichtige Komponenten benennen, die in die Definition hineinspielen und über bereits Bekanntes und Vorhandenes hinausweisen.

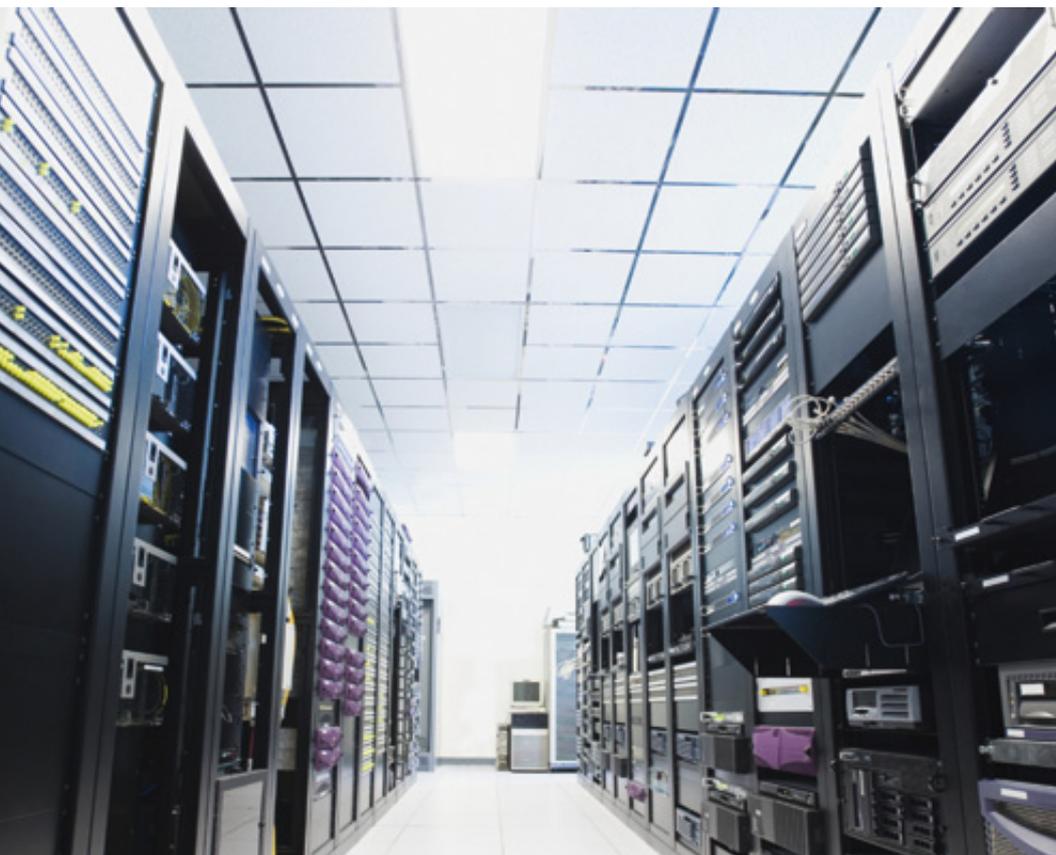
Welche wichtigen Komponenten sind das?

Winkler: In erster Linie zu nennen sind die Komponenten „große Datenmengen“, „bioinformatische Modellierung“ und „Projektion“ – also das Übertragen von Daten und Modellen auf ein besseres Krankheitsverständnis und letztlich auf die Patientinnen und Patienten im Sinne einer künftig zu erzielenden besseren Diagnose und Therapie.

Woher stammen die „Big Data“ der Systemmedizin?

Winkler: Sie stammen in erster Linie aus systemorientierten Technologien wie der Sequenzierung des Genoms, Proteoms und Metaboloms, also der Gesamtheit aller modernen Techniken, die herangezogen werden, um das menschliche Erbgut, die Proteinausstattung und den Stoffwechsel einer Zelle zu entschlüsseln und werden abgeglichen gegen epidemiologische Daten oder klinische Daten zum Krankheitsverlauf. Diese sich stetig weiterentwickelnden Methoden machen es möglich, immer weiter und immer wieder neue Daten zu erheben. Die heute verfügbaren Methoden der Bioinformatik erlauben es, der Datenflut Herr zu werden und die Informationen unter biologischen und medizinischen Gesichtspunkten zu analysieren.

Das übergeordnete Ziel Ihres Forschungsverbundes ist es, die ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte der Systemmedizin zu untersuchen. Wie aber kann man etwas untersuchen, für das man noch keine eindeutige Definition hat?



Die modernen Methoden der Bioinformatik erlauben es, der systemmedizinischen Datenflut Herr zu werden. Das BMBF-geförderte Projekt „Big Data in der Systemmedizin“ untersucht, welche sozialen Auswirkungen sich daraus für jeden Einzelnen ergeben.

Winkler: Die sozialen Auswirkungen und normativen Implikationen ergeben sich aus den beiden für die Systemmedizin wesentlichen Komponenten – dem Erheben großer patientenbezogener Datensätze und der bioinformatischen Modellierung. Die Veränderungen, die sich für die Gesellschaft und ihr Wertesystem ergeben, deuten sich schon heute an den bereits existierenden Schnittstellen von Forschung und klinischer Anwendung an. Unser Forschungsverbund besteht aus einem sozial-empirischen, einem rechtswissenschaftlichen und einem ethisch-philosophischen Teil. Auf diesen drei Ebenen untersuchen wir die Vorboten der gesellschaftlichen Veränderungen, die die Systemmedizin mit sich bringen wird.

Welchen Fragen gehen Sie dabei konkret nach?

Winkler: Grundsätzlich wichtig ist es, den Stellenwert des Datenschutzes und der Privatsphäre im Datenaustausch der Systemmedizin neu zu bestimmen. Denn der systemorientierte Blick auf die molekularen, genetischen und klinischen Daten eines Patienten oder einer Patientin wirft ethische und rechtliche Fragen

auf, die in dieser Akzentuierung und gesellschaftlichen Relevanz so noch nie aufgetreten sind. Bislang gelten für den Umgang mit Daten beispielsweise die Prinzipien der engen Zweckgebundenheit, der engen verwendungsspezifischen Zustimmung und der Grundsatz der Datensparsamkeit. Diese Prinzipien werden in der Systemmedizin zugunsten eines holistischen Blickes auf den Menschen explizit aufgegeben. Eine andere wichtige und sehr konkrete Frage ist, wie innerhalb von Familien mit sensiblen genetischen Daten und Informationen umgegangen werden kann und welche Rücksichten sich Familienmitglieder im Zusammenhang mit systemmedizinisch generierten Daten und Erkenntnissen schulden. Bedeutend ist auch, wie die Systemmedizin das Rollenverständnis von Ärzten und nicht-ärztlichen Forschern beeinflusst.

Welche Ergebnisse wollen Sie in Ihrem Forschungsverbund in den nächsten Jahren erreichen?

Winkler: Ein Nahziel wäre es, konkrete Kriterien zu erarbeiten, mit denen eine Balance gefunden werden kann zwischen dem Schutz und der Freigabe persönlicher Daten. Ein weiteres Ziel ist es aufzuzeigen, wie eine dynamischere Aufklärung der Patientinnen und Patienten erfolgen kann – wenn wir künftig lebenslang Daten sammeln, dann müssen wir auch lebenslang darüber informieren, was mit den Daten geschieht. Und wir müssen gewährleisten, dass Daten, die für einen Patienten irgendwann einmal von gesundheitlichem Interesse sind, auch noch lange nach der eigentlichen Datenerhebung an ihn zurückgemeldet werden können. Grundsätzlich wollen wir anwendungsfähige Ergebnisse erarbeiten, die unmittelbar in die Praxis der systemmedizinischen Forschung und Versorgung einfließen können. Das Resultat können allgemeine ethische und rechtliche Handreichungen sein, so etwas wie Leitlinien für den Umgang mit großen Datenmengen in der Medizin.



Die Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Sowohl der Erhalt von Gesundheit als auch die Entstehung von Krankheiten sind das Ergebnis komplexer dynamischer Interaktionen – von der Ebene der molekularen Netzwerke einzelner Zellen bis hin zu den Wechselwirkungen zwischen Mensch und Umwelt. Die Systemmedizin will diese Zusammenhänge verstehen und für die Vermeidung, Erkennung und Behandlung von Krankheiten nutzen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat die Chancen der systemmedizinischen Forschung früh erkannt. Mit einem umfangreichen Maßnahmenpaket unter dem Dach des Rahmenprogramms Gesundheitsforschung fördert es seit Ende 2012 die Etablierung dieses neuen Forschungszeigs in Deutschland.

Weltweit sind sich Expertinnen und Experten einig: Die Entstehung vieler Krankheiten lässt sich durch die isolierte Betrachtung und Aufklärung einzelner Komponenten nur unvollständig erklären. Gerade

Volkskrankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf- oder neurodegenerative Erkrankungen haben komplexe, multifaktorielle Ursachen und nicht selten eine individuelle Chronik. Oftmals spielen äußere Faktoren wie Ernährung, Bewegung und Umwelteinflüsse bei ihrer Entstehung eine große Rolle. Zum anderen sind es die davon beeinflussten individuellen genetischen und physiologischen Vorgänge im Menschen, die zwischen Gesundheit und Krankheit entscheiden. Im gesunden menschlichen Körper herrscht also ein fein abgestimmtes Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren. Dieses dynamische System muss möglichst gut verstanden werden, um die Ursachen von Krankheiten zu verstehen und um aus diesem Wissen bessere Diagnose- und Behandlungswege abzuleiten.

Die Systemmedizin ist ein noch junges Forschungskonzept, das auf die komplexen und dynamischen Systeme im menschlichen Körper ausgerichtet ist. Hierzu werden neueste Erkenntnisse aus den Lebenswissenschaften

ten und der klinischen Forschung mit Methoden aus den Informationswissenschaften verzahnt. Ziel systemmedizinischer Forschungsansätze ist es, ein besseres Verständnis von molekularen Netzwerken und ihrer Rolle bei der Entstehung von Krankheiten zu erreichen. Dies soll auch die Grundlage für die Entwicklung neuer individualisierter Therapien sein.

Das Forschungs- und Förderkonzept e:Med

e:Med ist ein Forschungs- und Förderkonzept des Bundesforschungsministeriums für die Stärkung der systemorientierten Erforschung von Krankheiten und für die Entwicklung innovativer Therapie- und Präventionsmaßnahmen. Das BMBF stellt hierfür seit Ende 2012 zunächst für acht Jahre 200 Millionen Euro bereit. Das e:Med-Konzept umfasst fünf Module. Im **Modul I „Forschungskonsortien zur Systemmedizin“** werden derzeit 14 Forschungskonsortien an 42 wissenschaftlichen Einrichtungen in 28 deutschen Städten sowie drei Universitäten außerhalb von Deutschland gefördert. Jedes Forschungskonsortium bearbeitet eine krankheitsbezogene Fragestellung mit systemmedizinischen Forschungsansätzen.

Moderne Hochdurchsatzverfahren und die Weiterentwicklung der Bioinformatik ermöglichen die systematische Erfassung und Analyse immer größerer medizinisch relevanter Datenmengen zu vertretbaren Kosten. Diese Datensätze haben einen enormen Informationsgehalt, dessen prognostischer, diagnostischer und therapeutischer Wert für die individualisierte Medizin bislang nur wenig erforscht ist. Im **Modul II „Demonstratoren zur Individualisierten Medizin“** werden Pilotprojekte gefördert, die den direkten Nutzen von (bereits existierenden) Datensätzen aus der lebenswissenschaftlichen Grundlagenforschung für die individualisierte Prävention, Diagnose und Therapie anhand von konkreten klinischen Fragestellungen demonstrieren sollen. Schwerpunkte liegen auf dem Verfügbarmachen der Daten, ihrer Analyse und Integration sowie auf dem iterativen Prozess von Experiment, Modellierung und Anwendung. Von den acht Verbundvorhaben mit einem Gesamtfördervolumen von rund 18 Millionen Euro befassen sich sechs Verbundvorhaben mit der Thematik Krebs, ein Projekt mit der Funktionsweise des Herzens und ein Konsortium mit Morbus Parkinson.

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Systemmedizin ist ein weiterer wichtiger Bestandteil

des e:Med-Konzeptes. Ziel des **Moduls III „Nachwuchsförderung“** ist es, herausragende Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler aus Medizin, Informatik, Mathematik und Biologie für das Feld zu gewinnen, ihre Zusammenarbeit durch horizontalen Wissenstransfer zu stärken sowie Informatik und Mathematik in der klinischen Ausbildung und Forschung besser zu integrieren. In diesem Modul werden Nachwuchsgruppen, Juniorverbände und Summer Schools gefördert.

Das **Modul IV „Zukunfts- und Querschnittsthemen“** ermöglicht es, flexibel auf neu entstehende Forschungsthemen oder Innovationsbedarfe im Bereich Systemmedizin zu reagieren. Es stellt eine Schnittstelle zu weiteren BMBF-Initiativen dar und behandelt Themen, die von übergreifender Bedeutung für die Entwicklung des Forschungsfeldes sind. In diesem Modul fördert das BMBF u. a. Projekte zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der Systemmedizin.



Das vollständige Forschungs- und Förderkonzept e:Med ist unter www.bmbf.de in der Rubrik Forschung unter dem Reiter Gesundheit/Lebenswissenschaftliche Grundlagenforschung abrufbar.



Alle geförderten Projekte zur Systemmedizin finden Sie unter www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/5111.php.



Darüber hinaus unterstützt das BMBF die Weiterentwicklung der Systemmedizin auf europäischer und internationaler Ebene. Gegenstand von **Modul V „Internationalisierung“** sind u. a. die Beteiligung an internationalen Großforschungsvorhaben und europäische forschungsstrategische Initiativen. Unter Federführung des BMBF haben sich zahlreiche europäische Partner in dem EU-Projekt „Personalized medicine 2020 and beyond“, kurz PerMed, zusammengesetzt. Sie haben gemeinsame Empfehlungen zur Implementierung der individualisierten Medizin in Europa erstellt.

Darüber hinaus ist Deutschland mit der Koordinierungs- und Unterstützungsmaßnahme CASyM („Coordinating Action Systems Medicine“) bereits seit 2012 federführend an der Erstellung eines europaweiten strategischen Implementierungskonzeptes (Roadmap) zur Systemmedizin beteiligt. Mit 22 Partnern aus elf europäischen Ländern bündelt CASyM Expertise aus Wissenschaftsorganisationen und Hochschulen, Industrie und Pharmafirmen, Förderorganisationen und Projektträgern. Ein wichtiges Instrument zur Umsetzung der Ergebnisse der Arbeit von CASyM ist das erste systemmedizinisch orientierte ERA-Netz (ERACoSysMed) unter dem Forschungsrahmenprogramm „Horizon 2020“ der Europäischen Kommission. Ein ERA-Netz ist eine Initiative zur Koordinierung nationaler und regionaler Forschungsprogramme. ERACoSysMed vereinigt 14 Förderorganisationen aus 13 Ländern, die sich die Entwicklung einer gemeinsamen Forschungsagenda sowie die Vernetzung und Weiterentwicklung der europäischen Wissenschaftsgemeinschaft und

die Förderung transnationaler systemmedizinischer Projekte zum Ziel gesetzt haben. Das ERA-Netz ERA-CoSysMed hat im Januar 2015 seine Arbeit aufgenommen und bereits Anfang Februar 2015 seinen ersten transnationalen Aufruf zur Einreichung von Projektvorschlägen veröffentlicht.



Die Broschüre zum Forschungs- und Förderkonzept e:Med können Sie herunterladen unter www.bmbf.de.

Impressum

Herausgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Methoden- und Strukturentwicklung
in den Lebenswissenschaften
11055 Berlin

Bestellungen

schriftlich an
Publikationsversand der Bundesregierung
Postfach 48 10 09
18132 Rostock
E-Mail: publikationen@bundesregierung.de
Internet: <http://www.bmbf.de>
oder per
Tel.: 030 18 272 272 1
Fax: 030 18 10 272 272 1

Stand

November 2015

Druck

M & E Druckhaus, Belm

Gestaltung

W. Bertelsmann Verlag, Bielefeld;
Hauke Sturm

Bildnachweis

belizar/CanStockphoto, Seite 5
Bikeriderlondon/Shutterstock, Seite 7
Deutsches Herzzentrum Berlin, Seite 25
Claus Fritzmann/dieKLEINERT.de/picture-alliance, Seite 39
Frank Geisler, MediDesign, Seite 17
Henrie/Fotolia, Seite 6
Jörg Müller, Hamburg, Seite 4, 8, 11, 14, 15, 16, 18/19, 28/29,
30/31, 36, 37, 42/43, 46, 47, 49, 50, 62
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Seite 60
NGFN/BMBF, Seite 9, 10, 52
Logoboom/CanStockphoto, Titel
Wiebke Peitz/Charité Berlin, Seite 54
Presse- und Informationsamt der Bundesregierung, Steffen
Kugler: Vorwort (Porträt Prof. Dr. Johanna Wanka), Seite 2
Peer Schröder/BCRT Berlin, Seite 59
SergeyNivens/CanStockphoto, Seite 2/3
Syda Productions/Fotolia, Seite 22

Getty Images

Phil Ashley, Seite 23
Adam Gault/SPL, Seite 27
Steve Gschmeissner/Science Photo Library, Seite 32
Erik Isakson/Tetra Images, Seite 61

Thinkstock

Katarzyna Bialasiewicz/iStock, Seite 34
Gio_tto/iStock, Seite 45

Hakat/iStock, Seite 56
luchschen/iStock, Seite 21
Ryan McVay/Photodisc, Seite 35
James Peragine/Hemera, Seite 57
Pinkypills/iStock, Seite 12
Peshkova/iStock, Seite 13
psphotograph/iStock, Seite 55
Maria Teijeiro/DigitalVision, Seite 20
tetmc/iStock, Seite 41
Catherine Yeulet/iStock, Seite 58
zefart/iStock, Seite 33

Text

Claudia Eberhardt-Metzger, Wissenschaftsjournalistin

Redaktion und Konzeption

Dr. Caroline Steingen und Dr. Marco Leuer (DLR Projektträger,
Gesundheitsforschung); Mitarbeit: Melanie Bergs und Dr. Gesa
Terstiege (Projektträger Jülich)

Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unentgeltlich abgegeben. Sie ist nicht zum gewerblichen Vertrieb bestimmt. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlwerberinnen/Wahlwerbern oder Wahlhelferinnen/Wahlhelfern während eines Wahlkampfes zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen sowie für Wahlen zum Europäischen Parlament. Missbräuchlich ist insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen und an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken oder Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke der Wahlwerbung. Unabhängig davon, wann, auf welchem Weg und in welcher Anzahl diese Schrift der Empfängerin/dem Empfänger zugegangen ist, darf sie auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Bundesregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte.

