

erkenntnisse aus einem
meer an daten

Seite 8

auf der suche nach
dem optimalen raps

Seite 24

von der maus zum
menschen

Seite 28

systemmedizin beim
multiplen myelom

Seite 58

interviews mit
Bärbel Friedrich
Karl Lenhard Rudolph
Michael Ziller

Seite 36, 52 und 62

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



HELMHOLTZ
| GEMEINSCHAFT

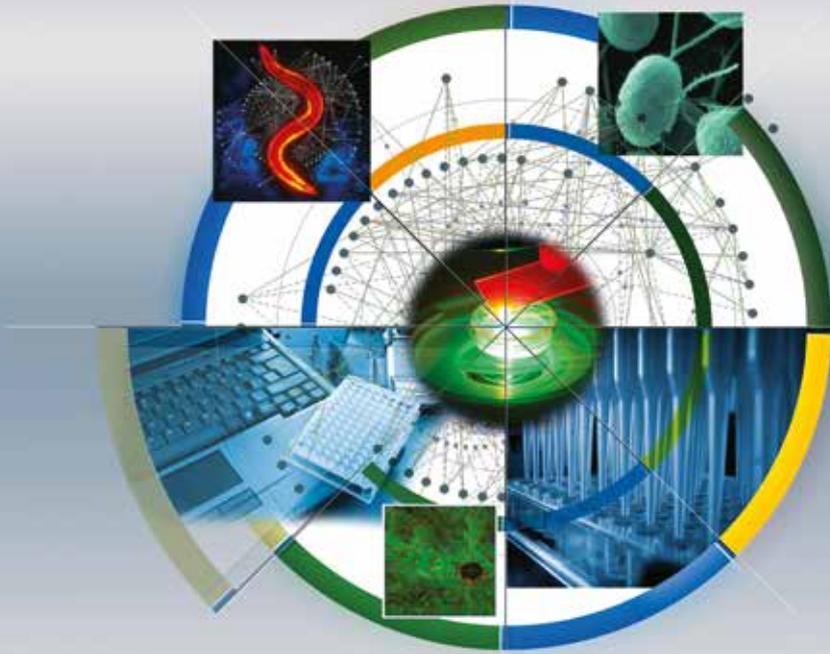


Foto: Derichs Kommunikation GmbH, Jülich, unter Verwendung von Fotos von Prof. Dr. Ralf Baumeister

systembiologie.de

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



Titelbild: Andrey Kuzmin – Fotolia.com

grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



welche Mikroorganismen leben im Meer? Wie entwickeln sich Korallen? Auf diese Fragen suchen Systembiologen mit interdisziplinären Forschungsansätzen Antworten. Meere und Ozeane stellen uns vor viele Rätsel, über die wir bisher nicht genügend wissen. Dabei bedecken Meere und Ozeane rund 70 Prozent der Erdoberfläche und sind zugleich der größte Lebensraum unseres Planeten. Sie spielen eine zentrale Rolle für das Klimageschehen, in ihren Tiefen befinden sich wertvolle Rohstoffe. Zugleich dienen die Ozeane vielen Menschen als Nahrungsquelle oder Arbeitsplatz.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung will das Bewusstsein für die Faszination und Bedeutung des Meeres schärfen. Deshalb haben wir das Wissenschaftsjahr 2016*17 den Meeren und Ozeanen gewidmet. Es steht unter dem Motto „Entdecken, Nutzen, Schützen“. Je mehr wir über dieses sensible Ökosystem erfahren, desto besser können wir es schützen und seine Ressourcen nachhaltig und umweltgerecht nutzen. Dazu brauchen wir interessierte Forscherinnen und Forscher, unter anderem aus der Systembiologie, die nach neuen Erkenntnissen suchen.

Die Meeresforschung ist nur eines von vielen Gebieten, in denen Systembiologen helfen, die Geheimnisse des Lebens zu entschlüsseln. Der systembiologische Forschungsansatz mit seiner Kombination aus praktischen Experimenten und mathematischer Modellierung eignet sich hervorragend, um komplexe Lebensvorgänge aufzuklären und damit gesellschaftlich relevante Fragestellungen anzugehen; von der Gesundheitsforschung über die Energieversorgung bis hin zur Pflanzenzüchtung. Diese wissenschaftlichen Erfolge haben wir bereits in mehr als 20 nationalen und internationalen Fördermaßnahmen mit rund 660 Millionen Euro unterstützt.

Die vorliegende Ausgabe von systembiologie.de verdeutlicht anhand vielfältiger Projekte das breite Anwendungspotential des systembiologischen Forschungsansatzes. Ich wünsche Ihnen allen eine anregende Lektüre.

Prof. Dr. Johanna Wanka

Bundesministerin für Bildung und Forschung



grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

die Systembiologie versucht, biologische und ökologische Prozesse in ihrer Gesamtheit zu verstehen. So kann ein ganzheitliches Bild über diese Vorgänge entstehen – vom Genom zum Proteom, von den Organellen bis zum Gesamtorganismus. Dabei setzt die Systembiologie auf eine Kombination aus mathematischen Modellen und adäquaten Experimenten. Innerhalb der Helmholtz-Gemeinschaft spielt sie in unterschiedlichen Forschungsbereichen eine zunehmend wichtige Rolle, beispielsweise in der Umweltforschung, im medizinischen Bereich oder der Meeresforschung. Auch hier leisten wir einen Beitrag zur Lösung der drängenden Fragen unserer Gesellschaft.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Alfred-Wegener-Institut Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung (AWI) etwa versuchen, das Nahrungsnetz des Wattenmeeres zu modellieren und anhand dieser Modelle die Belastbarkeit und Widerstandskraft des Ökosystems darzustellen. Dabei stehen verschiedenste äußere Einflüsse, wie invasive Arten oder der Klimawandel sowie deren Bedeutung für das System Wattenmeer im Fokus der Forscher (S. 48).

Auch in der Medizin spielt Systembiologie eine große Rolle. Sie hilft entscheidend dabei, zu verstehen, wie bestimmte Prozesse in unserem Körper ablaufen. So spielen beispielsweise metabolische Veränderungen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Hirntumoren. Die Veränderungen im Stoffwechsel und in Signalwegen von Hirntumoren etwa untersucht die Juniorgruppenleiterin Christiane Opitz am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), die auch als Assistenzärztin an der Uniklinik Heidelberg arbeitet (S. 74). Um die Tumorbildung genauer zu verstehen, reichen herkömmliche biologische Methoden oft nicht mehr aus. Es sind einfach zu viele unterschiedliche Prozesse zu berücksichtigen, die mannigfach miteinander verwoben erscheinen. Forscherinnen und Forscher in der Systemmedizin verknüpfen daher experimentelle Methoden mit Computermodellen. Auf diese Weise können sie besser verstehen, welche Signalwege bei der Tumorbildung eine Rolle spielen. Langfristig soll dieses bessere Verständnis bei der Bekämpfung von Krankheiten wie Krebs helfen.

Die Meeresforschung und die Medizin sind zwei von vielen Forschungsgebieten, in denen die noch relativ junge Disziplin der Systembiologie entscheidende Fortschritte ermöglichen könnte. Das Wissenschaftsjahr 2016*17 trägt das Motto „Meere und Ozeane“.

In Anlehnung daran wirft die aktuelle Ausgabe von systembiologie.de einen Blick auf die marine Systembiologie. Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

Prof. Dr. Otmar D. Wiestler

Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft

vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,



„Systems biology has now turned into mainstream biology“, sagte Dr. Hiroaki Kitano, einer der Pioniere der Systembiologie, 2014 in der Fachzeitschrift *npj Systems Biology and Applications*. Die Systembiologie hat es also geschafft und ist nach knapp 20 Jahren Forschung aus den Fußstapfen einer jungen Disziplin zu einer etablierten und bedeutenden Wissenschaft herangewachsen.

Der interdisziplinäre Ansatz mit Methoden aus der Mathematik, Physik und Informatik hat in vielen Anwendungsfeldern Einzug erhalten und diese nachhaltig verändert. So kommen etwa in der Gesundheitsforschung systemmedizinische Ansätze breit zum Einsatz, etwa in der Krebsforschung, der Altersforschung, der Hämatologie oder der Erforschung von psychischen Erkrankungen (ab S. 52). Doch auch in der Pflanzenforschung, der Biotechnologie oder der Ökologie hat die Systembiologie einen hohen Stellenwert. Im Moment wird ein besonderes Augenmerk auf die Meeresökologie durch das Wissenschaftsjahr 2016*17 „Meere und Ozeane“ gelenkt.

„Die Voraussetzung für Wissen ist die Neugier“, sagte einst Meeresforscher Jacques-Yves Cousteau. Vor allem die größten Ökosysteme unseres Planeten, die Meere und Ozeane, bergen noch viele Geheimnisse und sind weithin unerforscht. Durch das neu entdeckte Wissen über diese sensiblen Ökosysteme können sie wiederum besser geschützt werden. Und geschützt werden müssen sie, denn sie sind elementar für unsere Umwelt, unser Klima und letztlich für uns Menschen.

Aktuell haben Forscher der James-Cook-Universität in Australien entdeckt, dass durch den Klimawandel das Great Barrier Reef die schlimmste je erfasste Korallenbleiche erlebt, was zu einem Zusammenbruch des Riffs führen kann. Auch Dr. Kitano hat sich der Erforschung der Korallenbleiche gewidmet und mit den Kollegen Dr. Roberto Iglesias-Prieto und Dr. Mónica Medina anhand von genomischen, physiologischen und systembiologischen Ansätzen die Akklimatisierungs- und Anpassungsfähigkeit von Korallen untersucht, um so künftig einem weiteren Korallensterben entgegen wirken zu können (S. 20). Ebenso beeinflusst der Klimawandel unsere deutschen Küsten. Hier erforscht das Alfred-Wegener-Institut den Ökosystemzustand des Wattenmeeres und simuliert in Modellszenarien die Folgen des Klimawandels auf Organismengemeinschaften im Wattenmeer (S. 48).

An Land kann der Einsatz von mathematischen Modellen die Pflanzenzüchtung verbessern. So können etwa die Auswirkungen veränderter genetischer und umweltbedingter Faktoren auf den Ertrag von Nutzpflanzen besser vorhergesagt werden wie Dr. Amine Abbadi und Dr. Gunhild Leckband beschreiben (S. 24). In der Grundlagenforschung werden laut Dr. Lars Kuepfer und Kollegen mit Hilfe der Systembiologie auch weniger Tierversuche notwendig sein, da diese durch geeignete Modelle, basierend auf menschlichen Zellen sowie computergestützte Ansätze, ersetzt werden können. Dr. Sylvia Escher und Dr. Jeannette Koschmann zeigen, dass die Übertragung der Ergebnisse aus den notwendigen Tierversuchen dann wiederum durch pharmakokinetische Computermodelle verbessert werden kann (ab S. 28). Auch die Gentechnik-Expertin Prof. Bärbel Friedrich ist der Meinung, dass „nicht alle Forschung an Tiermodellen durchgeführt werden kann“. Sie ist Befürworterin von neuen Techniken wie der molekularen Genschere CRISPR-Cas9, mit der man einfach und gezielt das Erbgut verändern kann, etwa um Krebs-Gene auszuschalten (S. 36). Diese Schlüsseltechnologie wird zudem außerordentlich wertvoll sein im Einsatz bei Tieren, Pflanzen und Ökosystemen, um diesen zu helfen mit Veränderungen in unserer Umwelt umzugehen.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre, verbunden mit vielen Einsichten – über und unter Wasser – in die Welt der Systembiologie.



Ihr Roland Eils
Chefredakteur

inhalt

grußwort Prof. Dr. Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung	3	
grußwort Prof. Dr. Otmar D. Wiestler, Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft	4	
vorwort Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur	5	
erkenntnisse aus einem meer an daten Wie die Systembiologie zum Verständnis mariner Ökosysteme beiträgt von Renzo Kottmann und Frank Oliver Glöckner	8	
phytoplankton, ein essentieller bestandteil des lebens auf der erde Ein ideales Modellsystem für die Ausweitung der Molekularen Systembiologie auf Ökosystemebene von Agostino Merico	12	
systembiologie der marinen roseobacter-gruppe Aufbruch zur Systembiologie der Weltmeere von Ralf Rabus, Susanne Engelmann, Dieter Jahn, Jörn Petersen, Dietmar Schomburg, Stefan Schulz und Irene Wagner-Döbler	16	
die zukunft der korallenriffe in einer sich global verändernden umwelt Trade-offs bei der Widerstandsfähigkeit symbiotischer Organismen von Roberto Iglesias-Prieto, Mónica Medina und Hiroaki Kitano	20	
auf der suche nach dem optimalen raps Wie der Einsatz systembiologischer Modelle die Pflanzenzüchtung verbessert von Amine Abbadi und Gunhild Leckband	24	
von der maus zum menschen Computermodelle in der klinischen Translation von Ute Hofmann, Christoph Thiel, Ahmed Ghallab, Rolf Gebhardt, Jan G. Hengstler und Lars Kuepfer	28	
tierversuchsfreie methoden in der toxikologie Neuer Ansatz zur Vorhersage der Giftigkeit eingeatmeter Chemikalien von Jeannette Koschmann, Katherina Sewald und Sylvia E. Escher	32	
eine frage der balance Interview mit der Mikrobiologin und Genetik-Expertin Bärbel Friedrich von Kristin Hüttmann	36	
in silico design selektiver kinase-inhibitoren rückt in greifbare nähe Unternehmensprofil des Teams SKI am BioMed X Innovation Center von Simone Fulle und Benjamin Merget	40	
meldungen aus dem BMBF	44	
neuigkeiten der helmholtz-gemeinschaft Auswirkungen des Klimawandels auf das Nahrungsnetz des Wattenmeeres von Harald Asmus, Ragnhild Asmus und Lisa Shama	48	

<p>„altern ist ein evolutionärer unfall“ Interview mit Karl Lenhard Rudolph – Alternsforscher und Systembiologe aus Jena von Melanie Bergs und Gesa Terstiege</p>	52	
<p>mit system das altern verstehen GerontoSys-Initiative: Der Forschungskern „Sybacol“ in Köln von Martin Höhne</p>	54	
<p>systemmedizin beim multiplen myelom Hoffnung auf Heilung durch personalisierte Therapie von Hartmut Goldschmidt</p>	58	
<p>„deutschland bietet mir ein optimales arbeitsumfeld“ Interview mit dem e:Med Nachwuchswissenschaftler Michael Ziller von Dr. Bettina Koblenz und Dr. Marco Leuer</p>	62	
<p>der regeneration der leber auf der spur Erste Nachwuchsgruppe für Systembiologie des DFG Emmy-Noether-Programms von Stefan Höhne</p>	66	
<p>computermodelle für eine individualisierte krebstherapie Firmenporträt Alacris Theranostics GmbH von Christoph Wierling und Bodo Lange</p>	70	
<p>„mit system den krebs im kopf austricksen“ e:Med Juniorverbundleiterin Christiane Opitz im Porträt von Kristin Hüttmann</p>	74	
<p>durch simulation zur optimierten therapie e:Med-Demonstrator-Projekt <i>HaematoOPT</i> erarbeitet Strategien für modellbasierte Optimierung hämatologischer Therapien von Ingmar Glauche, Markus Scholz, Markus Löffler und Ingo Röder</p>	78	
<p>zwölf jahre förderung der systembiologie Was wurde erreicht und wo stehen wir heute? vom Projektträger Jülich, Geschäftsbereich Lebenswissenschaften, Gesundheit und Fachhochschulen</p>	83	
events	88	
news	92	
impressum	97	
wir über uns	98	
kontakt	99	

erkenntnisse aus einem meer an daten

Wie die Systembiologie zum Verständnis mariner Ökosysteme beiträgt

von Renzo Kottmann und Frank Oliver Glöckner

Die Menschheit hat eine sehr enge und besondere Beziehung zum Ozean. Das Meer bietet Nahrung für Millionen von Menschen und ist seit tausenden von Jahren einer der wichtigsten Handelswege. Mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung lebt in Küstennähe. Zudem prägt der Tourismus als bedeutender Wirtschaftsfaktor in den letzten Jahrzehnten zunehmend die Küstenregionen. All diese menschlichen Tätigkeiten beeinflussen und verändern direkt oder indirekt das komplexe Zusammenspiel der Meeresbewohner. Vor diesem Hintergrund ist ein grundlegendes, ganzheitliches Verständnis des marinen Ökosystems, vor allem auch in Zeiten des globalen Wandels, von entscheidender Bedeutung, um die Folgen menschlichen Handelns abschätzen zu können.

Die Bedeutung der Mikroorganismen im Meer, dem größten Ökosystem der Welt

Die Ozeane und Meere sind das größte Ökosystem unseres Planeten und bedecken 70 Prozent unserer Erde. Sie sind die Heimat unzähliger, vielfach noch unerforschter Lebensarten. In jedem Tropfen Meerwasser tummeln sich über eine Million Mikroorganismen. Diese produzieren 50 Prozent des Sauerstoffs und absorbieren dabei ebenso viel vom Treibhausgas CO₂. Damit beeinflussen sie direkt das Leben im Meer und an Land (Karl, 2007). Trotzdem steckt unser Wissen über diese, für das bloße Auge unsichtbaren, Meeresbewohner noch in den Kinderschuhen.

In den letzten Jahren erlauben die so genannten Omics-Technologien wie die Metagenomik, Metatranskriptomik und Metaproteomik, das Erbgut aller Mikroorganismen einer Umweltprobe zu erforschen. Speziell die revolutionären Fortschritte im Bereich *Next Generation Sequencing* (NGS) versetzen Meeresforscher in die Lage, in kurzer Zeit und mit hoher Auflösung das mikrobielle Erbgut zu untersuchen. Damit konnten Meeresforschungs-

einrichtungen in wenigen Jahren bereits enorme Datenmengen sammeln.

Die steigende Qualität und Funktionalität dieser Omics-Daten erlaubt es nun, den Ansatz der Systembiologie, also das umfassende Verständnis aller Vorgänge in einer Zelle oder in einem Organismus, zur Ökosystembiologie zu erweitern. Das heißt für uns, die molekulare Basis der Dynamiken und Interaktionen ganzer mikrobieller Lebensgemeinschaften im marinen Ökosystem erforschen zu können. Diese Transformation liefert uns den wissenschaftlichen Rahmen zur systemischen Integration molekularer und ozeanografischer Daten. Dadurch gewinnen wir ein besseres Verständnis des Ökosystems der Ozeane und Meere. Außerdem begünstigt dieser Ansatz die Entdeckung und Erforschung neuer molekularer Prozesse, die in der Industrie genutzt werden können.

Standards

Standards sind für die Ökosystembiologie essentiell, da sie den maschinellen Austausch und damit die großflächige Integration von Daten erst ermöglichen. Zur Förderung von Standards in der Molekularbiologie haben Renzo Kottmann, Frank Oliver Glöckner unter der Federführung von Dawn Field, zusammen mit weiteren Forschern 2005 das *Genomic Standards Consortium* (GSC) gegründet. Die derzeit mehr als 100 Mitglieder haben das Ziel, die Auffindbarkeit, Vergleichbarkeit und Integration von Daten durch Beschreibung der Mindestanforderungen bei der wissenschaftlichen Veröffentlichung von Genomen zu verbessern. Zusätzlich konnten wir kürzlich den Standard auf die Beschreibung von Metagenomen und Markergenen ausdehnen und erweiterbar gestalten (Yilmaz *et al.*, 2011). Dies ermöglichte z. B., den so genannten „Minimum Information about a Biosynthetic Gene cluster (MIBiG)“ Standard zur Beschreibung von biosynthetischen Gen-Clustern zu erstellen (Medema *et al.*, 2015). Damit können biotechnologische Aspekte noch enger mit ökosystembiologischen Fragestellungen verknüpft werden.



Abbildung 1: Wissenschaftler der „Station Biologique de Roscoff“ (Frankreich) messen Umweltparameter für den OSD (Foto: Station Biologique de Roscoff).

Die GSC-Standards sind für unsere ökosystembiologische Forschung so wertvoll, da sie die Beschreibung von Umweltparametern in Abhängigkeit vom Habitat spezifizieren. Sie verlangen, dass jede molekulare Sequenz mit der geografischen Herkunft der ursprünglichen Umweltprobe versehen wird. Dies gewinnt wiederum für die Biotechnologie zur Erfüllung des Nagoya-Protokolls zunehmend an Bedeutung. Dieses regelt seit seiner Ratifizierung durch die EU im Oktober 2014 den internationalen Zugang zu genetischen Ressourcen sowie eine ausgewogene und gerechte Aufteilung der Vorteile die sich aus deren Nutzung ergeben.

„Big Data“-Infrastrukturen

Ökosystembiologische Forschung braucht für die großvolumigen Daten (Big Data) nachhaltige und effiziente Speicher- und Datenmanagement-Lösungen, um diese mittels bioinformatischer Methoden analysieren zu können. Somit sind leistungsfähige „Big Data“-Infrastrukturen von zentraler Bedeutung für eine erfolgreiche Ökosystembiologie in Deutschland. Dies wird derzeit durch leistungsfähige nationale und europäische Infrastrukturen realisiert, unter anderem sind dies Gfbio, de.NBI,

Micro B3-IS und ELIXIR an denen wir aktiv teilnehmen und diese mitgestalten. Diese werden im Folgenden näher erläutert.

Deutsche Vereinigung für biologische Daten (GFBio)

Seit Ende 2013 bildet die Jacobs University zusammen mit elf Universitäten, sieben deutschen Museen- und Sammlungsarchiven sowie ausgewählten molekular-biologische Archiven und Diensten den von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten GFBio Verbund (www.gfbio.org). Die von GFBio generierte nachhaltige, dienstleistungsorientierte, nationale und kollaborative Dateninfrastruktur wird in der Lage sein, heterogene Daten aus verschiedensten Disziplinen zu archivieren und zu integrieren. Sie ermöglicht damit die effiziente Zusammenstellung und Nutzung von großen und komplexen Datenprodukten für innovative Ansätze und die effiziente Nachnutzung großer Datenmengen im Bereich der Biodiversitätsforschung.

Deutsches Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI)

Seit März 2015 arbeitet die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Infrastrukturinitiative de.NBI

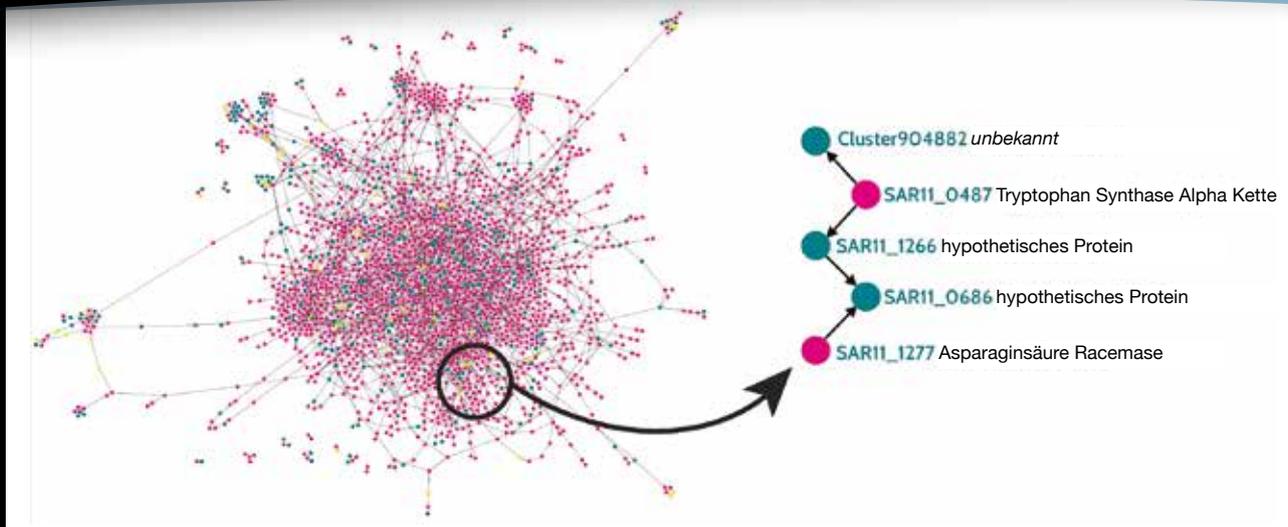


Abbildung 2: Ein Netzwerk aus bekannten und unbekannt Genen ermöglicht es, auf die Funktionen von unbekannt Genen zu schließen, indem die Beziehungen zu den bekannten Genen untersucht werden. Abgebildet ist ein Auszug aus einem Netzwerk basierend auf den Daten des Global Ocean Surveys (GOS) (Grafik: Antonio Fernandez-Guerra).

(www.denbi.de) an der nachhaltigen Verbesserung der Verfügbarkeit von Rechen- und Speicherkapazitäten sowie von Datenressourcen und bioinformatischen Werkzeugen in den Lebenswissenschaften. Die initialen acht de.NBI-Leistungszentren mit insgesamt 22 nationalen Projektpartnern sind thematisch organisiert und verfügen über spezifische Expertisen und Ressourcen in der Bioinformatik, die sie im Rahmen dieser Initiative als Serviceangebot zur Verfügung stellen.

ELIXIR

Das europäische Infrastrukturprojekt ELIXIR (www.elixir-europe.org) fördert den Zugang und die Verfügbarkeit von öffentlich geförderten Forschungsdaten und bioinformatischen Ressourcen auf europäischer Ebene. Es bündelt die Kräfte Europas für den offenen Zugang zu Daten und Informationen in den Lebenswissenschaften. ELIXIR bildet somit eine tragende Säule für die Integration von Daten in der System- und Ökosystembiologie. Seit August 2016 ist Deutschland, vertreten durch de.NBI, Mitglied von ELIXIR.

Das Micro B3-Informationssystem (Micro B3-IS)

Bereits seit vielen Jahren arbeiten wir an einem zentralen geo-basierten Informationssystem für die marine mikrobielle Ökosystembiologie (Kottmann *et al.*, 2010). Das von uns kürzlich entwickelte Micro B3-Informationssystem (<http://mb3is.megx.net>) integriert Informationen aus Umweltdatenbanken wie PANGAEA, SeaDataNet, EuroBIS, sowie Sequenzdaten aus dem *European Nucleotide Archive* (EMBL-EBI/ENA). Somit bietet das Micro B3-IS eine tiefe Integration von Umweltdaten und molekularen Sequenzdaten und ermöglicht damit flexible Analysen und Visualisierungen von großen, multidimensionalen Datensätzen aus laufenden Biodiversitätsstudien und Langzeitbeobachtungen.

Der Ocean Sampling Day – ein Beispiel zur mikrobiellen Ökosystembiologie küstennaher Gebiete

Trotz der Bedeutung der Küstenregionen als direkte Schnittstelle zwischen Mensch und Meer gibt es derzeit nur wenige globale Studien zur Bedeutung der Mikroorganismen in diesen Gebieten. Der von uns durchgeführte Ocean Sampling Day (OSD) hat zum Ziel, diese Lücke zu schließen. Er findet seit 2014 am Tag der Sommersonnenwende, dem 21. Juni, statt. An diesem Tag nehmen Wissenschaftler weltweit, nach den von uns entwickelten, standardisierten Protokollen, Wasserproben, um mikrobielle Diversität und Funktionen zu analysieren und miteinander zu vergleichen (siehe Abbildung 1). Mehr als 200 marine Stationen aus den unterschiedlichsten Regionen beteiligen sich jährlich am OSD. Diese reichen von Europa und Nordamerika bis nach Afrika, Australien und Asien.

Seit 2015 konnten wir im Rahmen des „Citizen Science“-Projektes MyOSD auch Bürgerinnen und Bürger überzeugen sich zu beteiligen. So konnten wir im Rahmen des vom BMBF geförderten Wissenschaftsjahres Ozeane und Meere 2016*17 tausend Probennahme-Kits für die Beprobung der Nord- und Ostsee, sowie deren Zuflüsse an die Beteiligten ausgeben. Die Ergebnisse der Kampagne werden derzeit erhoben. Diese werden ein umfassendes systembiologisches Bild des Einflusses der durch Flüsse eingetragenen Nähr- und Schadstoffe auf die mikrobiellen Gemeinschaften der deutschen Küsten ergeben und dabei wichtige Erkenntnisse über spezielle Anpassungen der Organismen und deren Bedeutung für den Schutz und die Nutzung unserer Küsten liefern.



Abbildung 3: Der relative Anteil von PETase-Genen in assemblierten metagenomischen Proben des Ocean Sampling Day 2014. Hier wird die relative Häufigkeit der PETase-Gene an der entsprechenden Stelle auf der Karte in einem Bereich von einem Treffer in 1.000 (1e-04) bis einem Treffer in 10.000 (1e-05) dargestellt (Grafik: Chiara Vanni).

Neue und unerwartete Erkenntnisse

Mit globalen Kampagnen wie dem OSD/MyOSD und leistungsfähigen Infrastrukturen ist es nun möglich, tiefgreifende Erkenntnisse über das Ökosystem Meer zu gewinnen. Derzeit berechnen wir die Beziehungen aller bekannter und unbekannter Gene, die bisher aus den Ozeanen und Meeren sequenziert wurden in Form von Netzwerken (siehe Abbildung 2). Diese ermöglichen es uns, genauere Vorhersagen über potenzielle Funktionen bisher gänzlich unbekannter Gene zu treffen. Dies bringt neue Erkenntnisse für die Ökosystembiologie und wird neue Ziele für die Biotechnologie liefern. Beispielsweise veröffentlichten Wissenschaftler kürzlich einen Artikel, der ein Bakterium beschreibt, welches Polyethylenterephthalat (PET) abbaut (Yoshida *et al.*, 2016). PET ist einer der Hauptbestandteile von Plastikmüll, von dem jährlich sieben Millionen Tonnen in die Ozeane und Meere gelangen. Mit der nun vorliegenden Gensequenz – der PETase – konnten wir die OSD-Datensätze durchsuchen, um zu sehen, wo und in welchen Varianten PETase-ähnliche Sequenzen in den Ozeanen und Meeren vorkommen. Erste Ergebnisse zeigen, dass PET-abbauende Bakterien auch in marinen Ökosystemen nördlich des Äquators bis hinauf nach Grönland vorkommen (siehe Abbildung 3). Die Ergebnisse aus dem OSD legen somit den Schluss nahe, dass die genetische Fähigkeit PET abzubauen deutlich weiter verbreitet ist, als ursprünglich angenommen.

Referenzen:

Karl, D.M. (2007). Microbial oceanography: paradigms, processes and promise. *Nature Rev Microbiol* 5, 759-769.
 Kottmann, R., Kostadinov, I., Duhaime, M.B., Buttigieg, P.L., Yilmaz, P., Hankeln, W., Waldmann, J., and Glöckner, F.O. (2010). Megx.net: integrated database resource for marine ecological genomics. *Nucleic Acid Res* 38, D391-D395.

Medema, M.H., Kottmann, R., Yilmaz, P., Cummings, M., Biggins, J.B., Blin, K., de Bruijn, I., Chooi, Y.H., Claesen, J., Coates, R.C., *et al.* (2015). Minimum Information about a Biosynthetic Gene cluster. *Nat Chem Biol* 11, 625-631.
 Yilmaz, P., Kottmann, R., Field, D., Knight, R., Cole, J.R., Amaral-Zettler, L., Gilbert, J.A., Karsch-Mizrachi, I., Johnston, A., Cochrane, G., *et al.* (2011). Minimum information about a marker gene sequence (MIMARKS) and minimum information about any (x) sequence (MIXS) specifications. *Nat Biotechnol* 29, 415-420.
 Yoshida, S., Hiraga, K., Takehana, T., Taniguchi, I., Yamaji, H., Maeda, Y., Toyohara, K., Miyamoto, K., Kimura, Y., and Oda, K. (2016). A bacterium that degrades and assimilates poly(ethylene terephthalate). *Science* 351, 1196-1199.

Kontakt:



Prof. Dr. Frank Oliver Glöckner
 Arbeitsgruppenleiter Mikrobielle Genomik und Bioinformatik
 MPI für Marine Mikrobiologie und Jacobs University
 Bremen
fog@mpi-bremen.de



Dr. Renzo Kottmann
 Mikrobielle Genomik und Bioinformatik
 MPI für Marine Mikrobiologie
 Bremen
rkottman@mpi-bremen.de

phytoplankton, ein essentieller bestandteil des lebens auf der erde

Ein ideales Modellsystem für die Ausweitung der Molekularen Systembiologie auf Ökosystemebene

von Agostino Merico

Die Komplexität biologischer Systeme führte im Laufe der Zeit zur Entwicklung einer Reihe ausgeklügelter computergestützter und mathematischer Werkzeuge zur Studie von Systemen, deren Organisationsform vom Molekül bis zum Ökosystem reichte. Biologische und ökologische Daten wurden auf verschiedenen räumlichen und zeitlichen Größenskalen gesammelt und können heute in physikalische Rahmenbeobachtungen integriert werden. Dies ermöglicht uns ein ganzheitliches Verständnis des Lebens und seiner Rolle im Erdsystem.

Das Phytoplankton und das Erdsystem

Phytoplankton-Gemeinschaften sind eines dieser komplexen biologischen Systeme. Phytoplankton (Abbildung 1) sind **Photosynthese** betreibende mikroskopische Organismen, die sich frei mit dem Strom in den sonnedurchfluteten Oberflächenschichten von Meeren und Binnengewässern bewegen. Die Gemeinschaftsstruktur und die ökologischen Funktionen der Meeres-Ökosysteme hängen stark von diesen einzelligen Organismen ab. Der Sauerstoff in unserer Atmosphäre entstand vor über zwei Milliarden Jahren als Ergebnis der oxygenen Photosynthese durch einfache Phytoplankton-Zellen. Dieses dramatische Ereignis vergiftete die meisten anaeroben Organismen der Erde im Präkambrium und bildete die Grundlage des sauerstoffabhängigen Stoffwechsels. Das Phytoplankton produziert Biomasse aus anorganischen Verbindungen. Aus diesem Grund wird es als Primärproduzent bezeichnet. Heute macht das Phytoplankton nur 1% der photosynthetischen Biomasse der Erde aus, aber es ist für fast die Hälfte der jährlichen Netto-Primärproduktion der Erde verantwortlich. Das Phytoplankton ist sehr anfällig für Veränderungen des Klimas und trägt gleichzeitig zu solchen Verände-

rungen bei, denn es entfernt den Kohlenstoff aus der Atmosphäre und transferiert ihn ins Ozeaninnere, wenn es abstirbt. Bakterien recyceln einen Teil dieses abgestorbenen Materials zurück zu anorganischen Verbindungen, die dem Phytoplankton erneut durch Vermischungsprozesse zugänglich gemacht werden. Ein kleiner Anteil des toten Materials, das in den Ozean sinkt, wird jedoch für immer in den Sedimenten des Meeres vergraben. Über Millionen von Jahren haben Hitze und Druck in diesen Sedimenten dieses kohlenstoffreiche Material nach und nach in Rohöl und Gas verwandelt, was wir als Treibstoffe für unsere moderne Gesellschaft gewinnen. Die veränderte Struktur der Phytoplankton-Gemeinschaft sowie die veränderte räumliche und zeitliche Verteilung der Phytoplankton-Blüten haben somit eine große Auswirkung auf das Klima unseres Planeten.

Die klassische Ökologie hat große Fortschritte im Verstehen verschiedener Interaktionen gemacht, z. B. zwischen Beute und Räuber, aber sie war weniger erfolgreich bei der Erforschung zahlreicher Verbindungen zwischen Beständen, Gemeinschaften und Ökosystemen sowie bei der Vorhersage der Muster und der Dynamik, die durch diese Verbindungen entstehen. Ein genaues Verständnis des Lebens und seiner Rolle im Erdsystem erfordert einen ganzheitlichen systembiologischen Ansatz, der verschiedene Ebenen des Zusammenspiels miteinander verbindet und gleichzeitig die einzelnen Bestandteile berücksichtigt, die diese biologischen Systeme von der Zelle bis zur Gemeinschaft und zum Ökosystem beeinflussen.

Der merkmalsbasierte Blick auf die Ökologie des Phytoplanktons

In den letzten Jahren gab es ein erneutes Interesse am Studium ökologischer Systeme aus einem merkmalsbasierten Blickwinkel. Merkmale sind beobachtbare Eigenschaften von Organismen, die gewöhnlich individuell gemessen werden und die einen Einfluss auf die Tauglichkeit der Organismen haben. Beispiele für solche

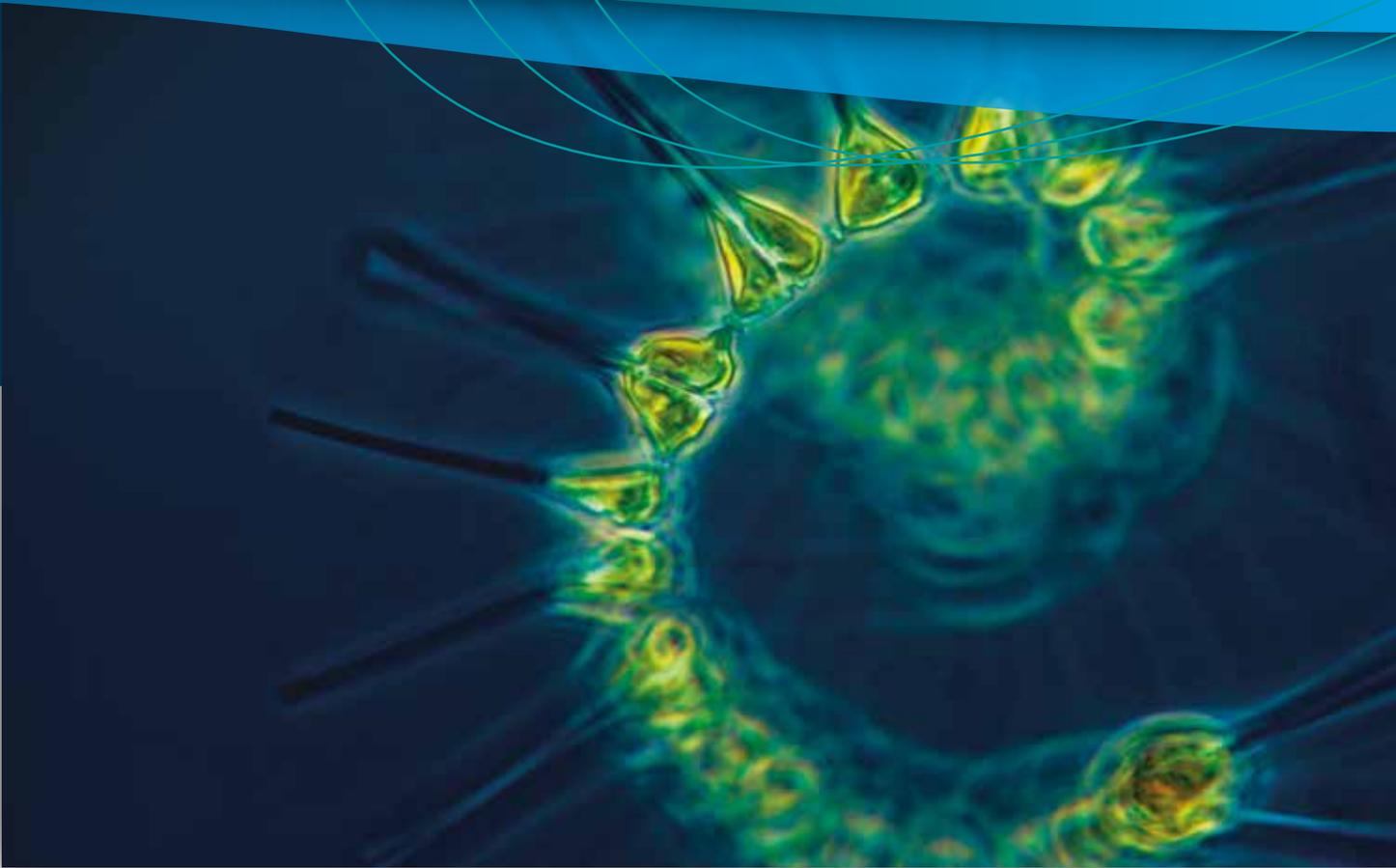


Abbildung 1: Phytoplankton, mikroskopische einzellige Pflanzen bilden die Grundlage der Nahrungskette in Gewässern (Quelle: National Oceanic and Atmospheric Administration MESA Project).

Merkmale sind die Rate des Grundumsatzes, Körpergröße und Photosyntheserate. Der Vergleich von merkmalsbasierten Ansätzen verschiedener Arten bietet die Möglichkeit, Fragen auf verschiedenen Ebenen der biologischen Organisation und an der Schnittstelle von Ökologie, Biogeografie und Evolution zu erforschen. Merkmalsbasierte Ansätze bilden einen stimulierenden konzeptuellen Rahmen auch für die Vorhersage der Verteilung von Arten, für die Bewertung der Gemeinschaftszusammensetzung und die Bestimmung der funktionalen Beziehungen zwischen biologischer Vielfalt und Ökosystem.

Es ist z. B. bekannt, dass verschiedene Regionen der Ozeane durch sehr unterschiedliche Zusammensetzungen von Phytoplankton-Gemeinschaften gekennzeichnet sind, was ihre Zellgröße angeht, einem wesentlichen Merkmal, das ziemlich jeden Aspekt der Phytoplankton-Biologie beeinflusst. Unterschiede in der Größe des Phytoplanktons sind verbunden mit dem unterschiedlich effizienten Kohlenstoffeinschluss in den Meeressedimenten, da die von großen Zellen dominierten Gemeinschaften eine effizientere Sedimentierung organischer Materialien mit sich bringen als Gemeinschaften, die von kleinen Zellen dominiert werden. Generell geht man auch davon aus, dass die biologische Vielfalt von den Polen bis zu den Tropen hin ansteigt. Dieses Phänomen

wird häufig als „latitudinaler Gradient der Biodiversität“ bezeichnet. Die Erklärung dieses latitudinalen Gradienten der Biodiversität war und ist eine der größten Herausforderungen der Ökologie. Diese steigende Vielfalt in Richtung der Tropen wurde auch für das Phytoplankton angenommen. Dennoch fanden wir zu unserer Überraschung kürzlich heraus, dass die Größenvielfalt des Phytoplanktons (die nur ein, wenn auch wichtiger Bestandteil der biologischen Vielfalt ist) in gemäßigten Regionen, und nicht wie bisher angenommen in den Tropen, am stärksten ist.

Erkenntnisse aus mathematischen Modellen

Durch die Anwendung eines mathematischen Modells, das die Phytoplankton-Gemeinschaft durch ein relevantes Merkmal (in unserem Fall die Zellgröße) beschreibt und das eine Einbeziehung umweltbezogener und biologischer Daten ermöglicht, konnten wir Veränderungen der Eigenschaften der Phytoplankton-Gemeinschaften vorhersagen. Dies gilt für Eigenschaften wie die gesamte Biomasse, durchschnittliche Merkmale und die Veränderbarkeit der Merkmale (was die Vielfalt der Merkmale innerhalb der Gemeinschaft darlegt) wobei auch Aussagen über weite Umweltgradienten und über Zeitspannen mehrerer Jahrhunderte getroffen werden können (Acevedo-Trejos *et. al.*, 2015).

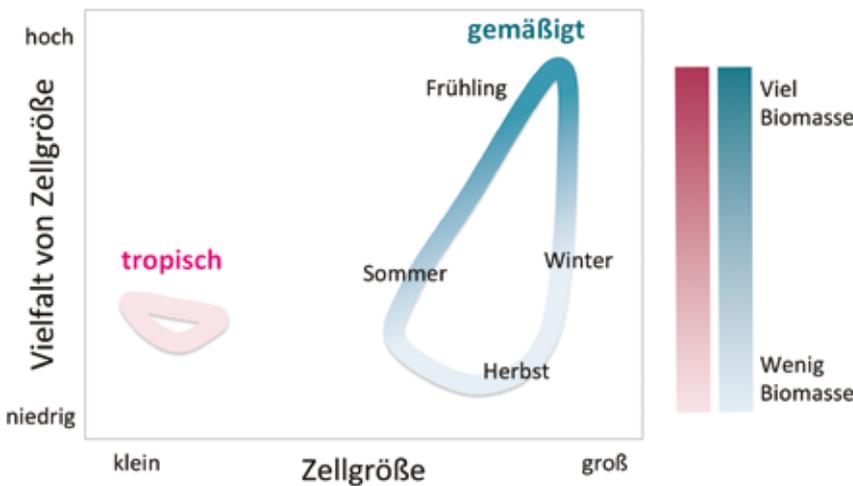


Abbildung 2: Verbindungen zwischen den Eigenschaften von Phytoplankton-Gemeinschaften (Gesamtbiomasse, durchschnittliche Zellgröße, Größenvielfalt) in zwei entgegengesetzten Umweltregionen des Atlantiks. Die Ergebnisse stammen aus Modellsimulationen (Acevedo-Trejos *et al.*, 2015).

Im Gegensatz zu dem typischen Paradigma des latitudinalen Gradienten der Biodiversität ergaben unsere Modellergebnisse, dass die Phytoplankton-Gemeinschaften der Tropen im Schnitt weniger Größenunterschiede aufweisen als diejenigen, die in gemäßigten Regionen zu finden sind (Abbildung 2). Dies impliziert, dass die Anpassungsfähigkeit des Phytoplanktons, d. h. seine Fähigkeit, sich bei wechselnden Umweltbedingungen durch eine Änderung der Zellgrößenzusammensetzung neu zu organisieren, in den Tropen geringer ist als in höheren Breitengraden. Es stellt sich heraus, dass die Biogeografie der Phytoplankton-Größenstruktur durch die biophysischen Prinzipien der Diffusion von Nährstoffen durch Grenzschichten erklärt werden kann. Kleine Zellen haben somit in tropischen Gewässern, wo die Nährstoffe knapper sind, einen Wettbewerbsvorteil gegenüber größeren Zellen, da die Auswirkungen der eingeschränkten Nährstoffverteilung in kleinen Zellen geringer sind.

Unser Modell sagte zudem voraus, dass die Phytoplankton-Gemeinschaften in Zukunft durchschnittlich weniger produktiv, kleiner und weniger schwankend in der Größe sein werden als die heutigen, besonders in Regionen mit starken saisonalen Schwankungen (Acevedo-Trejos *et al.*, 2014). Dies ist eine Folge der globalen Erwärmung, die die Schichtung der Ozeane und somit die Menge anorganischer Nährstoffe, die dem Phytoplankton durch Mischungsprozesse zugänglich gemacht werden, verändern wird (Abbildung 3). Dennoch ist es möglich, dass an den Polen (die die stärksten saisonalen Schwankungen aufweisen) das Erwärmen und Abkühlen der Ozeane (als Folge der Eisschmelze) die Produktivität durch die abnehmende Lichtlimitierung stimuliert. Dies könnte zu entgegengesetzten Veränderungen, d. h. zu einem Anstieg der Zellgröße und eventuell auch zu einer steigenden Größenvielfalt führen.

Anwendung der Molekularen Systembiologie auf die Ebene des Ökosystems

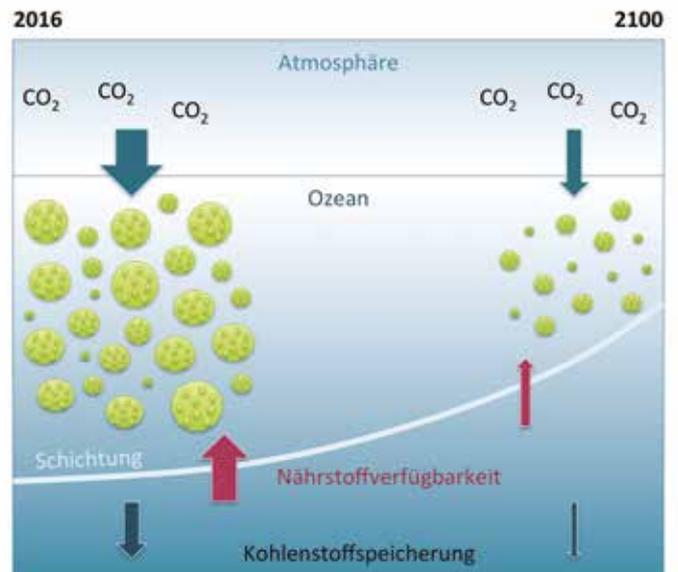
Jahrzehntelange Forschung offenbarte die wichtige Rolle dieser winzigen faszinierenden Organismen im Erdsystem. Dennoch gibt es auf viele Fragen noch keine Antwort. Es besteht eine größer werdende Notwendigkeit, z. B. die physiologischen und metabolischen Prozesse zu verstehen, die den Reaktionen des Phytoplanktons auf Umweltveränderungen zugrunde liegen. Wie werden die Gene reguliert, die in spezifische Stoffwechselprozesse involviert sind? Wie werden sie auf eine sich verändernde Umwelt reagieren? Welche Auswirkungen wird dies auf die ganze Gemeinschaft haben?

Kürzlich erzielte Fortschritte in der Molekularen Systembiologie bilden die konzeptuelle und technische Grundlage einer Antwort auf diese wesentlichen Fragen. Der Beginn mehrerer Hochdurchsatzverfahren (Metagenomik, Metatranskriptomik und Meta-Metabolomik) bietet der Molekularen Systembiologie Werkzeuge zum Verstehen und Beschreiben der komplexen Reihe von molekularen Prozessen und Interaktionen, die zum Funktionieren der Ökosysteme beitragen (Raes and Bork, 2008). Das Phytoplankton stellt ein ideales – aufgrund seiner Bedeutung für das Erdsystem zudem ein enorm wichtiges – Modellsystem dar, um diese Herausforderungen anzugehen.

Danksagung

Ich danke Emilio Marañón, dessen aufschlussreiche Anmerkungen und Vorschläge zu einer früheren Version dieses Manuskripts dazu dienten, den Text klarer zu gestalten. Außerdem danke ich Sönke Hohn für das Gegenlesen der Deutschen Fassung.

Abbildung 3: Ein Blick in die zukünftige Zusammensetzung der Phytoplankton-Gemeinschaften. In Zukunft wird eine geringere Nährstoffverfügbarkeit an der Ozeanoberfläche (als Ergebnis der globalen Erwärmung und verbesserten Schichtung) zu Phytoplankton-Gemeinschaften führen, die sich durch weniger Biomasse, eine kleinere Durchschnittsgröße und eine geringere Größenvielfalt auszeichnen, was zu geringeren Kohlenstoffeinschlüssen in den Meeressedimenten führt. Die Ergebnisse stammen aus Modellsimulationen (Acevedo-Trejos *et al.*, 2014).



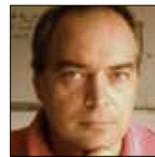
Steckbrief Forschungsprojekt:

Die mathematischen Modellergebnisse, die hier dargelegt werden, sind Teil eines Forschungsprojekts mit dem Titel „Die Anpassungsfähigkeit multitrophischer Planktongemeinschaften in einem sich ändernden Ozean“, das von der DFG durch das Schwerpunktprogramm „Flexibilität entscheidet: Zusammenspiel von funktioneller Diversität und ökologischen Dynamiken in aquatischen Lebensgemeinschaften (DynaTrait)“ finanziert wird. Dieses Forschungsprojekt wurde am Leibniz-Zentrum für Marine Tropenökologie durchgeführt. Hauptforscher sind Prof. Dr. Agostino Merico und Dr. Esteban Acevedo-Trejos.

Referenzen:

- Acevedo-Trejos, E., Brandt, G., Steinacher, M., and Merico, A. (2014). A glimpse into the future composition of marine phytoplankton communities. *Frontiers in Marine Science* 1, 1-12.
- Acevedo-Trejos, E., Brandt, G., Bruggeman, J., and Merico, A. (2015). Mechanisms shaping size structure and functional diversity of phytoplankton communities in the ocean. *Scientific Reports* 5, 1-8.
- Raes, J., and Bork, P. (2008). Molecular eco-systems biology: towards an understanding of community function. *Nature Reviews of Microbiology* 6, 693-699.

Kontakt:

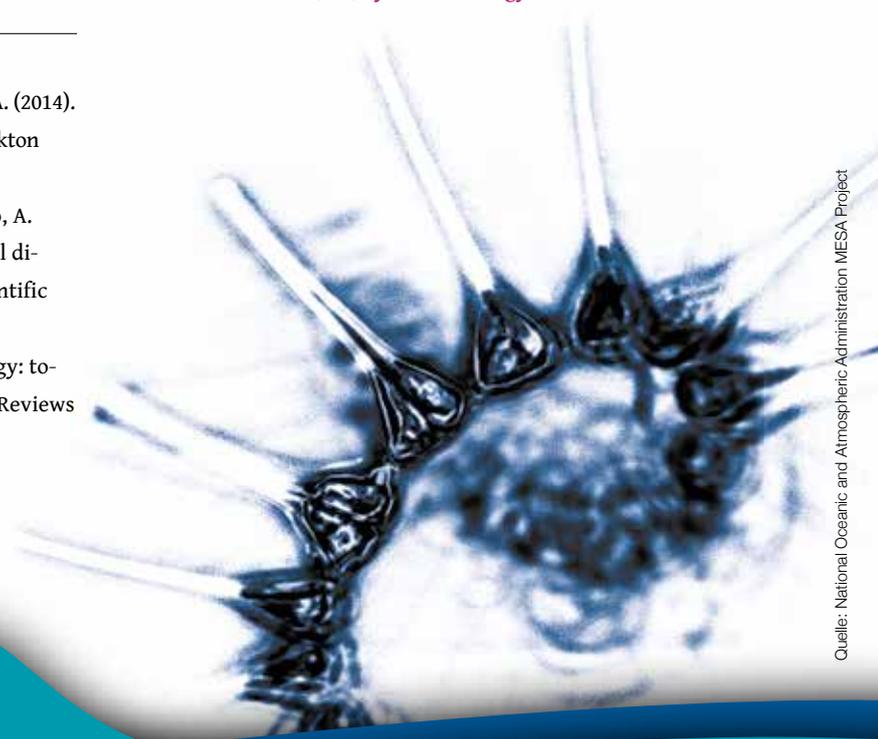


Prof. Dr. Agostino Merico

Professor für Ökologische Modellierung und Leiter der Arbeitsgruppe Systemökologie, Leibniz-Zentrum für Marine Tropenökologie (ZMT), Bremen & Fakultät für Physik und Geowissenschaften, Jacobs University Bremen

www.zmt-bremen.de/en/Agostino_Merico.html

www.zmt-bremen.de/en/Systems_Ecology.html



systembiologie der marinen roseobacter-gruppe

Aufbruch zur Systembiologie der Weltmeere

von Ralf Rabus, Susanne Engelmann, Dieter Jahn, Jörn Petersen, Dietmar Schomburg,
Stefan Schulz und Irene Wagner-Döbler

Die Weltmeere bedecken 70 % der Erdoberfläche und enthalten mit ca. 10^{30} Zellen etwa genauso viele Mikroorganismen wie die Böden aller Landmassen zusammen. In den lichtdurchfluteten oberen Schichten der Ozeane sorgen Cyanobakterien und Algen für einen erheblichen Teil der weltweiten Primärproduktion. Global betrachtet werden in den Ozeanen 70 % des O_2 produziert und 50 % des CO_2 verwertet. Umgekehrt ist die mikrobielle Mineralisierung der gebildeten Biomasse zu CO_2 für die Aufrechterhaltung der globalen Stoffkreisläufe, insbesondere des Kohlenstoffs, entscheidend. Diese wichtige Aufgabe fällt dem Bakterioplankton wie etwa der Roseobacter-Gruppe zu.

Vertreter der Roseobacter-Gruppe kommen weltweit vor und stellen in ökologischen Schlüsselregionen, z.B. dem antarktischen Ozean, bis zu 25 % aller Meeresbakterien. Sie weisen ein ungewöhnlich breites Spektrum an Stoffwechselleistungen auf, beginnend mit der aeroben anoxygenen Photosynthese bis hin zur Synthese von bioaktiven Sekundärmetaboliten. Außerdem besiedeln sie praktisch alle marinen Habitate, von der Wasseroberfläche bis zu Tiefsee-Sedimenten, von den Tropen bis zur Arktis, leben frei im Bakterioplankton oder in enger Assoziation mit Algen, Korallen, Schwämmen, Krebstieren und Fischlarven. Der durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderte Transregio Sonderforschungsbereich (TRR 51) untersucht die Ökologie, Physiologie und Molekularbiologie der Roseobacter-Gruppe, um zu einem systembiologischen Verständnis dieser global bedeutsamen Meeresbakterien zu gelangen.

Für systembiologische Untersuchungen wurden zwei Vertreter ausgewählt, deren Genome vollständig sequenziert sind, die gut und reproduzierbar wachsen, genetisch zugänglich sind und die physiologische Vielfalt der Roseobacter-Gruppe bestmöglich repräsentieren: der photoheterotrophe, fakultativ anaerobe

und Algen-assoziierte *Dinoroseobacter shibae* DSM 16493^T, sowie der versatil-heterotrophe, Sekundärmetabolit-produzierende Biofilmbildner *Phaeobacter inhibens* DSM 17395 (Abbildung 2). Ziel des systembiologischen Ansatzes ist es, anhand dieser beiden Modellorganismen molekular-mechanistische Einblicke in den bemerkenswerten ökologischen Erfolg der Roseobacter-Gruppe zu gewinnen. Um die Vielgestaltigkeit, Dynamik und Komplexität der marinen Habitate im Labor abzubilden, ist neben einer state-of-the-art Systembiologie ein breites Spektrum an spezifischen experimentellen Ansätzen und Methoden erforderlich.

Der Überlebenskünstler

Die aerobe anoxygene Photosynthese ist in der Roseobacter-Gruppe weitverbreitet. Hierbei wird Licht als zusätzliche Energiequelle genutzt, was *D. shibae* einen Überlebensvorteil gegenüber rein heterotrophen Meeresbakterien verschafft. Dies gilt insbesondere unter Hungerbedingungen, wie sie im Bakterioplankton typischerweise auftreten. Studien mit kontinuierlichen Kulturen, die einem tagesperiodischen Licht-Dunkel-Wechsel ausgesetzt wurden, zeigten auf der Ebene des Transkriptom eine ausgeprägte zeitliche Dynamik der Zellantwort auf Licht. Der Energiegewinn durch Photosynthese muss mit einer erhöhten Belastung durch Singulett-Sauerstoff erkaufte werden, was eine fein abgestimmte Regulation der Expression von vielen verschiedenen zellulären Modulen erfordert [1]. Computer-basierte Stoffwechselmodelle dokumentieren die komplexe Antwort von *D. shibae* auf die Verfügbarkeit von Licht.

Zell-Zell-Kommunikation durch Autoinducer (Quorum sensing, QS) ist ein wichtiger Mechanismus, mit dessen Hilfe Vertreter der Roseobacter-Gruppe sich an ihr jeweiliges Habitat anpassen können. *D. shibae* besitzt ein besonders komplexes QS System, bestehend aus drei Synthasen, die eine Vielzahl von teilweise erstmals beschriebenen Autoinducern herstellen, und fünf Response Regulatoren. Das genregulatorische QS Netzwerk ist hierarchisch organisiert und bestimmt die phänotypische Heterogenität der Population.



Abbildung 1: Auf dem Weg zur Systembiologie der Weltmeere mit dem neuem Forschungsschiff RV Sonne (Quelle: Dr. Thomas Badewien, ICBM, Universität Oldenburg).

Schaltet man es aus, wird u. a. die Expression von Flagellengen reduziert und die Vielfalt der Zellteilungsmechanismen der Population geht verloren. Interessanterweise reagiert *D. shibae* nicht nur auf seine eigenen Signale, sondern auch auf ein breites Spektrum an QS Signalen, wie sie in der Roseobacter-Gruppe typischerweise produziert werden [2].

Die Interaktion von *D. shibae* mit dem Dinoflagellaten *Prorocentrum minimum* geht von einer symbiotischen Phase, in der die Bakterien die Alge mit Vitaminen versorgen, in eine pathogene Phase über, in der die Algen von den Bakterien getötet werden. Hierfür ist das 191 kb Plasmid von *D. shibae* verantwortlich [2], denn Stämme ohne dieses „killer“ Plasmid sind nicht in der Lage den Dinoflagellaten zu töten.

Die Fähigkeit zum fakultativ anaeroben Wachstum kann auch für Meeresbakterien in vielen Habitaten vorteilhaft sein, z. B. auf Schwebstoffen (sog. „marine snow“), an der Oberfläche von Mikroalgen während der Nacht, in O₂-freien Sedimentschichten, und in den O₂-armen Zonen des offenen Ozeans (Pelagial), die sich auf Grund der zunehmenden Überversorgung mit Nährstoffen (Eutrophierung) der Meere dramatisch ausdehnen. Der systembiologische Ansatz der genomweiten Transposon-Mutagenese (Erzeugung von Mutanten mit springenden Genen) zeigte, dass neben den bekannten Genen der Nitratatmung noch eine Reihe von anderen Genen für das Wachstum von *D. shibae* unter Nitrat-reduzierenden Bedingungen essentiell sind. Der Übergang von oxischen zu anoxischen Bedingungen erfordert dementsprechend umfassende regulatorische und metabolische Anpassungen [3]. Die Anpassung an oxidativen Stress ist von besonderer Bedeutung mit Hinblick auf die „Vergiftung“ durch Bakteriochlorophyll im Licht (Engelmann und Mitarbeiter, unveröffentlicht). Vor Stress durch hohe Salzgehalte (5%) schützt sich *D. shibae* mit der Bildung verschiedener kompatibler Solute, z.B. das erstmals in Alphaproteobakterien nachgewiesene α -Glucosylglycerol [4].

Der Vielseitige

Ein wesentliches Merkmal von *P. inhibens* ist seine hohe Substratversatilität. Diese Eigenschaft ist relevant für die Umsetzung organischen Materials, wie es z. B. nach dem Zusammenbruch von Algenblüten im Jahresverlauf regelmäßig in erhöhten Mengen im Meerwasser auftritt. Daher lag ein erster Schwerpunkt der Forschungen an diesem Modellorganismus darin, sein Stoffwechselnetzwerk und dessen Anpassung an verschiedene Nährstoffszenerarien mit Hilfe einer Kombination aus Physiologie, Proteomik und Metabolomik aufzuklären. Es zeigte sich, dass *P. inhibens* bei Wachstum mit komplexen Medien ganz unterschiedliche Nährstoffe wie Phospholipide, Aminosäuren und Kohlenhydrate gleichzeitig aufnimmt und verwertet. Das metabolische Netzwerk für den Abbau von Aminosäuren enthält etliche Reaktionsschritte, die nicht denen von Standardbakterien entsprechen und umfangreiche Re-Annotationen erforderten; insgesamt erwies sich dieses Abbaunetzwerk als archetypisch für die gesamte Roseobacter-Gruppe [5]. Für die Verwertung von Kohlenhydraten verwendet *P. inhibens* wie die meisten Mitglieder der Roseobacter-Gruppe den Entner-Doudoroff Weg.

Die Zellhülle und die darin verankerten Proteine spielen eine wichtige Rolle für die Interaktion mit der Umwelt. Die Untersuchung der Subproteome der einzelnen Zellhüllenfraktionen erlaubte eine detaillierte Rekonstruktion der verschiedenen Kompartimente, insbesondere im Hinblick auf die Sekretion und Sortierung von Proteinen, den direkten Export von Effektor-Molekülen (z. B. proteinogene Exotoxine und antibiotisch wirksame Sekundärmetabolite) und die Zellhüllenbiogenese [6]. Wie im Fall der metabolischen Rekonstruktion wurde durch die differentielle Proteogenomik die Funktion einer Vielzahl von Genen aufgeklärt bzw. neu definiert, so dass eine Re-Annotation des Genoms von *P. inhibens* (und der Mehrzahl der Roseobacter-Genome) erforderlich wird.

Stickstoff, insbesondere in Form von Ammonium, und Phosphat sind die wichtigsten Makroelemente für die Aktivität und das Wachstum von Bakterien (wie auch Algen) in den Ozeanen. Aktuelle Untersuchungen zeigten, dass *P. inhibens* eine neue bemerkenswerte Strategie einsetzt, um externes Ammonium für sich und seine Nachkommen zu sichern und zu verteidigen. Darüber hinaus weicht die elementare Stöchiometrie der Zellen von *P. inhibens* deutlich (N:P = »16) vom kanonischen Redfield Verhältnis ab, welches die Zusammensetzung von belebter und unbelebter Materie aus Kohlenstoff, Stickstoff und Phosphor (C:N:P = 106:16:1) in den Weltmeeren beschreibt (Trautwein und Rabus, unveröffentlicht).

Plasmide und Sekundärmetabolite als übergreifende Merkmale

Das Vorhandensein von Plasmiden ist typisch für die Roseobacter-Gruppe und in einzelnen Vertretern wurden bis zu 11 extrachromosomale Elemente (ECRs) entdeckt (Abbildung 2). *P. inhibens* besitzt neben dem Chromosom noch drei ECRs, wobei das 65 kb Plasmid für die Ausbildung von Biofilmen benötigt wird [7], die auf dem 78 kb Plasmid kodierte Katalase Schutz vor oxidativem Stress bietet (Michael und Petersen, unveröffentlicht), und das 262 kb Plasmid u. a. Gene für den Biosyntheseweg der antibiotisch wirksamen Tropodithiätsäure trägt. Das Vorhandensein dieser drei Plasmide ist mit hohen energetischen Kosten verbunden und reduziert infolgedessen das Wachstum von *P. inhibens* [8]. Die Untersuchung der molekularen Grundlagen für dieses interessante Wechselspiel zwischen Genomstruktur und Wachstumsphysiologie ist Gegenstand aktueller systembiologischer Untersuchungen.

D. shibae besitzt neben dem Chromosom noch fünf Plasmide, von denen eines besonders unter Hunger-Bedingungen für das Überleben notwendig ist [9]. Der erfolgreiche Transfer der beiden syntenen Schwester-Plasmide aus *D. shibae* in *P. inhibens* durch Konjugation demonstriert zum ersten Mal horizontalen Gentransfer in der Roseobacter-Gruppe über die Gattungsgrenze hinweg und zeigt einen evolutiven Mechanismus für ihre ökologische Anpassungsfähigkeit [2].

Ein weiterer Wettbewerbsvorteil von Algen-assoziierten Mitgliedern der Roseobacter-Gruppe liegt in der Bildung einer Vielzahl von sekretierten Metaboliten mit antibiotischer, probiotischer oder kommunikativer Wirkung/Funktion; manche davon mit biotechnologischem Potential (z. B. [10]).

Konzeptionelle Entwicklung und Perspektiven

Der Fokus der systembiologischen Erforschung der Roseobacter-Gruppe lag zunächst auf der Schaffung von Grundlagen, d. h. der

Rekonstruktion metabolischer und regulatorischer Netzwerke.

In einem zweiten Schritt werden aktuell Mechanismen der Genomorganisation, Zell-Zell-Kommunikation, phänotypischen Heterogenität, Interaktion mit eukaryontischen Algen und Anpassung an wechselnde Umweltbedingungen (Sauerstofflimitation, Nährstoffe, Licht, Hunger, oxidativer Stress) untersucht. In den nächsten Jahren soll der Fokus auf der systembiologischen Erforschung von Interaktionen zwischen Organismen liegen, d. h. Symbiose, Wettbewerb und Pathogenität. Dabei werden wir uns auf das Bakterioplankton, die Biofilme auf der Oberfläche von Makroalgen, und das unmittelbare, nur durch Diffusion kontrollierte Umfeld von Mikroalgen (Phycosphäre, das marine Äquivalent zur Rhizosphäre) konzentrieren. Dieses reduktionistisch generierte molekular-kausale Verständnis soll schlussendlich auch dazu dienen metaOMICS Felddaten funktional besser zu interpretieren. Dies gilt insbesondere für die im Sommer 2016 durchgeführte Pazifik Ausfahrt mit dem neuen in Wilhelmshaven stationierten Forschungsschiff RV SONNE (Abbildung 1). Eine Systembiologie des Ozeans ist die Vision am Horizont, ambitioniert aber dringend notwendig angesichts der Bedrohungen, denen Ozeane und Weltklima ausgesetzt sind.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Die systembiologische Erforschung der Roseobacter-Gruppe erfolgt im Rahmen des durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Transregio Sonderforschungsbereichs (TRR 51) „Ecology, Physiology and Molecular Biology of the Roseobacter clade: Towards a Systems Biology Understanding of a Globally Important Clade of Marine Bacteria“. Die Sprecher des TRR 51 sind Prof. Dr. Meinhard Simon (Universität Oldenburg) und Prof. Dr. Dieter Jahn (Technische Universität Braunschweig). Der TRR 51 integriert die drei Projektbereiche „Ökologie und Evolution“, „Genetik und Physiologie“ sowie „Systembiologie“, um den evolutiven und adaptiven Erfolg der Roseobacter-Gruppe im marinen Ökosystem umfassend zu verstehen. Die Projektleiter des systembiologischen Bereichs sind von der Technischen Universität Braunschweig (Prof. Dr. Susanne Engemann, Prof. Dr. Dieter Jahn, Prof. Dr. Dietmar Schomburg, Prof. Dr. Stefan Schulz), dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) Braunschweig (Prof. Dr. Irene Wagner-Döbler), dem Leibniz-Institut DSMZ in Braunschweig (PD Dr. Jörn Petersen) und der Universität Oldenburg (Prof. Dr. Ralf Rabus).

Referenzen:

- [1] Tomasch *et al.* (2011). Transcriptional response of the photoheterotrophic marine bacterium *Dinoroseobacter shibae* to changing light regimes. *ISME J* 5:1957-1968.
- [2] Patzelt *et al.* (2016). Gene flow across genus barriers – conjugati-

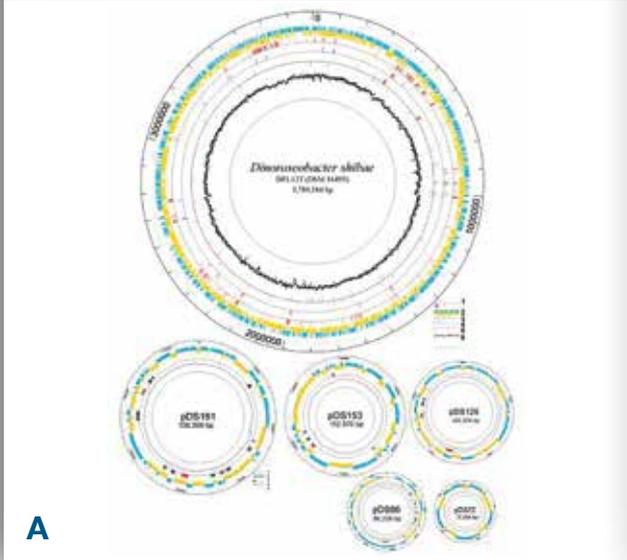
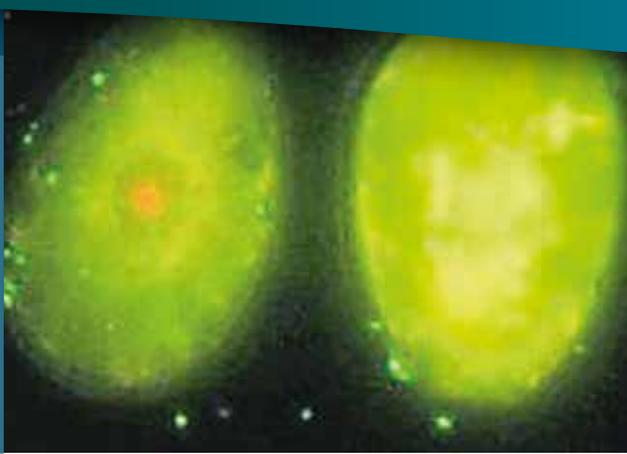


Abbildung 2: Mikroskopische Aufnahmen und Genome (Chromosom plus mehrere Plasmide) der beiden Modellorganismen *Dinoroseobacter shibae* DSM 16493^T (A, aus Wagner-Döbler *et al.*, 2010 ISME J 4:61-77) und *Phaeobacter inhibens* DSM 17395 (B, aus Thole *et al.*, 2012 ISME J 6:2229-2244; EM-Bild: Manfred Rohde), beide in Assoziation mit dem Dinoflagellaten *Prorocentrum minimum*.

on of *Dinoroseobacter shibae*'s 191-kb killer plasmid into *Phaeobacter inhibens* and AHL-mediated expression of type IV secretion systems. *Front Microbiol* 7:742.

[3] Laass *et al.* (2014). Gene regulatory and metabolic adaptation processes of *Dinoroseobacter shibae* DFL12^T during oxygen depletion. *J Biol Chem* 289:13219-13231.

[4] Kleist *et al.* (2016). Dealing with salinity extremes and nitrogen limitation – an unexpected strategy of the marine bacterium *Dinoroseobacter shibae*. *Environ Microbiol* doi:10.1111/1462-2920.13266.

[5] Drüppel *et al.* (2014). Pathways and substrate-specific regulation of amino acid degradation in *Phaeobacter inhibens* DSM 17395 (archetype of the marine *Roseobacter* clade). *Environ Microbiol* 16:218-238.

[6] Koßmehl *et al.* (2013). Subcellular protein localization (cell envelope) in *Phaeobacter inhibens* DSM 17395. *Proteomics* 13:2743-2760.

[7] Michael *et al.* (2016). Biofilm plasmids with a rhamnose operon are widely distributed determinants of the „swim-or-stick“ life-style in roseobacters. *ISME J* 10:2498-2513.

[8] Trautwein *et al.* (2016). Native plasmids restrict growth of *Phaeobacter inhibens* DSM 17395. *Environ Microbiol* doi:10.1111/1462-2920.13381.

[9] Soora *et al.* (2015). Oxidative stress and starvation in *Dinoroseobacter shibae*: the role of extrachromosomal elements. *Front Microbiol* 6:233.

[10] Ziesche *et al.* (2015). Homoserine lactones, methyl oligohydroxybutyrates, and other extracellular metabolites of macroalgae-associated bacteria of the *Roseobacter* clade: identification and functions. *ChemBioChem* 16:2094-2107.

Kontakt:



Prof. Dr. Ralf Rabus

Arbeitsgruppe Allgemeine und Molekulare Mikrobiologie
 Institut für Chemie und Biologie des Meeres (ICBM)
 Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg
 rabus@icbm.de

die zukunft der korallenriffe in einer sich global verändernden umwelt

Trade-offs bei der Widerstandsfähigkeit symbiotischer Organismen

von Roberto Iglesias-Prieto, Mónica Medina und Hiroaki Kitano

Korallenriffe gehören zu den produktivsten und vielfältigsten Ökosystemen dieses Planeten. Diese Ökosysteme können zum Wohl der lokalen Bevölkerung genutzt werden und erbringen dabei Leistungen, die von der Nahrungssicherung bis zum Küstenschutz bei extremen meteorologischen Ereignissen reichen. Darüber hinaus sind diese natürlichen Leistungen der Korallenriffe wesentlich für die Gesundheit von über 500 Millionen Menschen, vor allem für die Menschen, die in Entwicklungsländern leben.

Paradoxerweise gedeihen diese Ökosysteme seit 200 Millionen Jahren in den nährstoffarmen, flachen Gewässern der tropischen Ozeane. Die paradoxe Natur der Korallenriffe wurde teilweise geklärt, nachdem bekannt wurde, dass die riffbildenden Korallen eine ökologisch notwendige Endosymbiose mit photosynthetischen Mikroalgen eingehen. Diese Mikroalgen, allgemein als Zooxanthellen bekannt, sind Dinoflagellaten der Gattung *Symbiodinium*. Da Korallen, *Symbiodinium* und die dazugehörige mikrobielle Gemeinschaft als eine biologische Einheit fungieren, entstand die Bezeichnung Holobiont. Die Translokation von reduziertem Kohlenstoff in Form von Glycerol oder Glukose von den Algen zum Wirt stellt in einigen Fällen mehr als 80 % der Gesamtproduktion der Algen dar, durch die der intakte Verbund (Holobiont) in Bezug auf Kohlenstoff autotroph wird. Umgekehrt profitieren die Algenpartner durch die Nutzung von Nebenprodukten des tierischen Stoffwechsels, wie z. B. Ammoniak. Die ernährungsbedingten Vorteile der symbiotischen Natur der riffbildenden Korallen ermöglicht ihnen, Kalziumcarbonat in Mengen abzulagern, die die Erosion übersteigen, wodurch sie für die Bildung und Erhaltung von Riffstrukturen verantwortlich sind.

Leider werden die Korallenriffe lokal durch Überfischung, Verschmutzung und Sedimentbildung sowie global durch die Erwärmung und Versauerung der Ozeane bedroht (Hoegh-Guldberg *et al.*, 2007). Es gibt also einen dringenden Bedarf zu verstehen, wie sich Korallen akklimatisieren oder an veränderte Umweltbedingungen anpassen. Ziel unserer Zusammenarbeit ist es, die biologischen Eigenschaften zu identifizieren, die es den Riffkorallen ermöglichen, einerseits über geologische Zeitskalen hinweg widerstandsfähig zu sein und über Millionen von Jahren wechselnde Umweltbedingungen auszuhalten, jedoch gleichzeitig extrem anfällig für die Störungen ihrer Umwelt zu sein, die mit der globalen Veränderung in Verbindung gebracht werden.

Trade-offs der Widerstandsfähigkeit

Widerstandsfähigkeit ist eine Eigenschaft, die es einem System ermöglicht, seine Funktionen trotz externer und interner Störungen aufrechtzuerhalten (Kitano, 2004). Je mehr Ressourcen für den Erhalt der Funktionalität aufgewendet werden, desto mehr Widerstandsfähigkeit wird generell erreicht. Eine interessante Besonderheit, die überall in biologischen Systemen beobachtet werden kann, ist die Entstehung von intrinsischen Trade-offs in Bezug auf die Widerstandsfähigkeit. Das deutlichste Beispiel, das sich aus einem erhöhten Einsatz von Ressourcen ableiten lässt, ist der Trade-off zwischen Widerstandsfähigkeit und Effizienz (Abbildung 1A). Organismen können eine Widerstandsfähigkeit gegen eine Vielzahl von Störungen entwickeln, was jedoch fast immer eine extreme Anfälligkeit für unerwartete Störungen mit sich bringt (Kitano, 2004). Es wurde auch beobachtet, dass ein Anstieg der allgemeinen Widerstandsfähigkeit oft auf Kosten der Systemleistung erzielt wird (Kitano, 2004) (Abbildung 1B).

Die Ausnutzung der Sonnenstrahlung, die als Energie für die Photosynthese notwendig ist, ist bei Primärproduzenten einer der Prozesse mit dem höchsten Stickstoffbedarf. Für die Synthese und den Erhalt des Proteingerüsts, das für die Aufnahme der photosynthetischen Pigmente erforderlich ist, werden erhebliche Mengen an Aminosäuren benötigt. Wie oben erwähnt, befinden

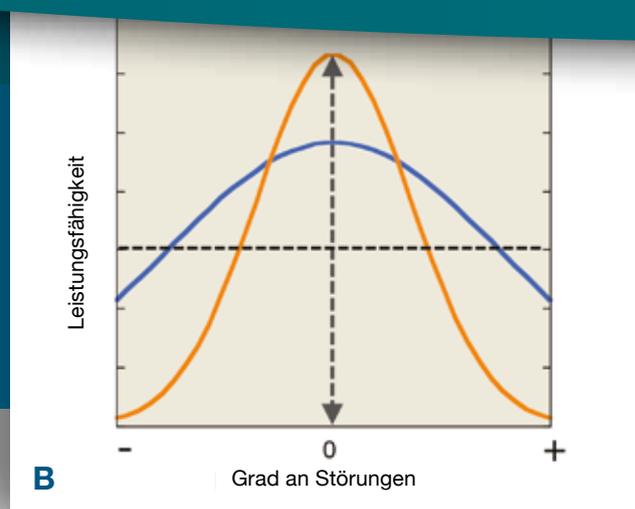
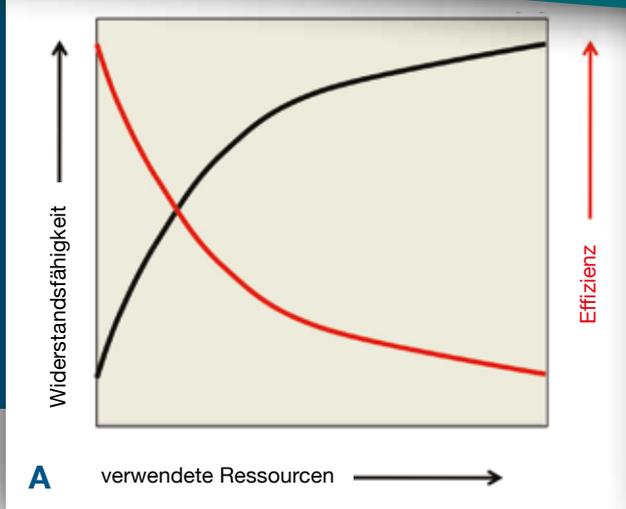


Abbildung 1: Trade-offs der Widerstandsfähigkeit

A Trade-off zwischen Widerstandsfähigkeit und Effizienz als Funktion der Summe der Ressourcen, die für die Aufrechterhaltung einer Funktion verwendet werden. **B** Widerstandsfähigere Systeme neigen dazu, die Funktionalität bei einer Vielzahl von Störungen erhalten zu können (blaue Linie; *low-performance high-robustness case*), während effiziente Systeme trotz ihrer höheren Anfälligkeit höhere Leistungsfähigkeit zeigen (gelbe Linie; *high-performance low-robustness case*). Die gestrichelte waagrechte Linie stellt die Grenze der Funktionalität des Systems dar (Abgeändert von Kitano, H., (2007). Towards a theory of biological robustness. *Molecular Systems Biology* 3, 137-144).

sich Korallenriffe in nährstoffarmen Umgebungen. Unter diesen Bedingungen war es eine der wichtigsten Anpassungen, die Effizienz zur Aufnahme der Sonnenstrahlung zu erhöhen. Symbiotische Korallen sind die effizientesten Lichtausnutzer pro Flächeneinheit und Chlorophyll α in der Natur. Sie können dieselbe Menge an Sonnenstrahlung aufnehmen wie ihre Wettbewerber, jedoch mit einer viel geringeren Anzahl an photosynthetischen Pigmenten sowie unter geringerem Einsatz von Stickstoff. Die hohe Effizienz bei der Aufnahme von Sonnenstrahlung durch das *Symbiodinium* in den Korallen resultiert aus der mehrfachen Streuung des Lichts auf dem hochreflektierenden, kalkhaltigen Skelett der Koralle (Abbildung 2A). Die Lichtstreuung erhöht die Absorptionswahrscheinlichkeit eines Photons durch ein photosynthetisches Pigment. Diese hohe Effizienz weist auf eine inhärente Anfälligkeit hin, falls das System einer Umweltstörung ausgesetzt wird (Abbildung 2B). Die Korallen erleben saisonale Schwankungen ihres Pigmentgehalts. Diese saisonalen Reaktionen werden durch Veränderungen der Meerestemperatur und der Sonneneinstrahlung gesteuert und die Reaktion korreliert mit Veränderungen der zellulären Pigmentkonzentration der Symbionten und der Symbiontendichte. Im Sommer erreichen die Korallen ihre höchste Leistungsfähigkeit durch die Reduzierung der Chlorophylldichte, während die Effizienz der Lichtausnutzung maximiert wird. Unter diesen Bedingungen kann ein leichter Anstieg von 1,5 °C über die langfristige durchschnittliche Temperatur der Meeresoberfläche eine weitere Reduzierung der Chlorophylldichte auslösen und die photoprotektive Kapazität der Algen überfordern. Dieser kaskadenartige Verlauf kann schließlich zu einer Korallenbleiche und bei entsprechender Schwere zu einem potenziellen Zusammenbruch des Ökosystems im Riff führen (Enríquez *et al.*, 2005) (Abbildung 3). Als Folge der saisonalen Schwankungen bei der Pigmentkon-

zentration sind die Korallen im Winter thermischen Störungen gegenüber widerstandsfähiger als in den Sommermonaten. Diese inhärente Anfälligkeit muss bei allen künftigen Bemühungen berücksichtigt werden, bei denen durch eine Manipulation der Algenpartner die Widerstandsfähigkeit des Korallen-Holobionts gegenüber thermischem Stress erhöht werden soll.

Es gibt eine große geografische Varianz bei dem Temperaturschwellenwert, der eine Korallenbleiche auslöst. Diese Beobachtung legt einerseits einen hohen Grad an lokaler Anpassung in Korallen-Holobionten nahe, weist andererseits aber auch darauf hin, dass die aktuellen Meerestemperatur-Anomalien aufgrund des Klimawandels außerhalb des Bereichs liegen, dem die Korallen während des Prozesses der lokalen Anpassung ausgesetzt waren. In diesem Zusammenhang glauben wir, dass die kombinierte Nutzung von genomischen, physiologischen und systembiologischen Ansätzen zur Identifizierung der Schlüsselmerkmale führen würde, die für die lokale Anpassung der Korallen-Holobionte verantwortlich sind. Außerdem würden diese Ansätze zur Untersuchung der Akklimatisierungs- und Anpassungsfähigkeit der Korallen-Holobionte bei den unterschiedlichen Szenarien des künftigen Klimawandels beitragen.

Mögliche Mechanismen zur Erhöhung der Widerstandsfähigkeit

Biologische Systeme neigen zur Aufnahme fremder biologischer Entitäten, die es dem Organismus, in diesem Falle den Korallen, erlauben, neue Funktionen sowie Widerstandsfähigkeit zu erlangen – entweder durch eine flexible Veränderung der Symbiontenzusammensetzung oder durch die Zusammenlegung von Funktionen infolge ihrer mutualistischen Beziehung (Kitano and Oda, 2006). Korallenlarven können unterschiedliche

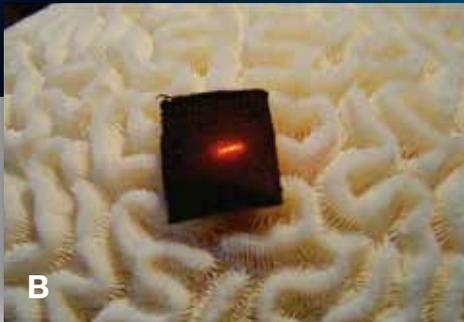


Abbildung 2: A + B Mehrfachstreuung durch ein Korallenskelett. Vergleich der Lichtstreuungs-Muster eines Laserpointers, der in **A** auf ein Korallenskelett gerichtet ist und in **B** mit dem gleichen Lichtstrahl auf ein lichtundurchlässiges Kunststoffziel trifft. **C** Natürlich gebleichte Kolonie von *Orbicella faveolata* in der Karibik (Quelle: R. Iglesias-Prieto).

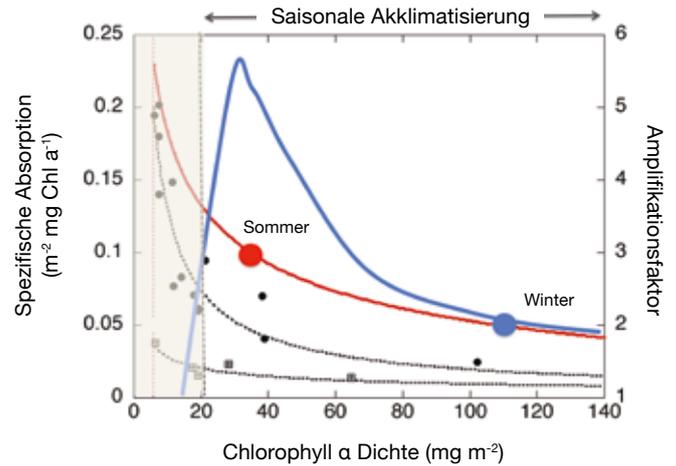
Symbionten beherbergen, die ein breites physiologisches Repertoire für den Umgang mit Umgebungsschwankungen liefern können. Ausgewachsene Korallen jedoch beherbergen eine geringere Diversität, was auf eine höhere Spezifität für bestimmte Symbionten hinweist. So beherbergt beispielsweise *Orbicella faveolata*, eine der wichtigsten riffbildenden Korallen in der Karibik, eine begrenzte Menge an genetisch und physiologisch einzigartigen *Symbiodinium*-Spezies. Wir haben eine Reihe genomischer und physiologischer Methoden entwickelt, die es uns ermöglichen, die Reaktion der Korallen-*Symbiodinium*-Partnerschaft auf Transkriptomenebene zu untersuchen. Aus diesen Studien ergaben sich verschiedene unerwartete Verbindungsmuster. Insbesondere stellten wir bei der *O. faveolata*-Larve fest, dass, im Falle einer erfolgreichen Infektion, bei der Wirtskoralle Signalwege durch den Kontakt mit *Symbiodinium* ausgelöst werden, die unabhängig von der genetischen Identität der Alge ähnlich verlaufen. Es wurde jedoch bei den Korallenlarven eine differenzielle Genexpression entdeckt, die bestimmte Algenstämme abstoßen. Unsere Daten legen also nahe, dass erfolgreiche Korallen-Algen-Symbiosen hauptsächlich auf der Fähigkeit der Symbionten beruhen, unbemerkt in den Wirt einzudringen und weniger auf einer aktiven Reaktion der Wirtskoralle (Voolstra *et al.*, 2009). Bei ausgewachsenen Korallen haben wir bei der Untersuchung des Zusammenbruchs der Symbiose während der Korallenbleiche festgestellt, dass das *O. faveolata*-Transkriptom auf bestimmte Typen von Algensymbionten empfindlicher zu reagieren scheint, als auf thermischen Stress (DeSalvo *et al.*, 2010).

Erhöhte Widerstandsfähigkeit beispielhaft gezeigt an *Symbiodinium*-Spezies

Theoretische Modelle prognostizieren, dass ein System zur Verbesserung seiner Widerstandsfähigkeit gegenüber verschiedenen Stressfaktoren **1)** Mechanismen aufnehmen muss, um dynamisch auf die jeweiligen Stressfaktoren reagieren zu können, **2)** auf Leistungsfähigkeit (z. B. Wachstumsrate) verzichten muss, oder **3)** beide der genannten Strategien einsetzen muss. Ein typisches Hilfsmittel für das dynamische Umschalten von Reaktionen ist die Beherbergung verschiedener Symbionten. Dadurch kann sich die Symbiontenzusammensetzung dynamisch verändern, um so eine bestimmte Umweltbelastung zu bewältigen (Kitano and Oda, 2006). Wir haben diese Modelle kürzlich durch einen Vergleich der Leistungsfähigkeit, definiert als Verkalkungsrate, von *O. faveolata*-Exemplaren getestet, die vier verschiedene *Symbiodinium*-Spezies beherbergen. Interessanterweise deutet das wichtigste Ergebnis darauf hin, dass die Exemplare, die das thermisch tolerante, invasive *Symbiodinium trenchii* beherbergten, eine 50%-ige Verringerung ihrer Verkalkungsrate im Verhältnis zu den Exemplaren erfuhren, die nur die drei unterschiedlich homologen *Symbiodinium*-Arten enthielten (Pettay *et al.*, 2015). Diese Feststellung bestätigt, dass eine höhere Widerstandsfähigkeit des Holobionts gegenüber thermischem Stress, die sich aus der Beherbergung thermisch toleranter *Symbiodinium* ableitet, zu einer Verringerung der physiologischen Leistungsfähigkeit des Holobionts führt. Die Anwendung ähnlicher systembiologischer Annäherungen wird es uns erlauben, verschiedene wesentliche Fragen über die Zukunft der Korallenriffe unter veränderlichen Umwelteinflüssen anzugehen. Wir möchten die ökologischen Folgen von Veränderungen der relativen Dominanz widerstandsfähiger, leistungsschwacher *Symbiodinium*-

Abbildung 3: Holobiont Leistungsfähigkeit

Saisonale Schwankungen der Pigmentkonzentration bei Korallen. Schwarze Kreise stellen den spezifischen Absorptionskoeffizienten intakter Korallenoberflächen dar. Durchsichtige Quadrate zeigen den spezifischen Absorptionskoeffizienten frisch isolierter Symbionten als eine Funktion der Pigmentdichte. Die rote Linie stellt die erhöhte Absorption dar, die aus der Mehrfachstreuung des Korallenskeletts entsteht. Die blaue Linie stellt die saisonale Abweichung der Verkalkungsrate der Korallen dar. Die schraffierte Fläche zeigt die Grenzen der saisonalen Akklimatisierung und den Beginn der Korallenbleiche an (Abgeändert von Enriquez *et al.*, 2005).



Typen für individuelle Korallenarten erforschen. Unser Ziel ist es, eindeutige Modelle zu entwickeln, die vorhersagen können, ob Änderungen des relativen Reichtums an leistungsschwachen, temperatur-toleranten Holobionten die Funktionalität des Riffs und damit die Leistungen des Ökosystems aufrechterhalten könnten. Die Zeit ist auch reif für die Einbeziehung des Korallen-Mikrobioms in die Bestimmung der potenziellen Rolle der mikrobiellen Gemeinschaft für die Widerstandsfähigkeit des Holobionts. Diese Forschung könnte unschätzbare Informationen über die Auswahl widerstandsfähiger Phänotypen liefern, um den Erfolg künftiger Projekte zur Wiederherstellung von Korallenriffen zu erhöhen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Titel: Robustness trade-offs in coral symbioses
Finanzierung: The Canon Foundation
Teilnehmer: Mónica Medina, Roberto Iglesias-Prieto, Hiroaki Kitano

Referenzen:

DeSalvo, M. K., Sunagawa, S., Fisher, P. L., *et al.* (2010). Coral host transcriptomic states are correlated with *Symbiodinium* genotypes. *Mol Ecol* 19, 1174-1186.
 Enriquez, S., Méndez, E. R. and Iglesias-Prieto, R. (2005). Multiple scattering on coral skeletons enhances light absorption by symbiotic algae. *Limnology and Oceanography* 50, 1025-1042.
 Hoegh-Guldberg, O., Mumby, P. J., Hooten, A. J., *et al.* (2007). Coral reefs under rapid climate change and ocean acidification. *Science* 318, 1737-1742.

Kitano, H. (2004). Biological robustness. *Nature Reviews Genetics* 5, 826-837.
 Kitano, H. and Oda, K. (2006). Self-extending symbiosis: A mechanism for increasing robustness through evolution. *Biological Theory* 1, 61-66.
 Kitano, H. (2007). Towards a theory of biological robustness. *Mol Syst Biol.* 3, 137-144.
 Pettay, D. T., Wham, D. C., Smith, R. S., *et al.* (2015). Microbial invasion of the Caribbean by an Indo-Pacific coral *zooxanthella*. *Proc. natl. Acad. Sci. USA* 112, 7513-7518.
 Voolstra, C. R., Schwarz, J. A., Schnetzer, J., *et al.* (2009). The host transcriptome remains unaltered during the establishment of coral-algal symbioses. *Mol Ecol.* 18, 1823-1833.

Kontakt:



Dr. Roberto Iglesias-Prieto
 Department of Biology
 The Pennsylvania State University
 riz3@psu.edu



Dr. Mónica Medina
 Department of Biology
 The Pennsylvania State University
 monicamedina@psu.edu



Dr. Hiroaki Kitano
 The Systems Biology Institute
 kitano@sbi.jp

auf der suche nach dem optimalen raps

Wie der Einsatz systembiologischer Modelle die Pflanzenzüchtung verbessert

von Amine Abbadi und Gunhild Leckband

Die Pflanzenzüchtung trägt die Züge einer Art „wissenschaftlichen Kunst“, da sie naturwissenschaftliche Methoden mit dem Gespür für künftige Anforderungen vereint. Das Erfassen der durch variierende Umwelteinflüsse maskierten genetischen Konstitution einzelner Merkmale und deren umfangreiche vorteilhafte Kombination ergeben das „Gesamtkunstwerk“: die neue leistungsfähige Sorte. Dabei müssen Pflanzenzüchter kurzfristig und auf meist eingeschränkter Datengrundlage Entscheidungen für langfristige Entwicklungen treffen. Die Systembiologie eröffnet neue Horizonte, um diese Entscheidungsfindung auf breiterer Datenbasis und mittels mathematischer Modellierung rationaler und effizienter zu machen.

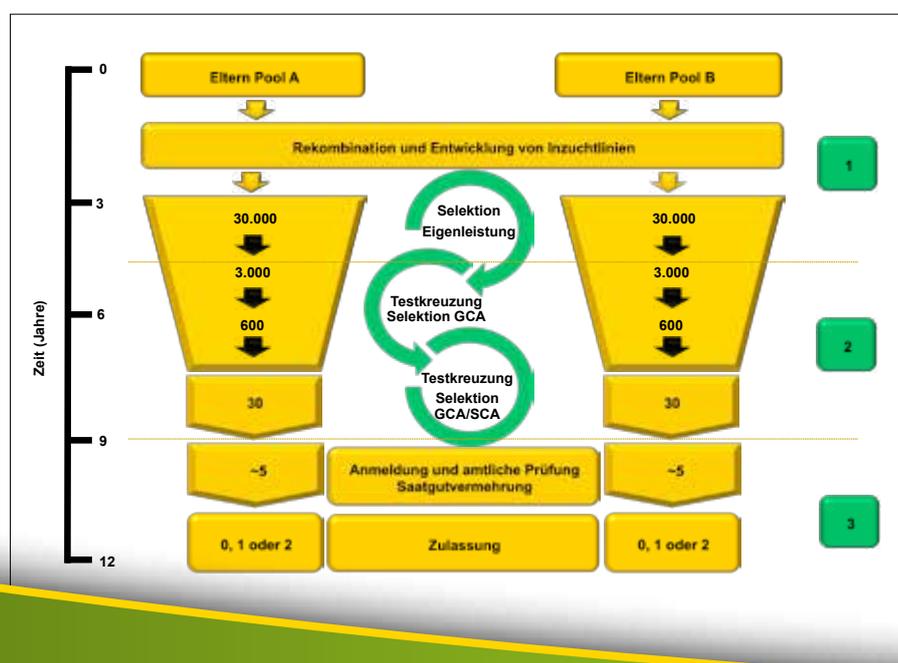
Die Pflanzenzüchtung steht am Anfang der landwirtschaftlichen Wertschöpfung und legt die Grundlage für eine gesunde Ernährung und zukünftige Energieversorgung. Mit einem jährlichen Beitrag

von 38 Millionen Tonnen zur weltweiten Ölproduktion zählt Raps (*Brassica napus* L.) global und in Europa zu den wichtigsten pflanzlichen Öllieferanten. Vor dem Hintergrund zukünftiger kaum vorhersehbarer Klimaveränderungen sowie verschärfter Nachhaltigkeitskriterien ist es für Raps jedoch wichtig, kontinuierlichen Züchtungsfortschritt bei Ertrag und Ertragsstabilität auch unter wechselnden Umweltbedingungen zu erzielen. Dieser wird zurzeit nur durch so genannte Hybridsorten gewährleistet.

Heterosis: Der Schlüssel zu Ertragssteigerung

Eine Hybridsorte entsteht durch die Kreuzung von zwei genetisch verschiedenen, reinerbigen (homozygoten) Elternpflanzen und zeichnet sich durch eine gegenüber ihren Eltern stärkere Vitalität aus. Dies führt zu einem höheren und sichereren Ertragsniveau und ist auf das genetische Phänomen der Heterosis zurückzuführen. **Heterosis** nennt man einen Effekt in der Pflanzenzüchtung, bei dem mit **Hybridpflanzen (Mischlinge)** **deutlich höhere Leistungen oder Erträge erzielt werden als**

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Entwicklung einer Hybridsorte in Raps



Die Züchtung einer marktfähigen Raps-Hybridsorte dauert in der Regel 10 bis 12 Jahre und beinhaltet drei notwendige Schritte: (1) die Erstellung und Auslese von Inzuchtlinien, (2) Testkreuzungen zur Ermittlung der allgemeinen (GCA) und spezifischen (SCA) Kombinationseignung und (3) Anmeldung der Kandidaten und amtliche Prüfung sowie die Erzeugung der Hybridsorten für den Markt durch gelenkte Bestäubung (Quelle: NPZ Innovation GmbH).



Luftbildaufnahme Raps-Zuchtgarten (Quelle: NPZ Innovation GmbH).

mit den Eltern selbst. Ursachen für dieses Phänomen können in der additiven Wirkung von Genen, in der Zusammenführung dominant wirkender Gene sowie in der positiven Interaktion zwischen den Genen liegen.

Die Züchtung einer marktfähigen Raps-Hybridsorte dauert in der Regel zehn bis zwölf Jahre (Abbildung 1) und beinhaltet drei notwendige Schritte: (1) die Erstellung und Auslese von Inzuchtlinien, (2) Testkreuzungen zur Ermittlung der Fähigkeiten der Kreuzungspartner und (3) die Erzeugung der Hybridsorten für den Markt durch gelenkte Bestäubung. Aufgrund der großen Anzahl verfügbarer Linien innerhalb eines Zuchtprogramms ist eine Feldprüfung nur mit einer relativ kleinen Auswahl der möglichen Kreuzungen zwischen den Inzuchtlinien praktikabel. Daher wird die Bildung von sogenannten heterotischen Gruppen („Pools“) angestrebt, die verschiedene, untereinander komplementäre Inzuchtlinien enthalten sollen. Die molekularen Mechanismen der Heterosis, sowie dessen Ausprägung unter verschiedenen Umweltbedingungen, sind nicht bekannt und die Vorhersage für eine effizientere Züchtung von Nutzpflanzen ist ein bisher noch nicht erreichtes Ziel. Deshalb erfolgt die Auswahl der Hybrideltern vorwiegend empirisch durch Testkreuzungen, was einerseits die Verwendung breiter genetischer Ressourcen limitiert und andererseits wesentlich zu hohen Entwicklungskosten beiträgt. Diese langwierige und damit kostenintensive Entwicklungszeit kann durch die Entwicklung von Vorhersagemodellen erheblich verkürzt werden. Die Mathematische Modellierung erlaubt, die derzeit eingesetzten „best-guess“-Designs durch gezielte experimentelle Designs zu ersetzen. Somit wird eine Möglichkeit für den Züchter geschaffen, schon in den jüngeren Züchtungsstufen diejenigen Hybridkombinationen vorherzusagen, die auf dem Feld den größten Ertrag erzielen könnten.

Systembiologie der Heterosis: Entwicklung von Vorhersage-Modellen

Der Forschungsverbund PROGRess – „Systembiologische Ansätze zur Vorhersage und Modellierung der Hybridleistung und Ertragszuwachs beim Raps“ stellt eine bundesweit einmalige Ini-

tiative dar, um das Phänomen Heterosis in einem systembiologischen Ansatz am Raps zu untersuchen. In diesem Ansatz werden drei Bereiche mit Daten unterschiedlicher Komplexität (Genom, Phänom und Umwelt) in iterativen Verfahren für die Modellierung und Validierung verschiedener Algorithmen kombiniert und entsprechend vernetzt (Abbildung 2). In diesen Prozessen werden die wiederholt erzeugten leistungsfähigen mathematischen Modelle jeweils durch neu verfügbare Daten validiert und auf ihre Einsetzbarkeit bei der Zerlegung der Heterosis in ihre kausalen genetischen und molekularen Mechanismen bzw. Eignung zur Vorhersage von Hybridleistung und Ertrag und die frühzeitige Selektion (Auslese der besten Kandidaten) leistungsfähiger Elterngenotypen geprüft.

Molekulare Modelle

Es ist allgemein akzeptiert, dass der Heterosiseffekt durch die Beiträge zahlreicher genetischer Faktoren bedingt ist, die zu einem gewissen Grad das Zusammenwirken von heterozygoten Allelen einschließen. Erste Modelle zur Vorhersage der Hybridleistung auf Basis von Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Profilen und Phänotypen liegen für Raps vor. Durch die Anwendung geeigneter Modelle werden Vorhersagen über die Eigenschaften der Kreuzungspartner auf der Basis von bestimmten Abschnitten des Erbguts, die gemeinsam mit landwirtschaftlich bedeutenden Merkmalen vererbt werden – sogenannte Molekulare Marker – erzielt. Solche Vorhersagemethoden bleiben jedoch limitiert, da sie so genannte additive und dominante Effekte nicht gleichzeitig erklären können (Jan *et al.*, 2016). Den erheblichen Limitierungen der ausschließlich auf molekularen Markern basierten Vorhersagemethoden liegt vermutlich der starke Einfluss epistatischer Effekte zugrunde, die Gen-Interaktionen in gemeinsam regulierten Heterosis-relevanten Gennetzwerken erklären können. Diese Erkenntnisse haben zu alternativen Ansätzen geführt, die Genexpressionsprofile einbeziehen, um die Rolle dieser Gen-Interaktionen zu entschlüsseln. Die ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass Informationen über die Genexpression früher Stadien der pflanzlichen Entwicklung wertvolle Einblicke in die

späteren Ausprägungen von ertragsrelevanten Merkmalen unter Feldbedingungen liefern. Eine weitere Messgröße, die ein hohes Potential besitzt, die genetische Konstitution komplexer Genome zu repräsentieren, sind kurze RNAs (srRNA). Sie stehen mit wichtigen regulatorischen Mechanismen des Genoms, wie dem Niveau der DNA-Methylierung und der gezielten Veränderung epigenetischer Zustände, in direkter Verbindung. Ein Zusammenhang mit Hybrideffekten kann durch erhebliche Unterschiede im Niveau der DNA-Methylierung zwischen Hybriden und deren Elternlinien vermutet werden (Zhao *et al.*, 2012). Die Relevanz derartiger Faktoren für eine Netzwerkmodellierung von Heterosis allgemein und Hybridleistung speziell wird damit deutlich. Ein Netzwerkmodell zur Vorhersage von Heterosis, das sowohl DNA-Sequenzvariationen, mRNA-Expressionsveränderungen, DNA-Methylierung und die Wirkung kleiner regulatorischer RNAs einbezieht, könnte mit großer Wahrscheinlichkeit eine Vorhersage der Hybridleistung und begleitender epistatischer Effekte für zahlreiche potentielle Kreuzungskombinationen leisten.

Modelle zur Phänotyp/Genotyp-Interaktion

In der Hybridzüchtung ist die Handhabung einer großen Zahl von Genotypen nötig, die in großem Umfang in Leistungsprüfungen an verschiedenen Standorten und über mehrere Jahre phänotypisiert werden. Allerdings sind die Prozesse der Ertragsbildung bei Raps im Vergleich zu anderen Kulturarten aufgrund fehlender objektiver Phänotypisierung im Feld nur bedingt untersucht worden. In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl verschiedener Phänotypisierungsmethoden zur nichtinvasiven Analyse der Pflanzenmorphologie, der Wachstumsdynamiken und des physiologischen Zustandes der Pflanzen entwickelt. Zerstörungsfreie Ansätze zur Wachstumscharakterisierung haben beispielsweise neue Erkenntnisse in die Dynamik von Wurzelsystemen und die Anpassungsfähigkeit von Pflanzen an räumlich und zeitlich variierende Umweltbedingungen ermöglicht (Fiorani and Schurr, 2013). Durch Miniaturisierung und kostengünstigere Sensortechnik ist es jetzt möglich geworden, die Messverfahren der Fernerkundung im Feldmaßstab und im Hochdurchsatzverfahren einzusetzen. So kann eine Reihe biophysikalischer bzw. agronomischer Parameter direkt mit spektroskopischen Methoden bestimmt werden. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl verschiedenster Indices, die das Potential der Spektralinformationen jedoch nur zu einem geringen Teil ausnutzen. Neue Methoden aus der Chemometrie sowie Methoden des maschinellen Lernens werden deshalb entwickelt, um das gesamte Spektrum für die Analyse berücksichtigen zu können. Daraus ergeben sich stabilere Vorhersagen für Vegetationsparameter, was im Vergleich zu Vegetationsindices zu besseren Modellen und regional übertragbaren Ergebnissen führt.

Modelle zur Umwelt/Genotyp-Interaktion

Durch die Messung von Umweltparametern (Boden und Wetter) können die Einflüsse dieser Faktoren auf die Entwicklung unterschiedlicher Genotypen an verschiedenen Standorten untersucht werden. Mit neuen geoelektrischen Messverfahren können Informationen zur Bodenart sogar schichtenweise erfasst werden. Die Messwerte des geoelektrischen Sensors können wie die Messwerte der Pflanzensensoren mittels geographischer Informationssysteme exakt einzelnen Parzellen zugeordnet werden. Weiterhin können Bodenfeuchtesensoren und mobile Wetterstationen weitere Daten zum Einfluss des Bodens und des pflanzenverfügbaren Wassers bzw. von Niederschlägen, des Verlaufs der Boden- und Lufttemperatur sowie der Globalstrahlung auf das Wachstum unterschiedlicher Genotypen liefern. Die Quantifizierung von Umwelteinflüssen auf Entwicklung, Biomassebildung und Ertrag von Raps kann mit einer Reihe von mathematischen Modellen erfolgen (Hammer *et al.*, 2010), die – wenn mit genetischen Daten kombiniert – zu einem besseren Verständnis der Interaktion von Genotyp und Umwelt beitragen können.

Integrative Modellierung: Systembiologie der Heterosis

Für eine integrative Modellierung sollen die aus den dreidimensionalen Ebenen (Genom/Phänom/Umwelt) resultierenden Modelle in einem einzigen Modell verknüpft werden. Zurzeit werden iterative Prozesse entwickelt, die physiologisch orientierte Wachstumsmodelle in direkten Zusammenhang mit molekularbiologischen Daten bringen (Gu, 2013). Erste Ansätze hierfür werden derzeit geprüft. Es wurde zum Beispiel nachgewiesen, dass der Einsatz eines Modells im Rahmen der Pflanzenzüchtung zu einer erheblichen Verbesserung der Selektion festgelegter Merkmale führt, indem molekulare, markerbasierte Abschätzungen von additiven Alleleffekten als Eingabegrößen für die Modelle verwendet werden. Modelle dieser Art können auf zwei verschiedene Weisen zur Charakterisierung von Gen-Phänotyp-Beziehungen eingesetzt werden. Im ersten Fall wird das Modellverständnis zu phänotypischen Ausprägungen auf der Pflanzenebene auf molekularbiologische Skalen heruntergebrochen, um genetische Erklärungen für phänotypische Erscheinungen zu suchen („top down“). Im zweiten Fall wird molekularbiologisches Wissen integriert, um den Einfluss der genetischen Architektur auf die Entstehung von Merkmalen auf der Phänotypebene mittels des Modells quantifizieren zu können („bottom up“). Diese Methoden werden derzeit geprüft, um die komplexen Beziehungen innerhalb des Gen-Phänotyp Systems mit Hilfe eines soliden physiologischen Verständnisses und molekularbiologischer Studien zu verbinden.

Der Pflanzenzüchter muss jährlich innerhalb kurzer Zeit und mit oft eingeschränkter Datengrundlage Entscheidungen treffen, die die Produktentwicklung der nächsten zehn Jahre beein-

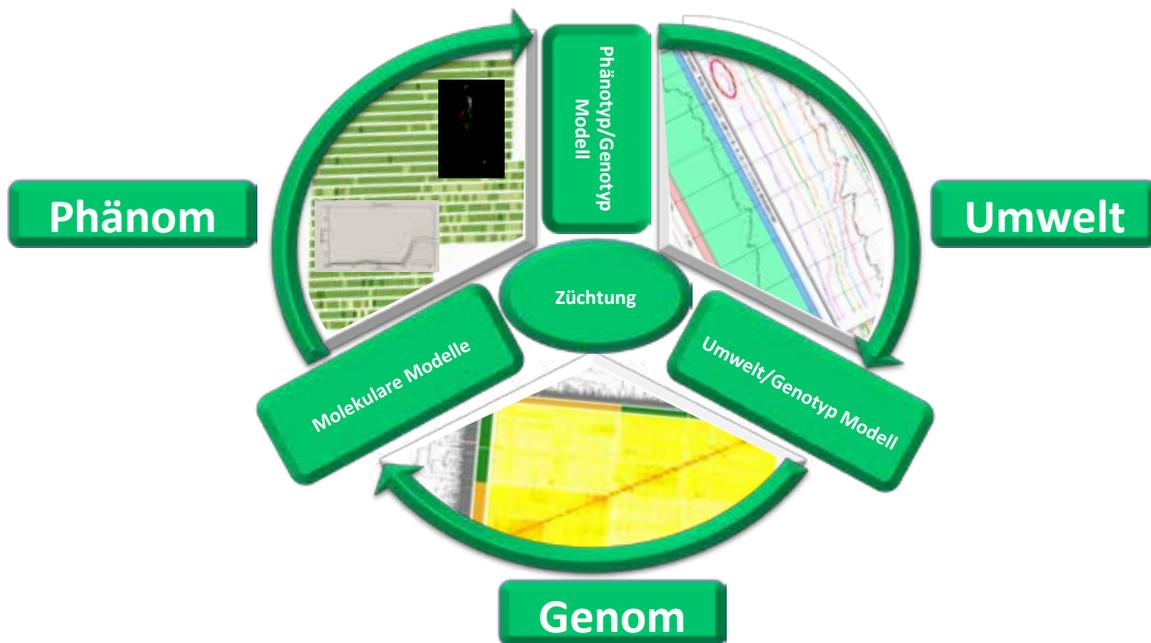


Abbildung 2: Nutzung von Genom-, Phänom- und Umweltdaten zur Modellierung in der Züchtung (Quelle: NPZ Innovation GmbH).

flussen können. Die Systembiologie eröffnet neue Horizonte, um die Entscheidungsfindung des Pflanzenzüchters auf rationaler Basis und mittels mathematischer Modellierung effizienter zu vereinfachen. Die Modellierung bietet damit eine wichtige Grundlage, um unser Wissen über den Einfluss genetischer und umweltbedingter Faktoren auf die Physiologie des Ertrags unter natürlichen Anbaubedingungen zu erweitern und kann gezielt zur Unterstützung der Selektion im Rahmen der Hybridzüchtung eingesetzt werden. Durch die Entwicklung valider, robuster Vorhersagemodelle ist eine signifikante Beschleunigung des Zuchtfortschritts zu erwarten.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das Bundesforschungsministerium fördert das PROGRess-Projekt im Rahmen der Förderinitiative e:Bio – Innovationswettbewerb. Züchter, Biologen, Agronomen, Bioinformatiker, Mathematiker, Modellierer sowie Technologieentwickler aus vier mittelständischen Unternehmen und sechs wissenschaftlichen Einrichtungen arbeiten in einem interdisziplinären Netzwerk zusammen, um prädiktive Modelle zu Genotyp-Phänotyp-Umwelt-Beziehungen und zur Vorhersage von Heterosis zu entwickeln. Die Vorhersagemodelle sollen direkt in der Züchtung ertragsreicher Hybridsorten eingesetzt werden.

Referenzen:

Fiorani, F., and Schurr, U. (2013). Future Scenarios for Plant Phenotyping. *Annual Review of Plant Biology*. 64, 267-291.

Gu, J. (2013). QTL-based physiological modelling of leaf photosynthesis and crop productivity of rice (*Oryza sativa L.*) under well-watered and drought environments. Dissertation Wageningen.

Hammer, G.L., van Oosterom, E., McLean, G., Chapman, S.C., Broad, I., Harland, P., and Muchow, R.C. (2010). Adapting APSIM to model the physiology and genetics of complex adaptive traits in field crops. *J Exp. Bot.* 61:2185-202.

Jan, H.U., Abbadi, A., Lücke, S., Nichols, R.A., and Snowdon, R.J. (2016). Genomic Prediction of Testcross Performance in Canola (*Brassica napus*). *PLoS One* 11, 1-19.

Zhao, Y.T., Wang, M., Fu, S.X., Yang, W.C., Qi, C.K., and Wang, X.J. (2012). Small RNA profiling in two *Brassica napus* cultivars identifies microRNAs with oil production- and development-correlated expression and new small RNA classes. *Plant Phys.* 158:813-23

Kontakt:



Dr. Gunhild Leckband
NPZ Innovation GmbH
Hohenlieth-Hof, Holtsee
g.leckband@npz-innovation.de



Dr. Amine Abbadi
NPZ Innovation GmbH
Hohenlieth-Hof, Holtsee
a.abbadi@npz-innovation.de

von der maus zum menschen

Computermodelle in der klinischen Translation

von Ute Hofmann, Christoph Thiel, Ahmed Ghallab, Rolf Gebhardt, Jan G. Hengstler und Lars Kuepfer

Der Schritt von Tiermodellen zum Patienten ist eine große Herausforderung bei der Entwicklung neuer Medikamente, da sich experimentelle Daten und Ergebnisse nur bedingt von Labortieren auf den Menschen übertragen lassen. In einer vergleichenden Studie in Mäusen und Menschen konnte jetzt der Nutzen pharmakokinetischer Computermodelle bei der speziesübergreifenden Translation bewertet werden. Dabei wurden Modelle, die die Verteilung eines Wirkstoffs im Körper beschreiben, systematisch für verschiedene Substanzen verglichen. Die Studie zeigte die Möglichkeiten der Modell-gestützten Extrapolation in der Pharmakokinetik auf, aber auch die Notwendigkeit neuer Konzepte für die klinische Translation.

Die Dauer für die Entwicklung eines neuen Medikaments beträgt momentan bis zur Markteinführung etwa zehn Jahre, wobei Kosten von mehr als einer Milliarde Euro entstehen können. Eine möglichst frühe Bewertung des therapeutischen Potentials einer neuen Substanz ist daher von großem Interesse, um den wirtschaftlichen Verlust im Falle einer vorzeitigen Beendigung eines Entwicklungsprojektes möglichst gering zu halten. Dabei

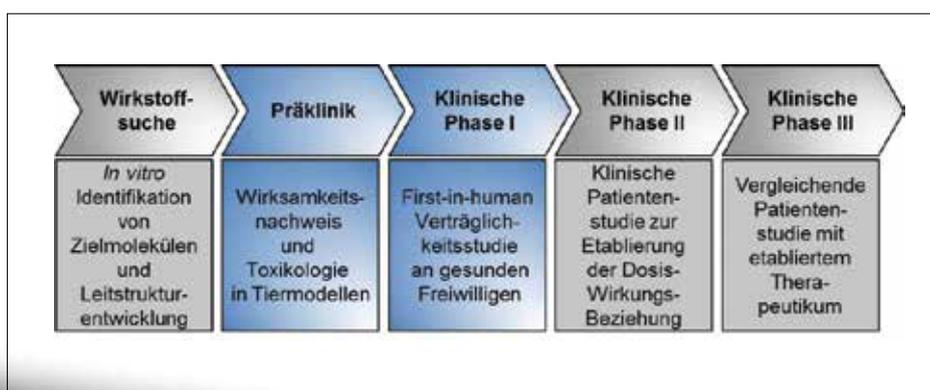
muss zum einen die therapeutische Wirksamkeit einer neuen Substanz gezeigt und gleichzeitig Sicherheitsaspekte bezüglich möglicher Nebenwirkungen für den Patienten berücksichtigt werden. Den einzelnen Phasen der präklinischen und klinischen Forschung kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, um den Prozess der Entscheidungsfindung kontinuierlich zu unterstützen (Abbildung 1).

Der Übergang von der Präklinik in die klinischen Phasen I-III ist in der pharmazeutischen Entwicklung ein entscheidender Schritt, weil hier ein neuer Wirkstoff zum ersten Mal im Menschen getestet wird. Durchschnittlich wird in der Präklinik die Entwicklung von 37 Prozent der Wirkstoffkandidaten abgebrochen, während es in der klinischen Phase I bereits 52 Prozent sind (Cook *et al.*, 2014). Das Auftreten toxischer Nebenwirkungen ist zu diesem Zeitpunkt der Hauptgrund (mehr als 60 Prozent) für den Abbruch der Entwicklung neuer Wirkstoffkandidaten (Cook *et al.*, 2014).

Die Genetik des Arzneimittelstoffwechsels in Mäusen und Menschen

Ein Grund für die hohen Abbruchquoten beim Übergang von der Präklinik in die Klinik ist die schwierige Übertragbarkeit

Abbildung 1: Phasen in der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung



Der Übergang von der präklinischen in die klinische Entwicklung (Phase I) ist in blau markiert (Quelle: L. Kuepfer).

von metabolischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Daten von Labortieren auf den Menschen. So gibt es beim Arzneimittelstoffwechsel große Unterschiede zwischen den Arten, die hauptsächlich auf Unterschiede der metabolisierenden Enzyme zwischen Tier und Menschen zurückzuführen sind. Arzneimittel werden im Organismus durch eine komplexe Abfolge von Reaktionsschritten wie Oxidation, Hydrolyse oder Konjugation verstoffwechselt, um so die Ausscheidung des Arzneimittels zu erleichtern. Auch werden Medikamente in der Leber über mehrere Zwischenstationen transportiert und metabolisiert. Über Blutsinusoiden gelangen sie in Kontakt mit Hepatozyten, werden in diese aufgenommen, durchlaufen verschiedene Reaktionsschritte im Stoffwechsel und werden danach entweder wieder ins Blut oder über Gallekanälchen in die Galle ausgeschieden. Eine Schlüsselrolle beim Abbau von Arzneimitteln nimmt dabei die Cytochrom P450 (CYP) Enzymfamilie ein, die in allen Organismen vorkommt. Die Mitglieder dieser Enzymfamilie sind stark konserviert, d. h. große Abschnitte der Aminosäuresequenz haben sich in der Evolution weitgehend unverändert erhalten. Dennoch gibt es zwischen verschiedenen Arten auch beträchtliche Unterschiede. Bei einem Vergleich des Genoms von Mäusen und Menschen wurden ungefähr 40 Paare von CYP-Genen identifiziert, die von demselben Ur-Gen abstammen. Es wird angenommen, dass die metabolische Funktion von Genen gleicher Abstammung, den sogenannten orthologen Genen, in zwei Arten ähnlich ist. Allerdings kann sich die Substratspezifität eines CYP-Enzyms bereits durch den Austausch einer einzigen Aminosäure ändern. Als Folge der unterschiedlichen Aminosäuresequenzen der einzelnen Spezies kann sich sowohl die Geschwindigkeit der Stoffwechselschritte als auch das Metabolitenmuster deutlich unterscheiden. In ähnlicher Weise gilt dies natürlich auch für die anderen am Arzneimittelmetabolismus beteiligten Enzyme. Aus diesem Grund ist die direkte Extrapolation des Arzneimittelmetabolismus vom Labortier zum Mensch oft äußerst schwierig.

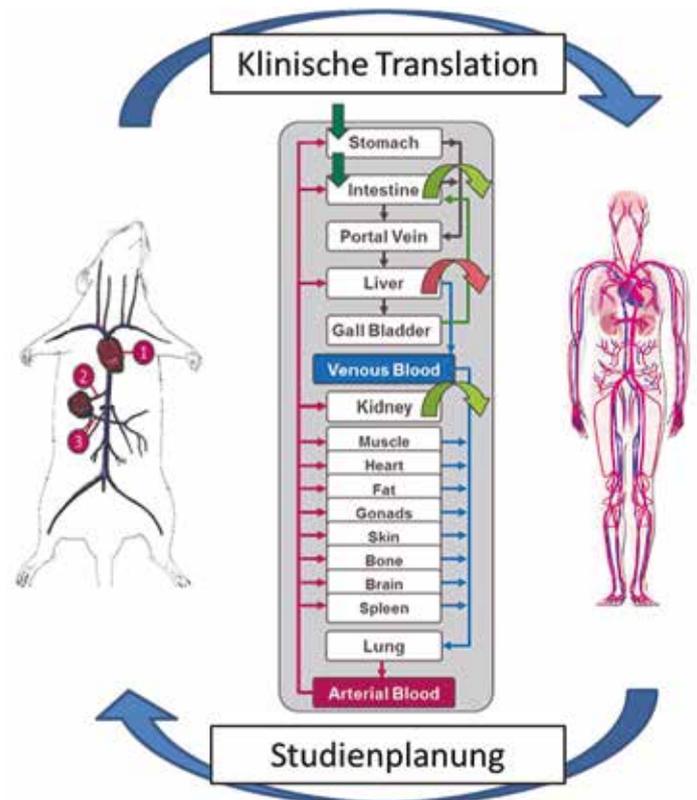


Abbildung 2: PBPK-basierte speziesübergreifende Extrapolation (Quelle: A. Ghallab und L. Kuepfer).

Computermodelle für die speziesübergreifende Extrapolation von Wissen

Im Rahmen der BMBF-Fördermaßnahme „Die Virtuelle Leber“ wurde untersucht, welchen Nutzen Computermodelle zusammen mit spezifischen experimentellen Daten bei der speziesübergreifenden Extrapolation der Pharmakokinetik von Labortieren wie Mäusen zum Menschen haben können (Thiel *et al.*, 2015). Dabei wurden **Physiologie-basierte Pharmakokinetik (PBPK)**-Modelle für zehn Medikamente für Mäuse und Menschen betrachtet. Diese wurden durch gezielte Anpassung von spezifischen Modellparametern benutzt, um die Pharmakokinetik einer Substanz in der jeweils anderen Spezies vorherzusagen. Allgemein erlauben PBPK-Modelle eine mechanistische Beschreibung der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Substanzen im Körper, da sie die Physiologie des Körpers detailliert abbilden. So werden in den Modellen Organe explizit dargestellt und physiologische Prozesse wie passiver Transport und die Akkumulation der Substanz im Gewebe durch generische Gleichungen quantitativ beschrieben (Abbildung 2). PBPK-Modelle erlauben so die Simulation von pharmakokinetischen Profilen im Körper und damit die Abschätzung der Expo-

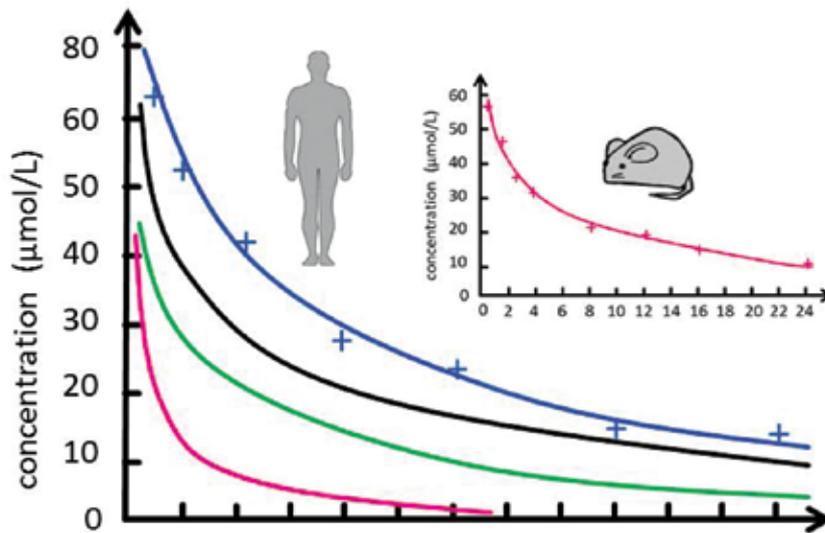


Abbildung 3: Konzept der speziesübergreifenden Extrapolation von pharmakokinetischen Modellen. Ausgehend von einem PBPK-Modell in Mäusen (Kasten oben rechts, rote Linie und Kreuze) wird für eine auf das Körpergewicht normalisierten Dosis ein erstes humanes Modell simuliert (rote Linie), das noch stark von den experimentellen Daten (blaue Kreuze) abweicht. Durch schrittweise Berücksichtigung weiterer physiologischer Parameter (grüne und schwarze Linie) kann im günstigsten Fall schließlich ein humanes PBPK-Modell entwickelt werden (blaue Linie), das mit den experimentellen Daten weitgehend übereinstimmt (Thiel *et al.*, 2015) (Quelle: C. Thiel und L. Kuepfer).

sition einer Substanz in einem bestimmten Organ. Auf diese Weise sind wichtige Rückschlüsse auf die resultierende therapeutische Wirkung, aber auch auf potentielle toxische Effekte möglich.

In der kürzlich abgeschlossenen Studie (Thiel *et al.*, 2015) wurde mit PBPK-Modellen durch schrittweises Anpassen von physiologischen Modellparametern die Übereinstimmung zwischen simulierten und experimentell gemessenen Pharmakokinetik-Profilen evaluiert (Abbildung 3). Orthologe Gene, die an der Metabolisierung der jeweiligen Medikamente beteiligt sind, wurden in der Studie explizit berücksichtigt. Durch den Vergleich mit einer auf das Körpergewicht normalisierten Dosis zeigte sich unter anderem, dass die spezifische Physiologie einen essentiellen Beitrag für die Qualität der Vorhersage leistet. Auch erzielten die PBPK-Simulationen für bestimmte Kombinationen verschiedener Modellparameter im Durchschnitt eine gute Übereinstimmung mit experimentellen Messungen. In der Studie konnte so gezeigt werden, dass Computermodelle mit spezifischen experimentellen Daten für die speziesübergreifende Extrapolation von Wissen genutzt werden können. Das Ergebnis ist für die pharmazeutische Entwicklung oder für toxikologische Fragestellungen von großem Interesse und wurde von der American Pharmacists Association (APhA) mit dem Ebert Preis 2016 für die beste Veröffentlichung im Journal of Pharmaceutical Sciences im vergangenen Jahr ausgezeichnet. Gleichzeitig zeigte die Arbeit weitere

Möglichkeiten auf, wie die zukünftig speziesübergreifende Extrapolation weiter verbessert werden kann.

Perspektiven komplexer pharmakokinetischer Simulationen

In den vergangenen Jahren konnten mit Hilfe von Computersimulationen bereits therapeutisch relevante Vorhersagen gemacht werden. Die Entwicklung metabolisch-räumlich/zeitlicher Modelle in der normalen und der geschädigten Leber hat zum Beispiel die Vorhersage einer neuen therapeutischen Strategie ermöglicht, mit welcher erhöhte Ammoniakkonzentrationen im Blut, wie sie häufig bei Leberstörungen auftreten, ausgeglichen werden können (Schliess *et al.*, 2014). Diese Modellvorhersagen wurden anschließend experimentell validiert (Ghallab *et al.*, 2016), was aufgrund des Vorliegens der Computersimulationen mit wesentlich geringerem Aufwand möglich war, als mit einem rein experimentellen Vorgehen. In der Zukunft werden es neue experimentelle Methoden wie zum Beispiel bildgebende Verfahren ermöglichen, einzelne physiologische Prozesse noch besser zu analysieren und im Modell darzustellen. Durch die detaillierte Abbildung physiologischer Prozesse wird so auch die Übertragbarkeit zwischen verschiedenen Arten verbessert werden. Transport- und Stoffwechselprozesse von Medikamenten können heute mit intravitraler Zweiphotonenmikroskopie dargestellt und zum Beispiel durch Fluoreszenz-Korrelationspektroskopie quantitativ in Organen verfolgt werden. Auf diese Weise wird es möglich

sein, physiologische Prozesse quantitativ im lebenden Organismus zu analysieren und beispielsweise krankheitsbedingte Veränderungen besser zu verstehen und in Computermodellen abzubilden. So soll zum Beispiel in einem Folgeprojekt im Rahmen der BMBF-Fördermaßnahme „Forschungsnetz Systemmedizin der Leber – LiSyM“ untersucht werden, in welchem Maße die Pharmakokinetik von Medikamenten bei Lebererkrankungen wie Steatose, Fibrose und Zirrhose verändert wird.

Allgemein werden Computersimulationen zukünftig in der pharmazeutischen Entwicklung eine zunehmend wichtigere Rolle spielen. So unterstützen sie zum einen eine rationale Studienplanung, um Fragestellungen gezielt und effektiv beantworten zu können (Abbildung 2). Zum anderen wird durch die Einbindung von Forschungsergebnissen in mechanistische Computermodelle der Transfer von Wissen zwischen den einzelnen Entwicklungsphasen erleichtert und eine nachhaltige Verwendung der erzielten Ergebnisse gewährleistet. Bezogen auf die pharmazeutische Forschung wird so die kontinuierliche Bewertung von experimentellen Ergebnissen entlang des Entwicklungsprozesses ermöglicht und die Erfolgsaussichten neuer Medikamentenkandidaten in humanen Studien erhöht.

Referenzen:

Cook, D., Brown, D., Alexander R., March, R., Morgan, P., Satterthwaite, G., Pangalos, M.N. (2014). Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat. Rev. Drug Discov.* 13(6), 419-31.

Thiel, C., Schneckener, S., Krauss, M., Ghallab, A., Hofmann, U., Kanacher, T., Zellmer, S., Gebhardt, R., Hengstler, J.G., Kuepfer, L. (2015). A systematic evaluation of the use of physiologically based pharmacokinetic modeling for cross-species extrapolation. *J. Pharm. Sci.* 104(1), 191-206.

Schliess, F., Hoehme, S., Henkel, S.G., Ghallab, A., Driesch, D., Böttger, J., Guthke, R., Pfaff, M., Hengstler, J.G., Gebhardt, R., Häussinger, D., Drasdo, D., Zellmer, S. (2014). Integrated metabolic spatial-temporal model for the prediction of ammonia detoxification during liver damage and regeneration. *Hepatology* 60(6), 2040-51.

Ghallab, A., Cellière, G., Henkel, S.G., Driesch, D., Hoehme, S., Hofmann, U., Zellmer, S., Godoy, P., Sachinidis, A., Blaszkewicz, M., Reif, R., Marchan, R., Kuepfer, L., Häussinger, D., Drasdo, D., Gebhardt, R., Hengstler, J.G. (2016). Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases. *J Hepatol.* 64(4), 860-71.

Kontakt:



Dr. Ute Hofmann

Gruppenleiterin Analytik
Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für
klinische Pharmakologie
Stuttgart
Ute.Hofmann@ikp-stuttgart.de



Prof. Dr. Jan G. Hengstler

Leiter Toxikologie / Systemtoxikologie
Leibniz-Institut für Arbeitsforschung (IfADo)
TU Dortmund
Hengstler@ifado.de



Dr. Lars Kuepfer

Computational Systems Biology, Bayer AG
und
Gruppenleiter am Institut für angewandte
Mikrobiologie
RWTH Aachen
lars.kuepfer@bayer.com

tierversuchsfreie methoden in der toxikologie

Neuer Ansatz zur Vorhersage der Giftigkeit eingatmeter Chemikalien

von Jeannette Koschmann, Katherina Sewald und Sylvia E. Escher

Mit der Atemluft gelangen täglich chemische Reize in die Lunge, die zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Krebs oder Asthma führen können. Schädliche Chemikalien und deren Risiko für den Menschen werden bisher in umfangreichen Tierversuchen ermittelt. Die Art der Gefährdung und die Wirkstärke werden über die beobachteten Effekte im Tier identifiziert.

Zurzeit findet ein Paradigmenwechsel in der Risikobewertung statt. Tierversuche sollen im Sinne des Tierschutzes durch geeignete Modelle basierend auf menschlichen Zellen sowie computergestützte Ansätze ersetzt werden. Die Verwendung humaner zell- und gewebebasierter Modelle soll zudem zu einer besseren Vorhersagbarkeit der toxischen Wirkung im Menschen führen.



ExITox kombiniert computergestützte Modelle mit humanen Testsystemen der Lunge

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten ExITox Projektes konzentrierten wir uns auf die Vorhersage der Toxizität nach Einatmen einer Chemikalie – eine große Herausforderung. Es wurden verschiedene zell- und gewebebasierte humane Modelle untersucht. Da einzelne humane Modelle komplexe Prozesse des Organismus wie z. B. Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung nur teilweise abbilden, sollten diese Modelle in eine integrierte Test- und Bewertungsstrategie münden. Diese Test- und Bewertungsstrategie, oft auch als IATA (*Integrated Approach to Testing*

and Assessment) bezeichnet, soll zukünftig eine Risikobewertung weitestgehend ohne Tierversuche ermöglichen.

Wir wählten neun Substanzen aus, die in Labortieren krankhafte Veränderungen in den Organen des Respirationstraktes, d. h. in Nase, Kehlkopf, Rachen und Lunge auslösen. Anschließend kombinierten wir biologisch relevante Modelle und übertrugen Ergebnisse zunächst von der einfachen Zelle auf das Gewebe und anschließend vom Gewebe auf den Organismus (Abbildung 1). Als Zellen verwendeten wir humane alveoläre Epithelzellen, ein vorherrschender Zelltyp in der Lunge. Solche Zellen finden eine breite Anwendung in Wissenschaft und Forschung und eignen sich hervorragend, um biologische Wirkmechanismen aufzuklären. Zudem nutzten wir humanes Lungenmaterial. Dieses Lungengewebe stammt von Patienten, denen Teile der Lunge aufgrund einer Erkrankung operativ entfernt werden mussten. Mit Einwilligung der Patienten durfte überschüssiges Gewebe für die Forschung verwendet werden. Aus dem Lungengewebe wurden kleine, lebende Gewebeschnitte hergestellt. Sie werden auch als *Precision-Cut Lung Slices* (PCLS) bezeichnet. In PCLS sind nahezu alle Zellen vorhanden, die normalerweise in der Lunge vorkommen. Die Zellen sind biologisch aktiv und kommunizieren miteinander. PCLS bilden zudem die natürliche dreidimensionale Struktur der Lunge ab und kommen damit dem Aufbau und der Funktionalität des menschlichen Organs sehr nahe (Sewald and Braun, 2013, Abbildung 1).

Der biologische Referenzpunkt – Mensch oder Tier?

Um beurteilen zu können, ob die Ergebnisse aus den Zellen und Geweben die Toxizität der Stoffe vorhersagen können, werden Referenzdaten aus dem lebenden Organismus benötigt, idealerweise vom Menschen. Chemikalien werden jedoch in der Regel nicht im Menschen getestet, so dass für dieses Projekt Daten aus Toxizitätsstudien mit Labortieren als Referenz herangezogen wurden. Diese Daten waren vor Beginn von ExITox vorhanden, so dass keine neuen Tierstudien durchgeführt werden mussten.

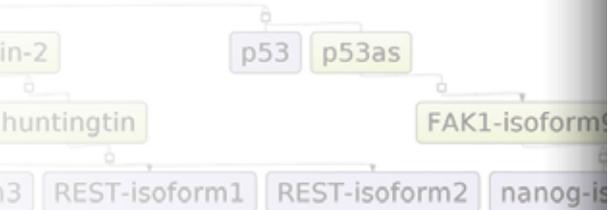


Abbildung 1: Die Übertragung von Ergebnissen aus Zellen lässt sich sehr gut durch Ergebnisse aus humanem Gewebe ergänzen. Dieses vielversprechende Konzept trägt dazu bei, Tierversuche in der Zukunft zu ersetzen (Quelle: Fraunhofer ITEM//Maus Abbildung: Urheber: efmukel - Fotolia.com).

Das Fraunhofer ITEM entwickelte über die letzten Jahre die Datenbank RepDose (www.fraunhofer-repdose.de), die ca. 3.000 veröffentlichte Studien mit vorwiegend Ratten und Mäusen enthält (Bitsch *et al.*, 2006). Mit der RepDose Datenbank wurden drei Gruppen von Chemikalien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ausgewählt: Naphthalene, vizinale Halogenide und Vinylester. Naphthalin wurde früher als Insektizid in Mottenkugeln eingesetzt. Vizinale Halogenide wie z. B. 1,2,3 Trichlorpropan wurden früher als Lösungsmittel für Öle, Fette und Wachse eingesetzt. Vinylacetat, ein Mitglied der Vinylestergruppe, ist ein Ausgangsstoff für Polymere, welche z. B. als Bindemittel im Farben- und Lacksektor und als Rohstoff für die Klebstoff-, Papier- und Textilindustrie angewendet werden. Innerhalb jeder Stoffgruppe wählten wir drei ähnliche Substanzen aus und vertrauten auf einen Grundsatz der Toxikologie, nach dem Chemikalien mit sehr ähnlicher Struktur oft auch eine ähnliche toxische Wirkung haben. Die ähnliche toxische Wirkung nach Einatmen wurde zudem durch eine Analyse gemeinsamer toxischer Effekte in den Tierstudien der RepDose-Datenbank bestätigt.

Folgende Fragen sollten anhand der drei Gruppen beantwortet werden:

1. Sind die hier eingesetzten tierversuchsfreien Alternativmethoden mit humanen Zellen und Geweben in der Lage, die Toxizität der drei Chemikalienklassen vorherzusagen?

2. Spiegeln sich die unterschiedlichen Wirkmechanismen der drei Chemikalienklassen in Veränderungen der Genexpression wider?

Dazu wurden die Epithelzellen und das humane Lungenmaterial mit den ausgewählten Chemikalien behandelt. Anschließend wurde die toxische Wirkung der Chemikalien gemessen. Dabei zeigte sich, dass die steigende Toxizität der Chemikalien innerhalb einer Gruppe gut vorhersagt werden kann. Das heißt, Chemikalien, die im Tier giftig waren, waren auch in Zellen und Geweben außerhalb des Organismus giftig und umgekehrt. Zudem konnten die drei Gruppen unterschieden werden. In dieser Versuchsreihe erwiesen sich die vizinalen Halogenide als weniger toxisch im Vergleich zu den Vinylestern. Die Naphthalene waren sehr giftig.

Analyse der Genexpression

Zudem untersuchten wir Veränderungen, die in den Zellen und im Gewebe beim Ablesen der genetischen Erbinformation – unserer Gene – durch die Chemikalien ausgelöst wurden. Dafür wurden zunächst **Microarrays*** durchgeführt und mit einer Plattform von geneXplain (www.genexplain.com) ausgewertet (Abbildung 2). Die geneXplain Plattform ist eine bioinformatische Sammlung von Anwendungen im Bereich der Transcriptomics, Proteomics,



Abbildung 2: Die geneXplain Plattform (Quelle: geneXplain).

Epigenomics, Metabolomics, Next Generation Sequencing, Drug targets, Pharmacogenomics und weitere. Die Plattform kann verwendet werden, um unterschiedliche Aspekte der Biologie, Medizin und Genetik zu beleuchten.

Die Microarray Daten wurden zunächst einer Qualitätsanalyse unterzogen. Im Folgenden standen unterschiedliche statistische Methoden zur Verfügung, um die Gene zu identifizieren, die bei den unterschiedlichen Substanzen eine veränderte Genexpression zeigten. Als Genexpression bezeichnet man den Vorgang in einer Zelle, von einem aktivierten Gen ein Genprodukt zu bilden; der erste Schritt hierbei ist stets die Transkription in ein RNA-Molekül, mRNA-Moleküle werden danach in Proteine übertragen. Eine traditionelle bioinformatische Analyse der Funktion exprimierter Gene bzw. ihrer Produkte besteht in einem Abgleich mit der Gene Ontology, die systematische Gen-Funktions-Zuordnungen ermöglicht. Dieser Ansatz war im vorliegenden Fall jedoch nur begrenzt aussagefähig, da die Anzahl der durch toxische Einwirkung aktivierten Gene sehr begrenzt war und daher die notwendige statistische Zuverlässigkeit nicht erreicht werden konnte. Daher wurde in einem nächsten Schritt die transkriptionelle Regulation der Gene untersucht, sowie eine Signaltransduktionsanalyse durchgeführt. Durch eine in der geneXplain Plattform einzigartige integrierte Promotor- und Signalwegsanalyse wurden „Master Regulatoren“ für die jeweiligen Gruppen identifiziert und verglichen (Abbildung 3). Promotoren sind die Abschnitte in der Nähe von Genen, über die deren

Aktivität durch Bindung bestimmter Proteine reguliert wird. Die Wirksamkeit dieser Proteine wiederum wird durch komplexe Signalkaskaden kontrolliert. Diese Kaskaden laufen bei bestimmten biologischen Prozessen über einige wenige Schlüsselmoleküle, sogenannte Master Regulatoren. Auf diese Weise gelang es, die drei Stoffgruppen in ihrem Wirkmechanismus zu unterscheiden, welche mannigfaltigen Regulationen unterliegen. Insbesondere lungenspezifische Reaktionen und Signalwege wurden analysiert.

Ausblick

Das ExITox-Projekt ist als ein „proof of concept“ konzipiert. Wir wollten zeigen, dass wir mit Hilfe von Stoffgruppen und deren Referenzdaten aus Tierversuchen in der Lage sind, die Toxizität durch tierversuchsfreie Methoden vorherzusagen. Im ExITox Projekt konnte gezeigt werden, dass tierversuchsfreie Methoden die Toxizität von Stoffgruppen nach Einatmen vorhersagen. Eine systematische schrittweise Vorhersage von der einfachen Zelle, über den lebenden Gewebeschnitt zum Organismus hat sich als sinnvoll herauskristallisiert. Insbesondere komplexe toxische Veränderungen, die durch das Zusammenspiel mehrerer Zelltypen im Organismus entstehen, werden gut durch die Lungenschnitte (PCLS) abgebildet. Neben Daten zur Genexpression sollen in Folgearbeiten weitere „omics-Technologien“ zur Auswertung des Wirkmechanismus herangezogen werden wie z.B. Next Generation Sequencing oder Proteomics. Die Vorhersage der Wirkstärke im Organismus war innerhalb dieses Projektes semi-quantitativ möglich, d.h. weniger toxische Stoffgruppen konn-

*Microarray:

Microarrays sind kleine Chips, mit denen die Aktivität einer Vielzahl von Genen gleichzeitig gemessen werden kann. Auf einem kommerziellen Chip sind nahezu alle Gene des Menschen (~20.000) abgebildet. Mit einer speziellen Technik werden Sonden zum Nachweis der Gene auf den Trägerchip gespottet und im eigentlichen Analyseverfahren die Genintensität (Anzahl der abgeschriebenene Gene in Form von messenger RNA) über Fluoreszenzintensitäten bestimmt. Genchips kommen in der Forschung und Medizin schon lange zum Einsatz, wenn es darum geht Zustände oder Krankheiten zu verifizieren.

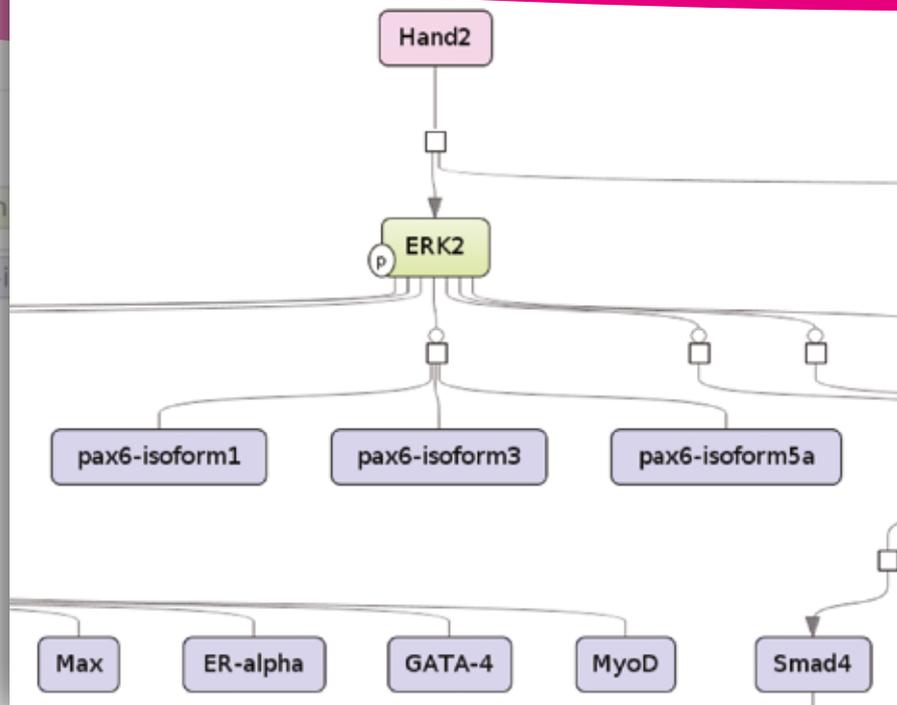


Abbildung 3: Ausschnitt eines im ExITox Projekt identifizierten Master Regulator Netzwerks mit dessen Hilfe die Wirkmechanismen der drei Stoffgruppen identifiziert wurden (rot = identifizierter Master Regulator, grün = Verbindungsproteine, blau = induzierte Proteine) (Quelle: geneXplain).

ten von toxischen Stoffgruppen unterschieden werden. Eine Vorhersage der individuellen Wirkstärke pro Stoff war jedoch nicht möglich. Daher soll in Folgeuntersuchungen die Aufnahme und der Abbau der Stoffe in den tierversuchsfreien Methoden untersucht, sowie Modelle zur Berechnung der Bioverfügbarkeit im Organismus angewendet oder entwickelt werden. Zudem sollen weitere Stoffgruppen und deren Wirkmechanismen untersucht werden, um zu einer Aussage über eine breite Anwendung des hier entwickelten Konzeptes in der humanen Risikobewertung zu gelangen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projekttitle: Development of an integrated testing strategy for the prediction of toxicity after repeated dose inhalation exposure: a proof of concept

Acronym: ExITox (Explain Inhalation Toxicity)

Partner:

- Dr. Sylvia Escher, Chemikalienbewertung, Fraunhofer ITEM
- Dr. Katherina Sewald, Präklinische Pharmakologie und Allergie, Fraunhofer ITEM
- Dr. Tanja Hansen, *in vitro* und mechanistische Toxikologie, Fraunhofer ITEM
- Dr. Jeannette Koschmann, geneXplain GmbH, Wolfenbüttel
- Dr. Edgar Wingender, Institut für Bioinformatik, Universität Göttingen
- Dr. David Vorgrimmler, Institut für Physik, Albert Ludwigs Universität Freiburg

Referenzen:

Bitsch, A., Jacobi, S., Melber, C., Wahnschaffe, U., Simetska, N., and Mangelsdorf, I. (2006). REPOSE: A database on repeated dose toxicity studies of commercial chemicals—A multifunctional tool. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP, 46 (3), 202-10.

Koschmann, J., Bhar, A., Stegmaier, P., Kel, A. E., and Wingender, E. (2015). "Upstream Analysis": An integrated promoter-pathway analysis approach to causal interpretation of microarray data. *Microarrays* 4, 270-286.

Sewald, K., and Braun, A. (2013). Precision-cut tissue slices in pharmacology and toxicology. *Xenobiotica* 43, 84-97.

Kontakt:



Dr. Sylvia Escher

Koordinatorin ExITox
Chemikalienbewertung
Fraunhofer ITEM
Hannover
Sylvia.Escher@item.fraunhofer.de



Dr. Jeannette Koschmann

geneXplain GmbH
Wolfenbüttel
Jeannette.koschmann@genexplain.com

www.item.fraunhofer.de/de/forschungsschwerpunkte/chemikaliensicherheit/tierfreie-methoden-toxikologie.html

eine frage der balance

Interview mit der Mikrobiologin und Genetik-Expertin Bärbel Friedrich

Die Mikrobiologin Bärbel Friedrich gehört zu den Pionieren der deutschen Genforschung und ist international eine gefragte Expertin, wenn es um Chancen und Risiken neuer Technologien geht. Ihre wegweisenden Forschungsergebnisse veröffentlichte sie in über 200 Publikationen. Für ihre Arbeit bekam sie zahlreiche Preise, darunter den Arthur-Burkhardt-Preis und das Verdienstkreuz am Bande der Bundesrepublik Deutschland. Friedrich ist Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, deren Vizepräsidentin sie zehn Jahre lang war. Seit 2008 ist sie wissenschaftliche Direktorin des Alfred Krupp Wissenschaftskollegs in Greifswald und em. Professorin der Humboldt-Universität zu Berlin. Im Interview mit systembiologie.de spricht sie über die Themen Gene Editing, Big Data und Modellierung in der Systembiologie.

Systembiologie.de: In der Systembiologie und -medizin werden täglich weltweit ungeheure Datenmengen produziert, für die es bisher kaum allgemeinverbindliche Normen und Spezifikationen gibt. Wie geht man bisher mit diesen Daten und deren Auswertungen um?

Prof. Dr. Bärbel Friedrich: Das Problem ist, dass die Daten zwar erhoben, gesammelt und gespeichert werden, aber dass es häufig keine einheitlichen Standards für das Format und die Beschreibung der Daten gibt. Das ist dann besonders schwierig, wenn Informationen zusammengeführt werden sollen. Also zum Beispiel Daten über die Gesamtheit der Proteine, dem Proteom und Daten der Stoffwechselprodukte, dem Metabolom. Aber es gibt einzelne Vorzeigeprojekte, wie das International Cancer Genome Consortium, eines der weltweit größten interdisziplinären biomedizinischen Großprojekte zur Untersuchung der molekularen Ursachen von Krebserkrankungen. Da vernetzen Forscher aus der ganzen Welt ihre Ergebnisse in einer Datenbank. Die Daten werden standardisiert genommen, so dass sie immer wieder für die Auswertung in unterschiedlichen Zusammenhängen genutzt werden können – auch später. So etwas könnte man im Prinzip für alle genetischen Erkrankungen anlegen.

Bisher fehlt es an einheitlichem Datenmanagement, was ist Ihrer Meinung nach das Problem?

Big Data heißt, wir sammeln erst einmal eine Unmenge an Daten und Informationen. Und wir wissen vielleicht noch gar nicht, was wir damit eines Tages erforschen können oder wollen. Leider sind wir mit der Datenverarbeitung und den einheitlichen Standards den Möglichkeiten noch hinterher. Das ist weltweit der Fall, auch wenn wir in Deutschland klare Defizite haben. Es müssten aber auch einfach alle mitmachen: Forscher, Ärzte und auch die Kliniken – die können ihre Daten ja nicht mehr mit der Flaschenpost verteilen. Es gibt Nachholbedarf. Das kennt ja jeder – wenn man den Arzt wechselt, führt der Neue in der Regel nochmals alle Untersuchungen durch.

Ein großes Thema ist die Datensicherheit. Auf der einen Seite will man keinen Missbrauch der Daten, auf der anderen Seite ist gerade für die personalisierte Medizin die Erfassung sensibler Daten der einzelnen Patienten jedoch nötig. Wie schwierig ist es, da die richtige Balance zu finden?

Sicherlich ist es nicht leicht, da die Balance zu finden. Aber schauen Sie doch mal, wie freizügig die Menschen mit ihren persönlichen Daten im Internet umgehen. Ich finde, der Datenschutz wird zum Teil dämonisiert. Natürlich muss alles dafür getan werden, damit die Daten von Patienten nicht missbraucht werden. Aber gleichzeitig müssen die Daten eben auch zum Wohle des Patienten zugänglich gemacht werden. Wenn wir uns beim Datenschutz zu sehr einschränken, begrenzen wir auch die Möglichkeiten und Potenziale von Forschung und Innovationen.

Trotz der immensen technischen Möglichkeiten, individuelle systembiologische und systemmedizinische Daten zu erfassen (beispielsweise durch die Omics-Techniken), steht die personalisierte Medizin in der Behandlung von Krankheiten noch ganz am Anfang. Woran liegt das? Und was muss getan werden, um das voranzutreiben?



Bärbel Friedrich ist die wissenschaftliche Direktorin des Alfred Krupp Wissenschaftskollegs Greifswald. Von 1994 bis 2013 war sie Professorin für Mikrobiologie an der Humboldt-Universität zu Berlin. Sie ist Mitglied der Leopoldina, der Nationalen Akademie der Wissenschaften, deren Vizepräsidentin sie von 2005 bis 2015 war (Quelle: Vincent Leifer/Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald).

Schon heute können Mediziner mit modernen bioanalytischen Hochdurchsatzverfahren Genomanalysen durchführen und die Ergebnisse daraus auch in der Diagnostik einsetzen. Beispielsweise bei Erkrankungen, die nur durch die Mutation einzelner Gene verursacht werden oder bei bestimmten Infektionskrankheiten, wie die durch das HI-Virus hervorgerufene Immunschwäche. Auch in der Krebsmedizin können Aussagen über die Eigenschaften eines Tumors und die Mechanismen seiner Metastasierung gemacht werden. Aber häufig werden diese Ergebnisse noch zu isoliert betrachtet, wie einzelne Puzzlestücke. Eine der größten Herausforderungen wird sein, diese komplexen personenbezogenen Daten zu standardisieren, zu sichern und daraus verlässliche Ergebnisse und dann auch Behandlungsschritte abzuleiten. Wir müssen vor allem weiter in die Forschung investieren, nur Patientendaten sammeln allein hilft nichts. Wir müssen ja auch verstehen, was wir da sammeln.

Wie weit sind wir noch von der Vision einer personalisierten, also auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen Medizin und Therapie, entfernt?

Ein großer Vorteil ist schon heute, dass wir Patienten mit bestimmten Krankheiten, wie Brust- oder Darmkrebs, anhand genetischer Merkmale in Untergruppen unterteilen können, in denen dann gezielt bestimmte Wirkstoffe gegeben werden können. Weil wir wissen, dass diese Wirkstoffe bei diesen Patienten anschlagen. Leider sind die meisten erblich bedingten Krankheiten sehr komplex, vor allem die Volkskrankheiten wie Diabetes oder Herz-Kreislaufkrankheiten. Krankheiten, für die nur ein Gendefekt verantwortlich ist, gibt es in ansteigender Zahl, zum Beispiel die Mukoviszidose. Für eine ganz kleine Gruppe dieser Mukoviszidose-Patienten wurde eine definierte Mutation festgestellt, für

die es ein wirksames Medikament gibt. Andere monogenetische Erkrankungen sind sehr rar und betreffen nur wenige Patienten weltweit. Aber auch hier gibt es bereits Fortschritte für die Behandlung, und wenn wir dieses Wissen intelligent einsetzen, sind weitere Erfolge zu erwarten. Vor allem in der Krebsmedizin werden wir bald einen Quantensprung erleben. Da könnte es zukünftig so sein, dass bevor die Therapie eines Erkrankten beginnt, eine DNA-Analyse ein detailliertes genetisches Bild des Tumors und seiner Oberflächenstruktur liefert. Dann kann der Arzt sehen, wie aggressiv der untersuchte Tumor ist, und welche individuellen Medikamente und Therapiestrategien der Patient braucht.

Wird die personalisierte Medizin für das Gesundheitssystem überhaupt bezahlbar sein?

Die Bezahlbarkeit unseres Gesundheitssystems ist nicht nur ein Problem der individualisierten Medizin. Aber wahrscheinlich wird die personalisierte Medizin erst einmal teurer. Wenn wir das allerdings langfristig betrachten, glaube ich, dass wir viel Geld einsparen können. Beispielsweise machen es maßgeschneiderte Therapien möglich, dass ein Patient die für ihn passende Behandlung in der richtigen Dosierung erhält. Und keine Therapie bekommt, die bei ihm nicht wirkt. Außerdem können die Menschen präventiv etwas tun, wenn sie wissen, dass sie eine Prädisposition für eine bestimmte Krankheit haben. Das rechnet sich für die Gesellschaft auf alle Fälle.

Neue Techniken bringen Fortschritte, bergen aber auch Risiken. Sie haben auf dem Paris Human Gene Edit Meeting im April mit Experten aus aller Welt über die Chancen und Risiken des Gene Editings diskutiert. Welche Fragen wurden diskutiert? Gab es unter den Experten eine Einigung?

Treffen, wie das in Paris und auch beim International Summit on Human Gene Editing in Washington zeigen, dass es großen Gesprächsbedarf gibt. Die Fehler, die man bei der Stammzellforschung und der Grünen Gentechnik gemacht hat, will man nicht wiederholen. Ein Moratorium zum Stopp des humanen Gene Editings wurde auf den genannten Treffen nicht vorgeschlagen, aber man ist sich einig, dass man keine neuen Menschen erschaffen will. Die Forschung an Embryonen zur Gewinnung von Grundlagenwissen, so auch für die Entstehung von Erkrankungen, will man aber sehr wohl vorantreiben. Eine international einheitliche Regelung, wie diese Forschung aussehen sollte, wird es aber in naher Zukunft kaum geben. Und auch in Europa wird es aufgrund großer Heterogenität der Regularien schwer werden, eine einheitliche Linie zu finden.

Wie sieht die Situation in Deutschland aus?

Wir in Deutschland können im Augenblick keine Forschung mit Embryonen betreiben. Da macht man sich strafbar. Ein weiteres Problem zum Beispiel auf dem Gebiet der Grünen Gentechnologie ist, dass die Einfuhrregularien beispielsweise für Saatgut-Linien aus den USA für Forschungszwecke von Bundesland zu Bundesland unterschiedlich gehandhabt werden. Das sind diffuse Vorgehensweisen, die die Freiheit der Forschung schon sehr beeinträchtigen. Außerdem behindern die Verbote und zahlreiche bürokratische Vorschriften eine internationale Kooperation.

Was bedeutet das für die Forschung und die Forscher hierzulande?

Die Forschung wird für deutsche Wissenschaftler auf einigen Gebieten immer schwieriger. Ich bin nach meiner Doktorarbeit 1975 in die USA gegangen – und das ist ein gängiger Ausbildungsweg. Man erschließt sich dort ein anderes Forschungsgebiet auf dem man sich später verselbstständigen will. Aber was sind das für Aussichten, wenn gestartete Projekte aufgrund gesetzlicher Bestimmungen in Deutschland nicht weitergeführt werden können? Ich finde, da ist die Forschungsfreiheit, die uns ja mit Artikel 5 des Grundgesetzes zugebilligt wird, beeinträchtigt. Das gilt nicht nur für die Forschung mit Embryonen, sondern auch im Bereich der Pflanzenzucht. Denn Forschung auf diesem Gebiet erfordert in der Regel Freisetzungsversuche. Sie können aus den Gewächshausexperimenten nicht die umfassenden Schlüsse ziehen. Die wenigen bisherigen Freisetzungsversuche, die im Prinzip ja legal sind, waren für die Forscher ernüchternd – ihre Felder wurden oftmals durch voreingenommene Gegner zerstört. Und danach waren die Forscher so frustriert, dass sie die Arbeit nicht mehr fortsetzen wollten. Beginnen Sie doch mal eine Doktorarbeit und ihre ganze Arbeit wird durch derartige Attacken zunichte ge-

macht. Wie soll man denn da die jungen Leute in dieses Arbeitsgebiet locken?

Was könnte passieren, wenn sich Deutschland dem verweigert?

Wir konkurrieren jetzt mit Asien, mit den USA und auch mit England. Forscher aus dem Ausland sagen, Sie können mit uns nicht mehr kooperieren, weil sie mit den Gesetzen in Deutschland nicht in Konflikt kommen möchten. Als die Stammzellforschung begann, waren wir ja mit an der Spitze. Und dann kam die Lähmung. Trotzdem müssen wir jetzt wieder aufpassen – dass wir nicht den Anschluss verlieren, weil wir durch zu strikte Verbote nicht forschen können.

In einer Stellungnahme aus dem Jahr 2015 weisen die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech), die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), auf „ein hohes wissenschaftliches Potenzial“ von Gene Editing hin und „unterstützen ausdrücklich ein freiwilliges internationales Moratorium für sämtliche Formen der Keimbahnintervention beim Menschen“. Was ist daraus geworden?

Einige Kollegen in der Leopoldina und ich, die wir uns mit dem Gene Editing befassen, sind ja nicht gerade Hasardeure, die da vorpreschen. Aber wir haben Einsichten gewonnen. Und das darf man einem Wissenschaftler zugestehen. Ich würde heute ein Moratorium differenzierter behandeln. Ich würde sagen, Deutschland sollte die Möglichkeiten zur Forschung mit Hilfe des Gene Editings, inklusive an frühen Embryonen, wenn geboten, ermöglichen. Wir müssen nicht so weit gehen wie die Holländer, die Embryonen gezielt für die Forschung herstellen – das würde ich ablehnen. Aber wir haben in den Fruchtbarkeitskliniken zahlreiche Embryonen übrig, die ansonsten vernichtet werden. Und wenn die Spender damit einverstanden sind, dann sollte unseren Wissenschaftlern auch die Möglichkeit gegeben werden, diese für die Forschung zu verwenden. Es geht ja noch nicht um den genetischen Eingriff in die Keimbahn – soweit sind wir ja noch lange nicht. Und nach dem jetzigen Kenntnisstand können wir die Technik klinisch nicht anwenden und wer das macht, der ist nicht verantwortungsvoll.

Warum ist die CRISPR-Cas9-Methode effizienter als bisherige Methoden des Gene Editings? Welches Potenzial hat diese Methode?

Die molekulare Genschere CRISPR-Cas9 ist eine einfache, elegante und kostengünstige Methode, um sehr präzise und gezielt das Erbgut von Lebewesen zu verändern. Die Technik lässt sich uni-



Zu den Forschungsschwerpunkten von Frau Bärbel Friedrich zählen die Funktion und Biosynthese von Metallproteinen, Mechanismen der enzymatischen Katalyse am Beispiel von metallhaltigen Redoxproteinen insbesondere Hydrogenasen und deren biotechnologische Anwendung. Die funktionelle Genomanalyse konzentrierte sich auf fakultativ lithoautotrophe Bakterien. Über ihre wissenschaftlichen Arbeiten liegen derzeit über 200 Publikationen vor (Quelle: Vincent Leifer/Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald).

versell an Pflanzen, Tieren und menschlichen Zellen anwenden. Ich halte Nukleasen wie CRISPR-Cas9 für eine Schlüsseltechnologie die einsetzbar ist von der Grünen Gentechnik bis hin zur biomedizinischen Forschung. Damit können wir schwerste genetisch bedingte Krankheiten erforschen, und eines Tages hoffentlich auch behandeln und vielleicht sogar verhindern.

Deutsche Experten sind sich einig darin, dass sich die klinische Anwendung von CRISPR bei Eizellen, Spermien und Embryonen derzeit aufgrund der völlig ungeklärten Risiken verbietet. Aber ist eine Risikoabschätzung ohne Forschung an Embryonen überhaupt möglich?

Nein, man muss forschen, um die Risiken herauszufinden. Wie will man denn eine Risikobeurteilung vornehmen, wenn man nicht die Risiken erforschen kann. Man kann nicht alle Forschung an Tiermodellen durchführen. Es ist wichtig, die Balance zwischen Risiko und Vorteil abzuwägen.

In anderen europäischen Ländern wird die Methode bereits an Embryonen eingesetzt – was würden Sie sich für die deutsche Forschungslandschaft wünschen?

Es gibt zwei chinesische Publikationen, in denen Forscher über erste mehr oder weniger erfolgreiche Versuche der genetischen Editierung von Embryonen berichtet haben. Die Chinesen sind und werden nicht die einzigen bleiben. Auch in den USA, England und Schweden erhielten Forscher die Genehmigung, Forschung an frühen Embryonen zu betreiben. Meine persönliche Überzeugung ist, dass wir die Grundlagenforschung zulassen sollten, sie ist Grundvoraussetzung für eine potenzielle Anwendung.

Was für eine Welt schaffen wir mit den modernen Techniken der Systembiologie, -medizin und Gentechnik für zukünftige Generationen?

Ich hoffe und wünsche, dass die bahnbrechenden Erkenntnisse in den Lebenswissenschaften nachhaltig zum Wohle aller Menschen beitragen werden. Zum einen, indem schwere Erkrankungen, wenn nicht vermieden, so doch verlässlich diagnostiziert und behandelt werden können. Und dass zum anderen durch einen klugen und maßvollen Einsatz gentechnologischer Verfahren unser Ökosystem geschützt wird und wir in die Lage versetzt werden, die vorausgesagten 11,2 Milliarden Menschen im Jahr 2100 ausreichend ernähren zu können. Dies mag eine Illusion sein, doch solche Gedanken treiben sicherlich viele Wissenschaftler heutzutage an, neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Das Gespräch führte Kristin Hüttmann.

Kontakt:



Prof. Dr. rer. nat. Bärbel Friedrich

Wissenschaftliche Direktorin

Alfried Krupp Wissenschaftskolleg Greifswald

Sekretariat der Wissenschaftlichen Direktorin:

Kathleen Carls

kathleen.carls@wiko-greifswald.de

www.wiko-greifswald.de

in silico design selektiver kinase-inhibitoren rückt in greifbare nähe

Unternehmensprofil des Teams SKI am BioMed X Innovation Center

von Simone Fulle und Benjamin Merget

Computergestützte Verfahren sind heutzutage fester Bestandteil bei der Medikamentenentwicklung. Dies gilt insbesondere für die ersten Schritte, wie der Festlegung der molekularen Targets und der Identifizierung und Optimierung kleiner Moleküle, die diese Targets hemmen. Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel müssen komplexe Herausforderungen gemeistert werden, um optimale Sicherheit und Wirksamkeit zu erreichen. So ist es zum Beispiel zur Reduzierung potentieller Nebenwirkungen unabdingbar, dass der zugrundeliegende Wirkstoff nicht mit anderen Signalwegen im menschlichen Körper interagiert. Die Forschungsgruppe Bioinformatik am BioMed X Innovation Center entwickelt und verwendet Computermethoden, die ein rationales Design selektiver Inhibitoren unterstützen, und somit einen wesentlichen

Beitrag zur Reduzierung unerwünschter Nebenwirkungen leisten können. Entsprechend dem aktuellen Fokus auf Proteinkinasen als Zielproteinklasse trägt das Team den Namen Team SKI („Selektive Kinase-Inhibitoren“).

BioMed 

Selektive Kinase-Inhibitoren können zur Behandlung einer Reihe von Krankheiten beitragen

Proteinkinasen sind bereits seit längerem ein essentieller Schwerpunkt der Arzneimittelforschung aufgrund ihrer zentralen Rolle in Signalwegen, die an der Entstehung und dem Fortschreiten von Krebserkrankungen, Entzündungen und Alz-

Abbildung 1: Phylogenetischer Baum des menschlichen Kinoms mit Key-Targets



Die Abbildung zeigt den phylogenetischen Baum des menschlichen Kinoms mit Key-Targets für Arzneimittel mit FDA-Zulassung (rote Dreiecke) und Kinasen mit einem großen Potential als Target für Medikamente (blaue Kreise) (Volkamer *et al.*, 2015). Wenngleich Kinasen generell als etablierte molekulare Targets gelten, konzentrieren sich die meisten Forschungsprojekte auf eine relativ kleine Anzahl von Kinasen. Die Dartpfeile zeigen auf eine Auswahl von Kinasen, deren Potential als Medikamenten-Target noch nicht oder nur unzureichend erforscht sind. Das Bild wurde angefertigt unter Verwendung von <http://kinhub.org/kinmap/>; die Darstellung des Kinom-Baums ist eine Reproduktion mit freundlicher Genehmigung der Cell Signaling Technology, Inc. (www.cellsignal.com).

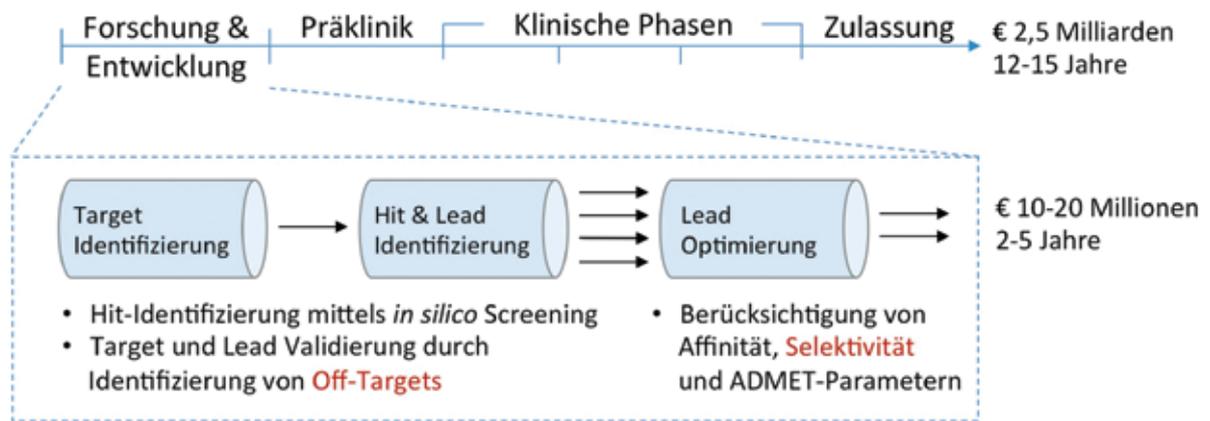


Abbildung 2: Pharmazeutischer Forschungs- und Entwicklungsprozess. Um neue Arzneimittel auf den Markt zu bringen, sind im Durchschnitt 12-15 Jahre und Mittel von rund 2,5 Milliarden Euro aufzuwenden. Die frühe Phase der Forschung und Entwicklung kostet > 10 Millionen Euro, ist aber entscheidend, um die Rate kostspieliger Ausfälle in späten Phasen zu verringern. Die Pfeile im blauen Feld spiegeln die relativen Zahlen von Targets und Wirkstoffen wieder, die aus den einzelnen Schritten hervorgehen. Die vom Team SKI entwickelten Software Tools unterstützen das rationale Design selektiver Inhibitoren, indem Off-Targets und selektivitätsbestimmende Merkmale auf der Wirkstoff- und Target-Seite identifiziert und berücksichtigt werden (Quelle: Simone Fulle).

heimer beteiligt sind. Die aktuell zugelassenen oder sich in Entwicklung befindlichen Kinase-Inhibitoren binden mehrheitlich an die hoch konservierte ATP-Bindetasche der Kinasen. Da es mehr als 500 Proteinkinasen im menschlichen Körper gibt, führt dies häufig zu einer geringen Selektivität bezüglich der definierten Zielkinase und somit zu möglichen unerwünschten Nebenwirkungen oder Fehlschlägen beim Entwicklungsprozess neuer Medikamente. Die Optimierung des Selektivitätsprofils ist daher ein wesentlicher Schritt beim rationalen Design neuer Kinase-Inhibitoren. Obwohl diese Proteinklasse seit mehr als zwei Jahrzehnten ein Schwerpunkt in der Forschung und Entwicklung ist, gibt es zahlreiche Kinasen, deren Potential als Target noch nicht oder nur unzureichend erforscht sind und die somit interessante Möglichkeiten für weitere Medikamenten-Entwicklungsstudien bieten (Volkamer *et al.*, 2015) (Abbildung 1).

Vom Team SKI entwickelte Computermethoden

Ein wesentlicher Bestandteil des rationalen Designs von Arzneimitteln mit ausreichender Sicherheit ist die Bestimmung des Bioaktivitätsprofils und die Identifizierung spezifischer Merkmale in der Bindetasche des molekularen Targets („Key-Target“). Um diese Aspekte zu berücksichtigen entwickelt das Team SKI neue Software-Tools, die es ermöglichen, I) Bioaktivitätsprofile von chemischen Verbindungen im menschlichen Kinom vorherzusagen, II) selektivitätsbestimmende Merkmale in der Bindetasche zu identifizieren und III) Wirkstoffe virtuell zu optimieren (Abbildung 2). Die entwickelten Tools gehören in den Forschungsbereich der Bio- und Cheminformatik, nutzen

die Fülle experimentell bestimmter Profilingdaten und Kristallstrukturen und bedienen sich zudem der Konzepte und Techniken des maschinellen Lernens und der Biophysik.

Schritt 1: Bestimmung des Bioaktivitätsprofils von Wirkstoffen im menschlichen Kinom

Die ungewünschte Promiskuität der meisten Kinase-Inhibitoren erfordert, dass bei der Entwicklung neuer, selektiver Kinase-Inhibitoren eine große Anzahl von Kinasen im Designprozess berücksichtigt wird. Eine experimentelle Bestimmung des Bioaktivitätsprofils von Kinase-Inhibitoren ist allerdings aufgrund der Größe des menschlichen Kinoms sehr kostspielig, und die öffentlich verfügbaren Bioaktivitätsdaten reichen nicht aus, um Vorhersagemodelle für das gesamte Kinom abzuleiten. Unsere *KinSpectrum*-Technologie enthält verlässliche Vorhersagemodelle für ~250 Kinasen, die gleichmäßig im Kinom-Baum verteilt sind und ermöglicht somit die Identifizierung potentieller unerwünschter Targets („Off-Targets“) (Merget *et al.*, 2016). Die hohe Vorhersagequalität wurde erreicht durch den Einsatz maschineller Lernverfahren sowie einem einzigartigen Trainingsdatensatz bestehend aus Bindungsaffinitäten von tausenden von Kinase-Inhibitoren. Neben der Detektion von Off-Targets kann *KinSpectrum* Hit-Identifizierungsaufgaben unterstützen, indem die Methode neue chemische Verbindungen für ein bestimmtes Target identifiziert (virtuelles Screening) oder für bereits bekannte Substanzen neue Targets vorschlägt (Wirkstoff-Repurposing).

Schritt 2: Identifizierung selektivitätsbestimmender Merkmale

Die Identifizierung selektivitätsbestimmender Merkmale in der Bindetasche der Targetstruktur erfolgt, indem die große Anzahl experimentell bestimmter Kinasestrukturen sowie Kinase-Profilingdaten systematisch analysiert werden (Abbildung 3). So ermöglicht zum Beispiel unsere *X-Grids*-Technologie, die Unterschiede mehrerer Kinase-Strukturen zu identifizieren und Target-spezifische Bereiche visuell hervorzuheben, sowie chemische Verbindungen bezüglich ihrer Selektivität zu priorisieren. *X-Grids* lässt sich auf eine vordefinierte Gruppe von 1-10 Off-Targets anwenden und kann auch Einblicke in unerforschte Kinasen ermöglichen, da diese Technologie kein projektspezifisches Training erfordert (Volkamer *et al.*, 2016). Die gewonnenen Einblicke in die spezifischen Merkmale der Bindetasche werden durch Analysen der Profilingdaten mittels maschinellen Lernverfahren ergänzt. Letztendlich ermöglicht das resultierende Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Kinase-Inhibitoren rational Wirkstoffe mit verbesserten Selektivitätsprofilen zu entwickeln.

Schritt 3: Virtuelle Wirkstoffoptimierung

Lead-Optimierung ist ein komplexer Prozess, der auf eine Verbesserung verschiedener Eigenschaften des Wirkstoffes (im engl. Compound) zielt. Dieser Prozess lässt sich rational leiten, wenn man die entscheidenden Faktoren für die Bindung sowie die Struktur-Wirkungs-Beziehungen (kurz SAR von „structure-activity

relationship“) genau kennt. Kenntnis über die SAR gewinnt man beispielsweise durch Extrahieren sogenannter „Matched Molecular Pairs“ (MMP) aus Compound-Reihen. Ein Matched Molecular Pair ist definiert als zwei Moleküle, die sich lediglich durch eine kleine Veränderung in der Struktur unterscheiden, jedoch einen signifikanten Unterschied in einer Eigenschaft wie beispielsweise Aktivität oder Selektivität aufweisen. Deep-Learning-Algorithmen ermöglichen die Verarbeitung komplexer Informationen und haben dramatische Verbesserungen bei der automatischen Spracherkennung und der visuellen Objekterkennung bewirkt (LeCun *et al.*, 2015). Durch die Kombination von MMP-Informationen mit dem Deep-Learning-Ansatz ist unsere *KinHop*-Technologie in der Lage, relevante SAR-Informationen zu extrahieren, die wiederum die Optimierung von Wirkstoffen leiten können, wodurch neue Wirkstoffe mit verbesserten Eigenschaften *in silico* erzeugt werden.

Definitionen:

➤ Target:

Molekulare Struktur im Körper, beispielsweise ein Protein oder eine Nukleinsäure, die nach Modulation durch ein Arzneimittel einen klinischen Effekt herbeiführt. Die primären Targets der Medikamentenentwicklung werden auch „Key-Targets“ und die unerwünschten Targets als „Off-Targets“ bezeichnet.

Tabelle 1: Zusammenfassung der vom Team SKI entwickelten Computermethoden

Name des Tools	Wichtigste Aspekte, Anwendung und/oder Ergebnis
KinSpectrum	Vorhersagemodelle von Bioaktivitätsdaten, trainiert mit maschinellem Lernen auf einem einzigartigen Datensatz zahlreicher und diverser Kinase-Inhibitoren; ermöglicht die Vorhersage für ~250 Kinasen. <ul style="list-style-type: none">• Hit-Identifizierung und Repurposing• Identifizierung von Off-Targets
X-Grids	Verschmelzen von molekularen Interaktionsgittern verschiedener Targets zu einer benutzerfreundlichen und informationsdichten Darstellung Target-spezifischer Subtaschen. <ul style="list-style-type: none">• Richtlinien für die Modifikation von Lead-Compounds• Priorisierung einer großen Anzahl chemischer Verbindungen mittels individueller Selektivitäts-Scores
KinHop	Matched Molecular Pair-Ansatz in Kombination mit Deep Learning <ul style="list-style-type: none">• Vorhersage synthetisierbarer Wirkstoffe mit verbesserten Eigenschaften

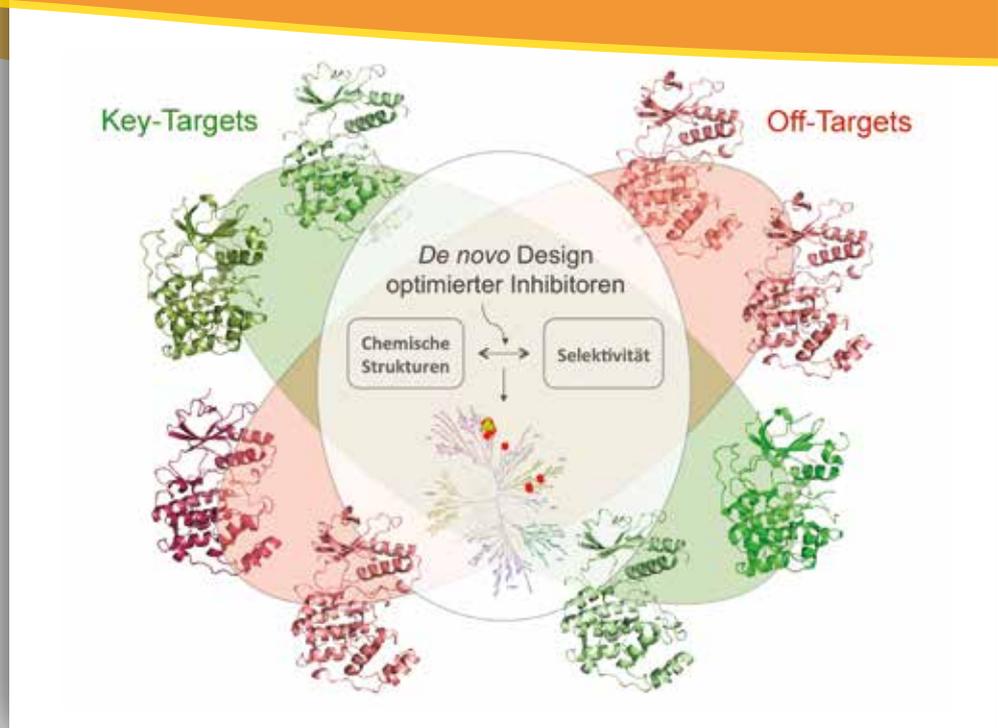


Abbildung 3: Für die virtuelle Optimierung von Wirkstoffen können verschiedene Aspekte auf der Wirkstoff- und molekularen Target-Ebene herangezogen werden. Beispielsweise beschleunigen die Identifizierung selektivitätsbestimmender Merkmale in der Bindetasche des Key-Targets und die Analyse von Struktur-Wirkungs-Beziehungen die Entwicklung selektiver Wirkstoffe. Der Kinom-Baum zeigt beispielhaft das Bioaktivitätsprofil von Lapatinib, einem selektiven Inhibitor der Kinasen EGFR und ErbB2 (grünes Dreieck) (Quelle: Simone Fulle, Volkamer *et al.*, 2016).

➤ Lead-Compound:

Vielversprechendes Molekül, das biologische Aktivität aufweist und Potential hat zu einem Medikament optimiert zu werden.

➤ Lead-Optimierung:

Optimierung der Eigenschaften von Lead-Compounds mit dem Ziel höherer Wirksamkeit und Sicherheit.

➤ FDA:

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) prüft und bewertet Medikamentenkandidaten auf Marktzulassung.

➤ Kinom-Baum:

Phylogenetischer Baum aller menschlichen Kinasen.

auf Forschungsprojekte von Pharma- und Biotechnologieunternehmen anzuwenden.

Referenzen:

Betz, U., and Tidona, C. (2015). Outcubation-where incubation meets outsourcing. *Nat. Biotechnol.* 33, 20-21

LeCun, Y., Bengio, Y., and Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nat. Methods* 13, 35-35.

Merget, B., Turk, S., Eid, S., Rippmann, F., and Fulle, S. (2016). Profiling prediction of kinase inhibitors-towards the virtual assay. *J. Med. Chem.* DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01611.

Volkamer, A., Eid, S., Turk, S., Jaeger, S., Rippmann, F., and Fulle, S. (2015). Pocketome of human kinases: Prioritizing the ATP binding sites of (Yet) untapped protein kinases for drug discovery. *J. Chem. Inf. Model.* 55, 538-549.

Volkamer, A., Eid, S., Turk, S., Rippmann, F., and Fulle, S. (2016). Identification and visualization of kinase-specific subpockets. *J. Chem. Inf. Model.* 22, 335-346.

Steckbrief Team SKI:

Das Team SKI ist eine Bioinformatikgruppe am BioMed X Innovation Center in Heidelberg mit einem Schwerpunkt auf computergestütztem Wirkstoffdesign. Im Jahr 2013 gegründet, betreibt BioMed X ein neues Innovationsmodell an der Schnittstelle zwischen biomedizinischer akademischer Forschung und der Pharmaindustrie (Betz and Tidona, 2015). Aktuell arbeiten neun Teams an Lösungen für präklinische Fragestellungen im Bereich der Onkologie, Neurowissenschaften, respiratorischen Erkrankungen, Diagnostik und Consumer Care. Derzeit befindet sich das Team SKI in der Vorbereitungsphase zur Überführung in ein eigenständiges Start-up-Unternehmen. Ziel ist es die proprietären Tools in Kombination mit klassischen Methoden des computergestützten Wirkstoffdesigns in Form eines Service

Kontakt:



Dr. Simone Fulle

BioMed X Innovation Center
fulle@bio.mx

www.bio.mx



Meldungen aus dem BMBF

Bildung und Forschung werden 2017 weiter gestärkt

Für den Haushalt des BMBF ist im Jahr 2017 erneut ein deutliches Plus eingeplant. Diesmal steigt der Etat um 1,2 Milliarden auf rund 17,6 Milliarden Euro. Das zeigt, dass Bildung und Forschung in der Politik der Bundesregierung einen hohen Stellenwert genießen.

In die institutionelle Forschungsförderung investiert das Ministerium 2017 rund 5,8 Millionen Euro – ein Zuwachs von drei Prozent. Rund 2,5 Milliarden Euro fließen in die Finanzierung zusätzlicher Studienplätze. Für die Qualitätsoffensive Lehrerbildung sind im dritten Jahr 60 Millionen Euro vorgesehen.

Einen weiteren Schwerpunkt bilden die neuen Bundesländer-Vereinbarungen für die Hochschulen. Dazu gehören die Exzellenzstrategie zur Stärkung der universitären Spitzenforschung, die Einrichtung von 1.000 Tenure-Track-Professuren, die dem wissenschaftlichen Nachwuchs bessere Karrierechancen eröffnen, sowie die Förderinitiative „Innovation Hochschule“, die kleinere Universitäten und Fachhochschulen unterstützt.

Mit der Digitalen Agenda fördert und gestaltet die Bundesregierung den Digitalen Wandel. Das BMBF trägt dazu mit einer Reihe von Maßnahmen in der Innovationsförderung und Bildung bei. Ebenfalls im Haushalt 2017 enthalten ist eine Aufstockung der Mittel für die Forschungsförderung in der neuen Hightech-Strategie. Und für die gezielte Förderung der Forschung an Fachhochschulen stehen 55 Millionen Euro – das sind rund 15 Prozent mehr als im Vorjahr – zur Verfügung.

Zudem hat das BMBF ein Paket geschnürt, mit dem das Ministerium umgehend auf die Herausforderungen der Flüchtlingslage reagiert. Die Maßnahmen setzen zentrale Punkte des gemeinsamen Integrationskonzepts von Bund und Ländern um. Das BMBF konzentriert sich dabei auf Sprachförderung, Erkennung von Kompetenzen und Potenzialen sowie den Einstieg in berufliche Ausbildung und Studium. Darüber hinaus werden Forschungsvorhaben gefördert, die den Kenntnisstand über Migration und Integration verbessern.

www.bmbf.de/de/der-haushalt-des-bundesministeriums-fuer-bildung-und-forschung-202.html



Innovationsmotor für den Mittelstand

Kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) fehlen häufig die Kapazitäten für eigene Forschung sowie der Zugriff auf aktuelle Forschungsergebnisse. Kooperationen zwischen Wirtschaft, Wissenschaft und weiteren Partnern sind deshalb essentiell für die Entstehung von Innovationen. Mit der Förderinitiative „Innovationsforen Mittelstand“ unterstützt das Bundesforschungsministerium die Bildung von Netzwerken, die weit über die bloße Projektarbeit hinausgehen und in nachhaltige, strategische Bündnisse münden.

„Gerade für kleine und mittlere Unternehmen ist es eine große Herausforderung, Chancen und Risiken von Innovationen richtig einzuschätzen“, sagt Bundesministerin Johanna Wanka. „Mit den Innovationsforen erleichtern wir es dem Mittelstand, neue Geschäftsmodelle zu entwickeln. Zudem unterstützen wir die Unternehmen dabei, ihre Ideen wirtschaftlich zu verwerten – auch in der Gründungsphase.“



Gemeinsam stark: Zentrales Element der Förderinitiative ist ein zweitägiges Innovationsforum, das alle relevanten Leistungsträger zusammenbringt.

Quelle: Gaj Rudolf

Die „Innovationsforen Mittelstand“ sind Bestandteil des Programms „Vorfahrt für den Mittelstand“. Mit diesem Zehn-Punkte-Programm unterstützt das BMBF die Innovationskraft des Mittelstands.

www.bmbf.de/de/innovationsforen-mittelstand-3064.html



Drei Pakete für die Hochschulen

Die Bundeskanzlerin und die Spitzen der Länder haben drei Programme zur Stärkung der Hochschulen auf den Weg gebracht. Dazu zählen die Exzellenzstrategie, das Programm zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und die Förderinitiative „Innovative Hochschule“.

Die Exzellenzstrategie umfasst die Förderung von Exzellenzclustern und Exzellenzuniversitäten. Bund und Länder stellen hierfür künftig jährlich 533 Millionen Euro zur Verfügung. Mit den Exzellenzuniversitäten sollen Universitäten beziehungsweise ein Verbund von Universitäten als Institution dauerhaft gestärkt und ihre internationale Spitzenstellung ausgebaut werden. Mit den Exzellenzclustern werden international wettbewerbsfähige Forschungsfelder an Universitäten und Verbänden projektbezogen gefördert.

Das Tenure-Track-Programm ermöglicht es jungen Forscherinnen und Forschern, ihren Karriereweg in der akademischen Welt planbarer und transparenter zu gestalten. Der Bund stellt ab dem Jahr 2017 eine Milliarde Euro bereit, um 1.000 zusätzliche Tenure-Track-Professuren zu fördern. Nach einer erfolgreichen, mehrjährigen Bewährungsphase gehen diese Stellen in der Regel in eine Langzeitprofessur über.

Die neu beschlossene Förderinitiative „Innovative Hochschule“ richtet sich insbesondere an Fachhochschulen sowie kleinere und mittlere Universitäten. Sie wird den forschungsbasierten Ideen-, Wissens- und Technologietransfer an deutschen Hochschulen unterstützen und deren strategische Rolle im regionalen Innovationssystem stärken. „Wir wollen, dass die guten Ideen aus der Wissenschaft in der Praxis auch ankommen, also in den Stadtverwaltungen, in der Wirtschaft und in der Gesellschaft. Das befördern wir mit der Förderinitiative „Innovative Hochschule“, betont Bundesforschungsministerin Johanna Wanka.

www.bmbf.de/de/gesamtpaket-fuer-die-hochschulen-beschlossen-3017.html



Junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Deutschland wünschen sich mehr Planbarkeit für ihren Karriereweg. Das Tenure-Track-Programm macht's möglich.

Quelle: Thinkstock/Fuse

Mit Abgas das Klima retten

Das Projekt „Carbon2Chem“ zeigt, wie ein Klimakiller zum Klimaretter wird. Acht Industrieunternehmen entwickeln gemeinsam mit Max-Planck und Fraunhofer-Gesellschaft sowie Universitäten eine weltweit einsetzbare Lösung, um die Abgase der Hochöfen in Vorprodukte für Kraftstoffe, Kunststoffe oder Dünger umzuwandeln. Der dafür benötigte Wasserstoff wird mit Überschussstrom aus erneuerbaren Energien produziert. Mit dem „Carbon2Chem“-Ansatz sollen 20 Millionen Tonnen des jährlichen deutschen CO₂-Ausstoßes der Stahlbranche künftig wirtschaftlich nutzbar gemacht werden.

„Mit Carbon2Chem zeigen wir, wie Klimaschutz und eine wettbewerbsfähige Stahlproduktion dank Forschung und Innovation in Deutschland erfolgreich verbunden werden können. Damit sichern wir Arbeitsplätze in der Stahlbranche in unserem Land“, betont Bundesforschungsministerin Johanna Wanka.

Das Forschungsprojekt „Carbon2Chem“ entwickelt in den kommenden zehn Jahren eine nachhaltige Wertschöpfungskette, die verschiedene Sektoren miteinander verbindet – der Klimaschutz treibt die Innovationen branchenübergreifend voran. Das BMBF fördert das Projekt mit mehr als 60 Millionen Euro. Die beteiligten Partner planen Investitionen von mehr als 100 Millionen Euro bis 2025. Für die kommerzielle Realisierung haben sie über eine Milliarde Euro eingeplant.

www.bmbf.de/de/mit-abgas-das-klima-retten-3044.html



Deutschland für ausländische Wissenschaftler immer attraktiver

Mehr als 85.000 ausländische Wissenschaftler lehrten und forschten 2014 an deutschen Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. Zugleich arbeiten rund 43.000 deutsche Forscher im Ausland. Dies sind die eindrucksvollen Zahlen des Berichts „Wissenschaft weltoffen 2016“, den das BMBF gemeinsam mit dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) und dem Deutschen Zentrum für Hochschul- und Wissenschaftsforschung vorgestellt hat.

Im Vergleich zum Jahr 2006 ist die Anzahl ausländischer Forscher an deutschen Hochschulen 2014 um 84 Prozent auf insgesamt 40.000 gestiegen. Auch bei außeruniversitären Forschungseinrichtungen ist der Anteil auf rund 9.000 angewachsen. Ausländische Wissenschaftler machen nunmehr 20 Prozent am gesamten wissenschaftlichen Personal aus.

„Unsere Wissenschaft ist international verflochten und gerade deswegen attraktiv und leistungsfähig. Für Deutschland ist und bleibt eine weltoffene Wissenschaft eine unabdingbare Voraussetzung für den Wissenschaftsstandort und die Gesellschaft“, sagt Bundesministerin Johanna Wanka. „Exzellenzinitiative, Hochschulpakt, der Pakt für Forschung und Innovation und das, was wir seit Jahren für die Internationalisierung tun, zahlen sich aus. Wissenschaftler aus aller Welt wollen in Deutschland lehren und forschen.“

Die gleiche Entwicklung lässt sich auch bei den Studierenden beobachten. Die Anzahl ausländischer Studierender in Deutschland ist im vergangenen Jahr erneut gestiegen. 2015 studierten 321.000 Ausländer an deutschen Hochschulen. Die größten Zuwächse ausländischer Studierender sind im Masterbereich (+25 Prozent)

und bei den Promotionen (+3 Prozent) zu verzeichnen. 65.000 der ausländischen Studierenden sind in den Ingenieurwissenschaften eingeschrieben.

www.bmbf.de/de/internationalisierung-der-hochschulen-924.html



Projekte zur Bildung für nachhaltige Entwicklung ausgezeichnet

Wie kann Nachhaltigkeit fest in den Strukturen der deutschen Bildungslandschaft verankert werden? Beim ersten nationalen Agendakongress „Bildung für nachhaltige Entwicklung“ in Berlin haben Bundesbildungsministerin Johanna Wanka und die Präsidentin der Deutschen UNESCO-Kommission Verena Metzke-Mangold 65 Projekte ausgezeichnet, die Beispiele gelebter Bildung für nachhaltige Entwicklung sind.

„Bildung für nachhaltige Entwicklung muss gelebt werden, sie muss im Alltag der Bürger ankommen. Ich freue mich sehr, dass das an vielen Orten schon heute der Fall ist. Das zeigen die ersten Auszeichnungen im Weltaktionsprogramm“, sagte Johanna Wanka. Die Vielfalt der 65 Ausgezeichneten sei beeindruckend.

Die Ministerin begrüßte es, dass kleine wie große Städte beschlossen, Bildung für nachhaltige Entwicklung zum Leitbild zu machen. Sie verankerten dieses Leitbild in der Stadtentwicklung, im Alltag von Kindergärten und Schulen. Bürgerkonferenzen nähmen das Thema auf, genauso wie Initiativen, die die Energiewende lokal angingen, indem sie graue Ecken gemeinschaftlich begrünt und so zeigten, dass Klimaschutz Spaß mache.

www.bmbf.de/de/bildung-fuer-nachhaltige-entwicklung-535.html



Bundesministerin Johanna Wanka (Mitte) mit Margret Wintermantel, Präsidentin des DAAD (l.), und Monika Jungbauer-Gans, Geschäftsführerin des Deutschen Zentrums für Hochschul- und Wissenschaftsforschung.

Quelle: BMBF/Hans-Joachim Rickel

Forscher entschlüsseln Knochenheilung am 3D-Modell

Ein Knochenbruch ist normalerweise in spätestens drei Monaten verheilt, bei jungen Menschen schreitet der Heilungsprozess etwas schneller voran als bei älteren. In bis zu zehn Prozent der Fälle wachsen die Knochen jedoch deutlich langsamer oder gar nicht zusammen. Mediziner sprechen dann von einer Frakturheilungsstörung.

Forscherinnen und Forscher der Berliner Charité entwickeln mit Hilfe menschlichen Zellmaterials ein dreidimensionales Modell, das den Prozess der Knochenheilung simuliert. Sie untersuchen gezielt die erste Phase der Frakturheilung, die besonders anfällig für störende Einflüsse ist. Ihr Ziel: Sie wollen die initialen Mechanismen der Knochenheilung besser verstehen, um auf Basis dieser Erkenntnisse neue Therapien für Patienten mit Frakturheilungsstörungen zu entwickeln.

Das Modell der Berliner soll künftig auch Tierversuche in der Frakturheilungsforschung reduzieren helfen. Für die Erforschung der Frakturheilung werden bislang vor allem Mäuse, Ratten, aber auch größere Tiere eingesetzt. Tiermedizinerin Annemarie Lang vom Projektteam ist überzeugt, dass ihre Forschung nicht nur Tieren Leid erspart, sondern auch validere Ergebnisse liefern kann. „Die Beobachtungen aus Tierstudien sind oftmals nicht auf den Menschen übertragbar“, sagt Lang. So baue etwa die Leber von Nagetieren den Wirkstoff Cortison wesentlich schneller ab als die menschliche Leber, ein Vergleich sei daher kaum möglich.

Das Bundesforschungsministerium unterstützt das interdisziplinäre Forschungsteam aus Medizinerinnen, Biotechnologen, Biologen, Tiermedizinerinnen und Biochemikern im Rahmen der Fördermaßnahme „Alternativmethoden zum Tierversuch“. Das Projekt wird bis 2017 gefördert. Wenn alles nach Plan läuft, soll das Modell dann einsatzbereit sein.

www.bmbf.de/de/alternativen-zum-tierversuch-412.html



Großteil ausländischer Berufsabschlüsse wird anerkannt

Viele Unternehmen, Handwerksbetriebe, Krankenhäuser und Pflegeeinrichtungen sind auf ausländische Fachkräfte angewiesen. Die Bundesregierung hat deshalb das sogenannte Anerkennungsgesetz als neues Instrument zur Sicherung des Fachkräftebedarfs in Deutschland geschaffen.



Judith Yawa Aggor-Edorh ist gelernte Maßschneiderin aus Ghana. In Deutschland kann sie dank des Anerkennungsgesetzes wieder in ihrem Beruf arbeiten.

Quelle: Portal „Anerkennung in Deutschland“/BIBB

Judith Yawa Aggor-Edorh aus Ghana ist gelernte Maßschneiderin. In Deutschland kann sie nun dank des Anerkennungsgesetzes wieder in ihrem Beruf arbeiten – es ist eine von über 40.000 Erfolgsgeschichten. Mehr als 44.000 Anträge sind seit Inkrafttreten des Anerkennungsgesetzes im Jahr 2012 bis Ende 2014 gestellt worden. Bei mehr als 96 Prozent der Anträge konnte der ausländische Abschluss entweder voll oder teilweise anerkannt werden. Dabei hilft auch die Qualifikationsanalyse. Fehlen etwa wichtige Zeugnisse und Dokumente aus dem Heimatland, werden berufliche Kompetenzen mit einer praktischen Arbeitsprobe nachgewiesen – so auch bei Judith Yawa Aggor-Edorh.

Das Anerkennungsgesetz leistet einen wichtigen Beitrag zur Integration Zugewandeter in den deutschen Arbeitsmarkt und die deutsche Gesellschaft. Denn Bildung ist der Schlüssel zur Integration. Deshalb ist das Anerkennungsgesetz auf für Geflüchtete ein wichtiges Instrument zur Integration in Deutschland.

www.bmbf.de/de/anererkennung-auslaendischer-berufsqualifikationen-1091.html



BMBF-Newsletter:



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

AUSWIRKUNGEN DES KLIMAWANDELS AUF DAS NAHRUNGSNETZ DES WATTENMEERES

Eine Analyse auf Systemebene

von Harald Asmus, Ragnhild Asmus und Lisa Shama

Die Sektion der Ökologie der Küsten des Alfred-Wegener-Instituts Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung (AWI; Abbildung 1) führt im Rahmen von DFG und BMBF-finanzierten Programmen (FONA, KÜNO, MARE:N) vier Projekte zum Wandel von Küstenökosystemen durch. Das Hauptziel besteht in der Modellierung des Ökosystemzustands, insbesondere des Wattenmeeres, und dessen Veränderung durch den Klimawandel. Ein herausragendes Merkmal dieser Forschung ist die Anwendung eines holistischen Ansatzes, um dringende Fragen auf Ökosystemebene zu beantworten. Diese Projekte integrieren Langzeitdaten und Mesokosmenexperimente in Modellszenarien, die den Einfluss des Klimawandels auf Gemeinschaften simulieren und mit quantitativer Genetik und Genomik das Evolutionspotential der lokalen Populationen erforschen.

Die Entwicklung der Küstensysteme erfolgt im Spannungsfeld zwischen Mensch und Natur. Gegenwärtig beobachten wir einen Verlust der Biodiversität und der Funktionen von Küstenökosystemen, wobei sich dringende Fragen stellen, wie wir den Status und die Entwicklung dieser Systeme zu bewerten haben. Intensive Forschung auf Systemebene ist erforderlich, um Entscheidungsprozesse von Stakeholdern und Politikern zu unterstützen.

Ökosysteme umfassen die abiotische Umwelt und die darin lebenden Organismen. Einige Organismen beeinflussen die Gestalt und Funktion ihrer Umwelt als „ecosystem engineers“. Innerhalb einer Gemeinschaft interagieren die Organismen durch Produktion, Konsumtion und jeder ist gleichzeitig Beute oder Räuber. Auf der Ökosystemebene setzen sich diese komplexen Netzwerke aus Bakterien, einzelligen Algen sowie höheren Organismen wie Pflanzen, Fischen, Vögeln und Säugetieren einschließlich des Menschen zusammen. Die Quantität und Richtung der Energieflüsse zwischen diesen Ökosystemkompartimenten beschreiben den Zustand des Ökosystems als Ganzes und zeigen die mögliche zukünftige Entwicklung des Systems auf.

Unsere Forschung konzentriert sich auf das Ökosystem des Wattenmeeres. Äußere Bedrohungen wie der Klimawandel beeinflussen das Verhalten und die Resilienz des Systems, aber in welcher Weise? Um diese Frage zu beantworten, führt das AWI vier Projekte durch, in denen der direkte und indirekte Einfluss des Klimawandels auf das Nahrungsnetz des Wattenmeeres untersucht wird: Veränderungen der

Sedimente, der wachsende Einfluss invasiver Arten, der kombinierte Stress aus Erwärmung und Ozeanversauerung auf Gezeitengemeinschaften und die Rolle der (Epi-)Genetik für die Bildung eines adaptiven Potentials der Populationen.

ÖKOLOGISCHE NETZWERKANALYSE AUF DER SKALA STEIGENDER KOMPLEXITÄT: VON MESOKOSMEN ZU ÖKOSYSTEMEN

Die Ökologische Netzwerkanalyse (ENA) ist eine Modellierungstechnik, die einen Schnappschuss des Gesamtsystems zu einem bestimmten Zeitpunkt wiedergibt, die Systemeigenschaften analysiert und daraus Indikatoren ableitet. Es kann die Resilienz des Systems gegenüber Störungen berechnen sowie das Ausmaß der Spezialisierung abschätzen.

ENA ist das Untersuchungsinstrument in einem Projekt, das den Einfluss invasiver Arten auf Ökosystemebene untersucht (INFOWEB-Projekt). Ein niederländisch-deutsches Team bearbeitet drei Gezeitenbecken mit unterschiedlichem Einfluss invasiver Arten. Eine sehr häufige invasive Art im Wattenmeer ist die pazifische Auster, die ursprünglich aus Japan eingeführt wurde und in Europa seit Jahrzehnten in Aquakulturen gezüchtet wird. Pazifische Austern dezimieren sehr stark das Phytoplankton im Wattenmeer und konkurrieren dadurch mit anderen filtrierenden Tieren. Darüber hinaus leiden karnivore Vögel und Fische unter der Ausbreitung der Auster, da sie diese nicht fressen können (Abbildung 2). Durch ihre starke Biomasseproduktion besteht die Tendenz, dass invasive Arten den Energiefluss kontrollieren können. Wenn jedoch die Population einer invasiven Art, wie der Pazifischen Auster, durch einen harten Winter wie 2009/2010 zusammenbricht, kann dies nicht unbedingt durch einheimische Arten ausgeglichen werden, wodurch das System instabil wird und im folgenden Jahr besonders empfindlich gegenüber Störungen werden kann [1].

Das Wattenmeer ist ein wichtiges Rastgebiet für Zugvögel auf dem „East-Atlantik-Flyway“. Unter dem Motto „Vom Sediment zum Top-Prädator“ untersucht im STopP-Projekt ein interdisziplinäres Team aus Geologen und Biologen die Bedeutung verschiedener Sedimenttypen für die Ernährung der Vogelpopulationen. Für sechs vom Sedimenttyp her unterschiedliche Bodenfaunagemeinschaften wurden die entsprechenden Nahrungsnetze modelliert. Die Daten aus der Vogelbeobachtung wurden in diesen Nahrungsnetzen



Abbildung 1: a) Die Wattenmeerstation Sylt des Alfred-Wegener-Instituts Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung b) das Forschungsschiff MYA II und c) ein Ausschnitt aus deren Untersuchungsgebiet mit nahrungssuchenden Alpenstrandläufern.

Quellen: a) © AWI / GMSH; b) © AWI, Florian Lange; c) © AWI / Birgit Hussel

integriert und mittels ENA analysiert. Seegraswiesen und Sandwatten wurden von den Vögeln sehr stark als Futterquellen genutzt, während andere Gemeinschaften weniger attraktiv waren. Es zeigt sich, dass insbesondere die Vielfalt an Habitaten für den Erhalt der Gesamtfunktion des Wattenmeeres entscheidend ist. In der derzeitigen Studie weisen die einzelnen Nahrungsnetze eine recht hohe Stabilität gegenüber Störungen auf, aber die verschiedenen Vogelarten zeigen eine starke Tendenz zur Konkurrenz. Es scheint, als bringe der Fraßdruck durch Vögel das System beinahe an die Grenze der Tragfähigkeit.

In einem dritten Projekt wurde im Rahmen von BIOACID der Einfluss der Ozeanversauerung auf dem Ökosystemniveau benthischer Gemeinschaften in größeren Mesokosmen untersucht (Abbildung 3). Physikalische und chemische Umweltbedingungen wie Temperatur und pH-Wert sind in Feldversuchen schwer zu kontrollieren, so dass größere Mesokosmen als experimentelle Tanksysteme in der Wattenmeerstation Sylt installiert wurden, um Experimente zu zukünftigen Klimaszenarien durchzuführen [2]. Eine Muschelbankgemeinschaft wurde in den 12 Tanks inkubiert, die zusätzlich zu Miesmuscheln auch pazifische Austern, Makroalgen und Begleitfauna umfasste. In den vier Jahreszeiten wurde die Gemeinschaft jeweils Kombinationen von Umweltbedingungen ausgesetzt: einer Erwärmung von +5°C, einer Kombination von Erwärmung und erhöhtem CO₂-Gehalt, sowie einer Nährstoffhöhung. Bei gleichzeitiger Erwärmung, Erhöhung des CO₂

und Nährstoffanreicherung wurde der stärkste Effekt gemessen, indem die epiphytischen Algen extrem stark wuchsen und der ursprüngliche Blasentang zurückging. Dies stellte eine starke Veränderung an der Basis des Nahrungsnetzes dar. Das nächst höhere trophische Niveau der Weidegänger wurde im Frühjahr und Herbst durch die gute Nahrungsgrundlage gefördert, doch im Sommer limitierten die hohen Temperaturen ihre Entwicklung und ihr Wachstum. Diese Experimente gaben erste Einsichten auf Systemniveau in die Reaktion von ganzen Gemeinschaften auf ein verändertes Klima.

VON (EPI-)GENEN ZU ÖKOSYSTEMEN: BERÜCKSICHTIGUNG DER EVOLUTION FÜR DIE FUNKTION VON NATÜRLICHEN SYSTEMEN

Die Beurteilung der Ökosystemfunktion wurde primär von einer ökologischen Perspektive aus durchgeführt. Evolutionäre Prozesse spielen jedoch eine fundamental wichtige Rolle in der Bestimmung der Kapazität von Organismen, auf schnelle Umweltveränderungen zu reagieren. Durch den Klimawandel bedingte Veränderungen der Evolution von charakteristischen Eigenschaften und der genetischen Diversität von Populationen haben direkten Einfluss auf ihr evolutionäres Potential, indem genetisch verarmte Populationen stärker von lokaler Auslöschung bedroht sind. Lokale Extinktion bestimmter Arten innerhalb eines Ökosystems wird die Interaktionen der verbleibenden Arten verändern, wodurch die Funktion des Ökosys-

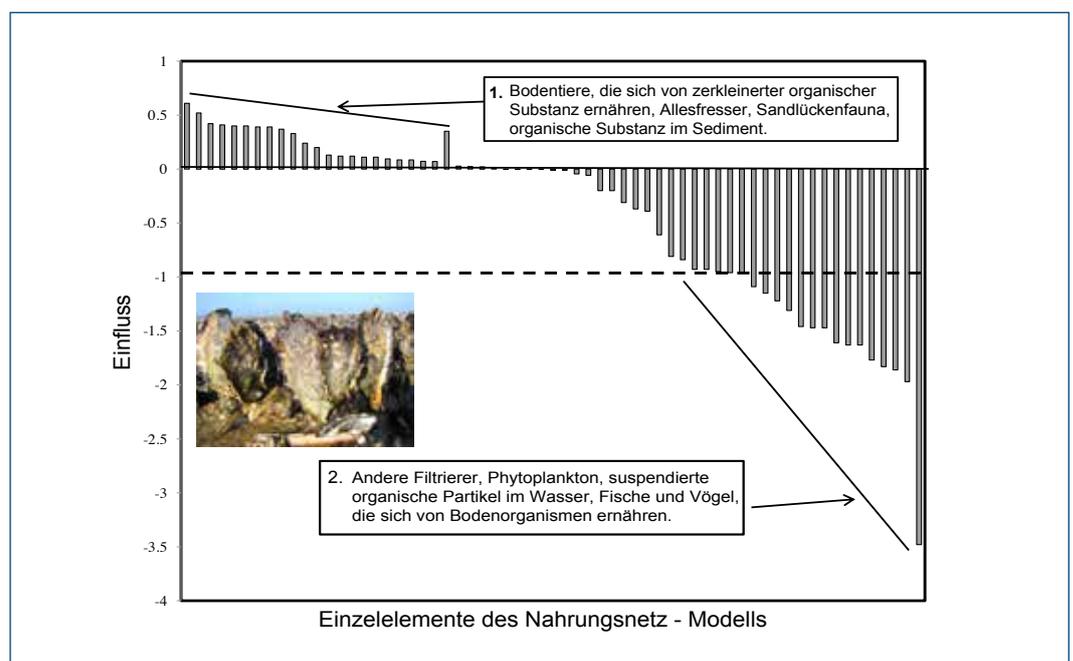


Abbildung 2: Einfluss der Pazifischen Auster auf das Nahrungsnetz der Sylt-Rømø Bucht. Positive Säulen zeigen einen fördernden Einfluss, negative Säulen einen hemmenden Einfluss auf die einzelnen Komponenten des Nahrungsnetzes.

Quelle: © Abgeändert nach Fig. 5. in Baird *et al.*, 2012 [1]; © Pazifische Austern (*Crassostrea gigas*) Karsten Reise

tems insgesamt verändert wird. Überraschenderweise ist das Zusammenspiel von evolutionären Prozessen, Interaktionen zwischen Arten und der Ökosystemfunktion bisher nur wenig verstanden. Zusätzlich kann das Anpassungspotential von Populationen über die genetische Variation hinaus beeinflusst werden durch phänotypische und epigenetische Variation. Ihre Rolle in der Dynamik von Populationen und den daraus resultierenden Einflüssen auf die Ökosystemfunktion ist jedoch wenig bekannt [3].

Ein und derselbe Genotyp kann in Abhängigkeit von den Umweltbedingungen verschiedene Phänotypen produzieren (phänotypische Plastizität). Dies erlaubt es den Organismen, auf den Wandel der Umwelt mit Adaptationen zu antworten und die phänotypische Variation kann die Population vor einem lokalen Rückgang bewahren. Wesentlich ist, dass Plastizität auch über Generationen hinweg auftreten kann („transgenerational plasticity“ oder TGP), wobei die Umwelt, die von den Eltern erfahren wird, den Phänotyp des Nachwuch bestimmen kann. Ein der TGP zugrundeliegender potentieller Mechanismus ist die epigenetische Variation. Epigenetische Variation entsteht durch Umwelt-induzierte Veränderungen der Funktion des Genoms (z. B. Veränderungen der Genexpression) ohne die zugrundeliegende DNA-Sequenz zu verändern. Diese Epigenome können über die Generationen vererbt werden. Daher können Veränderungen in der Genexpression, die die Reaktion von Individuen beeinflusst, sich auch auf die Ebene der Populationsdynamik, der Interaktionen von Arten und der Ökosystemfunktion auswirken (Abbildung 4a).

Im Wattenmeer könnte die Oberflächentemperatur in naher Zukunft um bis zu 4-5 °C ansteigen. Mit Hilfe des dreistachligen Stichlings (*Gasterosteus aculeatus*) als Modellorganismus für die Evolution, konnten wir zeigen, dass lokale Populationen eine substantielle genetische Variation besitzen für auf Fitness bezogene Eigenschaften (Größe, Form, Überlebensfähigkeit). Diese Charakteristika sind phänotypisch formbar als Antwort auf Erwärmung (z. B. erreichen die Fische eine größere Länge und überleben besser wenn sie bei derzeitigen Temperaturen (17 °C) gehältert werden, als wenn sie bei erhöhten Temperaturen (21 °C) aufwachsen). TGP, insbesondere von mütterlicher und großmütterlicher Seite, kann die negativen Effekte ansteigender Temperatur auf die Größe und Physiologie der Nachkommen abmildern. Insbesondere erreichten die Nachkommen von Müttern, die an 21 °C akklimatisiert waren, eine größere Länge wenn sie wiederum bei 21 °C aufwachsen als bei 17 °C, wobei der zugrundeliegende Mechanismus in der von der Mutter ererbten mitochondrialen Respiration lag [4] (Abbildung 4b). Diese veränderliche physiologische und Wachstumsreaktion der Nachkommen kann zurückverfolgt werden zu vererbaren Veränderungen des Epigenoms (Transkriptome) von Großmutter und Mutter, vorausgesetzt es besteht eine direkte funktionale Verbindung zwischen epigenetischer und phänotypischer Variation [5]. Hieraus ergibt sich für die zukünftige Forschungsarbeit die Frage, wie sich der Einfluss dieser Variation auf die Populationsdynamik und auf Interaktionen verschiedener Arten auswirkt, um dies in ein evolutionsbasiertes Ökosystemmodell für das Wattenmeer zu integrieren. Somit könnte eine wesentliche evolutionäre Komponente zur Funktion und Resilienz von Ökosystemen im Wandel hinzugefügt werden.



Abbildung 3: Sylter Mesokosmen: In 12 Tanks à 1800 l Seewasser werden experimentell die Auswirkungen von Klimaänderungen von erhöhter Temperatur und CO₂ mit gesteigertem Nährstoffregime auf Gemeinschaften von Wattenmeerorganismen getestet. Strömungsverhältnisse sowie Ebbe- und Flutbedingungen werden naturnah simuliert.

Quelle: © Quelle: AWI / Claudia Pichler

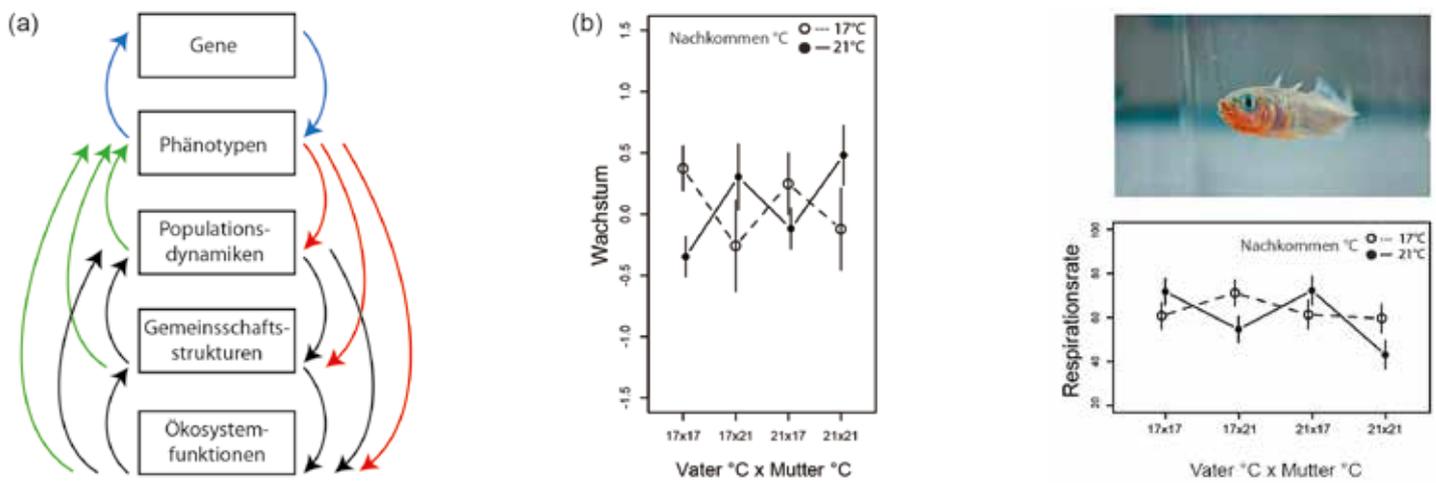


Abbildung 4: a) Öko-evolutive Dynamiken: Gene und Phänotypen von Modellorganismen können Populationsdynamiken, Gemeinschaftsstrukturen und Ökosystemfunktionen beeinflussen – genau wie diese wiederum die Phänotypen und Genotypen des Modellorganismus beeinflussen. b) Durch Mütter bedingte generationenübergreifende Plastizität (transgenerational plasticity, TGP) bei marinen Stichlingen: hier zu sehen sind die wechselseitig bedingten Einflüsse der Temperaturumwelt der Mutter und der Nachkommen auf das Wachstum und die mitochondriale Respirationsrate der Nachkommen.

Quellen: a) © Abgeändert nach Fig. 1 in Hendry, 2013 [3]; b) © Dario Fiorentino; und © Abgeändert nach Figs. 2 & 3 in Shama *et al.*, 2014 [4]

REFERENZEN:

- [1] Baird, D., Asmus, H. und Asmus, R. (2012). Effect of invasive species on the structure and function of the Sylt-Rømø Bight ecosystem, northern Wadden Sea, over three time periods. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* 462, 143–162.
- [2] Pansch, A., Winde, V., Asmus, R. und Asmus, H. (2016). Tidal benthic mesocosms simulating future climate change scenarios in the field of marine ecology. *Limnol. Oceanogr.: Methods* 14, 257–267.
- [3] Hendry, A.P. (2013). Key questions in the genetics and genomics of eco-evolutionary dynamics. *Heredity* 111, 4556–466.
- [4] Shama, L.N.S., Strobel, A., Mark, F.C. und Wegner, K.M. (2014). Transgenerational plasticity in marine sticklebacks: maternal effects mediate impacts of a warming ocean. *Func. Ecol.* 28, 1482–1493.
- [5] Shama, L.N.S., Mark, F.C., Strobel, A., Lokmer, A., John, U. und Wegner, K.M. (2016). Transgenerational effects persist down the maternal line in marine sticklebacks: gene expression matches physiology in a warming ocean. *Evol. Appl.* 9, 1096–1111.

STECKBRIEF FORSCHUNGSPROJEKT:

INFOWEB: Influence of invasive species on the food web of the Wadden Sea. Bilaterales Forschungsprojekt (Niederlande-Deutschland) der Watten-Akademie. Finanziert durch NWO – BMBF. Beteiligt sind das Nederlands Instituut for Onderzoek de Zee (NIOZ), das Forschungsinstitut Senckenberg am Meer in Wilhelmshaven und das Alfred-Wegener-Institut Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung (AWI). Leitende Wissenschaftler sind Dr. Harald Asmus, Dr. Ingrid Kröncke und Dr. Henk van der Veer.

SToP: From Sediment to Top Predator. Nationales Forschungsverbundprojekt im Forschungsprogramm FONA/KÜNO, finanziert durch das BMBF. Beteiligt sind das Forschungs- und Technologiezentrum Westküste, Büsum (Prof. Dr. Stefan Garthe, Dr. Klaus Ricklefs), die Christian Albrechts Universität Kiel (Prof. Dr. Klaus Schwarzer), das Alfred-Wegener-Institut Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung Sylt (Dr. Ragnhild Asmus) und das Landesamt für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume Schleswig Holstein (Dr. Christian Reimers). Das Verbundprojekt wird vom Landesbetrieb für Küstenschutz, Nationalpark und Meeresschutz, Schleswig-Holstein (Kai Eskildsen) koordiniert.

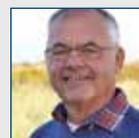
BIOACID II: Biological Impact of Ocean Acidification, Consortium 2: Responses of benthic assemblages to interactive stress, finanziert durch das BMBF. Beteiligt sind das GEOMAR, Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung Kiel (Prof. Dr. Martin Wahl), das Leibniz-Institut für Ostseeforschung Warnemünde (Prof. Dr. Michael Böttcher) und das Alfred-Wegener-Institut Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung Bremerhaven (Dr. Inka Bartsch und Dr. Lars Gutow) und Sylt (Dr. Ragnhild und Dr. Harald Asmus).

WEITERE INFORMATIONEN UND KONTAKT:



Dr. Ragnhild Margot Asmus
Wattenmeerstation Sylt
Alfred-Wegener-Institut
Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung
Ragnhild.Asmus@awi.de

www.awi.de/forschung/biowissenschaft/oekologie-der-kuersten/arbeitsgruppen/ag-oekosystemanalyse.html



Dr. Harald Asmus
Wattenmeerstation Sylt
Alfred-Wegener-Institut
Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung
Harald.Asmus@awi.de



Dr. Lisa N.S. Shama
Wattenmeerstation Sylt
Alfred-Wegener-Institut
Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung
lisa.shama@awi.de

www.awi.de/ueber-uns/organisation/mitarbeiter/lisa-shama.html

„altern ist ein evolutionärer unfall“

Interview mit Karl Lenhard Rudolph – Altersforscher und Systembiologe aus Jena

Wie altert der Mensch? Lässt sich dieser Prozess aufhalten oder zumindest abmildern? Und falls ja: wie? Auf diese zentralen Fragen suchen Altersforscher Antworten. Im Interview mit systembiologie.de spricht der Mediziner Karl Lenhard Rudolph vom Leibniz-Institut für Altersforschung darüber, warum unsere Chromosomen im Alter immer kürzer werden und was die Systembiologie zur Altersforschung beitragen kann. Unterstützt wird seine Arbeit unter anderem durch die BMBF-Fördermaßnahme „GerontoSys - Systembiologie für die Gesundheit im Alter“.

Systembiologie.de: Der Traum von ewiger Jugend lässt sich wohl nicht erfüllen. Was kann die Altersforschung dennoch erreichen?

Prof. Dr. Karl Lenhard Rudolph: Den Jungbrunnen werden wir sicherlich nicht finden. Uns geht es vielmehr darum, die Gesundheit im Alter möglichst lange zu erhalten. Und dieses Ziel ist durchaus realistisch. Hierfür müssen wir die Mechanismen entschlüsseln und verstehen, die im Alter zu Fehlfunktionen und damit zu einem erhöhten Krankheitsrisiko führen. Wenn wir das schaffen, können wir neuartige Therapien entwickeln, die zu einer Verbesserung der Gesundheit und damit der Lebensqualität im Alter beitragen.

Wie weit ist die Forschung auf diesem Weg schon gekommen?

Es gibt nicht das eine Gen, das uns altern lässt. Der Alterungsprozess wird vielmehr durch zahlreiche Faktoren ausgelöst. Dazu gehört der Funktionsverlust der Telomere, die die Enden der Chromosomen bilden und diese stabilisieren. Im Laufe des Lebens kommt es in unserem Körper zu vielen Zellteilungen bei denen die Telomere immer kürzer werden und damit zunehmend ihre Schutzfunktion verlieren. Das führt zu DNA-Schäden, die wiederum die Bildung von Tumoren begünstigen. Inzwischen ist es in Experimenten gelungen, die Funktion der Telomere wieder herzustellen. Hier könnten neue Therapien ansetzen.

Welche weiteren Faktoren treiben den Alterungsprozess voran?

Die Entwicklung eines Embryos im Mutterleib wird durch Signalwege gesteuert. Sie instruieren jede Zelle genau, welches Gewebe sie bilden sollen, wie etwa Knochen oder Muskeln. Diese Signalwege sind bis ins Erwachsenenalter aktiv. So wird gewährleistet, dass der Körper bis zur Reproduktion und Aufzucht der nächsten Generation eine optimale Leistungsfähigkeit erreicht. Was danach passiert, das Altern, ist sozusagen ein evolutionärer Unfall. Man geht davon aus, dass die gleichen Signalwege, die die Prozesse zu Beginn unseres Lebens optimal steuern, mit dem Alter aus dem Ruder laufen. Das führt dazu, dass die Organe sich verändern und an Funktion verlieren.

„Die Altersforschung ist gut vorangekommen“

Aktuell untersuchen Sie die Alterung von Stammzellen.

Stammzellen sind in fast allen Geweben des menschlichen Körpers vorhanden und tragen zeitlebens zum Erhalt und zur Regeneration unserer Organe bei. Die Blut-Stammzellen sind sehr wichtig, weil sie auch die Zellen für unsere Immunabwehr bilden. Wir wissen heute, dass auch unsere Stammzellen altern. Ein interessantes Ergebnis der vergangenen Jahre war, dass die Blut-Stammzellen im Alter Mutationen anhäufen. Diese Auswüchse lassen sich erst ab dem 45. Lebensjahr beobachten. Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei bis zu 50 Prozent der 70-Jährigen bereits solche Mutationen im Blut nachweisbar sind. Interessant ist dabei, dass Menschen mit solchen Mutationen eine verkürzte Lebenserwartung haben.

Sind diese Mutationen also ein Biomarker für das Alter?

Nicht nur das. Wir vermuten, dass sie auch zur Entstehung von Krankheiten beitragen, etwa von Leukämie oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das liegt vermutlich daran, dass die Abwehrzellen im Blut auch von diesen mutierten Stammzellen gebildet werden

und infolgedessen eine Fehlfunktion aufweisen. Überhaupt scheint das Immunsystem für die Entstehung von Krankheiten im Alter sehr wichtig zu sein, weil es systemrelevant ist. Der ganze Körper hängt davon ab. Zum Beispiel weiß man heute auch, dass die Immunzellen gealterte Zellen erkennen und entfernen. Wenn das Immunsystem nicht mehr funktioniert, könnte die Alterung auch dadurch beschleunigt werden, dass geschädigte Zellen nicht mehr entfernt werden. Wir wollen herausfinden, warum es zu diesen Mutationen in Stammzellen kommt und wie sich das auf die Immunabwehr im Alter auswirkt.

Wann könnte es soweit sein, dass die Erkenntnisse aus der Altersforschung zum Wohle der Patienten genutzt werden können?

Die Altersforschung ist in den vergangenen Jahren gut vorangekommen. Wir haben wichtige Prozesse aufgeklärt, die zur Krankheitsentstehung und zum Funktionsverlust der Organe im Alter beitragen. Und wir wissen über einzelne dieser Prozesse schon so gut Bescheid, dass wir über Therapien nachdenken können, um den Übergang zu krankhaften Entwicklungen im Alter hinauszuzögern. Bis diese Therapien jedoch beim Patienten ankommen, werden sicher noch viele Jahre Forschungsarbeit nötig sein. Wir befinden uns noch im Bereich der Grundlagenforschung.

Was hat den größeren Einfluss darauf, wie alt wir werden, die Gene oder unsere Lebensweise?

Die Gene machen ungefähr 30 Prozent, der Lebensstil etwa 70 Prozent aus. Wir wissen schon viel darüber, wie äußere Bedingungen unser Älterwerden beeinflussen. So wirken Übergewicht, Rauchen oder zu viel Alkohol lebensverkürzend. Die Leute leben jedoch heute viel gesünder als früher und werden trotzdem im Alter krank. Das bedeutet, selbst wenn ich noch so gesund lebe, lässt sich das Altern nicht aufhalten. Hier setzen wir als Altersforscher an. Uns interessieren die grundlegenden Prozesse des Alterns, die jeder unabhängig von seiner Lebensweise durchläuft.

Die Menschen werden heutzutage immer älter. Gibt es eine natürliche Grenze für die Lebenserwartung?

Gestiegen ist vor allen Dingen die mittlere Lebenserwartung. Sie hat sich in den vergangenen 150 Jahren nahezu verdoppelt. Die maximale Lebenserwartung ist dagegen nahezu gleich geblieben. Dies zeigt meiner Meinung nach, dass es eine biologische Obergrenze für die Lebensspanne gibt. Die Altersforschung kann dazu beitragen, sich dieser Grenze immer weiter anzunähern, aber wir werden sie nicht überwinden können.



Professor Karl Lenhard Rudolph ist Wissenschaftlicher Direktor des Fritz-Lipmann-Instituts für Altersforschung in Jena. Er leitet eine Arbeitsgruppe in einem GerontoSys-Forschungsprojekt (Foto: Nadine Grimm/ FLI).

Ab wann beginnt der Alterungsprozess im menschlichen Körper?

Alterung beginnt ab dem Zeitpunkt, an dem der menschliche Körper seine höchste Leistungsfähigkeit erreicht hat. Das ist beim Menschen zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr. Danach treten zunehmend Funktionsstörungen und damit Erkrankungen auf, erst langsam und später dann immer schneller.

Welche Rolle spielt die Systembiologie für die Altersforschung?

Diese Methode ist für die Altersforschung wichtig, weil das ganze System des Körpers betrachtet werden muss. Man kann nicht nur isoliert auf eine einzelne Zellart schauen, sondern muss den Gesamtorganismus in den Blick nehmen, um die komplexen Alterungsprozesse zu entschlüsseln.

Das Gespräch führten Melanie Bergs und Gesa Terstiege.

Kontakt:

Prof. Dr. Karl Lenhard Rudolph
Leibniz-Institut für Altersforschung
Fritz-Lipmann-Institut Jena
lenhard.rudolph@leibniz-flj.de

www.leibniz-flj.de

mit system das altern verstehen

GerontoSys-Initiative:

Der Forschungskern „Sybacol“ in Köln

von Martin Höhne

Aufgrund der sich verändernden Altersstruktur steht unsere Gesellschaft vor großen gesellschaftlichen, medizinischen und ökonomischen Herausforderungen. Das BMBF hat bereits frühzeitig den Ernst der Lage erkannt und mit der Auflage der GerontoSys-Maßnahme zur Förderung systembiologischer Projekte in der Altersforschung einen eminent wichtigen Beitrag für den Wissenschaftsstandort Deutschland geleistet. Mit GerontoSys wurde eine erfolgreiche Plattform geschaffen um das Forschungsfeld der Systembiologie und der Altersforschung zu vernetzen und nachhaltig zu etablieren. Gerade für hochkomplexe Vorgänge wie das Altern ist zu erwarten, dass die systemweite und -übergreifende Forschung entscheidend zum (molekularen) Verständnis beitragen wird. Der Forschungskern „Sybacol“ am Standort Köln ist ein repräsentatives Beispiel für die Erfolge der GerontoSys Initiative.

Systembiologie des Alterns in Köln

In Köln wird seit September 2011 (noch bis August 2017) der Forschungskern „Sybacol“ – Systems Biology of Ageing Cologne – durch die GerontoSys Maßnahme gefördert. Sybacol ist ein Forschungsverbund von Forscherinnen und Forschern der Universität zu Köln, der Uniklinik Köln und den Max-Planck-Instituten für Biologie des Alterns bzw. für Stoffwechselforschung. Wissenschaftlicher Koordinator ist Prof. Thomas Benzing (Uniklinik), der von Prof. Andreas Beyer (Universität) und Prof. Adam Antebi (MPI) unterstützt wird.

Das übergeordnete Ziel der Sybacol Initiative ist es, das Wissen und das Verständnis der Dynamik des Alternsprozesses und altersassoziierter Erkrankungen auf dem Niveau der molekularen Systembiologie voranzutreiben. Erst wenn die molekularen

Grundlagen verstanden sind, ist überhaupt daran zu denken, den ultimativen Schritt der Translation zu gehen – der praktischen Anwendung von Forschungsergebnissen im klinischen Alltag.

Um diese Ziele zu erreichen wurde der wissenschaftliche Fokus von Sybacol auf zwei Kernthemen gelegt: (1) Systembiologische Analyse von *Longevity* (Langlebigkeits)-Signalwegen und (2) micro-RNA-abhängige Kontrolle von Genregulationsnetzwerken bei Metabolismus und Stressresistenz.

(1) Systembiologische Analyse von *Longevity*-Signalwegen

Eine der bemerkenswertesten Erkenntnisse der Altersforschung der letzten Jahrzehnte ist es, dass die Lebensspanne unterschiedlicher Organismen durch Manipulation verschiedener molekularer Signalwege zum Teil dramatisch verlängert werden kann. Beispiele sind die Abschwächung des Insulinsignalwegs, Entfernung der Keimbahn, Abschwächung mitochondrialer Aktivität, verstärkte HIF1- α Aktivität (Hypoxie-Signalweg), oder auch eine verminderte Kalorienaufnahme. In Sybacol werden diese Signalwege hauptsächlich am Nematoden (Fadenwurm) *Caenorhabditis elegans*, einem sehr gut etablierten sog. Modellorganismus, erforscht (Abbildung 1 und 2). Dies ist möglich, da die grundlegenden molekularen Signalwege auch zwischen so unterschiedlichen Organismen wie dem Fadenwurm und dem Mensch evolutionär konserviert sind. In diesem ersten Projektbereich beschäftigt uns unter anderem die Frage, ob (und wie) die unterschiedlichen Signalwege miteinander verknüpft sind und ob möglicherweise diese Signalwege denselben Effektor-Mechanismus aktivieren, d. h. ob am Ende der verschiedenen *Longevity*-Signalkaskaden ein gemeinsamer Satz an Effektorgen steht. In der Tat deuten unsere bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass zumindest einige der untersuchten *Longevity*-Signalwege letztlich einen gemeinsamen Satz an Genen regu-



Abbildung 1: Der nur 1 mm kleine Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ist ein sog. Modellorganismus, an dem biologische Fragestellungen sehr erfolgreich erforscht werden. Unter anderem seine kurze Generationszeit, die preisgünstige und unkomplizierte Haltung und die Möglichkeiten der genetischen Manipulation sind Gründe dafür, dass dieser kleine Wurm in der Altersforschung so beliebt ist. Im linken Teil der Abbildung sieht man die Kulturplatte mit dem als Nährboden dienenden Bakterienrasen. Zur Veranschaulichung der Größe ist eine handelsübliche Stecknadel mit abgebildet. Im mittleren Teil sieht man ein adultes Tier und die Stecknadelspitze unter dem Mikroskop. Man kann gut die Kriechspuren im Bakterienrasen erkennen. Rechts eine stärkere Vergrößerung eines Tieres (Quelle: Martin Höhne).

lieren. So konnte beispielsweise die Gruppe um Adam Antebi den Transkriptionsfaktorkomplex MML-1/MXL-2 identifizieren, der Teil eines regulatorischen Netzwerks ist in das verschiedene Longevity-Signalwege einmünden (Nakamura *et al.*, 2016).

Ein weiterer Schwerpunkt in diesem Projektbereich ist die Erforschung des Zusammenhangs von DNA-Schäden und Altern (Ribezzo *et al.*, 2016). Zweifellos ist die Anhäufung von DNA-Schäden ein gewichtiger Faktor im Alterungsprozess. Glücklicherweise gibt es verschiedene Reparaturmechanismen, die es einer Zelle bzw. einem Organismus ermöglichen, die permanent auftretenden DNA-Schäden zu reparieren. Das molekulare Verständnis dieser DNA-Reparaturmechanismen ist Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten innerhalb des Sybacol-Forschungskerns.

(2) microRNA-abhängige Kontrolle von Genregulationsnetzwerken bei Metabolismus und Stressresistenz

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass kleine RNA-Moleküle, sog. microRNAs, eine bedeutende Rolle bei der Genregulation spielen. Innerhalb des Sybacol Konsortiums werden diese hinsichtlich ihres Einflusses auf das Altern und Stoffwechselveränderungen untersucht. In einem Teilprojekt wird beispielsweise die Regulation von braunem Fettgewebe (*brown adipose tissue*, BAT) durch microRNAs erforscht. Dieses erst kürzlich wieder in den wissenschaftlichen Fokus gerückte spezielle Fettgewebe kann Energie, die in Form von Kohlehydraten oder Fetten

gespeichert ist, in Wärme umwandeln (sog. Thermogenese). Es konnte gezeigt werden, dass die Menge und Aktivität des braunen Fettgewebes mit zunehmendem BMI (body mass index) und zunehmendem Alter abnimmt. Sybacol Forscher konnten zeigen, dass durch die Manipulation dieses microRNA-BAT-Regelkreises mittels eines pharmakologischen Inhibitors die auch für das Altern relevante sog. „metabolische Fitness“ verbessert werden kann (Oliverio *et al.*, 2016). Weitere, bereits gestartete Studien werden nun zeigen müssen, ob dieser vielversprechende Ansatz auch klinisch nutzbar gemacht werden kann (Stichwort Translation, siehe unten).

In diesem Forschungsbereich von Sybacol arbeiten verschiedene Teilprojekte mit unterschiedlichen Modellorganismen wie *C. elegans*, der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* und der Maus. An der Fruchtfliege werden bspw. die miteinander vernetzten Insulin- und mTOR-Signalwege und deren Beteiligung an der Regulation von Stoffwechsel- und Alterungsprozessen erforscht (Essers *et al.*, 2016).

Durch die enge Vernetzung der Forscherinnen und Forscher innerhalb des Konsortiums werden Vergleiche und die Integration der Daten ungemein erleichtert. Diese Integration der experimentellen Daten aus verschiedenen Organismen ist hilfreich und bisweilen nötig, um die allgemeinen Prinzipien der verschiedenen Signalwege zu verstehen.

Translation

Es steht außer Frage, dass keine Fördermaßnahme die Zeiträume abdecken kann, die es von der Grundlagenforschung, wie sie in Sybacol betrieben wird, bis zur Nutzbarmachung der Erkenntnisse für Patienten benötigt. Nichts desto trotz sind wir bemüht, diesen „Translation“ genannten Weg von der Grundlagenforschung hin zur klinischen Anwendung so rasch wie möglich zu gehen. Der besondere Antrieb hierzu rührt nicht zuletzt daher, dass neben Biologen, Genetikern und Bioinformatikern auch Kliniker im interdisziplinären Forschungskern vertreten sind. Hinsichtlich der Translation liegt ein besonderes Augenmerk auf der Stressresistenz. Eine verlängerte Lebensdauer von Modellorganismen geht auf zellulärer Ebene häufig mit einer erhöhten Resistenz gegen zellulären Stress einher. So konnten wir unter Einbeziehung der Erkenntnisse der Experimente an *C. elegans* ein Mausmodell für das akute

Nierenversagen entwickeln bei dem die Nieren der Tiere sehr viel bessere Werte aufweisen als in der Kontrollgruppe. Dies ist ein bedeutender erster Schritt in Richtung Klinik. An den weiteren Schritten wird intensiv geforscht.

Zahlt sich die Förderung aus?

Das BMBF investiert mit knapp 50 Mio. Euro über das GerontoSys-Programm eine bedeutende Summe in diverse Projekte der systembiologischen Altersforschung, unter anderem für den Forschungskern Sybacol. Für den Standort Köln können wir die Frage, ob sich diese Investition gelohnt hat, klar bejahen! Der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn ist beachtlich. Zudem ist am Standort Köln durch die Initialzündung der GerontoSys-Förderung eine permanente Professur für Systembiologie eingerichtet worden, wodurch neue, langfristige Strukturen geschaffen wurden. Dadurch ist gewährleistet, dass auch nach

Steckbrief Sybacol

Systems Biology of Ageing Cologne (Sybacol) ist ein Forschungskern im Rahmen der vom BMBF geförderten GerontoSys2-Maßnahme. Auf einem Campus arbeiten Forscher der Universität Köln, der Uniklinik Köln und der Max-Planck-Institute für Biologie des Alterns bzw. für Stoffwechselforschung am Verständnis der grundlegenden komplexen Prozesse, die beim Altern eine Rolle spielen.

Der interdisziplinäre Forschungskern bündelt die Kompetenzen von Biologen, Medizinerinnen, Physikern, und Bioinformatikern. Mit dem Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und dem Kölner Exzellenzcluster für altersbedingte Erkrankungen (CECAD) ist der Sybacol-Forschungskern in eine Forschungslandschaft eingebettet, die das Verständnis des Alterns als Herausforderung angenommen hat.

Beteiligte Partner: Prof. Adam Antebi, Prof. Thomas Benzing, Prof. Johannes Berg, Prof. Andreas Beyer, Prof. Jens Brüning, Prof. Christoph Dieterich, Prof. Joachim Krug, Prof. Michael Lässig, Prof. Linda Partridge, Prof. Björn Schumacher.

Wissenschaftlicher Koordinator: Prof. Thomas Benzing (thomas.benzing@uk-koeln.de)

Ko-Koordinatoren: Prof. Andreas Beyer (andreas.beyer@uni-koeln.de); Prof. Adam Antebi (antebi@age-mpg.de).

Projektbüro: Dr. Martin Höhne (martin.hoehne@uk-koeln.de)

Weitere Informationen: www.sybacol.org



Abbildung 2: Einer der innerhalb des Sybacol Konsortiums untersuchten Signalwege ist der Hypoxie-Signalweg. Um hier aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, müssen die Würmer für einen gewissen Zeitraum einer exakt definierten Hypoxie (d.h. Sauerstoffmangel) ausgesetzt werden. Da hierfür keine geeigneten Apparaturen erhältlich sind, wurden spezielle Hypoxiekammern in enger Zusammenarbeit von Forschern und den Werkstätten der Uniklinik entworfen und gebaut (Quelle: Martin Höhne).

Auslaufen der GerontoSys-Fördermaßnahme Anschluss- und Folgeprojekte auf dem Gebiet der systembiologischen Altersforschung in Köln erfolgreich etabliert und durchgeführt werden.

Ribezzo, F., Shiloh, Y., and Schumacher, B. (2016). Systemic DNA damage responses in aging and diseases. *Semin. Cancer Biol.* 37–38, 26–35.

Referenzen:

Essers, P., Tain, LS., Nespital, T., Goncalves, J., Froehlich, J., and Partridge, L. (2016). Reduced insulin/insulin-like growth factor signaling decreases translation in *Drosophila* and mice. *Sci. Rep.* 6, 30290.

Nakamura, S., Karalay, Ö., Jäger, PS., Horikawa, M., Klein, C., Nakamura, K., Latza, C., Templer, SE., Dieterich, C. and Antebi, A. (2016). Mondo complexes regulate TFEB via TOR inhibition to promote longevity in response to gonadal signals. *Nat. Commun.* 7, 10944.

Oliverio, M., Schmidt, E., Mauer, J., Baitzel, C., Hansmeier, N., Khani, S., Konieczka, S., Pradas-Juni, M., Brodesser, S., Van, T-M., Bartsch, D., Brönneke, HS., Heine, M., Hilpert, H., Tarcitano, E., Garinis, GA., Frommolt, P., Heeren, J., Mori, MA., Brüning, JC., and Kornfeld, J-W. (2016). Dicer1-miR-328-Bace1 signalling controls brown adipose tissue differentiation and function. *Nat. Cell Biol.* 18, 328–336.

Kontakt:



Dr. Martin Höhne

Koordinator und Projektmanager
Sybacol – Systems Biology of Ageing Cologne
Nephrologisches Forschungslabor
Uniklinik Köln
martin.hoehne@uk-koeln.de

Foto: Martin Höhne

systemmedizin beim multiplen myelom

Hoffnung auf Heilung durch personalisierte Therapie

von Hartmut Goldschmidt

Das e:Med Verbundprojekt „CLIOMMICS – Clinically-applicable, omics-based assessment of survival, side effects and targets in multiple myeloma“ nutzt systemmedizinische Ansätze für die Erforschung des Multiplen Myeloms. Ziel ist es, die personalisierte Therapie von Myelompatienten so weiterzuentwickeln, dass in absehbarer Zukunft ein sogenannter CLIOMMICS-Report zur Verfügung steht. Dieser wird es insbesondere durch die Bestimmung von Myelom-spezifischen Zielstrukturen erlauben, jeden Patienten entsprechend seines persönlichen Krankheitsprofils zu behandeln. Nicht zuletzt wird die Systemmedizin aber auch zu einem größeren Verständnis der molekularen Mechanismen und der Biologie der Erkrankung beitragen. An dem CLIOMMICS-Projekt sind Arbeitsgruppen des Universitätsklinikums und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg sowie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Heidelberg beteiligt.

Die Myelomerkrankung

Das Multiple Myelom ist eine genetisch heterogene maligne Plasmazellerkrankung. Sie ist durch eine monoklonale Vermehrung von Myelomzellen im Knochenmark gekennzeichnet. Hauptsymptome der Krankheit sind ein erhöhter Kalziumspiegel im Serum, eine Schädigung der Niere, Insuffizienz der Hämatopoese sowie Knochenschmerzen. Zu den myelomdefinierenden Kriterien gehören den aktuellen Leitlinien zufolge auch Faktoren, die auf einen drohenden Ausfall der Organfunktionen und/oder Knochenschädigung hindeuten. Mit 6.000-7.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Multiple Myelom die zweithäufigste hämatologische Neoplasie in Deutschland. Zwei Drittel der Patienten sind bei Diagnosestellung älter als 65 Jahre.

Die Erkrankung entwickelt sich ausnahmslos aus einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Eine MGUS ist für sich genommen keine Erkrankung, sondern eine

Laborwertauffälligkeit. Sie wird bei Betroffenen, die per Definition keine Symptome haben, meist zufällig während einer Blutuntersuchung festgestellt. Das Smouldering Multiple Myelom (SMM) nimmt eine Mittelstellung zwischen MGUS und Multiplem Myelom ein. Auch hier fehlen die für das Multiple Myelom typischen Krankheitszeichen.

In den vergangenen Jahren hat sich durch die Einführung neuer therapeutischer Substanzen die Prognose für Patienten mit Multiplem Myelom signifikant verbessert. Gleichzeitig werden durch neue Medikamente jedoch auch Nebenwirkungen, insbesondere Erkrankungen des peripheren Nervensystems sowie das Blut und die blutbildenden Organe betreffende Toxizitäten, hervorgerufen. Unsere Aufmerksamkeit richtet sich darauf, bei einer Subgruppe der Myelompatienten Langzeitremissionen von über zehn Jahren zu induzieren und diese Patienten zu heilen.

Voraussetzungen für CLIOMMICS Systemmedizin in Heidelberg

Seit 2013 wird das ehrgeizige und umfangreiche Projekt „CLIOMMICS – Clinically-applicable, omics-based assessment of survival, side effects and targets in multiple myeloma“ am Heidelberger Myelomzentrum durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Innerhalb des Verbundes mit Beteiligung des Universitätsklinikums Heidelberg, des NCTs und des DKFZs werden wissenschaftliche Daten der molekularen Charakterisierung (Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Genexpressionsanalysen, RNA-Sequenzierung, Analyse von Einzelnukleotid-Polymorphismen) und der Bildgebung mit klinischen Daten zusammengeführt. CLIOMMICS interagiert dabei inhaltlich mit IIT-Studien der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG-) Studiengruppe. Diese werden unter Leitung von Hartmut Goldschmidt am Standort Heidelberg konzeptioniert und in ganz Deutschland durchgeführt. Innerhalb der GMMG-Studiengruppe wurden in den vergangenen 20 Jahren in prospektiven Phase-II/III-Studien 2.830 Patienten behandelt. Hervorragende Ausgangsbedingungen, um systemmedizinische Fragestellungen im Rahmen von CLIOMMICS zu bearbeiten, sind auch durch die



Abbildung 1: Heidelberger Myelomgruppe im Frühsommer 2016 (Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg).

Heidelberger Myelom-Materialbank gegeben. Seit 1996 werden Zellen und/oder Seren von Patienten mit plasmazellulären Erkrankungen in und außerhalb von Studien gesammelt; seit 2001 werden Myelom- und Plasmazellen systematisch angereichert. Über 8.000 DNA-, RNA- oder Zellproben stehen daher aktuell für translationale Forschungsprojekte zur Verfügung.

Bereits seit 1992 werden zudem in Heidelberg klinische Krankheitsverläufe von Patienten mit MGUS, SMM und symptomatischem Multiplen Myelom dokumentiert. Die klinischen Daten von 873 Heidelberger Nicht-Studienpatienten, die sich einer autologen Transplantation unterzogen, wurden kontinuierlich für das Heidelberger Myelomregister dokumentiert. Gemeinsam mit den Daten der Heidelberger Studienpatienten, die an den prospektiven GMMG-Studien teilnahmen, bilden sie die Basis des weltweit größten Myelomregisters und sind Ausgangspunkt zahlreicher systemmedizinischer Fragestellungen.

Bereits seit vielen Jahren werden beim Multiplen Myelom auch umfangreiche molekulare Daten erhoben. Zunehmende Bedeutung erlangen dabei die Daten der Genom- und Postgenomforschung (Genexpressionsanalysen, Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, RNA-Sequenzierung, Analyse von Einzelnukleotid-Polymorphismen) sowie immunologische Daten.

Welche Erkenntnisse sind beim Multiplen Myelom durch Systemmedizin zu erwarten? Wohin geht es?

Innerhalb des Verbundprojektes CLIOMMICS werden eine spezifische IT-Infrastruktur und ein mehrstufiges Datenmanagementkonzept erarbeitet, um die immense Menge an molekularen und klinischen Daten auszuwerten. Durch mathematische Modelle werden diese Daten miteinander sowie mit potentiellen und bekannten Prognosefaktoren in Verbindung gesetzt. Integrierte statistische Vorhersagemodelle für den Krankheitsverlauf werden entwickelt und in der klinischen Routine zur individuellen

Forschung und klinische Betreuung des Patienten gehen Hand in Hand

Forschung und klinische Betreuung der Patienten gehen am Heidelberger Myelomzentrum der Medizinischen Klinik V (Universitätsklinikum Heidelberg) und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg Hand in Hand. Patienten werden im ambulanten und stationären Bereich qualitativ hochwertig medizinisch versorgt und erhalten eine an Allgemeinzustand, Alter, Vortherapien und Risikofaktoren angepasste Behandlung – überwiegend im Rahmen von Studien.

Mit 380 Neuvorstellungen, 120 Zweitmeinungen und zirka 300 schriftlichen Auskünften zu Patienten- und Kollegenanfragen pro Jahr ist das Myelomzentrum Heidelberg ein exponiertes internationales Referenzzentrum für Ärzte und Patienten. Klinische Fragestellungen ergeben sich aus dem unmittelbaren Kontakt mit dem Patienten. Sie fließen zusammen mit Ergebnissen aus hochrangigen „peer reviewed“-Forschungsprojekten (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Europäische Union, Bundesministerium für Bildung und Forschung, International Myeloma Foundation, Dietmar Hopp Stiftung) in neue experimentelle Studienkonzepte der Gruppe ein. Dies geschieht mit dem Ziel, Diagnostik und Therapie der Myelomerkrankung zu verbessern (Raab *et al.*, 2016). Klinische Studien mit Anbindung einer Biomaterialbank und eines klinischen Krebsregisters sind die Grundpfeiler des Erfolgs der Myelomforschung in Heidelberg. „Nur so kann der translationale Gedanke mit Leben gefüllt werden, d. h. Translation in die Klinik gelingen“, meint Professor Dr. Hartmut Goldschmidt, Leiter der Sektion Multiples Myelom. Seit 2013 ist er zusammen mit PD Dr. Dr. Dirk Hose Koordinator des Forschungsverbundes CLIOMMICS Systemmedizin.

Therapieentscheidung eingesetzt. Die bisherigen Ergebnisse zeigen beispielsweise auf, dass erbliche Varianten in der Keimbahn das familiäre Risiko, an Multiplem Myelom zu erkranken, erhöhen. Insgesamt sind nun 17 Risikomarker – sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) – identifiziert worden, die das Risiko erhöhen, am Myelom zu erkranken (Mitchell *et al.*, 2016). Zusammen mit anderen Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse das Modell für die Vererbbarkeit des Multiplen Myeloms. Auch das individuelle Risiko für das Auftreten der Polyneuropathie (PNP) bei Patienten mit Multiplem Myelom (Campa *et al.*, 2016) oder einer myelombedingten Knochenkrankung (Johnson *et al.*, 2016) wird durch Keimbahnvariationen beeinflusst. Die verantwortlichen Genorte konnten identifiziert werden. Es bedarf allerdings weiterer Studien und funktioneller Analysen zur Vertiefung des Verständnisses der zugrundeliegenden Biologie.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bestimmte Variationen schon im Erbgut von MGUS-Patienten das Risiko erhöhen, an Multiplem Myelom zu erkranken (Weinhold *et al.*, 2014). Die erblichen Risiko-Varianten spielen somit nicht erst bei der malignen Transformation eine Rolle, sondern beeinflussen bereits die prä-maligne Vorstufe des Myeloms, die MGUS. Liegt eine der Vorstufen des Multiplen Myeloms, wie MGUS und SMM, vor, können neue Prognosefaktoren eine bessere Vorhersage darüber ermöglichen, ob und wie schnell die Vorerkrankung zum symptomatischen Multi-

plen Myelom fortschreitet. Weitere Ergebnisse zeigen den Einfluss beispielsweise von Translokationen und Zugewinnen für das Gesamtüberleben von Myelompatienten auf.

Das langfristige Ziel von CLIOMMICS besteht darin, alle therapie-relevanten Informationen, die zu einem Patienten verfügbar sind, in einen Report einfließen zu lassen. Dieser sogenannte CLIOMMICS-Report wird eine bessere Prognoseabschätzung erlauben und erstmals den Einsatz dieser Technologien in der klinischen Routine ermöglichen. So kann zum einen die Wirksamkeit der Therapie beispielsweise durch den Einsatz neuer Medikamente deutlich verbessert werden. Zum anderen kann der Austausch eines Wirkstoffes dazu beitragen, die Rate der Nebenwirkungen erheblich zu verringern. Diese Möglichkeiten werden die personalisierte Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom einen großen Schritt voranbringen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Mit dem Forschungs- und Förderkonzept „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Etablierung der Systemmedizin in Deutschland. „e:Med“ steht dabei für die elektronische Prozessierung und Integration medizinisch relevanter Daten diverser Wissensebenen in der Systemmedizin. CLIOMMICS –

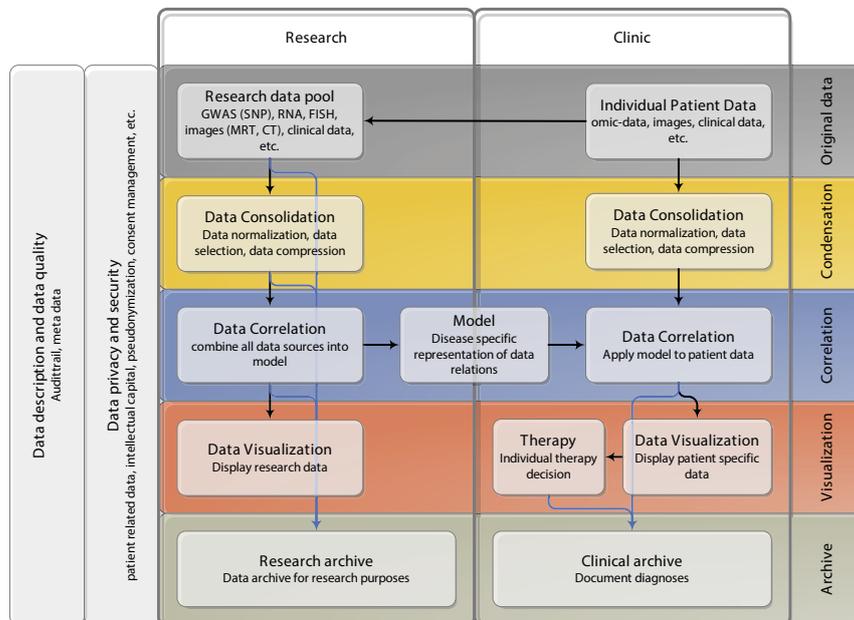
Was wir unter Systemmedizin verstehen

Systemmedizin prägt als das neue Zauberwort zunehmend die Diskussion um die Gesundheitsversorgung der Zukunft. Einerseits meint Systemmedizin die **personalisierte oder individualisierte Medizin**, indem ihre Ansätze darauf beruhen, Prognosefaktoren und umfangreiche genomische, postgenomische, immunologische und klinische Daten aus der Medizin mit Methoden aus der Mathematik und den Informationswissenschaften durch mathematische Modelle miteinander in Verbindung zu setzen. Integrierte statistische Vorhersagemodelle für den Krankheitsverlauf werden entwickelt und in der klinischen Routine zur individuellen Therapieentscheidung eingesetzt.

Zum anderen verstehen sich auch stark anwendungsorientierte **translationale Konzepte** als Systemmedizin. Insbesondere die Myelomforschung hat ein hohes translationales Potential, welches aktuell noch nicht ausreichend genutzt wird. Dies liegt auch an den hohen Anforderungen, die an Studienkonzepte, Strukturen und Abläufe gestellt werden müssen. Verschiedenste wissenschaftliche und klinische Daten sind innerhalb einer Studie gemeinsam zu erheben, die gewonnenen Daten sind auszuwerten, miteinander in Verbindung zu setzen und nutzbar zu machen.

In der Systemmedizin hat der Einsatz informationstechnologischer Werkzeuge für medizinische Zwecke einen besonderen hohen Stellenwert. Die Bandbreite reicht von hoch entwickelten Methoden der „Omics“-Forschung über Big Data bis hin zur mathematischen Modellierung. Systemmedizin kann außerdem nur erfolgreich durchgeführt werden und gelingen, wenn infrastrukturelle Voraussetzungen im Bereich der Materialbanken (standardisierte Probengewinnung, Aufarbeitung, Lagerung von Blut- und Knochenmarkproben) sowie des Datenmanagements, der Dateninterpretation und der Medizininformatik erfolgreich installiert werden, um qualitätsgesicherte Abläufe zu ermöglichen. Systemmedizin ist die Brücke zwischen Forschung und Klinikalltag.

Abbildung 2: Datenmanagement und Modellbildung. Fünf-Stufen-Modell zum Datenmanagement und zur Bildung eines umfassenden stochastischen Modells zum Multiplen Myelom. Aus den vorhandenen Daten des Kollektivs wird im Rahmen der Forschungsaktivitäten ein Modell entwickelt (links) welches dann auf die Daten eines individuellen Patienten in der klinischen Versorgung (rechts) angewandt wird, um eine individuelle Therapieentscheidung zu unterstützen (Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg).



„Clinically-applicable, omics-based assessment of survival, side effects and targets in multiple myeloma“ – wiederum steht für verbesserte Möglichkeiten der Myelomprävention, eine umfassendere Myelomdiagnostik und individuell angepasste Behandlungsschemata bei der Erkrankung Multiples Myelom. Ein Verbund zwischen Universitätsklinikum Heidelberg, dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg bilden das CLIOMMICS-Team unter der Leitung von Hartmut Goldschmidt und Dirk Hose mit den beteiligten Partnern Petra Knaup (Universitätsklinikum Heidelberg), Kari Hemminki (DKFZ Heidelberg), Anja Seckinger (Universitätsklinikum Heidelberg), Annette Kopp-Schneider (DKFZ Heidelberg) und Thomas Hielscher (DKFZ Heidelberg).

Weitere Informationen:

www.sys-med.de/de/konsortien/cliommics

Referenzen:

Weinhold, N., Johnson, D.C., Rawstron, A.C., Försti, A., Doughty, C., Vijaykrishnan, J., Broderick, P., Dahir, N.B., Begum, D.B., Hosking, F.J., Yong, K., Walker, B.A., Hoffmann, P., Mühleisen, T.W., Langer, C., Dörner, E., Jöckel, K.H., Eisele, L., Nöthen, M.M., Hose, D., Davies, F.E., Goldschmidt, H., Morgan, G.J., Hemminki, K., Houlston, R.S. (2014). Inherited genetic susceptibility to monoclonal gammopathy of unknown significance. *Blood*. 123(16):2513-7

Johnson, D.C., Weinhold, N., Mitchell, J., Chen, B., Stephens, O.W., Försti, A., Nickel, J., Kaiser, M., Gregory, W.A., Cairns, D., Jackson, G.H., Hoffmann, P., Noethen, M.M., Hillengass, J., Bertsch, U., Barlogie, B., Davis, F.E., Hemminki, K., Goldschmidt, H., Houlston, R.S., Morgan, G.J. (print 2016, Epub ahead of print 2015). Genetic factors influencing the risk of multiple myeloma bone disease. *Leukemia*. 30(4):883-8

Raab, M.S., Lehnert, N., Xu, J., Ho, A.D., Schirmacher, P., Goldschmidt, H., Andrusis, M. (2016). Spatially divergent clonal evolution in multiple myeloma: overcoming resistance to BRAF inhibition. *Blood*. 127(17):2155-7

Mitchell, J.S., Li, N., Weinhold, N., Försti, A., Ali, M., van Duin, M., Thorleifsson, G., Johnson, D.C., Chen, B., Halvarsson, B.M., Gudbjartsson, D.F., Kuiper, R., Stephens, O.W., Bertsch, U., Broderick, P., Campo, C., Einsele, H., Gregory, W.A., Gullberg, U., Henrion, M., Hillengass, J., Hoffmann, P., Jackson, G.H., Johnsson, E., Jöud, M., Kristinsson, S.Y., Lenhoff, S., Lenive, O., Mellqvist, U.H., Migliorini, G., Nahi, H., Nelander, S., Nickel, J., Nöthen, M.M., Rafnar, T., Ross, F.M., da Silva Filho, M.I., Swaminathan, B., Thomsen, H., Turesson, I., Vangsted, A., Vogel, U., Waage, A., Walker, B.A., Wihlborg, A.K., Broyl, A., Davies, F.E., Thorsteinsdottir, U., Langer, C., Hansson, M., Kaiser, M., Sonneveld, P., Stefansson, K., Morgan, G.J., Goldschmidt, H., Hemminki, K., Nilsson, B., Houlston, R.S. (2016). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma *Nat Commun*. 7:12050

Campo, C., Da Silva Filho, M.I., Weinhold, N., Goldschmidt, H., Hemminki, K., Merz, M., Försti, A. Genetic Susceptibility to Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy: Replication of the Reported Candidate Susceptibility Loci. *Neurochemical Research* 2016 [Epub ahead of print]

Kontakt:



Hartmut Goldschmidt

Universitätsklinikum Heidelberg und
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Heidelberg

hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

„deutschland bietet mir ein optimales arbeitsumfeld“

Interview mit dem e:Med Nachwuchswissenschaftler Michael Ziller

Michael Ziller leitet eine der acht Nachwuchsforschungsgruppen des e:Med Förderkonzeptes. Dafür wechselte er vor einigen Monaten von Harvard nach München. Im Interview mit systembiologie.de spricht der Bioinformatiker und Physiker über die Chancen, die sich ihm in Deutschland bieten – und berichtet von den Rahmenbedingungen, die hier und in den USA den Alltag junger Wissenschaftler prägen.

Systembiologie.de: *Nach fast sieben Jahren in Harvard sind Sie Anfang April nach Deutschland zurückgekehrt. Wieso Deutschland – und wieso München?*

Dr. Michael Ziller: Deutschland ist einer der führenden Wissenschaftsstandorte weltweit. Ich habe mich für München entschieden, da mir das Max-Planck-Institut für Psychiatrie ein optimales Arbeitsumfeld bietet. Und mit der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), dem Helmholtz-Zentrum und der biologischen Fakultät der Technischen Universität sind gleich drei weitere Institutionen mit zahlreichen Wissenschaftlern von Weltrang hier ansässig, die für meine Forschung unmittelbar wichtig sein können.

Welchen Anlass gab es für Sie, diesen Schritt gerade jetzt zu gehen?

Meine Familie und ich standen vor der Entscheidung für mindestens fünf weitere Jahre in den USA zu bleiben und dort ein Labor aufzubauen – oder nach Deutschland zurückzukehren. Wir haben uns angesichts der attraktiven Forschungsbedingungen hierzulande und aufgrund unserer familiären Bindungen mit einem lachendem und einem weinenden Auge entschieden, Cambridge, MA, den Rücken zu kehren und zurück nach Deutschland zu gehen. Ähnlich wie mir geht es übrigens den meisten deutschen Forschern in Boston. Es ist oft vom Brain-

Drain die Rede, aber etwa 80 Prozent der deutschen Postdocs, die ich in den USA kennengelernt habe, überlegten auch zurückzukommen.

Die Forschungsstrukturen in Deutschland haben sich in den vergangenen zehn Jahren verändert.

Aus meiner Sicht hat das Wissenschaftssystem durch diese Veränderungen sehr gewonnen. Die Implementierung neuer Konzepte und Organisationsstrukturen, zum Beispiel der Exzellenzcluster, erhöhen meines Erachtens die Schlagkraft aller Beteiligten. Gerade für junge Forscher wie mich gibt es vielfältige Möglichkeiten, sich selbstständig zu machen und ein eigenes Forschungsprogramm zu etablieren.

Ich empfinde auch die breit aufgestellte Forschungslandschaft mit Universitäten und großen Forschungsgesellschaften als starken Vorteil. Zudem gibt es eine stabile staatliche Förderung, eine ausgezeichnete Infrastruktur und eine hohe Verfügbarkeit von Großgeräten. Anders als hier, müssen Wissenschaftler in den USA ihre Laborfinanzierung und ihr Gehalt nahezu komplett selbst einwerben.

Welche Vorteile bietet Ihnen das e:Med-Nachwuchsforschungsprogramm des BMBF?

Das BMBF-Programm bietet mir eine stabile Förderung für fünf Jahre bei gleichzeitig freier Wahl des Themas und des Forschungsfeldes. Ich kann mich voll auf meine Forschung konzentrieren und habe keine weiteren Verpflichtungen. Aus meiner Sicht geht es fast nicht besser. Als Assistant-Professor in den USA hätte mein Startup-Paket für etwa drei Jahre gereicht. Während dieser Zeit hätte ich unbedingt einen, besser zwei, große Forschungsanträge bei den National Institutes of Health (NIH) bewilligt bekommen müssen. Andernfalls wären in meinem Labor buchstäblich die Lichter ausgegangen.

In Deutschland fehlen häufig langfristige Perspektiven, insbesondere für junge Wissenschaftler. Was müsste noch getan werden?

Meiner Ansicht nach ist dies der große Nachteil des deutschen Wissenschaftssystems. Es fehlt an institutionalisierten Tenure-Track-Optionen mit transparenten Evaluationskriterien und klaren Perspektiven. Ich fände es z. B. sehr sinnvoll, wenn die BMBF-, DFG- oder Max-Planck-Nachwuchsgruppenstellen mit einer vom Bund finanzierten Tenure-Option ausgestattet werden könnten. Dies würde den Nachwuchswissenschaftlern eine konkrete Perspektive bieten. Zudem würden erhebliche Reibungsverluste durch den mehrfachen Neuaufbau einer Gruppe an verschiedenen Orten vermieden. Gleichzeitig würde durch eine längerfristige Perspektive die Integration der Nachwuchsgruppen in die lokale Forschungslandschaft deutlich verbessert und die Kontinuität von Kooperationen gefördert.

Boston gilt als ein Standort mit einer engen Verzahnung der unterschiedlichen Disziplinen. Finden Sie diese Forschungsstrukturen auch in München wieder?

Boston ist ein Wissenschaftsstandort mit einer einzigartigen Dichte von exzellenten Wissenschaftlern, Forschungsinstitutionen und Infrastruktur. Bemerkenswert ist dabei vor allem die hochgradige Vernetzung und Kooperationsdichte zwischen den verschiedenen, teilweise ja auch rivalisierenden, Institutionen.

In München gibt es einige Parallelen: Auch hier gibt es zahlreiche exzellente Gruppen und lokale Wissenschaftscluster von Weltrang. Die Wissenschaftler der einzelnen Institute sind hervorragend vernetzt und es gibt gemeinsame Treffen und Symposien. Meine Gruppe arbeitet z. B. mit Forschungsgruppen an der LMU und dem Helmholtz-Zentrum zusammen. Auch der Austausch mit Biotech-Firmen ist teilweise sehr intensiv.



Michael Ziller leitet eine der acht Nachwuchsforschungsgruppen des e:Med Forschungs- und Förderkonzeptes (Foto: Michael J. Ziller, MPI of Psychiatry).

Sie leiten eine Arbeitsgruppe innerhalb des e:Med Forschungs- und Förderkonzeptes. Welche Vorteile bietet Ihnen e:Med?

Das e:Med Programm gibt mir die Gelegenheit, Teil einer größeren Gemeinschaft zu sein, die an ähnlichen Fragen, aber auch an unterschiedlichen Systemen und Erkrankungen interessiert ist. Es bietet institutionalisierte Plattformen zum Kennenlernen und Austausch, etwa das jährliche Arbeitstreffen aller Gruppen sowie die themenorientierten Projektgruppen. Für mich ist diese Anbindung wertvoll, um auch nationale Kontakte zu knüpfen und mein Netzwerk auszubauen. Ich werde wieder in die lokale Forschungslandschaft eingeführt und lerne interessante Kooperationspartner kennen. Viele der computergestützten Methoden, die wir zur Erforschung von Schizophrenie entwickeln, können auch auf andere komplexe Erkrankungen und Phänomene wie Diabetes, Multiple Sklerose oder Altern angewendet werden.

Innerhalb Ihrer Arbeitsgruppe arbeiten Biologen, Mathematiker und Informatiker Hand in Hand. Wieso ist Ihnen das so wichtig?

Interdisziplinarität bedeutet meines Erachtens nicht, dass innerhalb eines multidisziplinären Forschungsprojekts jede Disziplin nur den in ihr Gebiet fallenden Teil einer Frage bearbeitet. Vielmehr sollten Denkansätze, Fragen und Methoden bereits von Beginn an fächerübergreifend entwickelt werden.

Mein Labor ist zur Hälfte ein „Wet-Lab“, das mit Zellkulturen und molekularbiologisch arbeitet. Zur anderen Hälfte ist es ein Bioinformatik-Labor. Ich selbst bin von Hause aus Bioinformatiker und Physiker, habe aber schon während meiner Promotion in einem „Wet-Lab“ gearbeitet. Die Fragen, die uns beschäftigen, sind an den Schnittflächen verschiedener Fachbereiche angesiedelt und können nur durch die Kombination unterschiedlicher Methoden beantwortet werden. Im Gegensatz zum klassischen, reduktionistischen Paradigma ist es für uns unerlässlich, sowohl die Funktionsweise der einzelnen Komponenten zu verstehen, als auch deren Zusammenspiel. Dazu muss man die verschiedenen Komponenten messen und beschreiben können. Profundes biologisches Wissen ist dabei

eine Grundvoraussetzung. Gleichzeitig sind komplexe computer-gestützte Modelle nötig, um die vielen Informationen zu einem sinnhaften Ganzen zusammenzufügen. Diese Modelle werden dann wiederum über statistische Lernverfahren mit Leben gefüllt. Auf diese Weise kombinieren wir den rein daten-basierten *Bottom-up*-Ansatz zur Modellgenerierung mit umfang-reichem biologischem Wissen. Die Vorhersagen dieser Modelle werden dann experimentell im Labor überprüft und die Modelle im Anschluss weiter verfeinert.

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

Kontakt:

Dr. Michael Ziller

Forschungsgruppenleiter

Labor für die Genomik komplexer Erkrankungen

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

München

michael_ziller@psych.mpg.de

www.zillerlab.org

Genomik der Schizophrenie

Systemgenomische Ansätze zur Erforschung komplexer Erkrankungen

Psychische Erkrankungen gehören zu den größten medizinischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts. Allein unter Schizophrenie leidet etwa ein Prozent der Weltbevölkerung. Die Ursachen der Schizophrenie sind komplex, da sie aus dem Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren – wie Lebensstil und Biographie – entstehen. Die Entschlüsselung der molekularen und genetischen Grundlage hat sich bislang als äußerst schwierig erwiesen. Ihre Erforschung gilt jedoch als besonders vielversprechend, um die Ursachen der Erkrankung zu verstehen und schnellere und bessere Behandlungsmöglichkeiten zu finden.

Im Rahmen groß angelegter Studien konnte das Genom mehrerer zehntausend Patienten mit Schizophrenie charakterisiert werden. Dabei wurden tausende genetische Varianten – sogenannte Single-Nucleotide Polymorphism (SNPs) – identifiziert, die in den Genomen erkrankter Personen statistisch häufiger auftreten als in denen gesunder Probanden. Das Verständnis, wie diese SNPs zur Krankheitsentstehung beitragen, fehlt jedoch nach wie vor. Das liegt zum einen daran, dass etwa 90 Prozent der identifizierten SNPs *nicht* in den Genen liegen – sondern in nicht-kodierenden Bereichen des Genoms. Die Funktion dieser Bereiche ist weitgehend unbekannt; ein kleiner Teil, die genregulatorischen Elemente, funktionieren allerdings wie molekulare Schalter. Diese steuern, wie und unter welchen Bedingungen Gene aktiv sind. Zum anderen treten die statistisch mit Schizophrenie assoziierten SNPs häufig auch bei gesunden Personen auf. Denn einzelne SNPs tragen nur minimal zu einem erhöhten Krankheitsrisiko bei. Erst das Zusammenspiel zwischen vielen kleinen durch SNPs hervorgerufenen Veränderungen und verschiedenen Umweltfaktoren führt zu einem Ausbruch der Erkrankung.

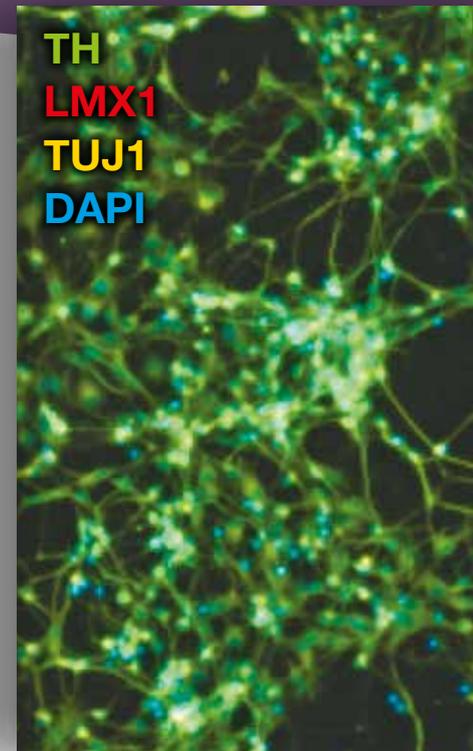
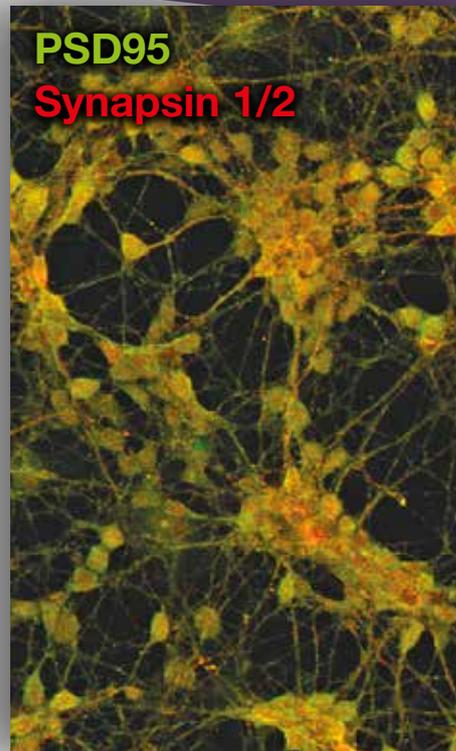
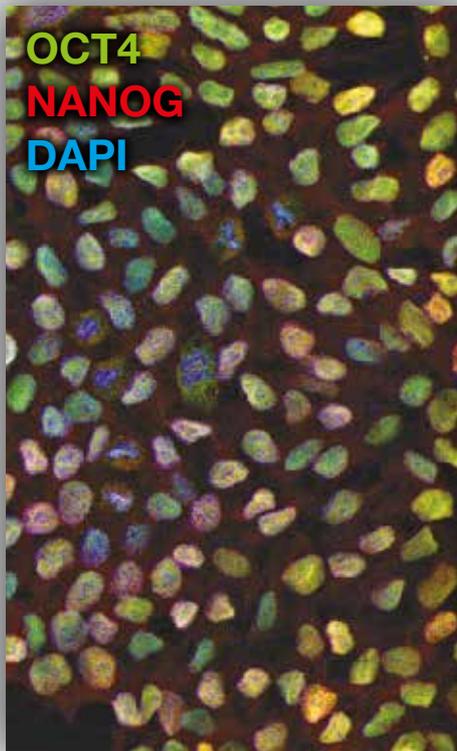


Abbildung 1: Herstellung unterschiedlicher Neurone mit verschiedenen Eigenschaften aus iPSCs. Von links nach rechts: Induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) von Schizophrenie (SCZ) Patienten (grün: OCT4, rot: NANOG, blau: DAPI); aus SCZ iPSCs generierte kortikale Neurone formen Synapsen (grün: PSD95, rot: SYNAPSIN 1/2); und aus SCZ iPSCs hergestellte dopaminerge Neurone (grün: TH, rot: LMX1, gelb: TUJ1, blau: DAPI) (Quelle: Michael J. Ziller, MPI of Psychiatry).

Das Ziel der vom BMBF geförderten Forschungsgruppe von Dr. Michael J. Ziller ist es, die molekularen Ursachen von Schizophrenie-Erkrankungen besser zu verstehen. Hierfür sollen die Funktionen der vielen SNPs im nicht-kodierenden Bereich des Genoms aufgeklärt werden. Die Forschungsarbeiten stützen sich auf die Hypothese, dass der Großteil dieser SNPs nicht die Genfunktion selbst, sondern vielmehr die Stärke der Genaktivität beeinflusst. Die Wissenschaftler gehen davon aus, dass diese SNPs die normale Funktion von genregulatorischen Elementen in Gehirnzellen stören und so die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung steigt.

Das Forschungsteam setzt humane pluripotente Stammzellen ein, die im Labor in unterschiedliche neurale Zelltypen umgewandelt werden (siehe Abbildung 1). In diesen Zellen wird dann mittels verschiedener Hochdurchsatzverfahren bestimmt, welche SNPs tatsächlich auf molekularer Ebene einen Effekt ausüben. Durch den Einsatz neuester computergestützter Modelle können daraufhin die Effekte und Wirkmechanismen der einzelnen SNPs kombiniert und so die Folgen für das gesamte zelluläre System vorhergesagt werden. Diese Vorhersagen werden in einem nächsten Schritt experimentell überprüft. Hierfür werden induzierte pluripotente Stammzellen von Schizophrenie-Patienten eingesetzt. Diese entsprechen embryonalen Stammzellen und können in jeden anderen Zelltyp verwandelt werden. Gleichzeitig besitzen sie die genetische Ausstattung der Schizophrenie-Patienten und können somit als Testsysteme für die Erkrankung dienen.

Parallel dazu nutzt das Team um Ziller Genomeditierungsverfahren, um genetische Varianten künstlich in Kontroll-Stammzelllinien einzufügen. Die so genetisch manipulierten und von Schizophrenie-Patienten generierten Stammzellen werden dann in verschiedene neurale Zelltypen umgewandelt und auf molekularer und physiologischer Ebene charakterisiert. Ein anschließender Vergleich mit Zellen von gesunden Personen gestattet eine direkte Validierung der vorhergesagten Effekte. Auf diese Weise werden Zusammenhänge zwischen den SNPs, den molekularen Veränderungen und deren physiologischen Konsequenzen hergestellt. Die so entschlüsselten Wirkmechanismen können dann zur besseren Einteilung der Patienten mit ähnlicher Diagnose, aber unterschiedlicher molekularer Ursache verwendet werden. Gleichzeitig schaffen diese Erkenntnisse die Grundlage für die Entwicklung neuer pharmakologischer Interventionsstrategien und personalisierter Therapieansätze.

der regeneration der leber auf der spur

Erste Nachwuchsgruppe für Systembiologie des DFG Emmy-Noether-Programms

von Stefan Höhme

Seit Beginn des Jahres leite ich an der Universität Leipzig die erste im Rahmen des DFG Emmy-Noether-Programms geförderte Arbeitsgruppe für systembiologische Forschung. Als interdisziplinär arbeitender Informatiker beschäftige ich mich bereits seit vielen Jahren mit der computergestützten Analyse mikroskopischer Bilddaten und der darauf aufbauenden mathematischen Modellierung biologischer Gewebe. Ich forschte bereits in den vom BMBF geförderten Projekten „Die Virtuelle Leber“ (2010-2015) und „LiSyM – Systemmedizin der Leber“ (seit 2016). Fasziniert von der einzigartigen Fähigkeit der Leber zur Regeneration ist meine Arbeitsgruppe nun den zugrundeliegenden Mechanismen auf der Spur.

So spannend die Komplexität biologischer Systeme in all ihrer Vielfalt und Dynamik sein kann, so schwierig gestaltet sich oft die Untersuchung biologischer Prozesse, da viele einzelne Komponenten auf den unterschiedlichsten Größen- und Zeitskalen zusammenwirken. Zu berücksichtigen sind Prozesse zwischen einzelnen Molekülen, über das Zusammenspiel auf Zell- und Gewebesebene bis hin zur Funktion ganzer Organe. Beispielsweise können bei Krebserkrankungen schon kleinste, oft genetische Störungen im Steuerungsprogramm der Zellen zu unkontrolliertem Wachstum führen, dessen Wirkung dann auf der Organebene lebensbedrohlich sein kann.

Meine Leipziger Arbeitsgruppe beschäftigt sich unter anderem intensiv mit der Regeneration der Leber nach Vergiftungsschäden und den Heilungsprozessen nach Entfernung von Teilen der Leber etwa im Rahmen von Lebertransplantationen oder chirurgischen Tumorentfernungen. Dabei stellt die Leber eine spannende Beson-

derheit dar, da sie das einzige innere Organ ist, welches auch schwere Schädigungen vollständig regenerieren kann. Diese faszinierende Fähigkeit der Leber besser zu verstehen ist eines der zentralen Ziele der neuen Arbeitsgruppe in Leipzig. Und auch bei der Regeneration der Leber spielt die skalenübergreifende Regulation von Zellteilung und Zellbewegung eine wichtige Rolle, die jedoch bisher nur teilweise verstanden wurde.

Bereits vor einigen Jahren konnten wir zusammen mit unseren experimentell arbeitenden Kollegen zeigen, dass kleine Blutgefäße in der Leber, auch Sinusoide genannt, eine weitaus größere Rolle bei der Koordination von Zellteilung und Zellbewegung spielen, als bisher angenommen wurde (Hoehme *et al.*, 2010). Damals war ich noch PostDoc in Dr. Dirk Drasdos Arbeitsgruppe am Nationalen Forschungsinstitut für Informatik und Automatisierung (INRIA), der bereits seit Jahrzehnten an der Modellierung von Geweben forscht. Die Modellvorhersagen, die zu diesem Zeitpunkt bereits durch Experimente von Prof. Jan Hengstler vom Leibniz-Institut in Dortmund verifiziert worden waren, sind seitdem unabhängig von mehreren weiteren Gruppen bestätigt worden. Die enge und interdisziplinäre Zusammenarbeit mit experimentell arbeitenden Gruppen, wie der von Prof. Jan Hengstler oder der Gruppe von Prof. Ursula Klingmüller am DKFZ in Heidelberg, ist für die systembiologische Forschung meiner Arbeitsgruppe auch heute noch unerlässlich. Denn nur durch die Zusammenführung und Analyse experimenteller Daten ist es möglich, aussagekräftige dreidimensionale Gewebsmodelle zu erstellen.

Mikroskopien verstehen

Besonders die Analyse von Bilddaten, wie sie bei der Konfokalmikroskopie entstehen, spielt dabei eine große Rolle, denn die Aufbereitung und Quantifizierung dieser Daten sind die ersten

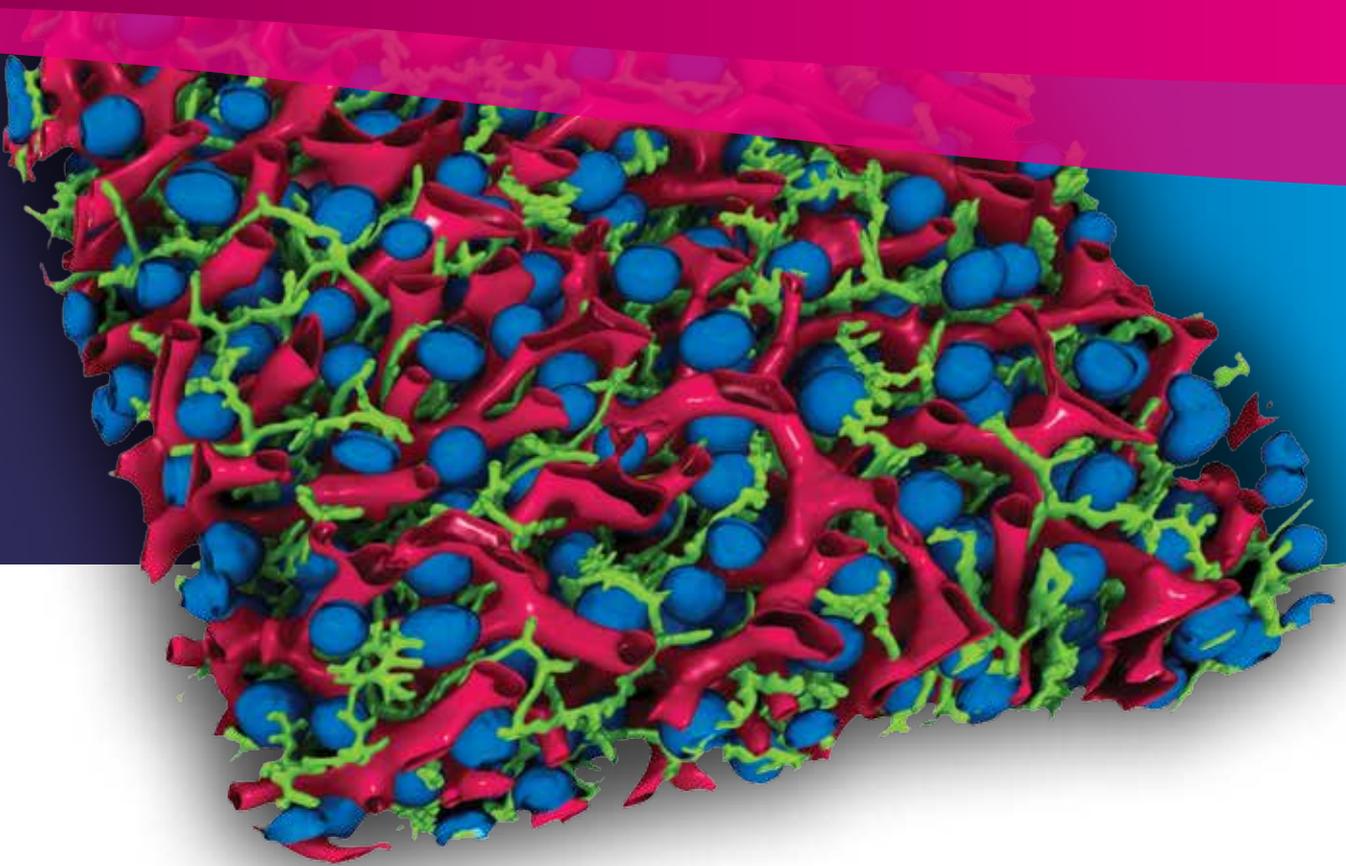


Abbildung 1: Dreidimensionale Visualisierung der Segmentierung einer typischen Konfokalmikroskopie von Mausebergewebe. Dargestellt sind Zellkerne in blau, Blutgefäße (Sinusoide) in rot und die Gallenkanälchen in grün. Erstellt wurde diese Segmentierung mit Hilfe der Software TiQuant (Quelle: Adrian Friebel).

Schritte in Richtung mathematischer Modellierung. Einen Schwerpunkt unserer Forschung stellt daher die Rekonstruktion und Quantifizierung verschiedenster Gewebsstrukturen wie Zellen oder Blutgefäßen aus mikroskopischen Bildern dar (Schliess *et al.*, 2014). Die dabei verwendeten Methoden und damit einhergehenden Möglichkeiten der Bildverarbeitung und Bildanalyse haben in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Zahlreiche neue Methoden wurden entwickelt, um beispielsweise die dreidimensionale Zell- und Läppchenform exakt in der Leber zu bestimmen ohne dass dafür spezielle Färbungen verwendet werden müssen. Während für diese Aufgaben in den letzten Jahren oft sehr problemspezifisch sogenannte Verarbeitungsketten aus zahlreichen im Prinzip bekannten Algorithmen verwendet wurden, werden in Zukunft Methoden des maschinellen Lernens und der künstlichen Intelligenz immer wichtiger werden. Meine Gruppe forscht intensiv auf diesem Gebiet, in dem international gerade in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht werden konnten, und das obwohl die meisten der grundlegenden Methoden schon seit vielen Jahrzehnten existieren. Bereits 1950 wurde von Alan Turing, einem der einflussreichsten Forscher der frühen Informatik, der sogenannte „Turing-Test“ vorgeschlagen, um das Denkvermögen von Mensch und Maschine zu vergleichen. Seit einigen Jahren konnten nun Computerprogramme den Menschen bereits auf einigen Gebieten überflügeln, die gemeinhin mit höheren kognitiven Funktionen in Verbindung

gebracht werden. Großunternehmen wie Google und Facebook wenden die Methoden des maschinellen Lernens auf Sprach- und Gesichtserkennung an und erzielten damit besonders in den letzten Jahren beeindruckende Ergebnisse. Mühelos besiegen heute Maschinen menschliche Gegner im Schach, im Jeopardy oder im chinesischen Go, das als das komplexeste Brettspiel der Welt gilt.

Unser Ziel ist es, diese neuen Methoden der künstlichen Intelligenz auf die Analyse mikroskopischer Bilddaten zu übertragen und dabei Biologen oder Mediziner ohne informatisches Vorwissen die Analyse und Quantifizierung von Bilddaten zu erleichtern. Maschinelles Lernen erlaubt dem Nutzer auf viel direktere Weise als bisher Expertenwissen einzubringen. Wo mit klassischen Methoden eine Vielzahl oft komplexer und für Nicht-Informatiker teilweise schwer verständlicher Parameter vorgegeben werden mussten, erlaubt maschinelles Lernen ein interaktives Training. Dabei kann dem Computer beispielsweise mit wenigen Mausklicks auf die mikroskopischen Bilder der Unterschied zwischen Zelle und Blutgefäß oder zwischen gesundem und krankem Gewebe „beigebracht“ werden. Dieses Vorgehen vereinfacht den Transfer von biologischem und medizinischem

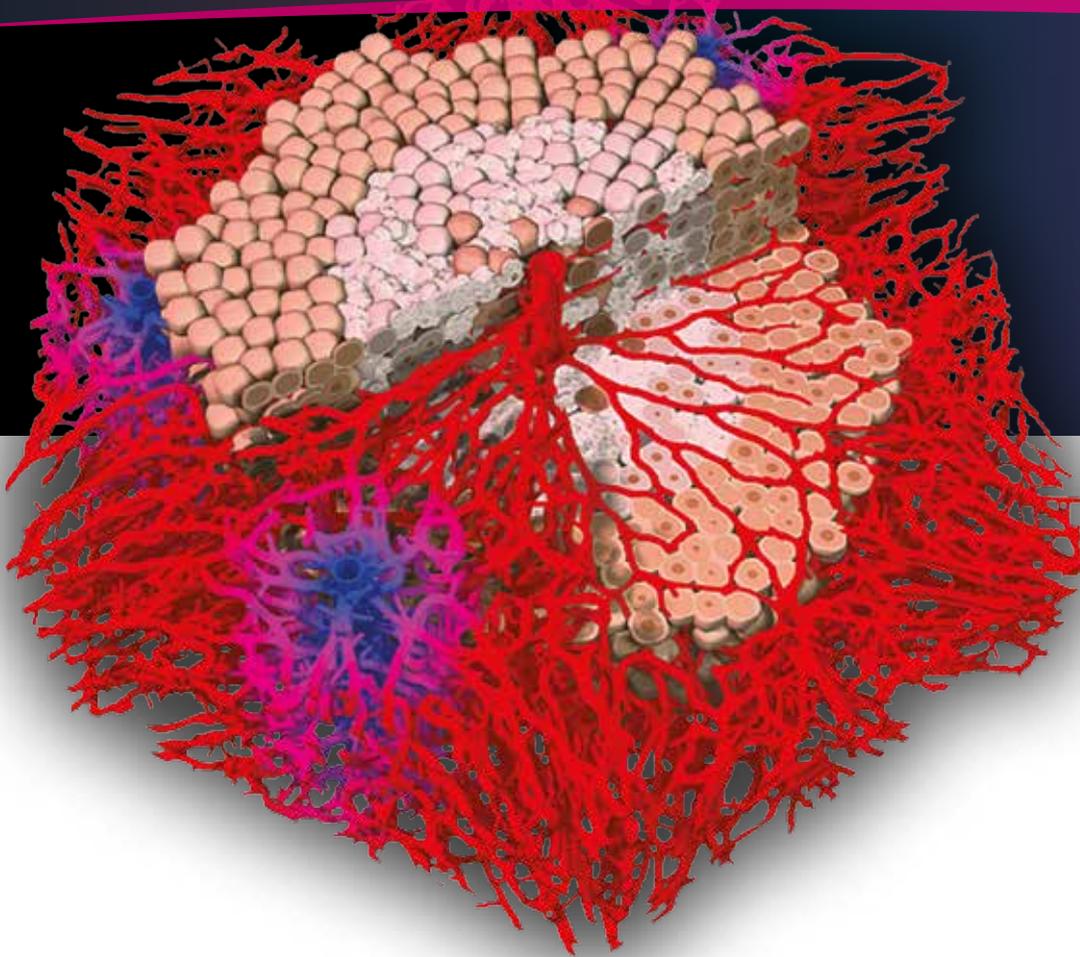


Abbildung 2: Visualisierung des dreidimensionalen systembiologischen Lebermodells nach einer Vergiftung durch CCl_4 . Vergiftete Zellen im Zentrum des Läppchens sind weiss eingefärbt, während nicht vergiftete Zellen in hellbraun dargestellt sind. Rot ist das Blutgefäßsystem mit in blauer Farbe markierten Portalvenen (Quelle: Stefan Höhme).

Expertenwissen in den Computer sehr. Um dieses Wissen und die daraus resultierenden neuen Analysemöglichkeiten einer breiten Öffentlichkeit zugänglich zu machen, entwickeln wir in enger Zusammenarbeit mit Dr. Drasdos Arbeitsgruppe die frei verfügbare Software TiQuant (Friebel *et al.*, 2015, www.hoehme.com/software).

Vom Bild zum Modell

Mit den aus der Analyse experimenteller Daten gewonnenen Informationen kann nun ein Multiskalenmodell des Gewebes erzeugt werden. Dafür wird oft eine Vielzahl von experimentell validierten Teilmodellen integriert. Gelungen ist diese Verknüpfung bereits für verschiedene Signaltransduktionsprozesse, die innerhalb einzelner Zellen ablaufen, oder für biophysikalische Interaktionen verschiedener Gewebekomponenten. Die integrierten, systembiologischen Modelle werden nun Schritt für Schritt durch weitere Experimente getestet, weiter verbessert und erweitert. Während dieser sogenannten Iteration ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit wieder von zentraler Bedeutung, denn oft kann Modellierung die informativsten Experimente und Untersuchungen vorschlagen, die dann in den Labors unserer Kooperationspartner durchgeführt werden (Drasdo *et al.*,

2014). Mit unseren Kollegen konnten wir im Rahmen des BMBF Forschungsverbundes „Virtuelle Leber“ beispielsweise zeigen, dass bestimmte Wachstumsfaktoren wie HGF eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle der Zellteilung während der Leberregeneration übernehmen könnten. Dabei konnte das systembiologische Gewebsmodell vorhersagen wie die Regeneration der Leber im Detail funktionieren könnte, also beispielsweise wo, wann und warum sich Leberzellen teilen und wohin sich diese Zellen während der Regeneration bewegen. Das Modell schließt dabei eine Reihe von biologisch im Prinzip möglichen Hypothesen aus und beschleunigt damit deutlich die experimentelle Suche nach den real wirksamen Prozessen. Oft sind Hypothesen über das Zusammenspiel verschiedener biologischer Komponenten in gesundem und krankem Gewebe außerordentlich vielschichtig, so dass sie nur mit Hilfe der entsprechenden Modellierung effektiv zu erfassen sind. Auf diese Weise kann der Computer helfen komplexe systembiologische Prozesse besser zu verstehen.

In einem letzten, aber sehr wichtigen Schritt sollen die entwickelten Gewebsmodelle nun der wissenschaftlichen Community verfügbar gemacht werden. Dafür entwickeln wir zusammen mit Dr. Drasdo die in Kürze frei verfügbare Modellierungssoftware TiSim. Für dreidimensionale Gewebsmodelle besteht allerdings noch ein zentrales und bisher ungelöstes Problem des Fachbe-



Abbildung 3: Die neue Emmy-Noether Gruppe in Leipzig (von links nach rechts): Stefan Höhme, Adrian Friebel, Tim Johann und Johannes Neitsch (PhD Co-Betreuung) (Quelle: Stefan Höhme).

reichs. Derzeit existiert nämlich keine Möglichkeit Gewebismodelle standardisiert zu charakterisieren, wie es im Fachbereich der Modellierung intrazellulärer Signaltransduktion mit dem seit vielen Jahren akzeptierten SBML-Format gelungen ist. Eine vergleichbare Entwicklung für die Gewebismodelle steht heute noch weitgehend am Anfang. Daher wurde im März 2016 in Leipzig auf einem internationalen und vom BMBF im Rahmen des VLN geförderten Workshop intensiv über Möglichkeiten und Wege diskutiert, um dieses Problem zu lösen. Wir sind zuversichtlich, dass hier in naher Zukunft wichtige Fortschritte erzielt werden können, beispielsweise durch eine Zusammenarbeit mit Prof. Peter Hunter in Auckland und Erweiterungen der Modellbeschreibungssprachen CellML und FieldML sowie durch eine Beteiligung an der Entwicklung des MultiCellDS Standards von Prof. Paul Macklin in Los Angeles, an dem ich als Mitglied des Review-Boardes mitwirke. Eine breit akzeptierte Modellbeschreibungssprache für Gewebismodelle dürfte deren Nutzbarkeit in Systembiologie und Systemmedizin nochmals deutlich erhöhen. Dies würde uns dem Ziel, Gewebismodelle direkt zum Wohle des Patienten einzusetzen, einen großen Schritt näher bringen.

Steckbrief Arbeitsgruppe:

Systembiologisch und interdisziplinär forschende Gruppe von Informatikern, Physikern und Mathematikern mit Fokus auf der Verarbeitung und Analyse mikroskopischer Bilder und darauf basierender dreidimensionaler Gewebismodellierung. Die von der DFG und dem BMBF geförderte Gruppe befindet sich noch im Aufbau. Offene Stellen sind unter www.hoehme.com/open-positions ausgeschrieben.

Referenzen:

- Hoehme, S., Brulport, M., Bauer, A., Bedawy, E., Schormann, W., Gebhardt, R., Zellmer, S., Schwarz, M., Bockamp, E., Timmel, T., G. Hengstler, J.G., and Drasdo, D. (2010). Prediction and validation of cell alignment along microvessels as order principle to restore tissue architecture in liver regeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 107(23), 10371-10376.
- Schliess, F., Hoehme, S., Henkel, S., Ghallab, A., Driesch, D., Böttger, J., Guthke, R., Pfaff, M., Hengstler, J. G., Gebhardt, R., Häussinger, D., Drasdo, D., and Zellmer, S. (2014). Integrated metabolic spatial-temporal model for the prediction of ammonia detoxification during liver damage and regeneration. *Hepatology* 03/2014; 60 (6), 2040-2051.
- Friebel, A., Neitsch, J., Johann, T., Hammad, S., Hengstler, J. G., Drasdo, D., and Hoehme, S. (2015). TiQuant: Software for tissue analysis, quantification and surface reconstruction. *Bioinformatics*, 31 (19), 3234-3236.
- Drasdo, D., Hoehme, S., and Hengstler, J. G. (2014). How predictive quantitative modeling of tissue organization can inform liver disease pathogenesis. *Journal of Hepatology*, 61 (4), 951-956.

Kontakt:

Dr. Stefan Höhme
Institute for Computer Science
University of Leipzig
hoehme@uni-leipzig.de

www.hoehme.com

computermodelle für eine individualisierte krebstherapie

Firmenporträt Alacris Theranostics GmbH

von Christoph Wierling und Bodo Lange

Die rasant wachsende Menge an Daten aus der Sequenzierung von Patienten- und Krebsgenomen stellt eine große Chance für ein verbessertes Verständnis der Krebsentwicklung und eine gezieltere Behandlung von Krebspatienten dar. Ansteigende Rechenleistungen und neue Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen von Krebs erlauben nun die Entwicklung und den Einsatz von mechanistischen Modellen, die Medikamentenwirkung und zelluläres Verhalten vorhersagen. In anderen Bereichen des Lebens werden solche Computermodelle (Auto-Crash-Test, Flugsimulator) schon seit einiger Zeit eingesetzt, um eine Vielzahl von Möglichkeiten zuerst im Computer zu testen und so mögliche Risiken zu minimieren.

Krebs – eine der häufigsten Todesursachen

Krebserkrankungen sind, trotz intensiver Anstrengungen im Forschungs- und Gesundheitsbereich, immer noch eine der häufigsten Todesursachen. Jährlich gibt es allein in Deutschland etwa 500.000 Neuerkrankungen und 224.000 krebssbedingte Sterbefälle (Destatis 2015, Statistisches Bundesamt). Krebserkrankungen sind komplex und die Ursachen vielfältig. Die Wirksamkeit therapeutischer Ansätze stößt deshalb oft an Grenzen. Neue Chancen ergeben sich aber durch die Möglichkeit, das Tumorgenom und

ALACRIS
Theranostics GmbH

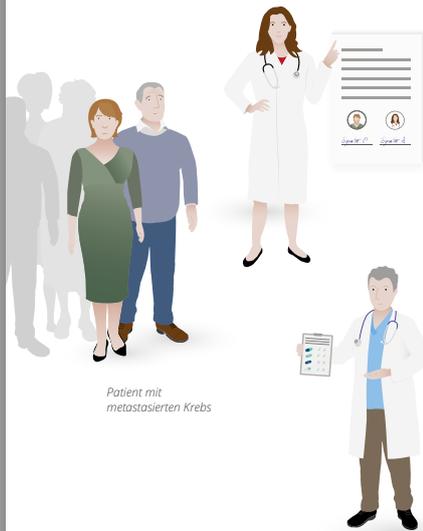
Moderne Sequenzierungsmethoden („Next Generation Sequencing“, NGS) ermöglichen eine schnelle und umfassende Identifizierung genetischer Veränderungen vom Krebsgewebe eines Patienten.



Quelle: Alacris Theranostics GmbH

01 Beratung

Arzt und Patient besprechen die Vorteile einer molekularen Tumoranalyse. Der Patient wird außerdem über Gendiagnostik aufgeklärt. Die Analyse wird vereinbart, Arzt und Patient unterzeichnen die entsprechenden Verträge.



06 Die personalisierte Behandlungsstrategie
Mit der molekularen Information, die der Arzt im abschließenden Bericht erhalten hat, kann er, zusammen mit bereits vorliegenden Patienteninformationen entscheiden, welches Medikament/welche Medikamente für den Patienten am besten geeignet sind.

02 Anlieferung der Proben

Der behandelnde Arzt schickt die Patientenproben (Blut und Tumor), notwendige Informationen aus der Patientenakte und die unterschriebenen Dokumente an Alacris.



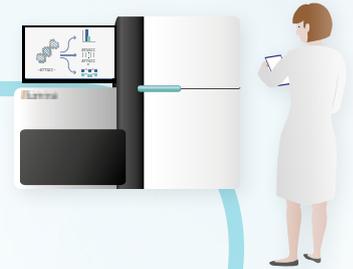
05 Abschließender Bericht

Der Arzt erhält von Alacris einen detaillierten Bericht über die molekularen Charakteristika des Tumors des Patienten. In diesem Bericht werden die besonderen Veränderungen identifiziert, die individuelle Behandlungsmöglichkeiten aufzeigen (sogenannte „actionable variants“).



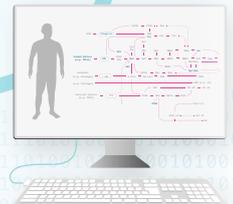
03 Sequenzierung der Proben

Die Patientenproben werden in unserem eigenen zertifizierten Sequenzier-Labor mit modernster und sicherster IT-Infrastruktur sequenziert, um so spezifische und individuelle molekulare Informationen über die Krankheit des Patienten zu gewinnen.



04 Integrierte genomische Analyse des Krebs

Wir gleichen die durch die Sequenzierung gewonnenen Daten mit dem verfügbaren molekularen und mechanistischen Wissen über Krebs ab.



Personalisierte Krebsbehandlung durch molekulare Tumorcharakterisierung und integrierte Analysemethoden (Quelle: Alacris Theranostics GmbH).

Transkriptom jetzt in großer molekularer Tiefe durch Hochdurchsatzmethoden wie der Next-Generation-Sequenzierung (NGS) zu charakterisieren, um die Entstehung von Krebs besser zu verstehen und neue gezielte therapeutische Ansätze zu finden. Alacris geht hier neue Wege. Wir haben neue mechanistische Computermodelle entwickelt und können damit die molekularen Prozesse beschreiben und besser verstehen, wie sie in der gesunden Zelle bzw. der Krebszelle ablaufen. Diese Modelle sollen zukünftig den Arzt bei der molekularen Charakterisierung des Tumors und der Wahl einer möglichst geeigneten medikamentösen Behandlung für den Krebspatienten unterstützen.

Ursachen der Krebsentstehung sind vielfältig

Douglas Hanahan und Richard A. Weinberg haben die wichtigsten Kennzeichen, die zur Krebsentwicklung führen, in den „Hallmarks of Cancer“ zusammengefasst. Dabei spielen eine ganze Reihe von externen Faktoren (Umwelteinflüsse, chemische und biologische Signale z.B. Wachstumshormone, Immunreaktionen etc.) aber auch intrinsische genetische und epigenetische Eigenschaften der Zellen eine entscheidende Rolle (Hanahan and Weinberg, 2000, 2011). Das Auftreten vieler dieser Charakteristika ist verknüpft mit Mutationen im Krebsgenom, die die Funktion oder Aktivität regulatorischer Proteine verändern. Dies betrifft z.B. Onkogene, die durch eine spezifische Mutation eine gestörte Funktion erlangen. So führt z.B. ein bestimmter Basenaustausch in der DNA des Onkogens BRAF zu einer Veränderung

der Aminosäuresequenz des entsprechenden Proteins, bei dem die Aminosäure Valin an der Stelle 600 durch Glutaminsäure ersetzt wird (Mutation V600E), wodurch es zu einer konstitutiven Aktivität dieses Proteins kommt. BRAF ist Teil der MAP-Kinase-Kaskade, eines mehrstufigen Signalwegs, der unter gesunden Bedingungen die zelluläre Antwort vielfältiger externer Wachstumsfaktoren vermittelt und damit die Zellteilungsrate beeinflusst. Eine konstitutive Aktivität dieses Signalwegs, verursacht durch das mutierte Protein BRAF-V600E, bewirkt die Unabhängigkeit von äußeren Wachstumssignalen und kann somit die Krebsentstehung fördern. Es liegt daher auf der Hand, dass ein detailliertes Verständnis der molekularen Veränderungen und regulatorischen Mechanismen, die zur Entstehung von Krebs führen, essentiell für die Entwicklung wirksamer therapeutischer Ansätze ist.

Next-Generation-Sequenzierung erlaubt detaillierte Analyse des Krebs-Genoms und Transkriptoms

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms Anfang dieses Jahrhunderts hat den Grundstein für ein besseres Verständnis der molekularen Ursachen der Krebsentstehung gelegt. Die Sequenzierung des ersten menschlichen Genoms wurde im Human-genomprojekt in einem Zeitraum von mehr als zehn Jahren durchgeführt, mit Kosten von etwa drei Milliarden Dollar. Heutige Sequenziermaschinen, die die Next-Generation-Technologie (NGS) nutzen, erlauben es momentan, bis zu 18 Genome parallel

zu sequenzieren, für Kosten von ungefähr 1.000 Dollar. NGS macht es damit heute möglich, das Genom und Expressionsmuster (Transkriptom) von Tumorproben sehr genau zu analysieren. Somit können individuelle Mutationen des Tumors identifiziert, Unterschiede im Expressionsmuster der Gene untersucht und die Heterogenität der Tumore bestimmt werden.

Alacris setzt deswegen routinemäßig zur molekularen Tumoranalyse eine Exomanalyse (hohe Abdeckung aller protein-kodierenden Bereiche) und eine Genomanalyse („Whole Genome Sequencing“, WGS mit geringer Abdeckung) von Tumorbiopsie und Blut (Keimbahninformation) sowie eine Transkriptomanalyse (RNASeq) der Tumorbiopsie ein. Damit können wichtige funktionelle Änderungen im Genom wie auch strukturelle Änderungen im Transkriptom (z.B. Fusionsgene, Genexpression) gut erkannt werden.

Zelluläre Prozesse lassen sich im Computer nachbauen

Computermodelle haben mittlerweile vielfältig Einzug in die Biologie gehalten und helfen beim Verständnis komplexer biologischer Netzwerke. So erlauben z. B. einfache Boolesche Modelle Simulationen von genregulatorischen Netzen oder Differentialgleichungen die quantitative Simulation zellulärer Reaktionssysteme. Mit derartigen Ansätzen lassen sich auch zelluläre Signalwege und regulatorische Prozesse beschreiben, wie den MAP-Kinase-Signalweg. Dies ermöglicht auch, gezielt die durch eine Mutation hervorgerufene Funktionsänderung eines Onkogens, z. B. die von BRAF-V600E, zu modellieren, aber auch zu simulieren, welches zielgerichtete Medikament am effektivsten in Gegenwart der Mutation wirkt (Wierling *et al.*, 2012).

ModCell – ein Computermodell zellulärer Prozesse

Das menschliche Genom umfasst mehr als 20.000 proteinkodierende Gene, von denen viele auch in unterschiedlicher Weise an den regulatorischen Prozessen der Zelle beteiligt sind. Sie sind damit Teil eines sehr großen Netzwerks, das insbesondere bei einer komplexen Krankheit wie Krebs auch in erheblichem Maße gestört ist. Um dieses komplexe Netzwerk besser zu verstehen, haben wir bei Alacris das Computermodell „ModCell“ entwickelt. ModCell ist aufgebaut aus insbesondere krebsassoziierten zellulären Signalwegen, die sich wie in einem Baukasten zu größeren komplexen Modellen zusammensetzen lassen. Neben den Signalwegen erstellen wir auch Module, die die funktionalen Änderungen spezifischer Mutationen beschreiben, und integrieren die molekularen Bindungspartner zielgerichteter Medikamente. Für ModCell haben wir auch eine Software entwickelt, die die modulare Erstellung der Modelle unterstützt und große Simulationsstudien

automatisiert. Derzeit umfasst ModCell 47 Signalwege und etwa 780 Gene und davon abgeleitete Proteine, Proteinkomplexe und Proteinmodifikationen wie Phosphorylierungen.

ModCell im Einsatz – Simulation der Krebszelle und der Medikamentenwirkungen

Jeder Patient reagiert anders auf Medikamente und jeder Tumor ist unterschiedlich. Selbst wenn Tumoren mit demselben Gewebsursprung aufgrund von pathologischen Kriterien mit der gleichen Entwicklungsstufe klassifiziert werden, haben sie auf molekularer Ebene oft unterschiedliche Eigenschaften. Deswegen ist jeder Tumor individuell und benötigt eine individuelle Therapie. Mit Hilfe des Computermodells ModCell versuchen wir bei Alacris, durch Simulationsexperimente diejenigen Medikamente zu identifizieren, die für den einzelnen Patienten besonders geeignet wären. Dafür wird das ModCell-Modell auf Basis der jeweiligen Daten aus der NGS Analyse des Patienten und seines Tumors individualisiert. Mit diesem virtuellen Patientenmodell sucht die Software aufgrund von molekularbiologischen Zusammenhängen nach passenden Medikamenten, um damit den Behandlungserfolg zu erhöhen (Wierling *et al.*, 2015).

Ein wichtiges Anwendungsfeld von ModCell sind virtuelle klinische Studien („virtual clinical trials“). Damit können z. B. therapeutische Wirkungen von Medikamenten für Krebsarten getestet werden, für die sie nicht zugelassen sind. Dafür wird das Modell auf Basis von Proben unterschiedlicher Krebsarten, zu denen molekulare Daten aus der NGS-Analyse bekannt sind, individualisiert und per Simulation getestet, welche Krebsart eine deutliche Reduktion in der Zellteilungsrate bei Medikamentengabe zeigen könnte.

In anderen Bereichen des täglichen Lebens (Auto Crash-Test, Flugsimulation) werden schon seit längerem Computermodelle eingesetzt, um tausende von Möglichkeiten zuerst im Computer auszutesten und mögliche Risiken zu reduzieren. Auch ModCell soll helfen, die Ursachen der Krebsentstehung erst im Computer besser zu verstehen und dann geeignete Behandlungsansätze zu identifizieren, Ziele für neue Medikamente zu finden oder den möglichen Nutzen zugelassener Medikamente für andere (Krebs-)erkrankungen auszuloten. Ein entscheidender Vorteil von ModCell ist, dass noch in der Entwicklung befindliche Medikamente zuerst an virtuellen Patientenkohorten getestet werden können, bevor sie dann in gezielte echte klinische Versuche gehen. Dies kann für Pharmaunternehmen in der Medikamentenentwicklung zu entscheidenden Vorteilen bei der Einsparung von Kosten und Zeit führen.



Entwicklung mathematischer Modelle von zellulären Signalwegen am Computer (Quelle: Alacris Theranostics GmbH).

Steckbrief Alacris Theranostics GmbH:

Alacris Theranostics mit Sitz in Berlin existiert seit 2011 und ist eine Ausgründung des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik aus der Abteilung von Prof. Lehrach. Wir beschäftigen uns mit der Entwicklung von mathematischen Modellen und Software für die personalisierte Medizin sowie der Analyse von Tumoren mit Hilfe von NGS. Mit derzeit 20 Mitarbeitern bieten wir die gesamte Analyse von der Probenaufbereitung und Sequenzierung des Genoms und Transkriptoms, der bioinformatischen Analyse und Identifizierung von Mutationen und therapeutisch relevanten Genvarianten bis hin zur Simulation des Tumors und der möglichen Effekte zielgerichteter Medikamente. Die ModCell-Software wird im Rahmen nationaler und internationaler Forschungsprojekte weiterentwickelt und validiert. Insbesondere auf der klinischen Seite wird ModCell im Rahmen des vom Bundesforschungsministerium geförderten Projekts Treat20+ in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern des MPI für molekulare Genetik, dem Dahlem Zentrum für Genomforschung und Ärzten des Comprehensive Cancer Centers der Charité und anderen Kliniken weiterentwickelt.

Referenzen:

Fischer *et al.* (2015). Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nature Genetics* 47, 1020–1029.

Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70.

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

Wierling, C., Kühn, A., Hache, H., Daskalaki, A., Maschke-Dutz, E., Peycheva, S., *et al.* (2012). Prediction in the face of uncertainty: a Monte Carlo-based approach for systems biology of cancer treatment. *Mutat Res.* 746(2), 163-70.

Wierling, C., Kessler, T., Ogilvie, L. A., Lange, B. M. H., Yaspo, M.-L., and Lehrach, H. (2015). Network and systems biology: essential steps in virtualising drug discovery and development. *Drug Discov. Today Technol.* 15, 33-40.

Kontakt:



Dr. Christoph Wierling

Leiter der Bioinformatik und Modellierung
Alacris Theranostics GmbH
Berlin
c.wierling@alacris.de



PD Dr. Bodo Lange

Geschäftsführer
Alacris Theranostics GmbH
Berlin
b.lange@alacris.de

www.alacris.de

„mit system den krebs im kopf austricksen“

e:Med Juniorverbundleiterin Christiane Opitz im Porträt

von Kristin Hüttmann

Christiane Opitz liebt ungewöhnliche Herangehensweisen – so ist die Juniorgruppenleiterin am DKFZ und im Juniorverbund „Gliopath“ der Strategie bösartiger Tumore auf der Spur.

Angefangen hat alles unter einer Decke. Auf dem Rücksitz im Auto ihrer Eltern liegt eine gerade mal sieben Jahre alte Christiane Opitz und muss warten. Sie kann nichts sehen und darf sich nicht bewegen. Das Auto steht auf dem Gelände einer kalifornischen Firma, die der deutsche Pharmakonzern Bayer in den 70er Jahren gekauft hat. Dort arbeiten ihr Vater und ihre Mutter – beides Biologen. „Meine Eltern mussten am Wochenende oft noch Zellen füttern, da haben wir dann eben einen Familienausflug daraus gemacht“, erzählt Opitz. Aber auf dem Gelände waren keine Kinder erlaubt. Der Pförtner durfte sie nicht sehen, daher die Decke. „Es war wohl dieses Geheimnisvolle, was in mir die Begeisterung für die Forschung geweckt hat.“

Wirklich realisiert habe sie das damals noch nicht, sagt die heute 37-Jährige. „Bis ich 16 war, wollte ich eigentlich Bäuerin werden.“ Ihre Biografie erzählt etwas anderes. Mit acht Jahren stellt sie ihr

erstes Experiment auf einer Postersession ihrer amerikanischen Grundschule vor. Sie demonstriert mit einer in Gips gehüllten Erbse die Sprengkraft von Hülsenfrüchten. Wieder in Deutschland entdeckt sie mit 17 Jahren, warum das Wasser an den Blättern der Kapuzinerkresse abperlt. Für die Entdeckung des Kapuzinerkresseeffekts wird sie Dritte beim Bundeswettbewerb „Jugend forscht“.

Und auch ein Blick auf den weiteren Lebensweg von Christiane Opitz sieht nach einer strammen wissenschaftlichen Vorbildkarriere aus: Spitzenabitur, Medizinstudium, nebenher noch ein Masterstudium in molekularer Zellbiologie, Auslandsaufenthalte in Schweden, der Schweiz und den USA. Dann Promotion, Veröffentlichungen in renommierten Fachmagazinen, zahlreiche Preise und heute hat sie die Leitung einer Nachwuchsforschungsgruppe inne und koordiniert zwei Forschungsverbünde. Alles zielstrebig, beeindruckend und vielleicht ein bisschen faltenlos. Doch wer mit Christiane Opitz spricht, muss diesen glatten Eindruck korrigieren. Da spricht eine Frau, die zwar genau weiß, was sie will. Aber eben gerade weil sie hinterfragt und zweifelt und sich stets den Blick unter der Decke hervor bewahrt hat, arbeitet sie so erfolgreich und ist dahingekommen, wo sie heute steht.

Abbildung 1: Dr. Christiane Opitz kontrolliert Metaboliten an der HPLC



Quelle: Silke Argo/e:Med

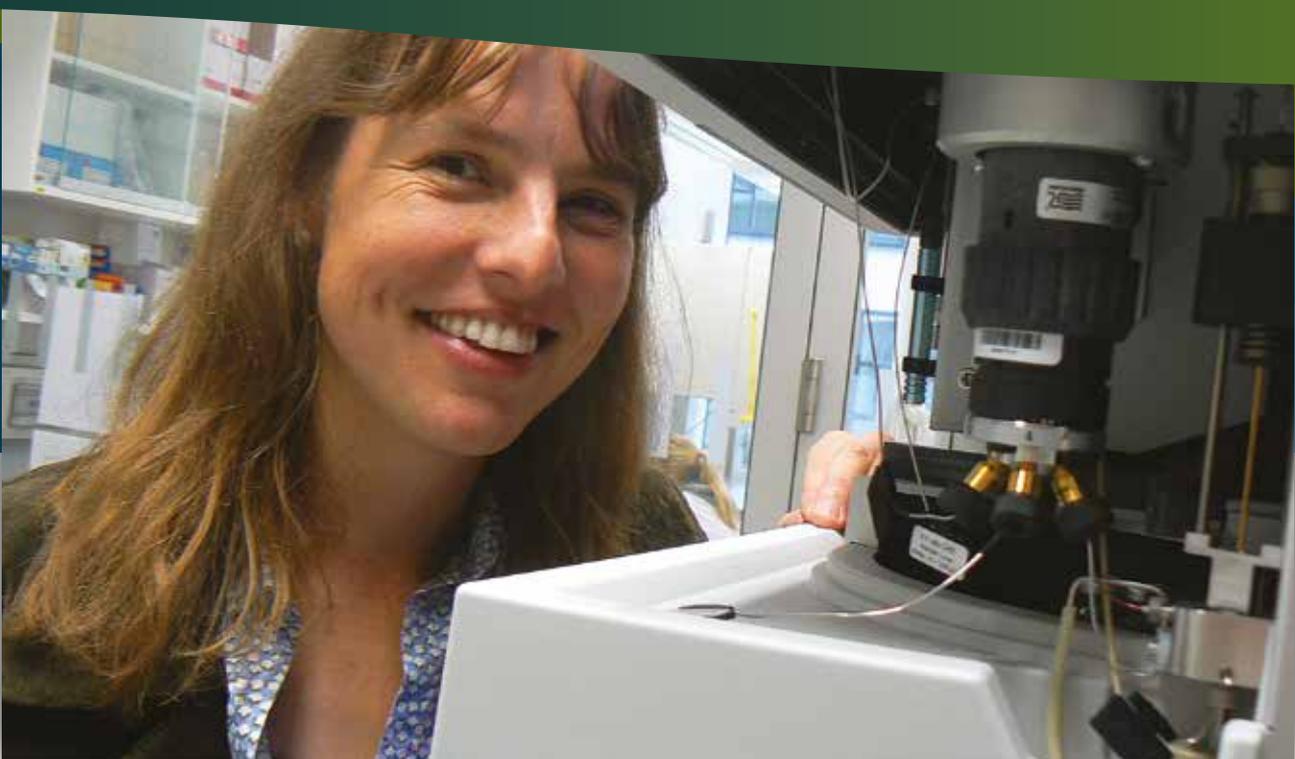


Abbildung 2: Dr. Christiane Opitz bei der Analyse von Stoffwechselprodukten durch HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, engl. high performance liquid chromatography) in ihrem Labor am DKFZ Heidelberg (Quelle: Silke Argo/e:Med).

Vernetztes Forschen im Juniorverbund GlioPATH

Christiane Opitz hat sich kein einfaches Fachgebiet ausgesucht: Die Krebsforschung, Schwerpunkt: Hirntumore. Sie arbeitet am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, das nicht nur das Flaggschiff der deutschen Krebsforschung ist, sondern auch weltweit als eines der führenden Zentren auf diesem Gebiet gilt. Dort leitet sie die Juniorgruppe „Brain Cancer Metabolism“, parallel arbeitet sie als Assistenzärztin an der Uniklinik Heidelberg, wo sie ihren Facharzt in Neurologie macht.

Seit Februar 2015 leitet sie außerdem „Gliopath – Vergleich der Stoffwechsel- und Signalwege in IDH mutierten und Wildtyp Gliomen“, einen Juniorverbund aus dem Forschungskonzept e:Med des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Mit der Förderung von insgesamt neun Juniorverbänden sollen in diesem systemmedizinischen Netzwerk junge Wissenschaftler verschiedener Fachdisziplinen die Möglichkeit bekommen, hochinnovative Forschungsvorhaben in einem interdisziplinären Team umzusetzen. Dadurch soll es für die jungen Forscher leichter werden, sich über die Grenzen ihrer Fachdisziplinen hinweg zu vernetzen, wissenschaftliche Expertisen aufzubauen und sich in der systemorientierten medizinischen Forschung zu etablieren.

Für „Gliopath“ haben sich unter der Leitung von Christiane Opitz vier junge Arbeitsgruppen aus Heidelberg, Oldenburg, Jena und Leipzig zusammengetan, um die Verbindung zwischen dem Stoffwechsel und bestimmten Signalwegen in Hirntumoren genauer zu verstehen. Zu den tödlichsten Hirntumoren gehören

die Glioblastome, die mit ungeheurer Geschwindigkeit wachsen. Betroffene überleben durchschnittlich nur etwas länger als ein Jahr. Bisherige Behandlungen aus Operation, Chemotherapie und Bestrahlung können die Tumorzellen meist nicht komplett entfernen und innerhalb weniger Monate kommt es oft zu einem Wiederauftreten der Erkrankung. Dringend werden neue Behandlungsformen benötigt.

Der Juniorverbund aus Medizinern, Biologen, Chemikern und Bioinformatikern untersucht in „Gliopath“ die Stoffwechsel- und Signalnetzwerke des Tumors, um deren Einfluss auf die Erkrankung und die Therapie aufzuklären. Denn wie gesunde Körperzellen benötigen Krebszellen Sauerstoff und Nährstoffe, um zu wachsen. Daher regen Tumorzellen entweder die Bildung neuer Blutgefäße an oder sorgen dafür, dass vorhandene Blutgefäße wachsen. Diese Gefäßneubildung funktioniert über Botenstoffe, Bindungsstellen und Signalwege. Bisherige Therapien greifen häufig in einen Signalweg des Tumors ein. Das Problem: „Ist ein Signalweg durch Medikamente blockiert, nutzt der Tumor einfach einen anderen und wächst weiter“, sagt Opitz. Daher schaut das „Gliopath“-Team vor allem auf die Wechselbeziehungen der Signalwege mit dem Stoffwechsel. Ein Feld, das bisher eher vernachlässigt wurde und von dem sich die Forscherin viel verspricht. „Wir hoffen, dass wenn wir den Stoffwechsel des Tumors als Angriffspunkt für eine Therapie nehmen, der Tumor der Behandlung nicht so leicht ausweichen kann.“ Und sich so

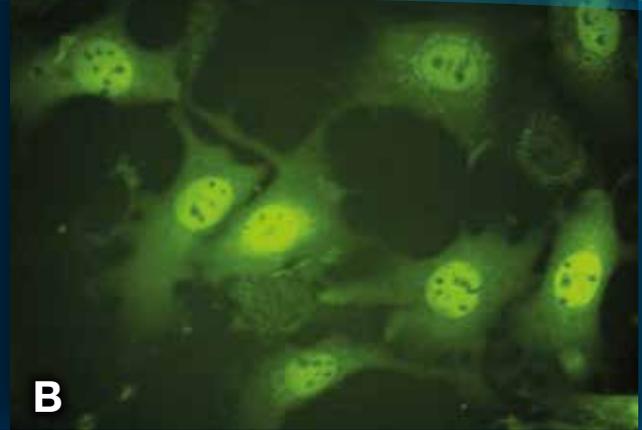
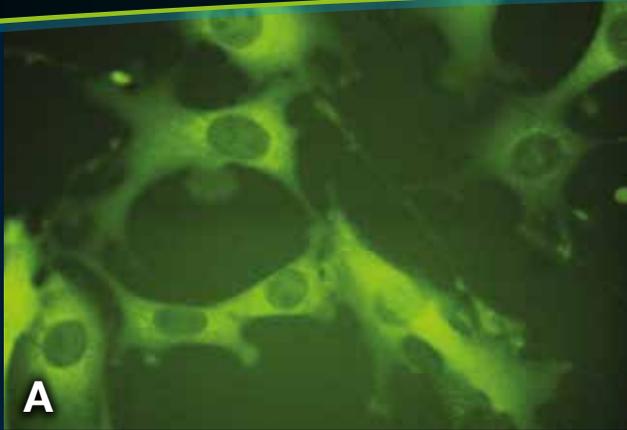


Abbildung 3: **A:** In unstimulierten Zellen befindet sich der Dioxinrezeptor (auch Aryl-hydrocarbon Rezeptor genannt) im Zytoplasma. **B:** Nach Stimulation mit bestimmten Tryptophanmetaboliten transloziert der Dioxinrezeptor in den Zellkern und reguliert dort die Genexpression. Die Fotos sind aus Filmen lebender Zellen (live cell imaging) entnommen (Quelle: Saskia Trump, UFZ, GlioPATH).

die Überlebenszeit der Patienten verlängern lässt. Außerdem sind die Forscher auf der Suche nach Markern, um besser vorhersagen zu können, welche Behandlungsart für den jeweiligen Tumor die beste ist.

Neuen Therapieansätzen auf der Spur

Ein besonderes Augenmerk der Gruppe liegt dabei auf dem Stoffwechsel des Tryptophans. Mit dieser Aminosäure beschäftigt sich Opitz schon lange, auch ihre DKFZ-Juniorgruppe arbeitet daran. So erforschte Opitz im Jahr 2006 den Tryptophanstoffwechsel in menschlichen mesenchymalen Stammzellen, Vorläuferzellen des Bindegewebes. Da aber Kollegen im selben Labor mit Gliomzellen forschten, hatte sie die Idee, sich auch bei diesen Zellen den Stoffwechsel näher anzuschauen. Ein lohnender Seitenblick, wie sich herausstellte: 2011 veröffentlichte Opitz ihre Ergebnisse im renommierten Fachmagazin „Nature“. Sie konnte zeigen, dass es auch in Gliomen Veränderungen des Tryptophanstoffwechsels gibt. Und dass beim Abbau des Tryptophans in Tumorzellen das Molekül Kynurenin entsteht, das nicht nur eine Hemmung des Immunsystems verursacht, sondern die Tumorzellen auch aktiver macht, so dass sie stärker in gesundes Gehirngewebe einwandern. In Kooperation mit dem britischen Biotech-Unternehmen Proteome Sciences entwickelte Opitz eine Methode, mit der Tryptophan und seine Abbauprodukte in bis zu zehn Proben gleichzeitig gemessen werden können. So konnten sie die Genauigkeit der Messung erhöhen.

Auch wenn als Ziel des Projekts weitere mögliche Therapieansätze gegen Glioblastome anvisiert sind, die irgendwann in klinischen Studien erprobt werden könnten, bremst Opitz allzu optimistische Erwartungen. „Bisherige Therapien können den Tumor nicht heilen, sondern nur sein Wachstum verzögern“, sagt sie. „Es gibt wenig, was frustrierender ist, als Hirntumorpatienten zu behandeln.“ Umso wichtiger sei auch die grundlagenorientierte Forschung. „Damit man überhaupt etwas hat, auf

dessen Grundlage man Wirkstoffe für die Anwendung an Patienten entwickeln kann.“

Um die Forschung zu den Glioblastomen grundlegend voranzutreiben sei die interdisziplinäre Zusammenarbeit von „GliPATH“ hervorragend geeignet. Über drei Jahre fördert das BMBF den Juniorverbund mit etwa 1 Mio. €. „Ich würde mir sehr wünschen, dass es danach noch weitergeht und es vielleicht eine Anschlussförderung gibt“, sagt die Medizinerin. Denn die drei Jahre Förderung seien ja leider keine Netto-Forschungszeit. „Obwohl wir im Verbund alle aus ähnlichen Fachbereichen kommen, braucht es trotzdem eine gewisse Zeit, bis wir unsere Abläufe abgestimmt und Arbeitsstrukturen aufgebaut haben“, sagt sie. Ein weiteres Problem: „Als junger Forscher verbringt man viel Zeit damit, Anträge zu schreiben, und kann sich nicht nur primär der Forschungsfrage widmen.“ Aber Opitz weiß zum Glück genau, wo sie ihre Energie für bürokratische Abläufe sinnvoll einsetzen muss – und wo nicht. Zum Beispiel in ihrem Büro. Die Wände sind kahl, kein Bild hängt daran. „Ich müsste einen Antrag stellen, dann kommt jemand und hängt die Bilder auf.“ Daher hat sie die Bilder einfach hingestellt – auf den Schrank, auf die Kommode und auf die Fensterbank. In der Ecke steht eine leere Colaflasche, auf dem Tisch liegt ihr Rucksack, eilig abgelegt.

Drei Jobs, Familie und ein Stall voll Tiere

Mit diesem frischen Pragmatismus und ihrem strahlenden Lächeln flitzt sie durch ihr Leben und pariert damit auch etwaige Tiefschläge und Widerstände. Gerade heute Nacht ist ein Paper abgelehnt worden, darüber kann sie schon wieder grinsen. „Wenn ich damit nicht umgehen könnte, wäre ich nicht Forscherin geworden.“ Dann reicht sie es eben beim nächsten Journal ein.

Die hohe Frustrationstoleranz hilft ihr auch bei der Arbeit mit den Hirntumorpatienten in der neurologischen Ambulanz der



Abbildung 4: Die Partner des Juniorverbundes GlioPATH

von links: Mirja Tamara Prentzell, Patricia Razquin Navas, Dr. Saskia Trump, Dr. Ines Heiland, Dr. Kathrin Thedieck, Dr. Christiane Opitz, Dr. Sascha Schäuble, Stefanie Loth (Quelle: Sascha Schäuble, Jena, GlioPATH).

Uniklinik. „Ich sehe meine Hauptaufgabe darin, die Patienten zu begleiten, und mit ihnen zu sprechen“, sagt sie. „Weil ich weiß, dass unsere therapeutischen Möglichkeiten alle sehr begrenzt sind. Das sind schwierige Gespräche, daher bin ich auch froh über den Wechsel zwischen Forschung und Klinik.“

DKFZ, e:Med, Uniklinik – genau genommen sind es drei Jobs, die die 37-Jährige meistert. Und zwei Kinder und einen Mann hat sie auch noch, außerdem etliche Haustiere. Andere Familien haben Hunde und Katzen, vielleicht einen Hamster. Bei Familie Opitz zu Hause wohnen Wasserschnecken, Babymolche, ein Axolotl, Fische und ein paar Kaninchen.

Wie in ihrer eigenen Kindheit gehören auch beim Abendbrot der Familie Opitz fundamentale Wissens-Fragen zum Tischgespräch. „Kürzlich hat meine Tochter gefragt, wie und woraus Hirntumore überhaupt entstehen“, erzählt sie. „Das würde ich natürlich auch gern beantworten können.“ Man glaubt Opitz sofort, dass

sie nicht ruhen wird, dieser Frage auf den Grund zu gehen und dabei nicht immer den vorgezeichneten Wegen der Forschungsanträge folgt. „Die Kunst in der Forschung ist es, ein Gefühl dafür zu bekommen, welchen unerwarteten Ergebnissen man weiter nachgeht und welchen nicht.“

Kontakt:



Dr. Christiane Opitz

Leiterin der Arbeitsgruppe

„Hirntumor-Metabolismus“

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Heidelberg

c.opitz@dkfz.de

Weitere Informationen:

www.sys-med.de/de/nachwuchsforschung/juniorverbunde/gliopath

Quelle: Silke Argo/e:Med

Steckbrief Forschungsprojekt GlioPATH

Der e:Med Juniorverbund „Gliopath – Vergleich der Stoffwechsel- und Signalwege in IDH mutierten und Wildtyp Gliomen“ untersucht die Schnittstellen und Wechselwirkungen zwischen Stoffwechsel- und Signalwegen in Hirntumoren. In dem Projekt werden Modelle entwickelt (Dr. Sascha Schäuble, Friedrich Schiller Universität Jena), um den Tryptophan- und NAD-Stoffwechsel (Dr. Christiane Opitz und die internationale Partnerin von Gliopath Prof. Dr. Ines Heiland, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norwegen) mit dem mTOR-Netzwerk (Prof. Dr. Kathrin Thedieck, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg) und dem Dioxinrezeptorsignalweg (Dr. Saskia Trump, Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ, Leipzig) zu verbinden.

durch simulation zur optimierten therapie

e:Med-Demonstrator-Projekt *HaematoOPT* erarbeitet Strategien für modellbasierte Optimierung hämatologischer Therapien

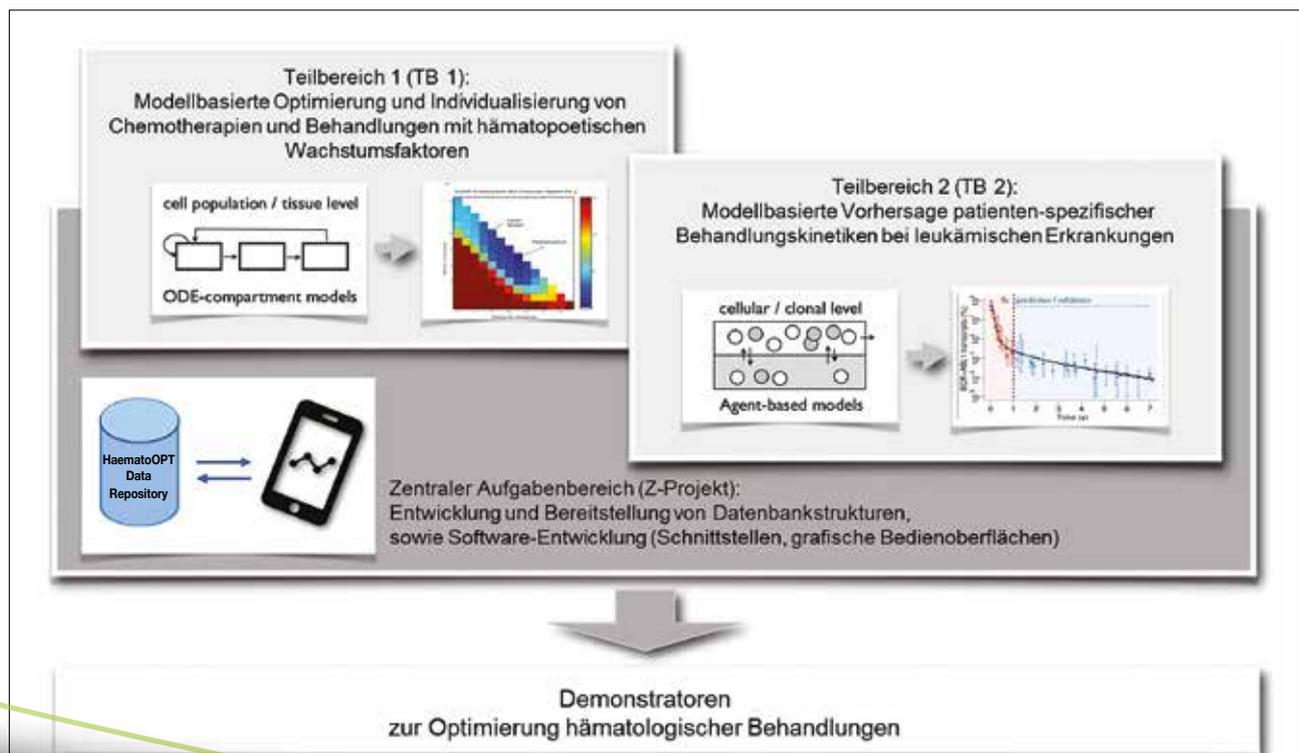
von Ingmar Glauche, Markus Scholz, Markus Löffler und Ingo Röder

Die systematische Analyse von Patientendaten und daraus abgeleitete Vorhersagen individuell angepasster Therapien sind eines der zentralen Versprechen der *Systemmedizin*. Gerade die zunehmende Verfügbarkeit von „omics“-Daten erfordert derartige Ansätze. *Systemmedizin* geht allerdings über die bioinformatische Beschreibung hochdimensionaler Daten hinaus. Insbesondere das Verständnis funktioneller Zusammenhänge, z. B. der Gewebsorganisation, stellt eine wichtige Grundlage dar, um Krankheitsentstehung und Therapie auf der Systemebene zu beschreiben. Das HaematoOPT-Konsortium hat es sich zur Aufgabe gemacht,

anhand prädiktiver, mathematischer Modelle in der Hämatologie zu demonstrieren, wie derartige systemmedizinische Ansätze im klinischen Umfeld praktisch genutzt werden können.

Die Anwendung mathematischer Modelle im Bereich der Hämatologie hat eine lange Tradition, speziell in den Bereichen Studienplanung, Datenanalyse und statistische Modellierung. Parallel dazu gab und gibt es immer wieder verschiedene mathematische Modellierungsansätze zur Beschreibung dynamischer Phänomene in der Hämatologie. Hervorzuheben sind beispielsweise die bereits als „klassisch“ zu bezeichnenden Arbeiten von Michael Mackey (Mackey *et al.*, 1978) oder von Markus Löffler

Abbildung 1: Übersicht über die Struktur des HaematoOPT-Konsortiums



Quelle: IMB, TU Dresden

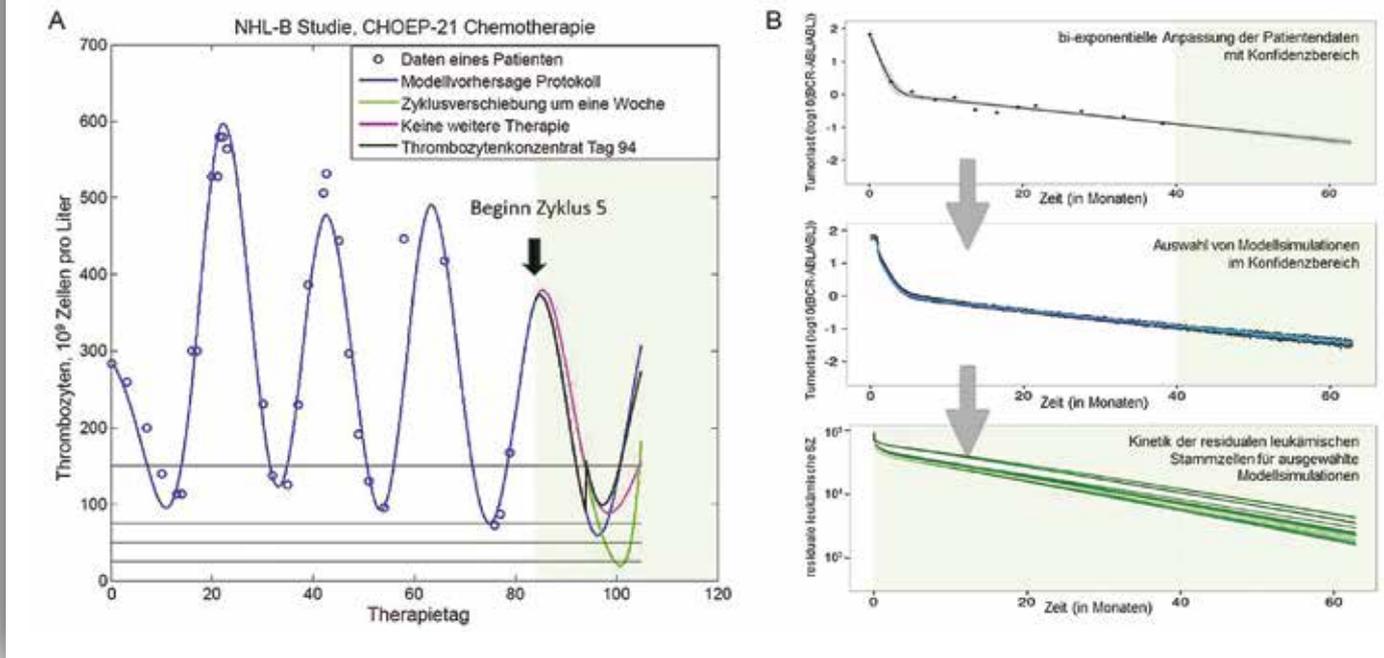


Abbildung 2: Individuelle Vorhersagen zur Thrombopenie unter Chemotherapie

A: Ausgehend von einem biomathematischen Modell der Thrombopoese können Vorhersagen zum weiteren Therapieverlauf einzelner Patienten getroffen werden. Dies ist für einen mit CHOEP-21-Chemotherapie behandelten Patienten dargestellt (blau). Ausgehend von den Beobachtungen der ersten vier Zyklen der Chemotherapie werden Modellvorhersagen für den fünften Zyklus präsentiert (grüner Bereich). Zudem werden die Vorhersagen für die Therapievarianten „keine weitere Chemotherapie“ (magenta), „Verzögerung der Therapie um eine Woche“ (grün) und „Gabe eines Thrombozytenkonzentrats“ (schwarz) dargestellt. Die schwarzen Linien entsprechen den Thrombopeniegraden.

B: Für Vorhersagen zur Remissionskinetik der CML unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wird der individuelle Verlauf eines Patienten mithilfe eines bi-exponentiellen Modells parametrisiert und eine Schätzung der Datenvariabilität durchgeführt (grauer Konfidenzbereich). Aufbauend darauf werden aus einem Pool von verfügbaren Simulationsverläufen diejenigen Parametersätze ausgewählt, die eine Remissionskinetik im Bereich der individuellen Konfidenzschätzung vorhersagen (blaue Verläufe, Vorhersagen im grün unterlegten Bereich). Mittels der ausgewählten Simulationen können zusätzlich Vorhersagen zum Verlauf der residualen Resterkrankung getroffen werden (grüne Verläufe).

(Quelle: IMB, TU Dresden)

(Loeffler *et al.*, 1980) zur Modellierung dynamischer Prozesse der Blutbildung im gesunden sowie im erkrankten Organismus. Diese und andere Arbeiten haben bereits in den siebziger und achtziger Jahren, also zu einem Zeitpunkt, zu dem noch nicht an „Next Generation Sequencing“ und „Big Data“ zu denken war, zu einem konzeptuellen Verständnis grundlegender Prozesse der Hämatopoese beigetragen. Trotz dieser modellbasierten, grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnisse blieben die Erfolge beim Einsatz mathematischer Modelle zur Therapieoptimierung mit einer unmittelbaren klinischen Anbindung und Umsetzung (wie beispielsweise der modellbasierten Vorhersage zur Verbesserung des Therapieerfolges beim Hodgkin-Lymphom, Diehl *et al.*, 2003) bisher eher die Ausnahme.

Praktisch nützlich: Mathematische Modelle in der Klinik

Zentrales Ziel des interdisziplinären Konsortialprojektes HaematoOPT („Modellbasierte Optimierung und Individualisierung von Behandlungsstrategien in der Hämatologie“, Abbildung 1) ist der Nachweis der praktischen Anwendbarkeit mathematischer Modelle zur Beschreibung normaler und leukämischer Blutbildung im Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse. Das Projekt basiert maßgeblich auf Modellen, die innerhalb der letzten Jahre in den

beteiligten Arbeitsgruppen entwickelt wurden. Hierbei handelt es sich um mathematische Modelle der drei Hauptentwicklungslinien blutbildender, also hämatopoetischer Zellen (d. h. der Erythropoese, Granulopoese und Thrombopoese) und deren Regulation durch Wachstumsfaktoren sowie um Modelle zur Beschreibung hämatopoetischer Stammzellen. Diese Modelle, die in enger Kooperation zwischen Grundlagenforschern und klinischen Studiengruppen in den letzten zehn Jahren entwickelt und konsolidiert wurden, sind nunmehr auf einem Entwicklungsstand, der es realistisch erscheinen lässt, sie auch im Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse praktisch einzusetzen. Dazu werden bestehende Modelle erweitert, so dass eine explizite Beschreibung der Patienten- und Therapieheterogenität möglich ist, um kritische individuelle Therapieverläufe erkennen, individualisierte Therapiekonzepte entwickeln und Risiken adaptierter Therapien abschätzen zu können.

Das HaematoOPT-Konsortium vereint Mathematiker und Bioinformatiker mit klinisch arbeitenden Hämatologen sowie Biologen mit dem Ziel, die Einsatzfähigkeit und den Nutzen mathematischer und informatischer Werkzeuge (d. h. Algorithmen, Modelle, Software) im Kontext der Therapieoptimierungen



Abbildung 3: Teilnehmer des HaematoOPT-Konsortialmeetings im August 2016 in Leipzig (Quelle: D. Ludwig).

anhand sogenannter Demonstratoren (d. h. ausgearbeiteter und praktisch implementierter Anwendungsbeispiele von Modellen mit direktem Krankheits- und Therapiebezug) aufzuzeigen. Speziell konzentriert sich das Konsortium hierbei auf Demonstratoren im Bereich der Optimierung von Medikationen bei gestörter Hämatopoese und der individuellen Anpassung von Chemotherapien (Themenbereich 1) bzw. der Applikation von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) bei der Behandlung leukämischer Erkrankungen (Themenbereich 2).

Die Medikation bei gestörter Blutbildung optimieren

Chemotherapien und Behandlungen mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren mittels mathematischer Modelle zu optimieren und individuell auf Patienten zuzuschneiden, steht im Mittelpunkt von Themenbereich 1. Der Ansatz basiert auf einer Reihe von Modellarbeiten zur Untersuchung der Störung von Erythropoese, Granulopoese und Thrombopoese unter zytotoxischen Chemotherapien (Schirm *et al.*, 2014; Scholz *et al.*, 2010). Obwohl hämatopoetische Wachstumsfaktoren derzeit routinemäßig in der klinischen Praxis zur Abschwächung zytotoxischer Nebeneffekte von Chemotherapeutika eingesetzt werden, gibt es wenig Bestrebungen, die Optimierung dieser Kombinationstherapien in Bezug auf Zeitpunkt und Dosis der Gabe systematisch zu untersuchen. Individuell adaptierte Therapieschemata stehen derzeit noch am Anfang ihrer Entwicklung, so dass momentan Behandlungsszenarien mit festen Zeitabläufen die Regel sind, die zudem für alle Patienten gleich sind. Solche Schemata sind allerdings nicht geeignet, individuelle Risikofaktoren beziehungsweise patientenspezifisches Behandlungsansprechen ausreichend zu berücksichtigen.

Ziel unserer Forschung ist es, durch den Einsatz der genannten Modelle risikoadaptierte Chemotherapien bzw. Wachstumsfaktorgaben zu entwickeln, die die chemotherapieinduzierte Verringerung von Blutzellen (hier Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien) bei möglichst gleicher Wirksamkeit bezüglich der primären Endpunkte minimieren. In analoger Weise werden

kombinierte EPO- und Eisentherapien der Anämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) untersucht. Abbildung 2A stellt beispielhaft entsprechende individuelle Therapievorhersagen hinsichtlich der Thrombopenie im Zeitverlauf einer Chemotherapie dar. Bei gegebenen Anfangsbeobachtungen ist es mithilfe des entwickelten Modells der Thrombopoese möglich, das weitere Therapieverhalten eines Patienten vorherzusagen und auch Aussagen zur Wirkung von adaptiven Maßnahmen wie zum Beispiel einer Verzögerung der weiteren Therapie oder der Gabe von Thrombozytenkonzentraten zu treffen. Für den klinischen Anwender ist es somit möglich, verschiedene Varianten *in silico* zu testen und die für den Patienten erfolgsversprechendste Option auszuwählen. Die Modellvorhersagen werden aktuell hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit validiert. In Zusammenarbeit mit klinischen Partnern werden einfach zu bedienende Tools entwickelt, die einen Einsatz der Modelle in der Praxis ermöglichen sollen.

Modellbasiert vorhersagen: Die patientenspezifische Behandlungskinetik bei leukämischen Erkrankungen

Zielstellung des Themenbereiches 2 ist die Anwendung und Weiterentwicklung von einzelzellbasierten Modellen der Leukämieentstehung und Behandlung zur Optimierung und Risikoabschätzung bestehender Therapien, beispielhaft illustriert anhand der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Für die praktische Anwendung der bereits etablierten CML-Modelle als Demonstratoren werden diese unter anderem für Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der zweiten Generation erweitert und für die genauere Beschreibung der residualen Erkrankungslevel spezifiziert. In Analogie dazu streben wir die Etablierung eines Computermodells der NPM1-positiven¹ akuten myeloischen Leukämie (AML) unter Chemotherapie und nach Stammzelltransplantation an.

¹ Hierbei handelt es sich um eine spezielle Mutation, die bei etwa einem Drittel der AML-Patienten auftritt.

Bei der CML wird die Tumorlast durch Bestimmung des Anteils onkogener (BCR-ABL-positiver²) mRNA in peripheren Blutzellen bestimmt. In Ergänzung dazu wurde durch uns ein mechanistisches, mathematisches Modell etabliert, welches die Krankheit als Konsequenz der Verdrängung normaler hämatopoetischer Stammzellen durch leukämische Stammzellen erklärt (Roeder *et al.*, 2006; Horn *et al.*, 2013). Durch Anpassung der resultierenden Modellkinetik an zur Verfügung stehenden Verlaufsdaten von Patienten wird versucht, Rückschlüsse auf die Anzahl verbleibender leukämischer Stammzellen zu ziehen, welche der sogenannten „minimalen Resterkrankung“ zugrunde liegen. Die Unsicherheit in der Vorhersage der Stammzellkinetik resultiert dabei einerseits aus der Messunsicherheit der Verlaufskontrolle und andererseits aus der Unsicherheit des Modells, da verschiedene Stammzellkinetiken geeignet sind, ähnliche Verlaufsdaten im peripheren Blut zu reproduzieren. Unser Ansatz hat das Ziel, neben der optimalen Vorhersage der individuellen Therapiekinetik auch einen Konfidenzbereich und damit ein Maß der Zuverlässigkeit der jeweiligen Vorhersage zu liefern. Abbildung 2B skizziert das angestrebte Vorgehen.

Voraussetzungen für den Aufbau von Demonstratoren

Die Einsetzbarkeit der zu entwickelnden Demonstratoren hängt wesentlich von der Verfügbarkeit und Bereitstellung der zugrundeliegenden Daten (d. h. der Datenbanklösung), wie auch von der Bedienbarkeit und Praktikabilität der Anwendungsumgebungen (d. h. der Simulationssoftware und Nutzerschnittstelle) ab. Beide Aspekte werden im Rahmen des HaematoOPT-Projektes exemplarisch adressiert und an einzelnen Beispielen demonstriert. Das HaematoOPT-Projekt steht dabei vor der zentralen Herausforderung, klinische Patientendaten vorzuhalten, die gemeinsam mit individualisierten Simulationsergebnissen zur Entscheidungsunterstützung („decision-making“) präsentiert werden müssen. Aus technischer Sicht ist hier unter anderem zu entscheiden, ob Simulationsergebnisse in Echtzeit („on the fly“) generiert werden können oder ob bei langen Berechnungszeiten die Ergebnisse bereits in der Datenbank vorgehalten werden müssen. Neben der technischen Implementierung spielen hierbei auch der Datenschutz und die Datensicherheit eine zentrale Rolle:

² Hierbei handelt es sich um ein kausal mit der CML verbundenes Onkogen, welches in nahezu allen Patienten zu finden ist.

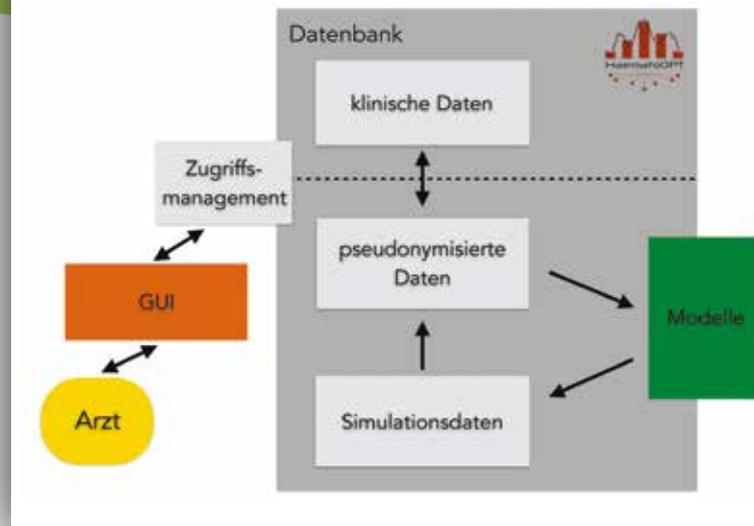


Abbildung 4: Struktur des HaematoOPT-Datenmanagements (Quelle: IMB, TU Dresden).

Während für die Modellierung (d. h. Parameterschätzung und Simulationsberechnungen) pseudonymisierte Daten ausreichend sind, bedarf die Unterstützung patientenspezifischer, klinischer Entscheidungen selbstverständlich der Verfügbarkeit der vollständigen Patientendaten. Eine Übersicht des avisierten Datenflusses, der allen diesen Punkten Rechnung tragen soll, ist in Abbildung 4 dargestellt. Weitere Punkte, die im Rahmen unserer Demonstratoren-Entwicklung spezielle Beachtung finden, sind die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und die Dokumentation der zugrundeliegenden Prozesse. Diese sind wesentliche Elemente, um die Möglichkeiten einer zukünftigen Verfügbarmachung der Vorhersagemodelle (z. B. durch Zertifizierung der Software) im klinischen Kontext aufzuzeigen.

HaematoOPT-Partner und deren Aufgabenbereiche:

Prof. Dr. Thomas Benzing (Universitätsklinikum Köln)

Bereitstellung und Analyse klinischer Patientendaten, Beratung hinsichtlich klinischer Fragestellungen, Test von Software im klinischen Kontext

Prof. Dr. Martin Bornhäuser (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden)

Bereitstellung und Analyse klinischer Patientendaten, Beratung hinsichtlich klinischer Fragestellungen, Test von Software im klinischen Kontext

Dr. Ingmar Glauche (IMB, TU Dresden)

Themenbereichsleiter (TB 2), Modellentwicklung, Datenmanagement/-analyse

Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Universitätsklinikum Jena)

Bereitstellung und Analyse klinischer Patientendaten, Sequenzierungen, molekulare Quantifizierung, Beratung hinsichtlich klinischer Fragestellungen, Test von Software im klinischen Kontext

Prof. Dr. Markus Löffler (IMISE, Universität Leipzig)
Stellv. Koordinator des Konsortiums, Datenmanagement, Modell-
implementierung/Softwareentwicklung

Prof. Dr. Ingo Röder (IMB, TU Dresden)
Koordinator des Konsortiums, Leitung des Z-Projektes, Modell-
entwicklung, Datenmanagement/-analyse

Prof. Dr. Karl Lenhard Rudolph (Leibniz-Institut für Alterns-
forschung, Fritz-Lipmann-Institut e.V.)
Phänotypische und molekulare Charakterisierung von (Stamm-
und Vorläufer-) Zellen

Prof. Dr. Markus Scholz (IMISE, Universität Leipzig)
Themenbereichsleiter (TB 1), Modellentwicklung,
Datenmanagement/-analyse

Prof. Dr. Christian Thiede (Universitätsklinikum Carl Gustav
Carus der TU Dresden)
Bereitstellung und Analyse molekularer Daten (NGS), Beratung
hinsichtlich klinischer Fragestellungen

Weitere Informationen:

www.haematoopt.de

www.sys-med.de/de/demonstratoren/haematoopt

Referenzen:

Diehl, V., Franklin, J., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Hasenclever, D., Tesch, H., Herrmann, R., Dorken, B., Muller-Hermelink, H.K., *et al.* (2003). Standard and increased-dose BE-ACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348, 2386-2395.

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

Loeffler, M., and Wichmann, H.E. (1980). A comprehensive mathematical model of stem cell proliferation which reproduces most of the published experimental results. *Cell Tissue Kinet* 13, 543-561.

Mackey, M.C. (1978). Unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis. *Blood* 51, 941-956.

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

Schirm, S., Engel, C., Loeffler, M., and Scholz, M. (2014). A combined model of human erythropoiesis and granulopoiesis under growth factor and chemotherapy treatment. *Theor Biol Med Model* 11, 24.

Scholz, M., Gross, A., and Loeffler, M. (2010). A biomathematical model of human thrombopoiesis under chemotherapy. *J Theor Biol* 264, 287-300.

Kontakt:



Prof. Dr. Ingo Röder
Koordinator des Konsortiums
Technische Universität Dresden
Institut für Medizinische Informatik und
Biometrie
ingo.roeder@tu-dresden.de
<https://tu-dresden.de/med/mf/imb>



Prof. Dr. Markus Löffler
Stellv. Koordinator des Konsortiums
Universität Leipzig
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie
markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de
www.imise.uni-leipzig.de



Prof. Dr. Markus Scholz
Themenbereichsleiter (TB 1)
Universität Leipzig
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie
markus.scholz@imise.uni-leipzig.de



Dr. Ingmar Glauche
Themenbereichsleiter (TB 2)
Technische Universität Dresden
Institut für Medizinische Informatik
und Biometrie
ingmar.glauche@tu-dresden.de

zwölf jahre förderung der systembiologie

Was wurde erreicht und wo stehen wir heute?

vom Projektträger Jülich, Geschäftsbereich Lebenswissenschaften, Gesundheit und Fachhochschulen

Durch die kontinuierliche Förderung der Systembiologie hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) einen entscheidenden Beitrag zur nachhaltigen Implementierung dieses Forschungsfeldes in Deutschland und Europa geleistet. Durch eine bedarfsgerechte Förderpolitik mit unterschiedlichen, aufeinander aufbauenden Initiativen wurde in Deutschland eine international anerkannte wissenschaftliche Community etabliert, in der der systembiologische Forschungsansatz über interdisziplinäre Zusammenarbeit und eine gemeinsame, fachübergreifende Sprache gelebt und gelehrt wird. Die Systembiologie wurde zum Wegbereiter der Systemmedizin. Erste Erfolge in der klinischen Forschung konnten bereits erzielt werden.

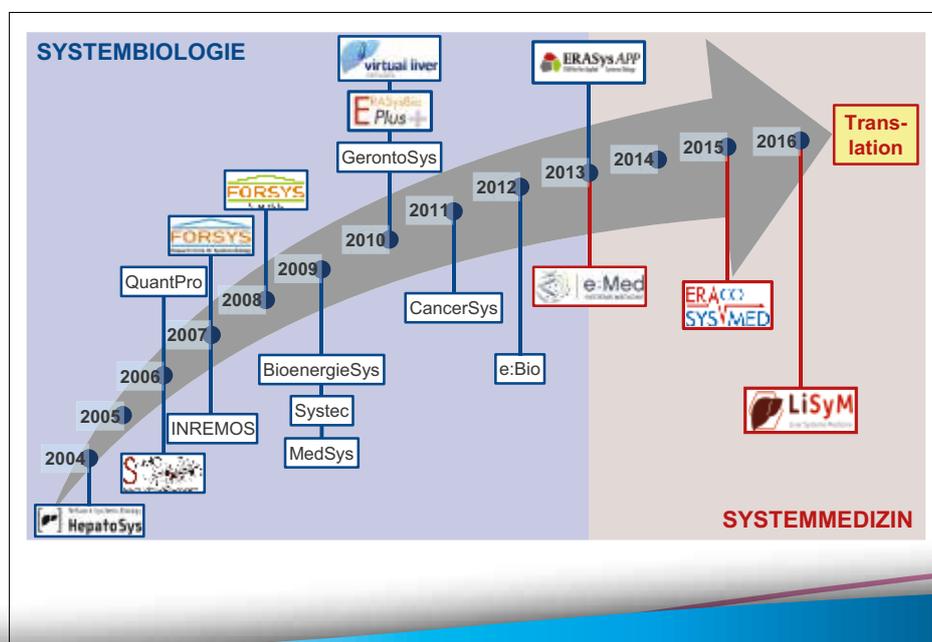
Der breite Einsatz mathematischer Modelle zur Beschreibung biologischer Prozesse war Anfang des Jahrtausends noch eine Vision. Dabei war der Bedarf sehr hoch, solche in den Ingenieurwissenschaften längst erfolgreich eingesetzten Modelle auch für

die Lebenswissenschaften verfügbar zu machen, um ein besseres Verständnis biologischer Systeme und ihrer komplexen, dynamischen Prozesse zu erreichen. Auch die notwendige interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen experimentell arbeitenden Wissenschaftlern im Labor sowie Mathematikern und Modellierern war zu dieser Zeit keine Selbstverständlichkeit.

Das BMBF hat bereits früh erkannt, dass durch die Verknüpfung mathematischer Methoden und Computersimulationen mit den klassischen Methoden der Biowissenschaften ein besseres Verständnis biologischer Vorgänge erreicht werden kann. Durch intensive Förderung dieses Forschungsansatzes in den vergangenen Jahren legte das Ministerium die Basis für die Erschließung neuer Innovationspotenziale in den Lebenswissenschaften und prägte darüber hinaus den Begriff der Systembiologie.

Die Implementierung des systembiologischen Forschungsansatzes erforderte neue Forschungsstrukturen. Das Ministerium hat diesen Bedarf mit einer Vielzahl aufeinander aufbauender Förderinitiativen unterstützt (Abbildung 1). Die notwendige For-

Abbildung 1: BMBF-Fördermaßnahmen mit Schwerpunkt Systembiologie und Systemmedizin



Dargestellt sind alle Maßnahmen, die in Deutschland und in Europa gefördert wurden bzw. werden (Quelle: Projektträger Jülich).

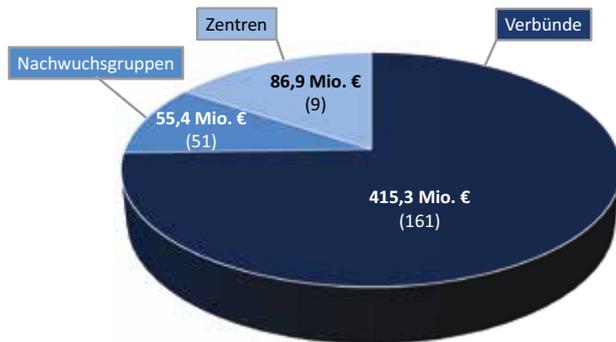


Abbildung 2: Vom BMBF genutzte Förderinstrumente zur Etablierung der Systembiologie in Deutschland. Dargestellt ist das bereitgestellte Finanzvolumen und in Klammern die Anzahl der geförderten Projekte pro Förderinstrument (Quelle: Projektträger Jülich).

schungsinfrastruktur ist unter anderem durch den Aufbau von Zentren für Systembiologie erreicht worden. Mit Hilfe der Nachwuchsförderung in verschiedenen Fördermaßnahmen wurde die Ausbildung systembiologischer Experten gezielt vorangetrieben. Der systembiologische Forschungsansatz wurde darüber hinaus durch Förderinitiativen in unterschiedlichen Forschungsfeldern wie der Medizin, der Pflanzenforschung, der weißen Biotechnologie aber auch in der Technologieentwicklung etabliert. Inzwischen hat die Systembiologie mit Hilfe anwendungsnaher Fördermaßnahmen, den Einzug in die klinische Anwendung geschafft.

Bis zum Jahr 2021 wird das BMBF die Systembiologie mit 560 Millionen Euro unterstützt haben. Das Ministerium hat mit dieser umfassenden Förderung wesentlich dazu beigetragen, dass die Systembiologie zu einem der zentralen Forschungsfelder in den Lebenswissenschaften geworden ist. Durch das große nationale und internationale Engagement hat Deutschland in Europa eine führende Position in diesem Feld eingenommen.

Systembiologie als nachhaltiges Forschungsfeld etabliert

Um die Systembiologie als innovatives Forschungsfeld nachhaltig zu verankern, setzt das BMBF auf die Förderung interdisziplinärer Forschungsverbünde, Zentren und Nachwuchsgruppen (Abbildung 2).

Ziel der Förderung von Zentren war, Kernkompetenzen zu bündeln und den Aufbau von Ausbildungsstrukturen anzustoßen. Deutschlandweit wurden neun solcher Zentren mit insgesamt fast 87 Millionen Euro durch das BMBF gefördert und damit Impulse für die Gründung weiterer Zentren gesetzt. An diesen Standorten haben sich mittlerweile Systembiologie-Studiengänge etabliert. Sie belegen den Erfolg der gezielten Förderung. Begleitend hierzu wurden weitere Ausbildungsstrukturen etwa durch DFG-geförderte Graduiertenschulen

und -kollegs geschaffen, sodass Deutschland heute auf ein umfassendes Netzwerk an Ausbildungsmöglichkeiten im Bereich der Systembiologie verweisen kann.

Die Förderung von 51 Nachwuchsgruppen mit einem Gesamtvolumen von rund 55 Millionen Euro hat entscheidend zum sukzessiven Ausbau der Expertise im Bereich der Systembiologie beigetragen. Vielen Nachwuchswissenschaftlern bot sich erstmalig die Gelegenheit, eine eigene Arbeitsgruppe aufzubauen und damit einen entscheidenden Grundstein für ihre wissenschaftliche Karriere zu legen. Mittlerweile haben 13 der geförderten Nachwuchsgruppenleiter eine Professur angetreten und zehn eine Arbeitsgruppe an einem Institut übernommen. Weitere 27 werden derzeit noch vom BMBF unterstützt.

Darüber hinaus wurde mit der umfangreichen Förderung von insgesamt 161 Forschungsverbänden (415 Millionen Euro) in verschiedenen Forschungsfeldern das Ziel erreicht, den systembiologischen Forschungsansatz in eine breite Anwendung zu bringen. Die eingesetzten Förderinstrumente haben sich damit allesamt als Erfolgsmodelle erwiesen.

Mit verschiedenen Querschnittsaktivitäten haben sich darüber hinaus Plattformen entwickelt, die die Vernetzung und den Austausch der aufgebauten Wissenschafts-Community unterstützen. Hierzu zählen die Internetseite und das Magazin systembiologie.de, sowie die internationale Konferenz „Systems Biology of Mammalian Cells“ (SBMC) und verschiedene Workshops zu Systembiologie-relevanten Themen.

Systembiologischer Forschungsansatz in verschiedenen Anwendungsfeldern implementiert

Die Systembiologie hat nach und nach in allen biotechnologischen Anwendungsfeldern Einzug gehalten. Aus der Verteilung der geförderten Vorhaben ist ersichtlich, dass ungefähr drei Viertel und

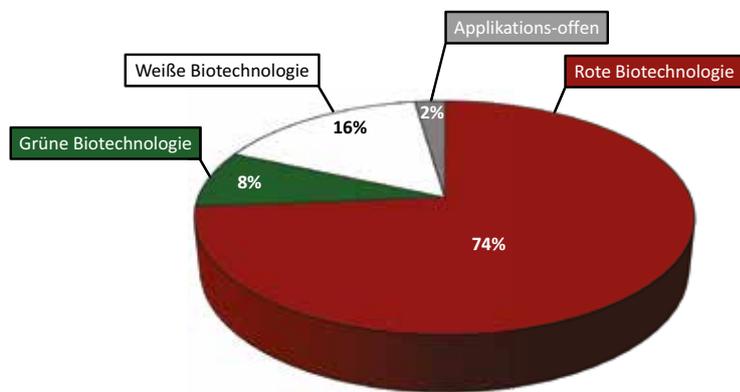


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der BMBF-geförderten Systembiologie-Vorhaben auf die biotechnologischen Anwendungsfelder (Quelle: Projektträger Jülich).

damit der Großteil der Vorhaben auf die rote, also die medizinisch-orientierte Biotechnologie, entfallen (Abbildung 3). Deutlich geringer ist der Anteil systembiologischer Vorhaben in der weißen (industriellen) und grünen (Pflanzen-) Biotechnologie.

Zwar hat das BMBF durch gezielte Förderung der medizinisch-orientierten Forschung in verschiedenen Fördermaßnahmen diese Verteilung entsprechend begünstigt. Unabhängig davon findet man sie aber auch in den themenoffenen Ausschreibungen. So ergab die Auswertung der größten BMBF-Maßnahme „e:Bio“ ebenfalls eine Zuordnung von drei Viertel der geförderten Verbünde zum medizinischen Bereich. Unterm Strich verdeutlicht dies den hohen Bedarf einer Förderung im medizinisch-orientierten Bereich der Systembiologie.

Eine wichtige Säule, aber auch Herausforderung der Systembiologie, ist ihre Interdisziplinarität und in diesem Zusammenhang insbesondere die Zusammenarbeit von theoretisch und experimentell arbeitenden Wissenschaftlern. In allen Fördermaßnahmen konnte eine ausgewogene Beteiligung dieser beiden Gruppen erreicht werden. Im Mittel waren knapp 40 Prozent der Arbeitsgruppen aus dem theoretischen Bereich.

Die Förderung der Systembiologie hat die interdisziplinäre Zusammenarbeit in den Lebenswissenschaften entscheidend vorangetrieben. Diese Einschätzung wird durch die Aussagen renommierter Forscher unterstrichen. So sieht Frau Professor Ursula Klingmüller vom DKFZ in Heidelberg für das von ihr koordinierte LungSys-Projekt „einen großen Vorteil durch die Einbindung komplementärer Expertise der beteiligten Projektpartner, die von der Grundlagenforschung bis hin zur klinischen und industriellen Anwendung reichte“. Professor Steven Dooley vom Universitätsklinikum Mannheim fasst zusammen: „Die Förderung von Systembiologieprojekten durch das BMBF hat [...] zu einer Stärkung der interdisziplinären Forschung in Deutschland geführt.“

Deutsche Systembiologie-Forschung international sichtbar und europaweit federführend

Die BMBF-Förderung hat maßgeblich zur nachhaltigen Etablierung zahlreicher Systembiologie-Arbeitsgruppen, Forschungsverbünde und Zentren beigetragen, deren Arbeiten international anerkannt und konkurrenzfähig sind. Dies zeigt sich besonders an der hohen jährlichen Publikationsleistung deutscher Systembiologen in fachspezifischen Peer-Review-Zeitschriften, die mit der BMBF-Förderung zwischen 2004 und 2011 von 20 auf circa 250 Publikationen pro Jahr angestiegen ist und sich damit mehr als verzehnfacht hat (Auswertung über Web of Science (2016)). Zudem hat sich Deutschland seit 2006 als ein zentraler Ort des wissenschaftlichen Austausches und der Vernetzung unter anderem durch die Ausrichtung internationaler Fachkonferenzen entwickelt.

Aber auch im außereuropäischen Bereich finden die Arbeiten deutscher Systembiologen Anerkennung, wie positive Aussagen und Einschätzungen international anerkannter Wissenschaftler verdeutlichen. Ein Beispiel dafür, dass die deutsche Systembiologie auch im transatlantischen Bereich – speziell in den USA – besondere Aufmerksamkeit findet, zeigt die diesjährige Verleihung des renommierten Ebert-Preises der Amerikanischen Pharmazeutischen Gesellschaft an die Leverkusener Bayer Gruppe von Dr. Lars Küpfer für eine herausragende Arbeit zu prädiktiven Physiologie-basierten Pharmakokinetik Modellen (Thiel *et al.*, 2015).

Neben der intensiven nationalen Förderung ist das BMBF ebenfalls im siebten Forschungsrahmenprogramm (FP7) sowie im aktuellen Programm Horizont 2020 der EU-Kommission an den wichtigsten transnationalen Maßnahmen zur Systembiologie wie SysMO, ERASysBio+ und ERASysAPP, aber auch hierauf aufbauenden Maßnahmen wie ERACoSysMed und CASyM, beteiligt. Diese werden alle federführend von Deutschland aus koordiniert. Das BMBF ist dabei mit einem Anteil von 37 Prozent an der

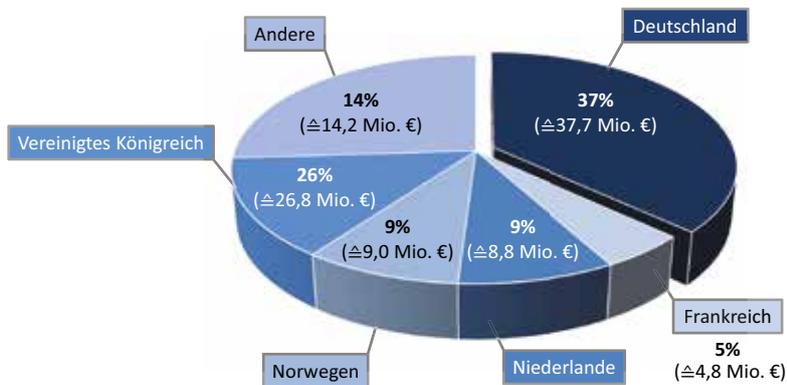


Abbildung 4: Beteiligung der wichtigsten europäischen Länder an transnationalen Maßnahmen zur Systembiologie in FP7 beziehungsweise Horizont 2020 (Quelle: Projektträger Jülich basierend auf Daten der Nationalen Kontaktstelle Lebenswissenschaften).

Gesamtfördersumme aller Maßnahmen beteiligt und ist damit die aktivste Förderorganisation für Systembiologie in Europa (Abbildung 4).

Dass die deutsche Systembiologie von diesen Investitionen profitiert hat, zeigt der folgende Vergleich: Für jeden Euro, den das BMBF zu transnationalen Maßnahmen beigetragen hat, flossen etwa 2,1 Euro von der EU-Kommission zurück an deutsche Zuwendungsempfänger, die im Rahmen von FP7- bzw. Horizont 2020-Projekten aus dem Bereich der Systembiologie und Systemmedizin gefördert wurden (Abbildung 5).

Systembiologie als Wegbereiter der Systemmedizin

Der systembiologische Forschungsansatz ist in der medizinisch-orientierten Forschung besonders weit entwickelt. In verschiedenen BMBF-Projekten konnten bereits Ergebnisse und Methoden aus der

Grundlagenforschung mit Hilfe der systembiologischen Herangehensweise erfolgreich für eine Anwendung in der Klinik weiterentwickelt werden.

So haben Mitglieder des Netzwerks „Die Virtuelle Leber“ ein Computerverfahren entwickelt, das die realitätsnahe Simulation der Medikamentenwirkung in der Leber ermöglicht (Fachkommunikation Pt-LG, 2014). Mit Hilfe dieses Verfahrens lässt sich nicht nur die Verteilung und Aufnahme eines Arzneimittels virtuell nachbilden, sondern auch eventuelle Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten simulieren. Außerdem kann es Informationen über den Verlauf der jeweiligen Lebererkrankung liefern. Diese Technik hat das Potential, einen maßgeschneiderten Behandlungsplan für eine geschädigte Leber aufzustellen. Für Pharmaunternehmen könnte es zu einem nützlichen Werkzeug bei der Medikamentenentwicklung werden.

Mitarbeiter des Geschäftsbereichs Lebenswissenschaften, Gesundheit und Fachhochschulen am Projektträger Jülich, die an der Umsetzung der Systembiologie-Programme im Auftrag des BMBF beteiligt sind (nicht vollständig)



Foto: Ralf-Uwe Limbach, Forschungszentrum Jülich GmbH

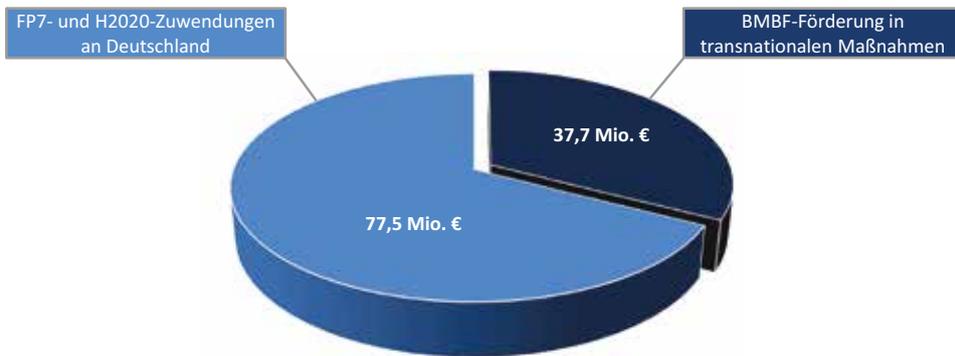


Abbildung 5: Gegenüberstellung des BMBF-Beitrags zu translationalen Maßnahmen in FP7 beziehungsweise Horizont 2020 und Zuwendungen der EU-Kommission nach Deutschland. Die Fördersumme des BMBF-Beitrags bezieht sich auf die Maßnahmen SysMO1/2, ERASysBio+, ERASysAPP1/2 und ERACoSysMed (dunkelblau). Die Zuwendungssumme der EU-Kommission innerhalb von FP7 bzw. Horizont 2020 bezieht sich auf deutsche Systembiologie/-medizin-Projekte (hellblau) (Quelle: Projektträger Jülich basierend auf Daten der Nationalen Kontaktstelle Lebenswissenschaften).

Im selben Netzwerk wurde außerdem eine Softwareplattform aufgebaut, mit der Wissenschaftler Substanz-spezifische Physiologie-basierte Pharmakokinetik (PBPK) Modelle entwickeln können (Kuepfer, 2013). Diese Modelle ermöglichen eine Simulation der Verteilung und des Abbaus von Medikamenten im Körper. In der BMBF-Maßnahme FORSYS-Partner wurden sie eingesetzt, um etwa die physiologische Verteilung therapeutisch aktiver Proteine zur Behandlung von Lungenkrebs zu simulieren. Auf diese Weise konnte die Medikamenten-Anreicherung in einzelnen Geweben quantitativ beschrieben werden. Die Verwendung von PBPK-Modellen als Verfahren für die Medikamentenentwicklung wird zunehmend auch von Zulassungsbehörden anerkannt.

Die Anwendung des systembiologischen Ansatzes hat auch bei der Optimierung der HIV-Therapie zum Erfolg geführt (Reinberger, 2016). Das Projekt „HIVCellEntry“ hat ein mathematisches Modell entwickelt, das Resistenzbildungen des HI-Virus gegen häufig eingesetzte Medikamente vorhersagt. Dieses Modell ist den herkömmlichen Verfahren zur Bestimmung von Resistenzmutationen überlegen, da es zusätzlich das Zusammenwirken der genetischen Veränderungen des viralen Erbguts berücksichtigt. Resistenzmodelle könnten zukünftig routinemäßig in der klinischen Praxis eingesetzt werden, um für jeden HIV-Patienten gezielt die beste Wirkstoffkombination auszuwählen und so den Behandlungserfolg möglichst lange zu sichern.

Weitere Beispiele für den erfolgreichen Einsatz der Systembiologie im Bereich der medizinischen Forschung werden in den BMBF-Broschüren „Systembiologie – Die Netzwerke des Lebens verstehen“ und „Systemmedizin: Neue Chancen in Forschung, Diagnose und Therapie“ vorgestellt.

Um das Forschungsfeld der Systemmedizin gezielt aufzubauen, veröffentlichte das BMBF im Jahr 2012 das Forschungs- und Förderkonzept „e:Med“. Damit legte es den Grundstein für die Imple-

mentierung der Systemmedizin in Deutschland. Auf EU-Ebene wurde letztes Jahr das erste systemmedizinisch orientierte ERA-Net (ERACoSysMed) mit dem Ziel ausgeschrieben, den systemmedizinischen Forschungsansatz im europäischen Forschungsraum zu etablieren. An dem ERA-Net beteiligen sich insgesamt 14 europäische Förderorganisationen, wobei das BMBF die Funktion des Koordinators übernommen hat.

Referenzen:

- Kuepfer, L. (2013). Systembiologie in der klinischen Wirkstoffentwicklung. *systembiologie.de* 7. Ausgabe (Germany: Helmholtz Allianz Systembiologie & Bundesministerium für Bildung und Forschung), pp. 74-77.
- Reinberger, S. (2016). Rasterfahndung nach Resistenzen bei HIV-Therapien. Broschüre Systembiologie (Germany: Bundesministerium für Bildung und Forschung), pp. 38-39.
- Fachkommunikation Pt-LG (2014). Simulation erlaubt Blick ins Innere der Leber. Newsletter Gesundheitsforschung Nr. 71 (Bundesministerium für Bildung und Forschung), pp. 13-14.
- Thiel, C., Schneckener, S., Krauss, M., Ghallab, A., Hofmann, U., Kanacher, T., Zellmer, S., Gebhardt, R., Hengstler, J. G., and Kuepfer, L. (2015). A systematic evaluation of the use of physiologically based pharmacokinetic modeling for cross-species extrapolation. *Journal of pharmaceutical sciences* 104, 191-206.

Kontakt:

Dr. Gisela Miczka

Fachbereichsleiterin „Molekulare Lebenswissenschaften“
Geschäftsbereich „Lebenswissenschaften, Gesundheit,
Fachhochschulen“

Projektträger Jülich

Forschungszentrum Jülich GmbH

g.miczka@fz-juelich.de

events

Konferenzbericht

9th International Conference on Systems Biology of Human Disease – SBHD 2016

MIT HOCHAUFLÖSENDE MIKROSKOPIE UND MATHEMATISCHER MODELLIERUNG DAS VERHALTEN VON ZELLEN DURCHSCHAUEN

von Cornelia Depner

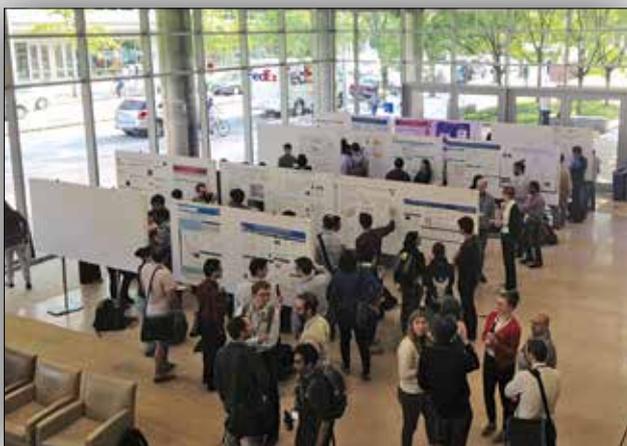
Vom 14. bis 16. Juni 2016 diskutierten bei der internationalen Konferenz „Systems Biology of Human Disease“ (SBHD) am Broad Institute in Boston 190 Wissenschaftler aus zwölf verschiedenen Ländern über ihre aktuellen Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Systembiologie. Die Konferenz wurde dieses Jahr von einem Team um Prof. Peter Sorger von der Harvard Medical School in Boston mit Unterstützung durch das Harvard Program in Therapeutic Science, dem Synthetic Biology Center @ MIT, applied biomath und der Schweizer Systembiologie-Initiative SystemsX.ch organisiert. Als Co-Chair der Konferenz fungierte Prof. Roland Eils, der die SBHD-Konferenzserie seit bald 10 Jahren gemeinsam mit Sorger alternierend zwischen Boston und Heidelberg organisiert.

Bei der SBHD 2016 wurden neben zahlreichen interessanten Vorträgen auch zwei Postersessions mit Redebeiträgen aus ausgewählten Postern präsentiert. Dabei wurde insbesondere über systembiologische Ansätze zur Entwicklung neuer Diagnostik-

und Therapieansätze für Erkrankungen des Menschen referiert. Neben der systembiologischen Forschung in der Medizin wurden aber auch genetische Netzwerkrekonstruktionen, Einzelzell-Transkript- und Proteinanalysen und die Mikrobiologie beleuchtet. Eine lebhaft diskussionsrunde mit Firmenvertretern von AstraZeneca, Pfizer und Genentech über die Systembiologie in der Industrie rundete das umfassende Programm ab.

Professor Hari Shroff vom NIH bekam für seine innovativen Mikroskopie-Arbeiten den „Anne Heidenthal Prize for Fluorescence Research“, gesponsert von der Chroma Technology Corp., überreicht. Mit Hilfe von *two-photon instant structured illumination*-Mikroskopieverfahren (SIM) sowie *light-sheet*-Mikroskopie erzielt er eine hohe Auflösung von mehrschichtigen Objekten und von Zellen in Bewegung, etwa bei der Lebendzellmikroskopie. Das *inverted selective plane illumination*-Mikroskopieverfahren (iSPIM) ermöglicht mit seinen neuen Berechnungsverfahren sogar die detaillierte Beobachtung und Zellidentifizierung des Nervensystems von dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* während der Embryonalentwicklung. Die von ihm entwickelten Verfahren stellte er in einem auch visuell beeindruckenden Vortrag vor.

Dr. Matthew Thomson von der University of California in San Francisco erhielt den von Merrimack Pharmaceuticals gesponserten „CSB2 – Preis in Systembiologie“ für seine Arbeiten an Zellregulationsnetzwerken. Er untersucht Zellpopulationen und die zellulären Mechanismen im Gewebeverbund oder beim Immunsystem. Für die Analysen kombiniert er mathematische Modellierung und statistische Analysen von Hochdurchsatz-Genexpressionsdaten mit Einzelzell-RNA Analysen, um herauszufinden, wie sich Zellen im Gewebe differenzieren, regulieren und reparieren können.



Quelle: Lucy Dilworth

Posterpräsentationen im Foyer des Broad Institutes

Die zehnte SBHD-Konferenz findet vom 05. – 07. Juli 2017 am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem BioQuant in Heidelberg statt.

Informationen zur Konferenz finden Sie unter:

www.sbhd-conference.org/2017

INTERNATIONAL CONFERENCE ON

SYSTEMS BIOLOGY OF HUMAN DISEASE

JULY 5-7, 2017

ORGANIZED BY:

ROLAND EILS

DKFZ AND HEIDELBERG UNIVERSITY, GERMANY

PETER SORGER

HARVARD MEDICAL SCHOOL BOSTON, USA

GERMAN CANCER RESEARCH CENTER (DKFZ)

COMMUNICATION CENTER

IM NEUENHEIMER FELD 280

69120 HEIDELBERG, GERMANY

SEE DETAILS @:

sbhd-conference.org/2017

Photos: intelligent imaging, eilslabs, DKFZ and Heidelberg University

$$Y(t_j) = \begin{pmatrix} I_{p55}(t_j)/I_{CS,ref}(t_j) \\ I_{p43}(t_j)/I_{CS,ref}(t_j) \\ I_{p30}(t_j)/I_{CS,ref}(t_j) \\ I_{p18}(t_j)/I_{CS,ref}(t_j) \\ I_{BID}(t_j)/I_{BID,ref}(t_j) \\ I_{iBID}(t_j)/I_{BID,ref}(t_j) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_n V_n ([p55]_n(t_j) + [DISCp55]_n(t_j)) \\ \sum_n V_n ([p43]_n(t_j) + [DISCp43]_n(t_j)) \\ \sum_n V_n ([p30]_n(t_j) + [DISCp30]_n(t_j)) \\ \sum_n V_n ([p18]_n(t_j) + [DISCp18]_n(t_j)) \\ \sum_n V_n ([BID]_n(t_j) + [iBID]_n(t_j)) \\ \sum_n V_n ([tBID]_n(t_j)) \end{pmatrix}$$

$$S_{C8} = \sum_n V_n ([p55]_n + [DISCp55]_n + [p43]_n + [p18]_n + [p30]_n + [BID]_n + [iBID]_n)$$

$$S_{BID} = \sum_n V_n ([BID]_n + [iBID]_n)$$

$$\bar{y}_n(t_j) = \begin{pmatrix} s_{C8}[p43]_n \\ s_{C8}[p18]_n \\ s_{F1}[Pr_{ER}F_1]_n \\ s_{C8}[p243]_n \\ s_{C8}[p18]_n \\ s_{F1}[Pr_{ER}F_1]_n \end{pmatrix}$$

SAVE THE DATE!

SUPPORTED BY:



Konferenzbericht

6th Conference on Systems Biology of Mammalian Cells – SBMC 2016

EINBLICKE IN DIE AKTUELLE SYSTEMBIOLOGISCHE FORSCHUNG

von Anna Sacher und Fabian Theis

Vom 6. bis 8. April 2016 fand in München die „6th Conference on Systems Biology of Mammalian Cells“ (SBMC) statt. Seit dem Jahr 2006 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) diese Tagung, auch dieses Jahr unter der Schirmherrschaft von Bundesministerin Prof. Johanna Wanka. Grundlage war zu Beginn der Konferenzserie in Heidelberg das damals bestehende Forschungskonsortium „HepatoSys“, das im Jahr 2010 vom „Virtual Liver Network“ abgelöst wurde und seit Anfang 2016 teilweise vom „LiSyM“-Konsortium weitergeführt wird. Mit dem Start von LiSyM

fand die diesjährige Konferenz in München statt und wurde von Prof. Dr. Dr. Fabian Theis, Leiter des Institute of Computational Biology und Inhaber des Lehrstuhls „Mathematische Modellierung biologischer Systeme“ an der Technischen Universität München und Prof. Dr. Ursula Klingmüller, Leiterin der Abteilung „Systembiologie der Signaltransduktion“ am Deutschen Krebsforschungszentrum und Professorin an der Universität Heidelberg organisiert. Über 270 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 19 Ländern diskutierten drei Tage im Klinikum rechts der Isar über neue Forschungsansätze in der Systembiologie, der Systemmedizin und über neue Technologien und Methoden in diesen Bereichen.

Das Programm spiegelte die ganze Bandbreite der aktuellen systembiologischen Forschung wieder, von klassischer Modellierung über neue Technologien wie Einzelzellanalysen, image-basierte Systembiologie und systemmedizinischen Ansätzen

SBMC 2016 Preisverleihung

Im Rahmen der SBMC wurde der „MTZ®-Award for Medical Systems Biology“ verliehen, den die MTZ®-Stiftung alle zwei Jahre zusammen mit dem BMBF und dem Projektträger Jülich vergibt. Ausgezeichnet werden herausragende Dissertationen junger Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler auf dem Gebiet der medizinisch orientierten Systembiologie. (von links nach rechts: Dr. Gisela Miczka (PtJ Jülich), Prof. Dr. Dr. Fabian Theis, Dr. Frank S. Heldt (Preisträger), Dr. Klaus-Peter Michel (BMBF Berlin), Dr. Jörn M. Schmiedel (Preisträger), Dr. Franziska Witzel (Preisträgerin), Thomas und Monika Zimmermann).





Plenary Talk von Prof. Chris Sander (Dana Farber Cancer Institute und Harvard Medical School, Boston) zum Thema: „Systems Biology in Action: Design of Cancer Combination Therapy“ (Quelle: HMGU).

sowie deren Anwendung in der Klinik und in der Pharmaindustrie. In fast 40 Vorträgen präsentierten Wissenschaftler eine Vielzahl von methodischen Ansätzen und Anwendungsbeispielen, wobei das Programm in folgende sieben Sessions aufgeteilt war: Image-based Systems Biology, Single-Cell Systems Biology, Signalling Modelling, Metabolism, Multi-Scale Approaches, Systems Medicine & Systems Pharmacology, Systems Medicine & Genetic/ Epigenetic Mechanisms. In zwei Postersessions mit mehr als 150 Postern hatten die Teilnehmer zudem die Gelegenheit, sich ausführlich über einzelne Forschungsarbeiten zu informieren und auszutauschen.

Die Begrüßung der Teilnehmer erfolgte durch Prof. Fabian Theis, Dr. Alfons Enhsen, Geschäftsführer des Helmholtz-Zentrums München, Dr. Klaus-Peter Michel vom BMBF und Prof. Peter Jansen vom LiSyM-Konsortium. In seiner Eröffnungsrede wies Theis auf die Komplexität systembiologischer Forschung hin. Besonders betonte er den Bedarf an Forschungsansätzen, die sich Fragen hinsichtlich der menschlichen Gesundheit widmen und so der personalisierten (System-) Medizin den Weg ebnen. Ein Highlight der Konferenz war der Plenarvortrag von Prof. Chris Sander vom Dana-Farber Cancer Institute und der Harvard Medical School, der sich dem Thema: „Systems Biology in Action: Design of Cancer Combination Therapy“ widmete. Sander erläuterte, dass die Fähigkeit von Zellen und Organismen sich an veränderte Bedingungen und Störungen von außen anzupassen, selbst beim Einsatz sehr zielgerichteter Medikamente gegen Krebs, Probleme aufwirft. Er wies dabei auf die zentralen wissenschaftlichen Herausforderungen hin, die zur Entwicklung einer kombinierten Krebstherapie beitragen und so zu einer besseren Behandlung führen.

Im Rahmen der Konferenz wurde zudem der „MTZ[®]-Award for Medical Systems Biology“ verliehen, den die MTZ[®]-Stiftung alle zwei Jahre zusammen mit dem BMBF und dem Projektträger Jülich vergibt. Ausgezeichnet werden herausragende Dissertationen junger Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler auf dem Gebiet der medizinisch orientierten Systembiologie.

Die diesjährigen Preisträger waren:

➤ **Franziska Witzel**

Charité Universitätsmedizin Berlin: „Robustness of MAPK signaling“

➤ **Jörn M. Schmiedel**

Charité Universitätsmedizin Berlin: „MicroRNAs decrease protein expression noise“

➤ **Frank S. Heldt**

University of Oxford: „Models of Influenza A Virus Infection: From Intracellular Replication to Virus Growth in Cell Populations“

Am Ende der dreitägigen Veranstaltung wurden die drei besten Poster prämiert:

➤ **Giovanni Dalmaso**

Deutsches Krebsforschungszentrum: „Agent-based modelling characterises the effect of localized versus spread damage among mitochondrial population“

➤ **Michael Seifert**, Technische Universität Dresden:

„Importance of rare gene copy number alterations for personalized tumor characterization“

➤ **Vito Zanotelli**

Universität Zürich: „Investigating Microenvironment-to-cell Signaling in 3D Spheroids through Imaging Mass Cytometry“

Abgerundet wurde die SBMC natürlich auch durch soziale Programmpunkte, die den wissenschaftlichen Austausch in lockerer Atmosphäre möglich machten. Es gab eine „Welcome Reception“ im Rahmen der Posterpräsentationen am ersten Abend. Highlight aber war das Gala-Dinner in der spektakulären Münchner BMW-Welt am zweiten Abend.

Die positiven Resonanzen der Konferenz-Teilnehmer sowie die anregenden wissenschaftlichen Inhalte, die diskutiert wurden und ein hohes Zukunftspotential aufweisen, geben schon jetzt Anlass zur Vorfreude auf die SBMC 2018 in Bremen.

Start der Human Cell Atlas Initiative in London

Der menschliche Zellatlas soll alle menschlichen Zelltypen erfassen

von Isabel Göhring und Jan Eufinger mit Materialien der Human Cell Atlas Initiative

Der Aufbau eines menschlichen Zellatlas – einer Zellan- karte zur Beschreibung jedes Körperzelltyps – ist das Ziel der Human Cell Atlas Initiative. Damit soll die medizinische Forschung revolutioniert werden. Zum offiziellen Start- schuss trafen sich am 13. und 14. Oktober führende Wissen- schaftlerinnen und Wissenschaftler in London. Als erstes Projekt dieser Art soll der humane Zellatlas unter anderem mRNA-Moleküle und deren Regulation in allen menschi- chen Körperzelltypen kartieren und so eine Referenzkarte des gesunden menschlichen Körpers zur Verfügung stellen. Das Projekt ist dabei ebenso anspruchsvoll wie das humane Genomforschungsprojekt, welches in einer weltweiten For- schungsaktivität zwischen 1990 und 2003 die erste vollstän- dige Sequenz des humanen Genoms ermittelte.

„Die Zelle ist der Schlüssel, um die Biologie von Gesundheit und Krankheit zu verstehen. Gegenwärtig sind wir in unserem Wis- sen jedoch eingeschränkt, wie sich Zellen zwischen den Organen unterscheiden und wir wissen nicht genau wie viele Zelltypen es im Körper überhaupt gibt. Die Human Cell Atlas Initiative ist der Anfang einer neuen Ära zum zellulären Verständnis, indem wir neue Zelltypen entdecken, herausfinden, wie sich Zellen während der Entwicklung und im Krankheitsverlauf über die

Zeit verändern und die Biologie dahinter besser verstehen“, sagt Sarah Teichmann, Leiterin der Abteilung Cellular Genetics vom Wellcome Trust Sanger Institut in Cambridge in England.

Das Treffen im Oktober, das vom Broad Institute in Boston und dem englischen Wellcome Trust Sanger Institut und der Wellcome Trust Stiftung einberufen wurde, brachte internationale Expertin- nen und Experten zusammen, um Kernfragen zum Aufbau des hu- manen Zellatlas zu diskutieren. Zentrale Fragen waren unter an- derem: Welchen Umfang wird dieser Zellatlas haben? Wo werden die humanen Proben aufgearbeitet? Welche Technologien werden dafür genutzt? Wie werden die gewonnenen Daten und Informati- onen bestmöglich zur Verfügung gestellt und visualisiert?

„Wir glauben, dass eine erfolgreiche Darstellung aller Zellen des gesunden menschlichen Körpers in den kommenden Jahrzehnten fast jeden Aspekt der Biologie und Medizin beeinflussen wird. Heute verfügen wir über Technologien, um zu verstehen woraus wir bestehen. Dieses Verständnis wiederum hilft uns dabei zu erlernen, wie unser Körper funktioniert und aufzudecken, wie die zellulären Elemente im Krankheitszustand versagen. Indem wir durch offene, internationale Anstrengungen diesen Zellatlas gestalten, eröffnen wir neue Forschungsmöglichkeiten für die ge- samte Gesellschaft.“, sagt Aviv Regev vom Broad Institute.

Bisher werden Zellen in Diagnostik und Forschung in Form von Mischungen von zahlreichen Zellen mikroskopisch oder molekular untersucht. Häufig ist es dabei schwierig, etwa bei der Analyse von Tumorproben in der Krebsmedizin, Ergebnisse von gesunden und kranken Zellen unabhängig voneinander zu analysieren. Neue Einzelzell-Profilierungstechniken ermöglichen es nun Tausende von Einzelzellen gleichzeitig zu charakterisieren und so genau die Eigenschaften von gesunden und kranken Zellen zu vergleichen.

„Mithilfe der Einzelzell-Genomik erhoffen wir uns, sehr viel besser verstehen zu können, wie sich die Gesamttopologie eines Organs



Gruppenfoto vom Teilnehmerkreis des ersten Treffens der Human Cell Atlas Initiative in London (Quelle: CC-BY Thomas Farnetti/Wellcome).

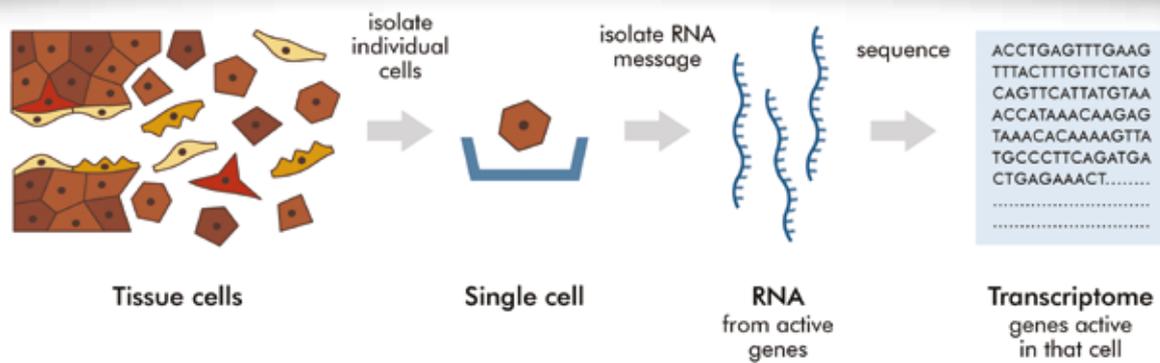


Abbildung 1: Im Rahmen der Einzelzell-Genomik werden Gewebe in Einzelzellen aufgeteilt und diese Zellen dann einzeln isoliert. Die Sequenzierung der vorhandenen RNAs ermöglicht so die Erfassung aller aktiven Gene jeder Einzelzelle (Quelle: Sanger Institut/Genome Research Limited).

in einem Krankheitsprozess verändert und wie diese Veränderungen auf die Regulation von einzelnen Zellen im Organ einwirken“, sagt Roland Eils (Universität Heidelberg und DKFZ), der als deutscher Vertreter beim Auftakttreffen das Potenzial eines Human Cell Atlas für die Krebsforschung vorstellte. „Indem wir jeden Zelltyp einzeln charakterisieren, werden wir detaillierte Einblicke in das Zusammenspiel von entarteten Zellen und deren Umgebung bekommen. Gezielt können so Eigenschaften der Tumorzellen identifiziert werden, mit denen diese zum Beispiel verhindern, dass der Tumor vom Immunsystem des Patienten zerstört wird. Die Kenntnis dieser Prozesse wird helfen, gezielt verbesserte Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.“

Die Forschergemeinschaft profitiert hier von den vielen Fortschritten in der Genomsequenzierung und in der Einzelzellsortierung in den letzten Jahren. Innovative Technologien wie die Einzelzell-Genomik ermöglichen die Trennung und Sortierung einzelner Zellen von Geweben und Organen und die Messung des Transkriptoms – der Gesamtheit aller synthetisierten RNA Moleküle – sowie weiteren Molekülen in einer einzigen Zelle. Das Transkriptom hilft dabei jeder Zelle eine eigene Identität zu geben und sie von anderen Zelltypen im Körper zu unterscheiden. Vor ein paar Jahren wäre es noch unmöglich gewesen diese komplexen und umfangreichen Informationen in Einzelzellen zu messen.

Bereits gestartete Pilotprojekte werden einen klaren Einblick in gut funktionierende Probenentnahmetechniken und Analysestrategien ermöglichen. In diesen Pilotprojekten werden neben Messungen von Zellen des Immunsystems und des Gehirns, auch Einzelzell-Analysen in Zellen des Epithelgewebes und Tumorzellen von Krebspatienten durchgeführt.

Die Human Cell Atlas Initiative hat sich ehrgeizige Ziele gesetzt. Der Atlas soll Wissenschaftlern frei zugänglich sein und zur Orientierung dienen, um ihre Forschung in Wissen zum Verständnis der menschlichen Entwicklung, sowie der Entstehung und dem Verlauf von Krankheiten, wie Asthma, Alzheimer und Krebs umzuwandeln.

Weitere Informationen zum Human Cell Atlas:

www.humancellatlas.org

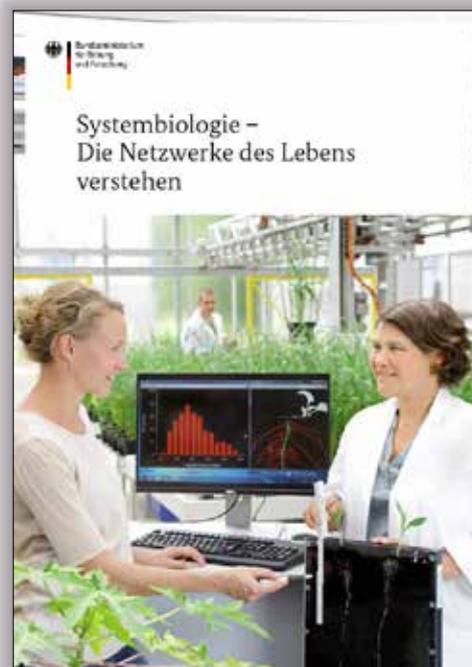
Neue Broschüre zur Systembiologie-Forschung erschienen

Das Bundesforschungsministerium hat eine neue Broschüre zur Systembiologie-Forschung und -Förderung in Deutschland veröffentlicht.

Darin lesen Sie Geschichten über erfolgreiche Forschungsprojekte aus Medizin, Biotechnologie und Pflanzenforschung, Portraits von Wissenschaftlern sowie ein Interview mit den Pionieren der Systembiologie in Deutschland. Zudem erfahren Sie mehr über die Hintergründe der Systembiologie-Förderung und zur internationalen Vernetzung dieses jungen Forschungsfeldes.

Die Broschüre kann hier bestellt werden:

www.bmbf.de/publikationen



Quelle: FZ Jülich/R. U. Limbach

Aktuelle Entwicklungen beim Deutschen Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur – de.NBI

BMBF baut de.NBI weiter aus und stärkt europaweite Kooperation in der Bioinformatik

von Yvonne Pfeiffenschneider

Es gibt einige Neuigkeiten bei der Infrastrukturmaßnahme „Deutsches Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur – de.NBI“, die im März 2015 gestartet wurde. de.NBI bietet umfassende, qualitativ hochwertige Bioinformatik-Dienstleistungen für Nutzer in den Lebenswissenschaften und der Biomedizin an. Seit dem Projektstart hat es einige dynamische Entwicklungen gegeben, die sich so zu Projektbeginn noch nicht abgezeichnet haben: Bestehende thematische Lücken im Netzwerk werden durch neu hinzukommende Partner-Projekte geschlossen, de.NBI ist der europäischen Forschungsinfrastruktur für lebenswissenschaftliche Daten und Informationen „ELIXIR“ beigetreten und schließlich wird zur Lösung der de.NBI-Rechnerproblematik in Kürze eine eigene de.NBI-Cloud eingerichtet.



Viel ist passiert in den vergangenen eineinhalb Jahren Laufzeit des deutschen Netzwerks für Bioinformatik-Infrastruktur – de.NBI. Es wurden umfassende, qualitativ hochwertige Bioinformatik-Dienstleistungen für die Nutzer in den Lebenswissenschaften und der Biomedizin aufgebaut. In zahlreichen Schulungsveranstaltungen haben Wissenschaftler aus dem Bioinformatik-Netzwerk experimentell arbeitende Forscher bei der effektiven Nutzung ihrer Daten beraten und unterstützt.

Bald zeigte sich jedoch, dass es in dem aus acht Leistungszentren (23 Teilprojekten) bestehenden Netzwerk thematische Lücken gab. Mit der Ausschreibung de.NBI-Partner, die im Februar dieses Jahres veröffentlicht wurde, sollten diese Lücken geschlossen werden. Aus 39 Projektvorschlägen wurden acht Partner-Projekte bestehend aus 17 Teilprojekten ausgewählt, die das

Netzwerk ab November 2016 thematisch ergänzen. Thematische Erweiterungen gibt es in den Bereichen Epigenetik, Metaproteomik, Systembiologische Modellierung, Proteinstrukturdaten (Enzymologie), RNA Sequenzierung, Metabolomics, Lipidomics, Bildanalyse.

Im August 2016 ist Deutschland der europäischen Infrastrukturinitiative ELIXIR beigetreten. ELIXIR (European Life Sciences Infrastructure for Biological Information) ist ein Verbund aus derzeit 19 europäischen Partnern. Die Aufgaben des de.NBI-Netzwerks sind denen des europäischen Verbundes sehr ähnlich, sodass in Zukunft eine enge Zusammenarbeit gewährleistet ist. Die ELIXIR-Mitgliedschaft ist ein Gewinn für beide Seiten: Die deutschen Forscher ergänzen und erweitern die Ressourcen und Expertise des europäischen ELIXIR-Netzwerks. Im Gegenzug bietet die ELIXIR-Mitgliedschaft Deutschlands Wissenschaftlern den Zugang zu europäischen Fördermöglichkeiten, Infrastrukturen und Know-how sowie eine gut organisierte bioinformatische Plattform. „Mit dem Beitritt stärken wir die Lebenswissenschaften in Deutschland gleich in doppelter Hinsicht“, sagte Bundesforschungsministerin Johanna Wanka. „Die internationale Einbindung vergrößert die Sichtbarkeit und Wettbewerbsfähigkeit des deutschen Forschungsstandortes. Zudem eröffnet die Mitwirkung im europäischen Steuerungsgremium Deutschland die Möglichkeit, nationale Interessen einzubringen und bei der Ausgestaltung der europäischen Informationsinfrastruktur mitzuwirken.“ In den kommenden Wochen soll nun das Deutsche Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI) als nationaler Knoten in ELIXIR etabliert werden.

Sehr erfreulich ist auch, dass das BMBF auf die bisher nicht ausreichende Rechen-Kapazität im Netzwerk mit der Etablierung einer de.NBI-Cloud reagiert hat. Fünf Millionen Euro werden dem Netzwerk hierfür noch in diesem Jahr alleine für Hardware

TABELLE: AUSGEWÄHLTE PARTNERPROJEKTE

AKRONYM	THEMA	ORGANISATION	NAME
LIFS	Lipidomics	Leibniz Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS e.V.	Robert Ahrends
			Albert Sickmann
		FZ Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften	Dominik Schwudke
		MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik	Andrej Shevchenko
MASH	Metabolomics	Leibniz Institut für Pflanzenbiochemie	Steffen Neumann
EnzymeStructures	Proteinstrukturdaten (Enzymologie)	Universität Hamburg	Matthias Rarey
de.STAIR	RNA Sequenzierung	Universität Leipzig	Steve Hoffmann
		Universität Freiburg	Wolfgang Hess
		Universität Rostock	Olaf Wolkenhauer
NBI-ModSim	Systembiologische Modellierung	Universität Heidelberg	Ursula Kummer
		MPI für Dynamik komplexer technischer Systeme	Steffen Klamt
DAIS	Bildanalyse	MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik	Eugene Myers
de.NBI-epi	Epigenomics	Deutsches Krebsforschungszentrum – DKFZ	Benedikt Brors
		Max Delbrück Zentrum für molekulare Medizin – MDC	Altuna Akalin
		Universität Freiburg	Björn Grüning
		Universität des Saarlandes	Jörn Walter
MetaProtServ	Metaproteomics	Universität Magdeburg	Dirk Benndorf
			Gunter Saake

zur Verfügung gestellt. Darüber finanziert das BMBF bis zum Laufzeitende in 2020 sechs Personalstellen für den Aufbau und den Betrieb dieser Cloud. Für die Cloud wurden Standorte ausgewählt, die sich bereits im Vorfeld mit der apparativen Etablierung von Cloud-Lösungen beschäftigt haben, über eine Basisausstattung verfügen und bei denen technisches Personal zur Verfügung steht, das den Aufbau und den nachhaltigen Betrieb der apparativen de.NBI-Cloud garantiert. Diese Kriterien treffen auf die Standorte Heidelberg, Bielefeld, Gießen, Freiburg und Tübingen zu. In Abstimmung mit allen de.NBI-Teilprojektpartnern wurde daher beschlossen, die Hardware auf diese fünf Standorte zu konzentrieren. Weitere Teilprojekte erhalten personelle Unterstützung, um die Tools ihrer Servicezentren cloudfähig zu machen.

Insgesamt unterstützt das BMBF das Deutsche Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur mit ca. 31 Millionen Euro über einen Zeitraum von fünf Jahren. Seit Laufzeitbeginn wurde schon viel geschafft, dennoch gibt es für die an dem Bioinformatik-Netzwerk beteiligten Wissenschaftler weiterhin noch viel zu

tun. Neben den genannten Aufgaben und Herausforderungen, die das Netzwerk zu bewältigen hat, ist die Verstetigung dieser Infrastruktur nach Laufzeitende eine der großen Aufgaben, mit der sich die Wissenschaftler auseinandersetzen müssen.

Weitere Informationen sowie eine Übersicht der de.NBI Trainingsaktivitäten finden Sie auf Seite 96 und unter:
www.denbi.de

Kontakt:



Dr. Yvonne Pfeiffenschneider
 Projektträger Jülich
 Forschungszentrum Jülich GmbH
 y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de

TRAINING COURSES 2017

- Training for plant genome annotation** – HMGU, München – GCBN
- The path from raw sequences to biological conclusions** – FZJ, Jülich-GCBN
- Introduction into targeted and untargeted metagenome analysis** – Gießen/Bielefeld -BiGi
- 3rd genomics training course** – Gießen – BiGi
- The MetaProteomAnalyzer for analysis of human and environmental microbiomes** – Magdeburg – BiGi
- Cloud Computing Tutorial** – Bielefeld/Gießen – BiGi
- de.NBI FAIRDOM information day** – Heidelberg – NBI-SysBio
- COMBINE tutorial @ ICSB** – ICSB – NBI-SysBio
- Reusing data and models with SABIO-RK and SEEK** – HITS Heidelberg – NBI-SysBio
- de.NBI Tutorial on Tools for Modelling in Systems Biology** – Heidelberg – NBI-SysBio
- GFBio workflows: management, submission, archiving and publication of data** – Bremen – BioData
- SILVA/BacDive Workshop: From Primer to Paper and Back** – Bremen – BioData
- Introduction to BRENDA and Enzyme Structures** – Braunschweig – BioData
- Statistics and Computing in Genome Data Science** – Bressanone-Brixen – HD-HuB
- Software Carpentry Workshop** – Heidelberg – HD-HuB
- Data Interpretation of RNASeq and Bisulfite Sequencing Data in Cancer Research** – Heidelberg – HD-HuB
- Microscopy Image Analysis Course** – Heidelberg – HuB-HuB
- Data Interpretation of Whole-Genome and Exome Data in Cancer Research** – Heidelberg – HD-HuB
- Software Carpentry Course** – Heidelberg or Würzburg – HD-HuB
- 3rd Bioimage Analysis Course** – Heidelberg – HD-HuB
- Command-line course** – Heidelberg -HD-HuB
- Basics in R** – Heidelberg – HD-HuB
- Protein Bioinformatics** – Heidelberg –HD-HuB
- Standards und Konvertierung** – EuBIC Winter School Wien – BioInfra.Prot
- Differential analysis of proteomic data using R** – Bochum – BioInfra.Prot
- Fundamentals of Proteome Bioinformatics** – Bochum – BioInfra.Prot
- OpenMS Developer Meeting** – CIBI
- OpenMS User Meeting** – CIBI
- Tutorial-GCB in Tübingen** – CIBI
- KNIME spring summit** – Berlin – CIBI
- KNIME hackathon** – Konstanz – CIBI
- SeqAn Developer Meeting** – Berlin – Meeting – CIBI



impresum

systembiologie.de

Das Magazin für systembiologische Forschung in Deutschland – Ausgabe 11, Dezember 2016

systembiologie.de ist ein halbjährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Systembiologieforschung.
ISSN 2191-2505

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Redaktionelle Koordination: Dr. Cornelia Depner (DKFZ Heidelberg)

Redaktion:

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

Redaktionelle Unterstützung: Annika Behrendt

Anschrift:

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

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

Gestalterische Konzeption und Umsetzung:

LANG&PFLANZ Werbeagentur GmbH, Speyer (www.LPsp.de)

Druck:

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



PEFC zertifiziert

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

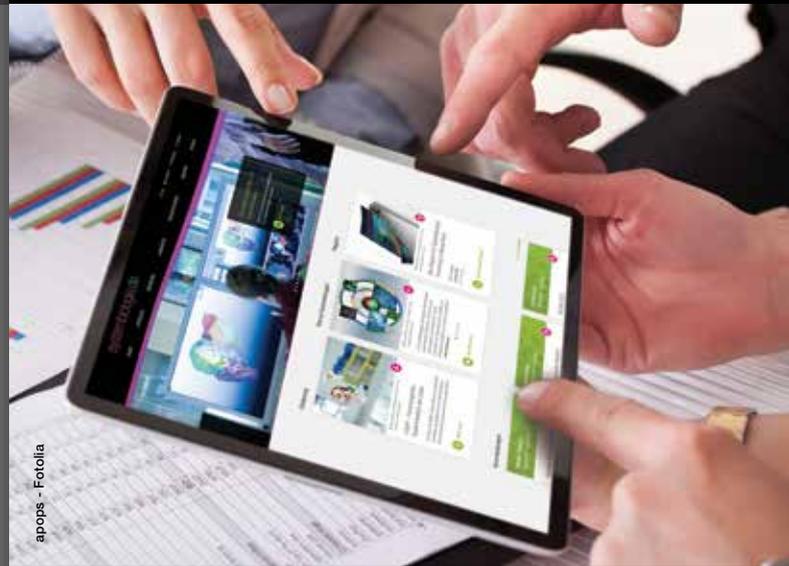
Aboservice:

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

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

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

Willkommen auf systembiologie.de!



apops - Fotolia

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

Das erwartet Sie:

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

Wir freuen uns auf Ihren Besuch auf unserer Homepage!



wir über uns

die systembiologie.de-Redaktion stellt sich vor

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

biologie und Synthetische Biologie, Liver Systems Medicine, e:Med Systems Medicine, dem Projektträger Jülich und dem DLR Projektträger. Finanziert wird das Magazin aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF).

Die Redaktionsmitglieder von systembiologie.de:

v.l.n.r. stehend: Roland Eils (DKFZ/Universität Heidelberg), Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Johannes Bausch (Liver Systems Medicine), Angela Mauer-Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg), Kai Ludwig (LANGEundPFLANZ, Speyer), Cornelia Depner (DKFZ Heidelberg), Jan Eufinger (DKFZ Heidelberg).

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



Foto: Tobias Schwerdt / DKFZ

kontakt

Helmholtz-Gemeinschaft, Querschnittsthema Systembiologie und Synthetische Biologie

Koordination: Prof. Dr. Roland Eils

Wissenschaftliches Projektmanagement:

Dr. Cornelia Depner, Dr. Jan Eufinger, Dr. Julia Ritterfeld

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg

Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080

Berliner Str. 41; D-69120 Heidelberg

E-Mail: c.depner@dkfz.de, j.eufinger@dkfz.de, j.ritzerfeld@dkfz.de

www.helmholtz.de/systemsbiology und www.helmholtz.de/syntheticbiology



LiSyM – Liver Systems Medicine

Programmdirektor: Prof. Dr. Peter Jansen

Wissenschaftliches Projektmanagement: Johannes Bausch

Universität Freiburg; Physikalisches Institut

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

E-Mail: johannes.bausch@lism.org

www.lism.org



BioQuant – Universität Heidelberg

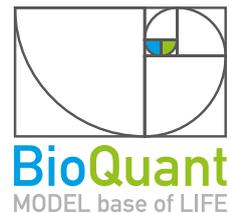
Direktorium: Prof. Dr. Roland Eils, Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich, Prof. Dr. Robert B. Russell

Geschäftsleitung: Dr. Angela Mauer-Oberthür

Im Neuenheimer Feld 267; D-69120 Heidelberg

E-Mail: angela.oberthuer@bioquant.uni-heidelberg.de

www.bioquant.uni-heidelberg.de



Projektträger Jülich

Forschungszentrum Jülich GmbH

Lebenswissenschaften, Gesundheit, Fachhochschulen (LGF)

Ansprechpartner:

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

Molekulare Lebenswissenschaften (LGF-2)

D-52425 Jülich

E-Mail: y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de, g.terstiege@fz-juelich.de, m.bergs@fz-juelich.de

www.ptj.de



DLR Projektträger

Gesundheitsforschung (OE20)

Ansprechpartner:

Dr. Marco Leuer, Ursula Porwol

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

E-Mail: marco.leuer@dlr.de, ursula.porwol@dlr.de

www.dlr-pt.de



Geschäftsstelle des e:Med Projektkomitees

Ansprechpartner Leitung:

Dr. Silke Argo

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) – V025

Im Neuenheimer Feld 581; D-69120 Heidelberg

E-Mail: s.argo@dkfz.de

www.sys-med.de/de



EMBL 2017

Conferences

2 - 4 FEB | EMBL-Cancer Core Europe Conference

Cancer Immunotherapy

J. Deka, A. Eggemont, D. Jäger, H.-R. Rodewald, T. Schumacher, C. von Kalle, L. Zitvogel | EMBL Heidelberg, Germany

8 - 10 FEB | EMBL Industry Workshop

Imaging in Pharma R and D

M. Frech, A. W. Nicholls, C. Schütz | EMBL Heidelberg, Germany

3 - 6 MAY | EMBO Conference

Chromatin and Epigenetics

A. Akhtar, G. Almouzni, P. Cramer, D. Schübeler, J. Wysocka | EMBL Heidelberg, Germany

11 - 13 MAY | EMBO | EMBL Symposium

Metabolism in Time and Space:

Emerging Links to Cellular and Developmental Programs

T. Alexandrov, A. Aulehla, P. Dorrestein, O. Leyser, S. McKnight, N. Perrimon | EMBL Heidelberg, Germany

14 - 17 MAY | EMBO | EMBL Symposium

Neural Circuits in the Past,

Present and Future

D. Arendt, R. Benton, L. Vosshall | EMBL Heidelberg, Germany

23 - 26 MAY | EMBO Conference

Advances in Stem Cells and Regenerative Medicine

C. Blackburn, T. Graf, C. Nerlov, D. O'Carroll, O. Pourquié, S. Tajbakhsh | EMBL Heidelberg, Germany

14 - 17 JUN | EMBO | EMBL Symposium

Mechanisms of Neurodegeneration

B. De Strooper, K. Dumstrei, T. Golde, C. Haass | EMBL Heidelberg, Germany

27 - 30 JUN | EMBO | EMBL Symposium

New Approaches and Concepts

in Microbiology

P. Cossart, K. C. Huang, M. Laub, N. Typas | EMBL Heidelberg, Germany

12 - 15 JUL | EMBO | EMBL Symposium

Mechanical Forces in Biology

D. Discher, M. Gardel, A. Kocer, F. Nédélec, B. Thompson | EMBL Heidelberg, Germany

30 AUG - 1 SEP | EMBO Conference

The Nucleosome: From Atoms to Genomes

I. Berger, A. Flaus, K. Luger, T. Schalch | EMBL Heidelberg, Germany

13 - 16 SEP | EMBO | EMBL Symposium

The Non-Coding Genome

D. Bartel, E. Izaurralde, J. Rinn, J. Vogel | EMBL Heidelberg, Germany

24 - 27 SEP | EMBO Conference

Centrosomes and Spindle Pole Bodies

G. Pereira, E. Schiebel | EMBL Heidelberg, Germany

11 - 14 OCT | EMBO | EMBL Symposium

The Mobile Genome:

Genetic and Physiological Impacts of

Transposable Elements

O. Barabas, J. F. Brennecke, J. V. Moran | EMBL Heidelberg, Germany

24 - 27 OCT | EMBL Conference

Mammalian Genetics and Genomics:

From Molecular Mechanisms to

Translational Applications

P. Avner, T. Gunn, M. Hrabě de Angelis, M. Justice, L. Siracusa, F. Spitz | EMBL Heidelberg, Germany

2 - 4 NOV | EMBO Conference

Quantitative Principles in Biology

A. Aulehla, J. Garcia-Ojalvo, R. Phillips | EMBL Heidelberg, Germany

5 - 8 NOV | EMBL Conference

Cancer Genomics

P. Campbell, J. Korbel | EMBL Heidelberg, Germany

12 - 14 NOV | EMBO | EMBL Symposium

From Single- to Multiomics: Applications

and Challenges in Data Integration

N. Krogan, U. Sauer, J. Zaugg | EMBL Heidelberg, Germany

16 - 17 NOV | EMBL Conference

Revolutions in Structural Biology:

Celebrating the 100th Anniversary of

Sir John Kendrew

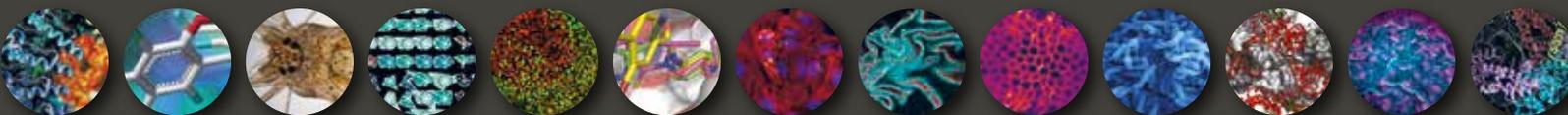
S. Cusack, C. Müller, M. Wilmanns | EMBL Heidelberg, Germany

5 - 7 DEC | EMBL Conference

Lifelong Learning in the

Biomedical Sciences

C. Janko, C. Johnson, M. Hardman | EMBL Heidelberg, Germany



Courses

30 JAN - 3 FEB | EMBL - KU Leuven Course

Data Visualisation for Biology: A Practical Workshop on Design, Techniques and Tools

J. Aerts, V. Mateser | EMBL-EBI Hinxton, UK

6 - 10 FEB, 15 - 19 MAY, 6 - 10 NOV | EMBL Course

NGS: Enrichment Based Targeted

Resequencing

V. Benes, J. Dreyer-Lamm, A. Heim | EMBL Heidelberg, Germany

13 - 16 FEB, 29 MAY - 1 JUN, 13 - 16 NOV | EMBL Course

NGS: Amplicon Based Targeted

Resequencing

V. Benes, J. Dreyer-Lamm, A. Heim | EMBL Heidelberg, Germany

20 - 24 FEB | EMBL Course

Hands-on Flow Cytometry:

Learning by Doing!

A. Filby, D. Ordonez, M. Paulsen, S. Schmitt | EMBL Heidelberg, Germany

6 - 10 MAR | EMBL Course

Introduction to Omics Data Integration

A. Mupo, P. Porras | EMBL-EBI Hinxton, UK

6 - 10 MAR | EMBL Course

STED and RESOLFT Based Live-Cell Super-Resolution Fluorescence Microscopy

G. Donnert, M. Lampe, R. Pepperkok, C. Wurm | EMBL Heidelberg, Germany

20 - 24 MAR | EMBL Course

Techniques for Mammary Gland Research

M. Jechlinger, M. Smalley, M. Vivanco | EMBL Heidelberg, Germany

27 - 31 MAR | EMBL Course

RNA Sequencing Library Preparation - How Low Can You Go?

V. Benes, B. Textor | EMBL Heidelberg, Germany

2 - 8 APR | EMBL Course

Mechanisms of Actin-Dependent

Force Generation

E. Kerkhoff, P. Lenart | EMBL Heidelberg, Germany

3 - 6 APR, 9 - 12 OCT | EMBL Course

Introduction to Next Generation

Sequencing

T. Hancock, J. Randall, M. Rosello | EMBL-EBI Hinxton, UK

24 - 30 APR | EMBL Course

Single Cell Omics

Q. Deng, J. Dreyer-Lamm, A. Ståhlberg | EMBL Heidelberg, Germany

8 - 14 MAY | EMBL Course

Microbial Metagenomics: A 360° Approach

G. D'Auria, J. Dreyer-Lamm, E. G. Pastor | EMBL Heidelberg, Germany

8 - 19 MAY | EMBL Course

Computational Molecular Evolution

C. Antoniou, N. Goldman, A. Stamatakis, Z. Yang | EMBL-EBI Hinxton, UK

15 - 20 MAY | EMBL Course

Bioimage Data Analysis

K. Miura, P. Paul-Gilloteaux, S. Tosi | EMBL Heidelberg, Germany

22 - 26 MAY | EMBL Course

Networks and Pathways

T. Hancock, S. Orchard, P. Porras | EMBL-EBI Hinxton, UK

6 - 8 JUN | EMBL Course

Bioinformatics for Core Facility Managers

C. Brooksbank | EMBL-EBI Hinxton, UK

12 - 16 JUN | EMBL Course

Data Resources and Bioinformatics Tools for Immunologists

C. Brooksbank, W. Ellmeier, T. Hancock, R. Ludwig, S. Teichmann | EMBL-EBI Hinxton, UK

19 - 23 JUN | EMBL Course

Quantitative Proteomics:

Strategies and Tools to Probe Biology

G. Damkroeger, J. Krijgsveld, M. Savitski, K. Weidemann | EMBL Heidelberg, Germany

26 - 30 JUN | EMBL Course

Summer School in Bioinformatics

L. Emery, S. Morgan | EMBL-EBI Hinxton, UK

26 - 30 JUN | EMBL Course

New Methods in Cancer Research and Diagnostics

J. Dreyer-Lamm | EMBL Heidelberg, Germany

3 - 7 JUL | EMBL - BioExcel Summer School

Foundation Skills for HPC in

Computational Biomolecular Research

C. Brooksbank, A. Carter, L. Larcombe, V. Mateser | EMBL-EBI Hinxton, UK

9 - 14 JUL | EMBL Course

In silico Systems Biology

L. Emery, N. Le Novère, J. Saez-Rodriguez, K. Sasaki | EMBL-EBI Hinxton, UK

10 - 15 JUL | EMBL Course

Super Resolution Microscopy

M. Lampe, R. Pepperkok, U. Schwarz, T. Straube | EMBL Heidelberg, Germany

5 - 6 SEP | EMBL Course

Digital PCR

F. Bizouarn, D. Dewolf, J. Dreyer-Lamm, J. Hugggett | EMBL Heidelberg, Germany

9 - 15 SEP | EMBL Course

Analysis of Non-Coding RNAs:

querite et invenietis

V. Benes, A. Enright, B. Haase, J. P. Lopez, A. Shkumatava | EMBL Heidelberg, Germany

2 - 6 OCT | EMBL Course

Metagenomics Bioinformatics

L. Emery, R. Finn, A. Mitchell | EMBL-EBI Hinxton, UK

9 - 13 OCT | EMBL Course

Liquid Biopsies

J. Dreyer-Lamm, A. Ståhlberg | EMBL Heidelberg, Germany

15 - 20 OCT | EMBL Course

Humanised Mice in Biomedical Research

N. Dear, C. Münz, N. Rosenthal, L. Shultz, K. Snow, R. Striepcke | EMBL Heidelberg, Germany

23 - 27 OCT | EMBL Course

Structural Bioinformatics

T. Hancock, G. Klewegt, C. Orengo | EMBL-EBI Hinxton, UK

8 - 9 NOV | EMBL Course

Microinjection into Adherent Cells

R. Pepperkok, S. Stobrawa, S. Terjung | EMBL Heidelberg, Germany

20 - 24 NOV | EMBL Course

The Fundamentals of High-End

Cell Sorting

D. Davies, A. Filby, D. Ordonez, M. Paulsen, S. Schmitt | EMBL Heidelberg, Germany

3 - 8 DEC | EMBL Course

Proteomics Bioinformatics

L. Emery, L. Martens, J. A. Vizcaino | EMBL-EBI Hinxton, UK

10 - 15 DEC | EMBL Course

High-Accuracy CLEM:

Applications at Room Temperature

and in cryo

R. Mellwig, M. Schorb | EMBL Heidelberg, Germany

For full event listing please visit our website

www.embl.org/events



@emblevents

We would like to thank the members of the EMBL ATC Corporate Partnership Programme:

Founder Partners: Leica Microsystems, Olympus

Corporate Partners: BD, Boehringer Ingelheim, GSK, Illumina, Thermo Fisher Scientific

Associate Partners: Eppendorf, Merck, Nikon, Sanofi

EMBL

