

spezial: ausbildung in der systembiologie

Überblick über Systembiologie-Studiengänge
in Deutschland

ab Seite 8

BMBF-MedSys-Projekte

ab Seite 42

im porträt:
Petra Schwille und
Dagmar Waltemath

Seite 64 und Seite 30

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



HELMHOLTZ
| GEMEINSCHAFT



systembiologie.de

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



Titelbild: Photonbleu - Fotolia

grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



die hohe Qualität der akademischen Ausbildung ist eine wesentliche Säule der Innovationskraft des Wirtschafts- und Wissenschaftsstandorts Deutschland. Insbesondere die interdisziplinäre Vernetzung von Studiengängen und die Vermittlung begleitender Kompetenzen in Doktorandenprogrammen nehmen dabei einen immer größeren Stellenwert ein.

Ein gutes Beispiel für die Notwendigkeit und den Erfolg eines anpassungsfähigen Ausbildungssystems ist die Systembiologie: Als die Bundesregierung vor zehn Jahren den systembiologischen Ansatz als Schlüsseltechnologie identifizierte und sie mit gezielten Fördermaßnahmen auf Zukunft hin etablierte, wurde gleichzeitig die Notwendigkeit interdisziplinärer Ausbildungsmöglichkeiten für Studierende und junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erkannt.

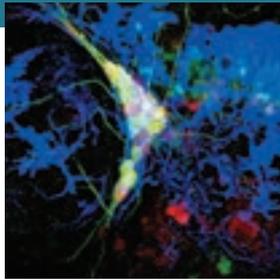
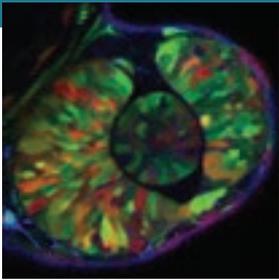
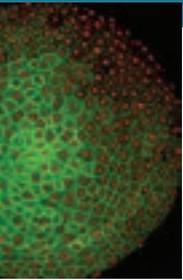
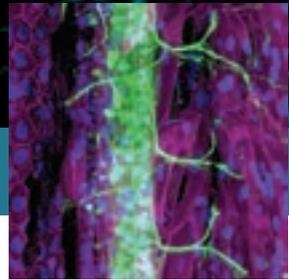
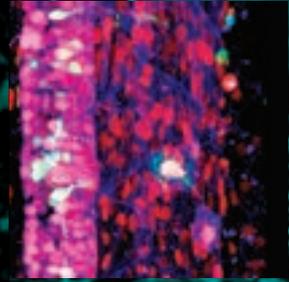
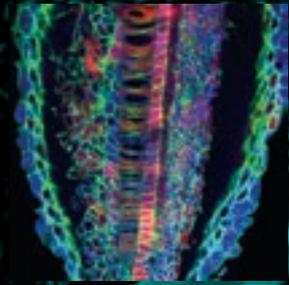
Als ein Kernelement der Nachwuchsförderung haben sich die FORSYS-Zentren entwickelt, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung in Kooperation mit den Ländern gefördert werden. Begleitend zur wissenschaftlichen Arbeit der Zentren konnten Studiengänge und Doktorandenprogramme zur Systembiologie eingeführt und mehrere Nachwuchsgruppen aufgebaut werden. Ergänzt durch die FORSYS-Partner-Initiative wurde so die systembiologische Expertise in Deutschland in den vergangenen Jahren grundlegend verbessert. Dieser Impuls wurde auch von der Initiative GerontoSys und vom e:Bio - Innovationswettbewerb Systembiologie aufgenommen, die aussichtsreichen jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Möglichkeit zu eigenständiger Projektarbeit eröffnen.

Als Ergebnis dieser Aktivitäten verfügen wir mittlerweile über hochqualifizierten wissenschaftlichen Nachwuchs, der am Schnittpunkt zwischen biologischen Experimenten, mathematischer Modellierung und rechnergestützter Simulation spezifische systembiologische Expertise erworben hat. Er bildet die Grundlage für diesen anspruchsvollen Forschungsansatz und dessen Transfer in neue Bedarfssfelder wie die Systemmedizin.

Überzeugen auch Sie sich von der Nachwuchsförderung in der Systembiologie. In der vorliegenden neuesten Ausgabe von systembiologie.de finden Sie dazu wichtige Hinweise.

Prof. Dr. Johanna Wanka
Bundesministerin für Bildung und Forschung

INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEMS BIOLOGY OF HUMAN DISEASE



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

JUNE
17-19 2014

REGISTRATION AND DETAILS AT:

sbhd2014.org

Early registration: March 10, 2014

Regular registration: May 12, 2014

Poster abstract submission: May 12, 2014

CONFIRMED SPEAKERS:

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

SPONSORED BY:



vorwort

PISA – wo bitte schön ist PISA?



Just zum Auftakt der Frankfurter Buchmesse vor wenigen Wochen traf die zweite Pisa-Schockwelle das Land der Dichter und Denker. Nach den 15-jährigen Schülern wurde nun auch den Erwachsenen im Alter von 16 bis 65 Jahren nur Mittelklasse im Bereich Lesen, Rechnen aber auch in Bezug auf Fertigkeiten am Computer attestiert. Selbst den Dreisatz sollen wir Deutsche nicht beherrschen.

Angesichts der Tatsache, dass bald 13 Prozent der Deutschen nicht einmal eine Computermaus bedienen konnten und gleichzeitig nur gut ein Drittel das Navigieren im Web beherrschten, gehen wir Erwachsene anscheinend ohnehin lieber analog shoppen. Apropos Supermarkt: Nachdem man den Einkaufswagen in Unkenntnis des Dreisatzes vielleicht nicht ganz kostenoptimal gefüllt hat, steht man an der natürlich computerisierten Kasse. 17,73 Euro zeigt das Display an. Legt man 22,23 Euro abgezählt auf den Tresen, schaut man in ein leeres Gesicht des Kassierers, der zumindest in akademischen Hochburgen wie Heidelberg durchaus die Hochschulreife absolviert hat. Die sich aufhellende Miene des Kassierers, nachdem er die krumme Summe in die Kasse eingetippt und das Wechselgeld an den Käufer ausgehändigt hat, scheint PISA in allen Zügen zu bestätigen.

Nachdem Schülern und Erwachsenen die gelbe Karte gezeigt wurde, frage ich mich, wie es um die Qualität des wissenschaftlichen Nachwuchses und um die Ausbildung in Schlüsselfeldern wie den Ingenieurwissenschaften oder den Naturwissenschaften bestellt ist. Seit nun fast 10 Jahren findet alljährlich in Boston am MIT der internationale Wettbewerb iGEM (International Competition for Genetically Engineered Machines) statt. Alljährlich bewirbt sich eine stetig wachsende Zahl von Studententeams aus aller Herren Länder um die international hoch renommierte Trophäe der Synthetischen Biologie. Im laufenden Wettbewerb sind über 200 Teams aus 35 Ländern mit mehr als 2000 Studenten im Rennen. Gehörten die deutschen Studententeams schon seit der Geburtsstunde des iGEM-Wettbewerbs vor knapp 10 Jahren zu den internationalen Spitzenreitern in diesem Wettbewerb, sind wir Deutschen auch in diesem Jahr besonders erfolgreich. Obschon der internationale Wettbewerb in Boston im November 2013 noch bevorsteht, kamen bei der europäischen Vorausscheidung in Lyon gleich drei der sechs Finalistenteams aus Deutschland, wobei das Bielefelder Team bravourös den ersten Gesamtplatz belegen konnte. Zudem entstand dieses Jahr ein zweiter Arm von iGEM, nämlich der iGEM-Wettbewerb für Schülerteams. Gleich im Auftaktjahr überzeugte das Heidelberger Schülerteam, indem es mit seiner innovativen Idee eines bakteriellen Frühwarnsystems für Sonnenanbeter nicht nur den Gesamtpreis gewann, sondern auch gleich die Hälfte aller Spezialpreise abräumte und so Teams aus der ganzen Welt hinter sich ließ.

Diese Ausgabe der systembiologie.de beschäftigt sich mit der Ausbildung in der Systembiologie in Deutschland. Zweifelsohne ist diese im internationalen Kontext spitze. Unsere deutschen iGEM-Teams sind nicht zuletzt so überragend erfolgreich im internationalen Vergleich, weil viele der iGEM-Studenten über eine erstklassige Ausbildung in der Systembiologie verfügen. Der amerikanische Schriftsteller Mark Twain sagte einmal, dass Bildung das sei, was übrig bleibt, wenn der letzte Dollar weg ist. Bei unseren Systembiologen bleibt da eine ganze Menge übrig. Und PISA scheint auf einmal ganz weit weg.

Ich wünsche Ihnen eine vergnügliche und informative Lektüre!



Ihr Roland Eils

Chefredakteur

inhalt

<p>grußwort Prof. Dr. Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung</p>	3	
<p>vorwort Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur</p>	5	
<p>spezial: ausbildung in der systembiologie</p>		
<p>ausbildung in der systembiologie – eine momentaufnahme im sommer 2013 oder: Wo kann ich eigentlich in Deutschland Systembiologie studieren?</p>	8	
<p>10 jahre systembiologie an der deutschen ostseeküste Die Entwicklung des Lehrstuhls Systembiologie & Bioinformatik in Rostock von Ulf Liebal, Felix Winter und Olaf Wolkenhauer</p>	18	
<p>synthetische mikrobiologie Lehre und Forschung in Marburg von Anke Becker und Gundula Meißner</p>	21	
<p>systembiologie in heidelberg studieren Von der Vielfalt und Interdisziplinarität in Lehre und Forschung profitieren von Lorenz Adlung</p>	24	
<p>mit systembiologie die haut verbessern Forschungsporträt der Beiersdorf AG von Sabine Hagemann und Marc Winnefeld</p>	27	
<p>die nachhaltige Im Porträt: Dagmar Waltemath und die Wiederverwertbarkeit der Daten von Claudia Eberhard-Metzger</p>	30	
<p>neuigkeiten aus dem BMBF</p>	34	
<p>neuigkeiten der helmholtz-gemeinschaft</p>	38	
<p>die BMBF – Initiative MedSys Medizinische Systembiologie als Wegbereiter der Systemmedizin von Sigrid Grolle</p>	42	
<p>die dynamik humaner thrombozyten und ihre rolle bei kardiovaskulären erkrankungen Interdisziplinäre Thrombozyten-Forschung des SARA-Konsortiums von René P. Zahedi, Florian Beck, Julia Burkhart, Marcel Mischnik, Jörg Geiger, Marcus Dittrich, Oliver Kohlbacher, Peter Nollau, Thomas Dandekar, Jens Timmer, Ulrich Walter und Albert Sickmann</p>	46	

SysMBo – systembiologie metabolischer phänotypen von Hans-Werner Mewes, Karsten Suhre, Fabian Theis, Jan Krumsiek und Gabi Kastenmüller für das SysMBo-Konsortium	50	
ColoNET – darmkrebs systematisch untersucht Mit Modellen für eine bessere Diagnostik und Therapie von Christine Sers, Reinhold Schäfer und Nils Blüthgen	55	
BreastSys – medikamentenresistenz bei brustkrebs verstehen Dynamische Modellierung von Signalwegen, um Resistenzmechanismen zu entdecken von Ulrike Korf, Daniel Kaschek, Silvia von der Heyde, Frauke Henjes, Johanna Sonntag, Jens Timmer und Tim Beißbarth	60	
auf dem weg zu den anfängen der evolution Ein Interview mit der Biophysikerin Petra Schwillie von Claudia Eberhard-Metzger	64	
da ist die dynamik spürbar – in Berlins Mitte der Lebenswissenschaften von Elvira Gottardi und Jutta Steinkötter	68	
ISBE – infrastrukturen für systembiologie in europa von Jutta Steinkötter, Thomas Höfer und James Sharpe	70	
ein raum für translationale medizin BIG – Das Berliner Institut für Gesundheitsforschung nimmt seine Arbeit auf von Josef Zens	72	
systembiologie in der klinischen wirkstoffentwicklung Systembiologie und Systempharmakologie bei Bayer Technology Services GmbH von Lars Kuepfer, Thomas Eissing, Linus Görlitz, Stefan Willmann und Andreas Schuppert	74	
ICGC MMML-Seq Auf Fehlersuche im Genom von malignen Keimzentrums-B-Zell-Lymphomen von Ole Ammerpohl und Reiner Siebert für das ICGC MMML-Seq	78	
CASyM und der weg zur systemmedizin Entwicklung einer Roadmap zur Implementierung der Systemmedizin in Europa von Marc Kirschner	82	
events	87	
news	92	
impressum	95	
wir über uns	96	
kontakt	97	

ausbildung in der systembiologie – eine momentaufnahme im sommer 2013

oder:

Wo kann ich eigentlich in Deutschland Systembiologie studieren?

Die für interessierte Studienanfänger und Studierende interessante Antwort auf die vom Redaktionsteam systembiologie.de in der Überschrift gestellte Frage lautet: **„An erfreulich vielen verschiedenen Standorten in Deutschland!“** An vielen deutschen Universitäten werden moderne Studiengänge angeboten, mithilfe derer naturwissenschaftlich und lebenswissenschaftlich interessierte Studierende das zukunftsweisende Fach Systembiologie erlernen können. Die Studienangebote sind thematisch hochaktuell ausgerichtet, strukturell anspruchsvoll organisiert und unter den Studierenden äußerst begehrt. In diesem Artikel berichten wir über die aktuell mehr als 20 Studienangebote zur Systembiologie an 19 deutschen Universitätsstandorten. Darüber hinaus stellen wir zwei Universitäten vor, die einen Studiengang zur Synthetischen Biologie in Deutschland anbieten – ein zukünftiges Forschungsfeld in den molekularen Lebenswissenschaften.

Die Systembiologie

„To understand biology at the system level, we must examine the structure and dynamics of cellular and organismal function, rather than the characteristics of isolated parts of a cell or organism.“
(Hiroaki Kitano, *Science*, 2002, Vol. 295, No. 5560, Seiten 1662-4).

Mit dieser Aussage zur Systembiologie haben wir Prof. Dr. Hiroaki Kitano anlässlich der Erstausgabe von systembiologie.de im Sommer 2010 zitiert. Ohne Zweifel existieren viele vergleichbare Zitate prominenter Systembiologen, und ein jedes bereichert die Definition des Begriffes Systembiologie um eine weitere interessante Facette. Obgleich die Systembiologie als Methodik der modernen Lebenswissenschaften eine junge Disziplin ist, hat sie als anwendbare Methode der Systemtheorie in der Systemanalyse der Ökologie und in den computerunterstützten Neurowissenschaften Vorläufer, die ihrer Umsetzung den Weg bereiteten.

Die systembiologische Ausbildung und Lehre – eine Herausforderung für Universitäten

Die Systembiologie als wissenschaftlicher Schlüssel zum quantitativen Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Komponenten und Bausteinen lebender biologischer Systeme ist die Schnittmenge verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen wie der Biologie, der Mathematik, der Physik, der Chemie und der Informatik. Neben theoretischen Kenntnissen ist eine praktische Begabung des Experimentators für den Erfolg seiner wissenschaftlichen Arbeiten unerlässlich. In der Quintessenz sind die intellektuellen und handwerklichen Anforderungen an einen erfolgreichen Systembiologen auf einem sehr hohen fachlichen Niveau angesiedelt. Dieses Anforderungsprofil, begleitet von der hohen Nachfrage nach systembiologischer Expertise, stellt die Ausbildung und Lehre auf diesem Gebiet der modernen Lebenswissenschaften vor hohe Anforderungen. Dies gilt insbesondere für den universitären Bereich als auch für die Industrie – deutschlandweit, auf europäischer Ebene und auch international.

Wie der folgende Artikel zeigt, haben verschiedene Universitäten diese Herausforderung angenommen und tragen erfolgreich dazu bei, dass die interdisziplinäre Ausbildung zum Systembiologen auf eine solide Basis gestellt wird.

Systembiologie-Studiengänge in Deutschland

Mithilfe einer Web-basierten Umfrage haben wir uns bemüht, in einer Art Momentaufnahme die aktuellen Studienangebote und Studiengänge mit systembiologischem Bezug möglichst umfangreich zu identifizieren. Wir haben diese Ergebnisse im Folgenden alphabetisch nach den Standorten zusammengestellt, um Studierende bei der Wahl ihres kommenden Studienorts zu unterstützen. Insgesamt wurden mehr als 30 Universitäten und Ausbildungsstandorte in Deutschland von uns angeschrieben, und die verantwortlichen Personen wurden gebeten, einen jeweils 20 Fragen umfassenden Katalog zu den vorhandenen Studienangeboten im Bereich der Systembiologie und der Synthetischen Bio-

logie zu beantworten. Gefragt wurde u. a. nach der Bezeichnung der verschiedenen Studienangebote, dem Typ und der Dauer des Studiengangs, der spezifischen thematischen Priorisierung und Ausrichtung, nach der Kapazität der Angebote, nach Informationsquellen und -materialien, nach Kontaktpersonen und Ansprechpartnern und nicht zuletzt nach der Auslastung und der Anzahl der Lehrenden im Studiengang. Als Ergebnis konnten wir mehr als 20 Studiengänge mit systembiologischem Inhalt und drei Studiengänge zur Synthetischen Biologie identifizieren. Darüber hinaus ist an der Universität Köln mit der Neubesetzung eines Lehrstuhls für Systembiologie Anfang 2013 ein neuer internationaler Masterstudiengang mit der Ausrichtung auf Quantitative Biologie/Systembiologie in Planung. Die nachfolgende Übersicht listet die wichtigsten Befragungsergebnisse zu den angebotenen SB- und SynBio-Studienangeboten auf. Eine vollständige Auflistung der Ergebnisse steht als PDF-Datei unter dem QR-Code zum Download auf www.systembiologie.de online bereit.

BACHELORSTUDIENGÄNGE SYSTEMBIOLOGIE:

UNIVERSITÄT ERLANGEN

Name des Studiengangs: Integrated Life Sciences

Typ Studiengang: Bachelor

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Naturwissenschaftliche Fakultäten mit den Departments Biologie, Mathematik und Physik

Themenschwerpunkte: Allgemein: Biomathematik, Biophysik, Molekularbiologie; Spezial: Bioinformatik, Systembiologie, Computational Biology

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 6

Etabliert im Jahr: 2009/2010

Kontakt: Prof. Dr. Christian Koch, Department Biochemie, Naturwissenschaftliche Fakultät, Lehrstuhl Biochemie, Universität Erlangen, 09131/8528257, ckoch@biologie.uni-erlangen.de

UNIVERSITÄT FRANKFURT

Name des Studiengangs: Bioinformatik/Schwerpunkt Systembiologie

Typ Studiengang: Bachelor

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Biowissenschaften, Informatik & Mathematik, Medizin, Chemie

Themenschwerpunkte: Allgemein: Systembiologie, Sequenzanalyse, Strukturanalyse und Neurobioinformatik;

Spezial: Netzwerkanalyse, Petrinetze und Bildanalyse

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 6

Etabliert im Jahr: 2006/2007

Kontakt: Prof. Dr. Ina Koch, Institut für Informatik, Lehrstuhl für Molekulare Bioinformatik, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, 069/798-24652, ina.koch@bioinformatik.uni-frankfurt.de

UNIVERSITÄT FREIBURG

Name des Studiengangs: Biologie (Profilmodule: Bioinformatik und Systembiologie)

Typ Studiengang: Bachelor

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Fakultät für Biologie, Fakultät für Chemie, Fakultät für Mathematik und Physik

Themenschwerpunkte: Studienfach Bioinformatik und Systembiologie ist in den klassischen Bachelor-Studiengang Biologie über Profilmodule integriert. Mit Profilmodulen in Biologie, Informatik, Systembiologie und Mathematischen Methoden steht Biologen eine komplementäre theoretische Ausbildung zur Verfügung, während den theoretischen Wissenschaften so eine Grundausbildung in Biologie angeboten werden kann.

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: Keine Angabe

Regelstudienzeit in Semestern: 6

Etabliert im Jahr: Keine Angabe

Kontakt: Ursula Epe, Studiengangkoordinatorin, Fakultät für Angewandte Wissenschaften Freiburg, 0761/203-8340, mbi@informatik.uni-freiburg.de

UNIVERSITÄT HEIDELBERG

Name des Studiengangs: Molekulare Biotechnologie

Typ Studiengang: Bachelor

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie (IPMB), Fakultät für Chemie, Fakultät für Physik, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) und Biochemiezentrum der Universität Heidelberg (BZH)

Themenschwerpunkte: Allgemein: Grundlagen in Biologie, Chemie, Mathematik und Physik, Molekular- und Zellbiologie, Pharmakologie, Biochemie, Bioinformatik, Verfahrenstechnik; Spezial: Bioinformatik, Biophysikalische Chemie, Wirkstoffforschung, biomedizinische Forschung inkl. Genom- und Proteomforschung, Gentechnologie. Wirkstoffentwicklung, Diagnostik, Biomedizin

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: Keine Angabe

Regelstudienzeit in Semestern: 6

Etabliert im Jahr: 2006

Kontakt: Studien- und Prüfungssekretariat für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie, Fakultät für Biowissenschaften, Im Neuenheimer Feld 234, 69120 Heidelberg, Tel. 0049 (0) 6221-54 6036, Fax 0049 (0) 06221-54 4953, knefeli@uni-hd.de

UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Name des Studiengangs: Biosystemtechnik

Typ Studiengang: Bachelor

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik, Fakultät für Elektro- und Informationstechnik, Fakultät für Naturwissenschaften, Fakultät für Medizin

Themenschwerpunkte: Allgemein: Naturwissenschaftliche Grundlagen, Ingenieur- und Systemwissenschaften, Biowissenschaften und Systembiologie, Spezial: Bioprozesstechnisches Profil, medizinisches Profil, systembiologisch-theoretisches Profil

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 7

Etabliert im Jahr: 2004 als Diplom-Studiengang

Kontakt: Prof. Dr.-Ing. Udo Reichl, Studienfachberater, Vorsitz Prüfungsausschuss Biosystemtechnik, Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik, Institut für Verfahrenstechnik Magdeburg, 0391/67-58401, udo.reichl@ovgu.de

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Name des Studiengangs: Bioinformatik

Typ Studiengang: Bachelor

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Technische Universität München: Informatik, Mathematik, Lebenswissenschaften WZW; LMU München: Informatik, Mathematik, Biologie und Chemie

Themenschwerpunkte: Allgemein: Informatik, Mathematik, Bioinformatik, Biologie und Chemie

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 8

Regelstudienzeit in Semestern: 6

Etabliert im Jahr: 2001

Kontakt: Prof. Dr. Burkhard Ost, Ordinarius Bioinformatik, Institut für Bioinformatik, Garching; Prof. Dr. Ralf Zimmer, Fachstudienberatung, Fakultät für Informatik, Technische Universität München, 089/2180-4052, ralf.zimmer@bio.ifi.lmu.de

UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Name des Studiengangs: Bioinformatik

Typ Studiengang: Bachelor

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Math.-Naturwiss. Fakultät (Großfakultät): Informatik, Biologie, Chemie/Biochemie, Pharmazie

Themenschwerpunkte: Allgemein: Einführung in die Bioinformatik, Genomik, Proteomik, Transkriptomik;

Spezial: Systembiologie

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 6

Etabliert im Jahr: 2001

Kontakt: Prof. Dr. Oliver Kohlbacher, Studiengangsverantwortlicher Bioinformatik, Fachbereich Informatik, Math.-Naturwiss. Fakultät, Lehrstuhl für Angewandte Bioinformatik, Tübingen, oliver.kohlbacher@uni-tuebingen.de, Hotline 07071/29-78981

MASTERSTUDIENGÄNGE SYSTEMBIOLOGIE:

HUMBOLDT-UNIVERSITÄT BERLIN

Name des Studiengangs: Biophysik

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Themenschwerpunkte: Allgemein: Experimentelle Biophysik, Theoretische Biophysik, Spezial: Molekulare Biophysik, Systembiologie, Modellierung biologischer Systeme

Beginn [WS/SS]: SS/WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2009

Kontakt: Prof. Dr. Edda Klipp, AG Theoretische Biophysik, Institut für Biologie, Berlin, 030/20939040, edda.klipp@biologie.hu-berlin.de, Hotline 030/20939040

UNIVERSITÄT BIELEFELD

Name des Studiengangs: Genombasierte Systembiologie (GBSB)

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Fakultät für Biologie, Technische Fakultät

Themenschwerpunkte: Allgemein: Genomforschung, Omics-Techniken und Bioinformatik, Mikroorganismen, *A. thaliana* und tierische Zellkulturen; Spezial: Informatik mit omics-Bezug, Industrielle Biotechnologie, iGEM-Wettbewerb

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2005

Kontakt: Prof. Dr. Karsten Niehaus, Studiengangskoordinator, Fakultät für Biologie, Lehrstuhl für Proteom- und Metabolomforschung, Bielefeld, 0521/106-5631, kniehaus@cebitec.uni-bielefeld.de

TECHNISCHE UNIVERSITÄT DORTMUND

Name des Studiengangs: Chemische Biologie

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Fakultät für Chemie

Themenschwerpunkte: Allgemein: Chemische Biologie, Systembiologie, Chemische Medizin

Beginn [WS/SS]: SS/WS

Anzahl der Lehrenden: 9

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2004

Kontakt: Prof. Dr. Philippe Bastiaen, Abteilungsleiter und Direktor Max Planck Institut für Molekulare Physiologie und Lehrstuhl für Zellbiologie an der Fakultät für Chemie der Technischen Universität Dortmund, 0231/133-2200, philippe.bastiaens@mpi-dortmund.mpg.de, Hotline 0231/755-3720

TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN

Name des Studiengangs: Molecular Bioengineering

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Mathematik und Naturwissenschaften, Elektrotechnik, Maschinenwesen, Medizin

Themenschwerpunkte: Allgemein: Biomedizin, Technologie; Spezial: Proteomics, Genomics und Stammzellen, Nanotechnologie

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2004

Kontakt: Dr. Anne Chesneau, Koordinatorin der Studiengänge, Biotechnologisches Zentrum der Technischen Universität Dresden, 0351/46340033

UNIVERSITÄT ERLANGEN

Name des Studiengangs: Integrated Life Sciences

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Naturwissenschaftliche Fakultäten mit den Departments Biologie, Mathematik und Physik

Themenschwerpunkte: Allgemein: Biomathematik, Biophysik, Molekularbiologie, Spezial: Bioinformatik, Systembiologie, Computational Biology

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2012/2013

Kontakt: Prof. Dr. Christian Koch, Department Biochemie, Naturwissenschaftliche Fakultät, Lehrstuhl Biochemie, Universität Erlangen, 09131/8528257, ckoch@biologie.uni-erlangen.de

UNIVERSITÄT FRANKFURT

Name des Studiengangs: Bioinformatik/Schwerpunkt Systembiologie

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Biowissenschaften, Informatik und Mathematik, Medizin, Chemie

Themenschwerpunkte: Allgemein: Systembiologie, Sequenzanalyse, Stukturanalyse und Neurobioinformatik; Spezial: Netzwerkanalyse, Petrinetze und Bildanalyse

Beginn [WS/SS]: WS/SS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2012/2013

Diplom-Studiengang Informatik seit 2001

Kontakt: Prof. Dr. Ina Koch, Institut für Informatik, Lehrstuhl für Molekulare Bioinformatik, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, 069/798-24652, ina.koch@bioinformatik.uni-frankfurt.de

06221/54-51278, ursula.kummer@bioquant.uni-heidelberg.de;
Prof. Dr. Ursula Klingmüller, Abteilung Systems Biology of
Signal Transduction, DKFZ Heidelberg, 06221/424481,
u.klingmueller@dkfz.de

UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Name des Studiengangs: Biosystemtechnik

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik, Fakultät für
Elektro- und Informationstechnik, Fakultät für Naturwissen-
schaften, Fakultät für Medizin

Themenschwerpunkte: Allgemein: Naturwissenschaftliche
Grundlagen, Ingenieur- und Systemwissenschaften, Biowis-
sensschaften und Systembiologie; Spezial: Bioprozesstechni-
sches Profil, medizinisches Profil, systembiologisch-theoreti-
sches Profil

Beginn [WS/SS]: WS/SS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 3

Etabliert im Jahr: 2005 als Diplom-Studiengang etabliert

Kontakt: Prof. Dr.-Ing. Udo Reichl, Studienfachberater,
Vorsitz Prüfungsausschuss Biosystemtechnik, Fakultät für
Verfahrens- und Systemtechnik, Institut für Verfahrenstechnik
Magdeburg, 0391/67-58401, udo.reichl@ovgu.de

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Name des Studiengangs: Bioinformatik

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Technische Universität München: Informatik, Mathematik,
Lebenswissenschaften WZW; LMU München: Informatik,
Mathematik, Biologie und Chemie

Themenschwerpunkte: Allgemein: Bioinformatik, Algorithmi-
sche Bioinformatik, Systembiologie; Spezial: Algorithmen in
der Bioinformatik, Strukturbioinformatik, Genombasierte Bio-
informatik, Systembiologische Modelle

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 8

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2001

Kontakt: Prof. Dr. Burkhard Ost, Ordinarius Bioinformatik, In-
stitut für Bioinformatik, Garching; Prof. Dr. Ralf Zimmer, Fach-
studienberatung, Fakultät für Informatik, Technische Universi-
tät München, 089/2180-4052, ralf.zimmer@bio.ifi.lmu.de

UNIVERSITÄT POTSDAM

Name des Studiengangs: Bioinformatik

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Themenschwerpunkte: Bioinformatik, Systembiologie, Bio-
informatik in den Ernährungswissenschaften

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2008

Kontakt: Prof. Joachim Selbig, Universität Potsdam,
msbioinf@uni-potsdam.de

UNIVERSITÄT ROSTOCK

Name des Studiengangs: Integration von BioSystems Mo-
delling als Pflichtbestandteil in Masterstudiengänge Computa-
tional Engineering (CE) und Medizinische Biotechnologie (MBT)

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Lehrstuhl für Systembiologie und Bioinformatik

Themenschwerpunkte: Allgemein: Allgemeine biologische
Einführung, Computergestützte Netzwerksimulation, Zelluläre
Prozesse und biochemische Reaktionsnetzwerke, Simulation,
Systemtheoretischen Analysen, Dynamische Motive biologi-
scher Netzwerke, Model-Datenbanken, Markup-Sprachen
und Standardisierung, Raum-zeitliche und stochastische
Modellierung

Beginn [WS/SS]: Keine Angabe

Anzahl der Lehrenden: Keine Angabe

Regelstudienzeit in Semestern: Keine Angabe

Etabliert im Jahr: Keine Angabe

Kontakt: Prof. Dr. Olaf Wolkenhauer, Lehrstuhl für System-
biologie und Bioinformatik, Universität Rostock,
olaf.wolkenhauer@uni-rostock.de

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Name des Studiengangs: Biotechnologie

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Naturwissenschaftlich-Technische Fakultäten III und I; Medizin.
Fakultät

Themenschwerpunkte: Allgemein: Systembiotechnologie,
Natur- und Wirkstoffforschung, Molekulare Biotechnologie,
Spezial: Bioinformatik, Biokatalyse, Metabolic Engineering

Beginn [WS/SS]: WS, optional auch im SS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2005

Kontakt: Prof. Dr. Elmar Heinzle, Vorsitzender Prüfungsaus-
schuss Masterstudiengang Biotechnologie, Naturwissenschaft-
lich-Technische Fakultät III, Lehrstuhl Technische Biochemie,
Saarbrücken, 0681/302-2905, e.heinzle@mx.uni-saarland.de,
Hotline 0681/3022-905

UNIVERSITÄT STUTTGART

Name des Studiengangs: Integration in den Diplomstudien-
gang Technische Kybernetik

Typ Studiengang: Diplom

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Institut für Systemdynamik

Themenschwerpunkte: Systembiologie im Rahmen des
Diplomstudiengangs Technische Kybernetik

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: Keine Angabe

Regelstudienzeit in Semestern: Keine Angabe

Etabliert im Jahr: Keine Angabe

Kontakt: Prof. Dr. Nicole Radde, Institut für Systemtheorie und
Regelungstechnik, Stuttgart, Nicole.Radde@ist.uni-stuttgart.de

UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Name des Studiengangs: Bioinformatik

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Math.-Naturwiss. Fakultät (Großfakultät): Informatik, Biologie,
Chemie/Biochemie, Pharmazie

Themenschwerpunkte: Allgemein: Einführung in die Bio-
informatik, Genomik, Proteomik, Transkriptomik, Spezial:
Systembiologie

Beginn [WS/SS]: WS

Anzahl der Lehrenden: > 10

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2001

Kontakt: Prof. Dr. Oliver Kohlbacher, Studiengangsverant-
wortlicher Bioinformatik, Fachbereich Informatik, Math.-
Naturwiss. Fakultät, Lehrstuhl für Angewandte Bioinformatik,
Tübingen, oliver.kohlbacher@uni-tuebingen.de,
Hotline 07071/29-78981

IN PLANUNG:

UNIVERSITÄT KÖLN

Name des Studiengangs: Keine Angabe

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Themenschwerpunkte: Allgemein: Quantitative Biologie,
Systembiologie

Beginn [WS/SS]: Keine Angabe

Anzahl der Lehrenden: Keine Angabe

Regelstudienzeit in Semestern: Keine Angabe

Etabliert im Jahr: Keine Angabe

Kontakt: Prof. Dr. Andreas Beyer, Lehrstuhl Systembiologie,
Universität Köln, 0221/470-7473, andreas.beyer@uni-koeln.de

GRADUIERTENSCHULEN SYSTEMBIOLOGIE/ SYSTEMBIOLOGIE-AUSTAUSCHPROGRAMM:

BERLIN INSTITUTE FOR MEDICAL SYSTEMS BIO- LOGY (BIMSB) AT THE MAX-DELBRÜCK-CENTER FOR MOLECULAR MEDICINE, BERLIN-BUCH

Name des Studiengangs: Joint PhD Exchange Program in
Medical Systems Biology with Center for Genomics and
Systems Biology, Department of Biology, New York University

Typ Studiengang: Dr. rer. nat

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Berlin Institute for Medical Systems Biology, MDC and Center
for Genomics and Systems Biology, Department of Biology,
New York University

Themenschwerpunkte: Systems Biology & Molecular
Networks; Gene Regulation: microRNAs, Epigenetics,
Transcription, RNA Biology; Bioinformatics, Computational
Biology & Mathematical Modeling; Genomics, Proteomics,
Metabolomics, Single Cell Analysis & Imaging; Cell Fate Con-
version, Neuronal Differentiation, Reprogramming & Signaling

Regelstudienzeit in Semestern: 8

Etabliert im Jahr: 2008

Kontakt: Jennifer Stewart, Program Administrator, Berlin Ins-
titute for Medical Systems Biology (BIMSB),
jennifer.stewart@mdc-berlin.de, 030/9406 3035

BACHELOR- UND MASTERSTUDIENGÄNGE SYNTHETISCHE BIOLOGIE:

UNIVERSITÄT FREIBURG

Name des Studiengangs: Bachelorstudiengang wurde im Rahmen des Bachelorstudiengangs Biologie implementiert

Typ Studiengang: Bachelor

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Fakultät für Biologie, Technische Fakultät, Medizinische Fakultät, BIOSS

Themenschwerpunkte: Allgemein: Synthetische Biologie in tierischen und menschlichen Zellen, Gesundheitsforschung-orientierte Synthetische Biologie, Spezial: Synthetische Biologie in Pflanzen, Tierische Zellkulturtechnologie

Beginn [WS/SS]: WS

Kapazität [Studierende/Semester]: 1 – 12

Anzahl der Lehrenden: 5

Regelstudienzeit in Semestern: 6

Etabliert im Jahr: 2011

Kontakt: Prof. Dr. Wilfried Weber, Lehrstuhl für Synthetische Biologie, Fakultät für Biologie und BIOSS, Universität Freiburg, 0761/203-2600, wilfried.weber@biologie.uni-freiburg.de

UNIVERSITÄT FREIBURG

Name des Studiengangs: Synthetische Biologie

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

Universität Freiburg, Karlsruhe Institute of Technology, Universität Strasbourg, ETH Zürich

Themenschwerpunkte: Allgemein: Synthetische Biologie für neue Therapieansätze, Bioproduktion, Bioenergie

Beginn [WS/SS]: WS

Kapazität [Studierende/Semester]: 12 – 24

Anzahl der Lehrenden: 6

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2012

Kontakt: Prof. Dr. Wilfried Weber, Lehrstuhl für Synthetische Biologie, Fakultät für Biologie und BIOSS, Universität Freiburg, 0761/203-2600, wilfried.weber@biologie.uni-freiburg.de



UNIVERSITÄT MARBURG

Name des Studiengangs: Synthetic Microbiology

Typ Studiengang: Master

Am Studiengang beteiligte Fakultäten & Institute:

FB Biologie, FB Chemie, zusätzlich zu fachspezifischen Fach- und Profilmodulen des FB Biologie

Themenschwerpunkte: Allgemein: Mikrobiologie, Genetik, Pflanzen- und Tierphysiologie, Zellbiologie; Spezial: Synthetische Mikrobiologie, Molekulare Mikrobiologie, Mikrobielle Ökologie

Beginn [WS/SS]: WS

Kapazität [Studierende/Semester]: 60

Anzahl der Lehrenden: 12

Regelstudienzeit in Semestern: 4

Etabliert im Jahr: 2012

Kontakt: Dr. Astrid Brandis-Heep, Studiendekanin Biologie, Marburg, 06421/28-25689, brandish@biologie.uni-marburg.de

Eine Momentaufnahme der Ausbildung im Sommer 2013

Derzeit existieren bereits mehr als 30 Studiengänge zur systembiologischen Ausbildung an Hochschulen in Deutschland. Die Mehrzahl dieser Studiengänge ist als Master-Studiengang konzipiert. Hinzu kommt der an der Universität Köln im Planungsstadium befindliche internationale Systembiologie-Studiengang. Einige dieser Studiengänge haben wir bereits in spezifischen Lehrartikeln in vorangegangenen Ausgaben von *systembiologie.de* detailliert vorgestellt. So etwa die Studiengänge an der Universität Potsdam (1. Ausgabe, 6/2010), der Universität Magdeburg (2. Ausgabe, 12/2010) und der Universität Bielefeld (3. Ausgabe, 6/2011). Wie in Abbildung 1 illustriert, sind die Studienangebote über das gesamte Bundesgebiet und die deutsche Hochschullandschaft verteilt. Interessant ist, dass in der Mehrzahl der Fälle die Studiengangbezeichnung keinen eindeutigen Hinweis auf die konkreten systembiologischen Inhalte des jeweiligen Studiengangs liefert. Während die Bezeichnung „Genombasierte Systembiologie“ an der Universität Bielefeld sehr klar gewählt ist, besitzen Studiengänge an anderen Universitäten keinen der Systembiologie zuweisbaren Namen. Dies mag neben anderen Gründen womöglich mit dem komplexen Akkreditierungsverfahren von Studiengängen im Zusammenhang stehen, das einer Umbenennung bestehender Studiengänge Hürden entgegenstellt. Neben den als Bachelor- oder Masterstudiengängen ausgewiesenen Studiengängen existieren noch einige Sonderfälle, wie etwa an der TU Hamburg-Harburg oder der Universität Rostock. Diese Universitäten bieten im Kontext eines bestehenden Studienangebots explizit Module mit systembiologischem Lehrinhalt an.

Ferner hatten wir nachgefragt, ob Angebot und Nachfrage aufeinander abgestimmt sind, und welche Erfahrungen die Studiengangverantwortlichen bereits im Rahmen ihrer Tätigkeit mit den Studierenden gemacht haben. In der Mehrzahl der Fälle wurde angegeben, dass die Nachfrage nach Studienplätzen weitestgehend dem Studienplatz-Angebot entspricht. Beeindruckt hat die Redaktion, dass sich alle Studiengangverantwortlichen darin einig waren, dass es sich bei der Mehrzahl der Absolventen um besonders hoch motivierte, engagierte Studierende handelt. Die Befragten sind mehrheitlich von der Qualität und dem Engagement und den mitgebrachten Fähigkeiten ihrer Studierenden begeistert. Somit scheint es, dass die Systembiologie auf großes Interesse bei den Studenten stößt und besonders motivierte Studierende eines Jahrgangs angezogen werden. Ein Kompliment, auf das die deutschen Systembiologen stolz sein dürfen.

Weitere interessante Informationen sammelten wir als Antwort auf die Frage nach dem beruflichen Verbleib und der Perspektive der Absolventen. Die Befragung hat ergeben, dass viele Studierende nach ihrer Graduation der Systembiologie mit einer Promotionsarbeit verbunden bleiben. Nach einem erfolgreichen Abschluss des Studiengangs, so scheint es, stehen vielen Absolventen Möglichkeiten sowohl im akademischen Bereich als auch in der Industrie offen. Im Hinblick auf die Möglichkeit zur Promotion bieten derzeit verschiedene Institutionen *Graduate Schools* mit systembiologischen Ausbildungsschwerpunkten an, so z.B. die *Graduate School* der Universität Magdeburg. Da die Internationalisierung in den Lebenswissenschaften eine zunehmend größere Bedeutung erlangt, freuen wir uns an dieser Stelle von einem Doktorandenaustauschprogramm berichten zu können, das vom Berliner Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB) am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin initiiert wurde. Mithilfe dieses Programms können bis zu 10 Doktoranden ihren wissenschaftlichen, systembiologischen Horizont im Rahmen eines längerfristigen Aufenthalts am *Center for Genomics and Systems Biology* der *New York University* erweitern (siehe Übersicht GRADUIERTENSCHULEN).

Synthetische Biologie-Studiengänge in Deutschland 2013

Die Synthetische Biologie kann als Weiterentwicklung systembiologischer Forschungsergebnisse betrachtet werden. Sie ist gleichermaßen Teil einer angewandten Forschung innerhalb einer modernen biotechnologisierten Industriegesellschaft. Viele Systembiologen und Vertreter der Synthetischen Biologie würden dieser Aussage in erster Näherung an eine allgemeingültige Definition der Synthetischen Biologie vermutlich zustimmen – andere würden vermutlich stärker den ingenieurswissenschaftlichen Aspekt der Synthetischen Biologie gegenüber der Systembiologie hervorheben. In dem Spannungsfeld von angewandter Systembiologie und Biotechnologie bieten mit der Universität Freiburg und der Universität Marburg mittlerweile zwei renommierte deutsche Universitäten Lehrpläne zur Synthetischen Biologie an und erzielen damit einen sehr großen Erfolg bei der Nachfrage der Studienanfänger. Die Lehrinhalte erstrecken sich von klassischen Themen wie der allgemeinen Mikrobiologie, der Genetik, der Pflanzen- und Tierphysiologie bis hin zu Gebieten der Synthetischen Mikrobiologie, der Synthetischen Biologie für neue Therapieansätze, der Bioproduktion mithilfe von Synthetischer Biologie sowie der Synthetischen Biologie tierischer und menschlicher Zellen.

Herausforderungen und Chancen – Wo wird die Systembiologie-Lehre im Jahr 2020 stehen?

Im Hinblick auf den Aspekt von Lehre und Ausbildung und der nachhaltigen Etablierung von Systembiologie in den modernen molekularen Lebenswissenschaften ist es bemerkenswert und wichtig, dass schon früh im letzten Jahrzehnt und damit quasi parallel zur Implementierung der Systembiologie die Erkenntnis Einzug gehalten hat, dass nur mithilfe einer profunden Ausbildung und Lehre der systembiologische Forschungsansatz etabliert werden kann. Die Bedeutung und absolute Notwendigkeit gut strukturierter und straff organisierter Studiengänge auf hohem fachlichem Niveau stand daher nie außer Frage. Es verwundert daher kaum, dass viele aktuelle als auch vorangegangene Fördermaßnahmen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, wie z. B. FORSYS – *Forschungseinheiten der Systembiologie* (BMBF-Förderung 2007-2011), neben der eigentlichen Forschungsförderung immer auch strukturelle Maßnahmen zum Auf- und Ausbau systembiologischer Lehre und Ausbildung unterstützten. So haben alle vier FORSYS-Zentren in Freiburg, Heidelberg, Magdeburg und Potsdam neben einer Vielzahl von Summer Schools und weiteren Ausbildungsmaßnahmen erfolgreich exzellente und begehrte *Curriculae* unterschiedlicher systembiologischer Prägung etabliert. Details zu diesen Studiengängen bietet die im Netz zum Download bereitgestellte Lehre-Broschüre der FORSYS-Zentren (www.forsys.net/joomla/images/downloads/FORSYS_Lehre_101105.pdf).

Wie die Gesamtheit unserer Ergebnisse zeigt, ist der Aufbau der systembiologischen Lehrangebote in weiten Teilen sehr gut gelungen. Wenngleich der systembiologische Forschungsansatz inzwischen deutschlandweit und europaweit implementiert wurde, so besteht aus Sicht der Redaktion von systembiologie.de, auch weiterhin Bedarf für Lehrangebote in diesem Forschungsfeld, insbesondere mit Blick auf künftige Anwendungsfelder des systembiologischen Forschungsansatzes, beispielsweise in der medizinischen Forschung. Hier hat der systembiologische Forschungsansatz bislang erst wenig Berücksichtigung gefunden.

Das liegt zum einen daran, dass es sich immer noch um eine recht junge Forschungsdisziplin handelt und die „großen Durchbrüche“ noch auf sich warten lassen. Zum anderen lassen die Ausbildungsrichtlinien für Mediziner sowie deren

Einbindung in den Klinikalltag mit Fokus auf die Behandlung von Patienten nur wenig Spielräume für die Forschung und die Entwicklung neuer Behandlungskonzepte.

Will man also das Potential des systembiologischen Forschungsansatzes ausgeschöpfen, so müssen insbesondere weitere Anstrengungen im Hinblick auf die „Etablierung der Systemmedizin“ erfolgen. Hier hat das BMBF mit seiner Ausschreibung zu e:Med nahtlos an die Förderung der Systembiologie angeschlossen (www.bmbf.de/pub/foerderkonzept_eMed.pdf).

An dieser Stelle sei auch auf die aktuelle BMBF-Maßnahme „Forschungsstipendien für Systembiologen“ hingewiesen (www.ptj.de/stipendien_systembiologen). Mithilfe dieser Maßnahme wird jungen Nachwuchswissenschaftlern aus der BMBF-Förderung ein Forschungsaufenthalt an einer exzellenten systembiologisch-ausgerichteten Forschungsinstitution im Ausland für mindestens drei und maximal sechs Monate ermöglicht. Ziel dieser Maßnahme ist neben der persönlichen Horizonterweiterung die Förderung nachhaltiger Vernetzungsaktivitäten, die Pflege existierender Kooperationen zu strategischen Partnern und der Transfer von neuen Methoden und Wissen in die deutsche Forschungslandschaft. Die Durchführung dieser Maßnahme trägt auf diese Weise neben der Ausbildung von talentierten Nachwuchswissenschaftlern zusätzlich zur Stärkung der internationalen Position Deutschlands in der Systembiologie bei.

10 Jahre systembiologie an der deutschen ostseeküste

Die Entwicklung des Lehrstuhls Systembiologie & Bioinformatik in Rostock

von Ulf Liebal, Felix Winter und Olaf Wolkenhauer

„*Making sense out of data, providing meaning to models*“ ist das Motto des Lehrstuhls für Systembiologie und Bioinformatik an der Universität Rostock, der in diesem Jahr sein zehnjähriges Bestehen feiert. Gegründet 2003 als erster Lehrstuhl für Systembiologie in Europa hat sich die Gruppe um Professor Olaf Wolkenhauer zu einem international gefragten Kooperationspartner im Bereich der Modellierung und Simulation biologischer Systeme entwickelt. Für Olaf Wolkenhauer ist Systembiologie nicht nur eine Natur- sondern auch eine Geisteswissenschaft: „Die komplexen Zusammenhänge in einer Zelle sind mit einem reduktionistischen Ansatz allein nicht zu verstehen. Wir brauchen einen integrativen Blick auf die Prozesse und müssen uns dabei aber auch der Grenzen unserer Möglichkeiten bewusst sein.“



**SYSTEMS BIOLOGY
BIOINFORMATICS
ROSTOCK**

Der Weg zur Systemmedizin

Bereits seit 2004 engagiert sich der Lehrstuhl für Anwendungen der Systembiologie in der Medizin. Dies führte 2006 zu der Etablierung einer EU-Initiative, die auf nationaler Ebene verschiedene Förderprogramme initiiert hat (ESF Science Policy Briefing 35, Advancing Systems Biology for Medical Applications, 2008). Vor zehn Jahren war die überwiegende Zahl von Projekten in der Systembiologie durch grundlagenorientierte Forschung mit Schwerpunkten auf subzellulären Netzwerken charakterisiert. Medizinische Aspekte motivierten viele dieser Projekte, wurden aber lediglich perspektivisch behandelt. In der Systemmedizin ist der Ausgangspunkt nun eine klinisch

relevante Fragestellung, oft auf der Ebene von Geweben und Organen (Wolkenhauer *et al.*, 2013). Eine große Herausforderung ist dabei die Beschreibung von Prozessen über verschiedene Organisationsebenen komplexer Systeme hinweg. Hier stoßen konventionelle Methoden der Systemtheorie schnell an ihre Grenzen. Die Notwendigkeit, mit raum-zeitlichen emergenten Phänomenen in Geweben und Organen umzugehen, hat in Rostock zwei neue Forschungsstränge etabliert. Zum einen wird über einen philosophisch-historischen Ansatz untersucht, wie ähnliche Paradigmenwechsel in der Vergangenheit bewältigt wurden. Zum anderen werden verschiedene Techniken aus der Systemtheorie und der Bioinformatik kombiniert, um den neuen Herausforderungen zur Bewältigung komplexer Daten gerecht zu werden.

Systembiologie als Geisteswissenschaft

Die Komplexität von Geweben und Organen im menschlichen Körper drückt sich durch Selbstorganisation aus. Das Scheitern reduktionistischer Ansätze hat Olaf Wolkenhauer dazu angeregt, den Beitrag der Systemtheorie zur Systemmedizin neu zu überdenken. Hierzu kann ein historischer Blick auf die Entwicklung der Systembiologie aus der Biochemie sehr lehrreich sein. In den Anfangszeiten der Betrachtung des Stoffwechsels dominierten Ansätze auf Basis einzelner Moleküleigenschaften. Der Netzwerkgedanke musste sich erst etablieren. Für den Übergang der Systembiologie zur Systemmedizin gilt es jetzt einen ähnlichen Paradigmenwechsel zu etablieren, indem wir folgendes Credo von Kacser akzeptieren: „*If you want to understand the whole, you must study the whole*“. Modellierer müssen dazu neue Ansätze entwickeln, um Prozesse auf der zellulären Ebene mit Vorgängen auf der Organebene in Zusammenhang zu setzen und dabei Daten sehr unterschiedlicher Natur zu integrieren. In Rostock wird dazu die Entwicklung der mathematisch allgemeinen Systemtheorie der 70er Jahre zur Untersuchung komplexer biomedizinischer Fragestellungen weiter entwickelt (Wolkenhauer und Green, 2013; siehe auch Interview www.reasoner.org, September 2011).



Die Arbeitsgruppe von Olaf Wolkenhauer (hintere Reihe mittig) feiert in diesem Jahr ihr 10-jähriges Jubiläum (von links nach rechts): (Ulf Schmitz, Dr. Angelyn Lao, Sonja Strunz, Peggy Sterling, Steffi Reinolsmann, Dr. Thomas Millat, Dr. Xin Lai, Christina Kossow, Dr. Jiri Jablonski, Dr. Katja Rateitschak, Prof. Dr. Svetoslav Nikolov, Prof. Dr. Olaf Wolkenhauer, Dr. Dagmar Waltemath, Prof. Dr. Julio Vera, Syed Emran Ali, Dr. Johannes Wollbold, Dr. Ulf Liebal, Dr. Mukhtar Ullah, Dr. Anuradha Chauhan, Ron Henkel, Tobias Breidenmoser, Shaghayegh Eshaghian, Faiz Khan, Florian Wendland, Felix Winter, Virginia Knaack (Foto: Virginia Knaack).

Systembiologie und Bioinformatik erfolgreich kombinieren

Das breite Spektrum an Expertisen ist ein besonderer Vorteil des Lehrstuhls. Zum Beispiel haben Mitarbeiter mit unterschiedlichen Spezialisierungen eine eigenständige Arbeitsgruppe zum Thema MicroRNA gebildet. Aus dieser projektübergreifenden Zusammenarbeit entstanden neue Anträge und Publikationen, wie z.B. das im Januar 2013 im Springer-Verlag veröffentlichte Buch „MicroRNA Cancer Regulation“ (Schmitz *et al.*, 2013). In einer weiteren Initiative wurde durch das Zusammentreffen von Bioinformatikern, Statistikern und Modellierern dynamischer Systeme ein neuer hybrider Ansatz entwickelt, in dem die unterschiedlichen Herangehensweisen von bioinformatischer Datenanalyse und der Modellierung dynamischer System verbunden wurden (Lai *et al.*, 2012). Während in den ersten Jahren der Systembiologie eine Abgrenzung zur Bioinformatik im Vordergrund stand, ergänzen sich diese

beiden Ansätze inzwischen in vielen Projekten. In der Systemmedizin wird zur Analyse von Daten aus der Klinik und der präklinischen Forschung die Kooperation von Biostatistikern, Bioinformatikern und Experten der Modellierung dynamischer Systeme eine neue Bedeutung erlangen (Green und Wolkenhauer, 2012).

Interdisziplinär – nicht nur in der Forschung

Die Vorlesungen aus dem Bereich Systembiologie ziehen an der Universität Rostock Interessenten aus verschiedensten Studiengängen an. Neben angehenden Informatikern und Studierenden des Masterstudiengangs Computational Engineering, die die Veranstaltungen als Teil ihres Pflicht-Curriculums besuchen, finden auch Physiker, Mikrobiologen und Biotechnologen immer wieder den Weg in die Vorlesungen. Die unterschiedlichen fachlichen Hintergründe und das damit einhergehende heterogene Vorwissen stellen dabei wohl die größte Herausforderung für eine erfolgreiche Lehre dar. Die zehnjährige Erfahrung in Rostock zeigt aber auch den Vorteil für die Studierenden, die so direkt den Mehraufwand aber auch den Mehrwert interdisziplinärer Zusammenarbeit erleben.

Nachdem in der Anfangszeit der Systembiologie bei experimentell arbeitenden Gruppen noch Skepsis gegenüber dem Mehrwert der mathematischen Modellierung bestand, erkennt man nun einen Reifeprozess, der sich in der Integration verschiedener Ansätze ausdrückt. In Rostock werden deshalb bewusst eine Reihe sehr unterschiedlicher methodischer Fragestellungen verfolgt um der Komplexität von biomedizinischen Fragestellungen zu begegnen.

Referenzen:

- Green, S., Wolkenhauer, O. (2012). Integration in action. *EMBO Reports* 13, 769-771
- Lai, X., Schmitz, U., Gupta, S., Bhattacharya, A., Kunz, M., Wolkenhauer, O. and Vera, J. (2012). Computational analysis of target hub gene repression regulated by multiple and cooperative miRNAs. *Nucleic Acids Research* 40, 8818-34
- Schmitz, U., Wolkenhauer, O. and Vera, J. (eds.) (2012) *MicroRNA Cancer Regulation - Advanced Concepts, Bioinformatics and Systems Biology Tools*, Series: Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer Vol. 774. ISBN: 978-94-007-5589-5
- Ullah, M., Wolkenhauer, O. (2011). *Stochastic Approaches for Systems Biology*, Springer. ISBN-10: 1461404770

Wolkenhauer, O., Auffray, C., Jaster, R., Steinhoff, G., & Dammann, O. (2013). The road from systems biology to systems medicine. *Pediatric research* 73, 502-507

Wolkenhauer, O., Green, S. (2013). The search for organizing principles as a cure against reductionism in systems medicine. *FEBS J.* doi: 10.1111/febs.12311. (Epub ahead of print)

Kontakt:



Dr. Ulf Liebal

Systembiologie & Bioinformatik
Universität Rostock
Ulf.liebal@uni-rostock.de



Felix Winter

Systembiologie & Bioinformatik
Universität Rostock
felix.winter@uni-rostock.de



Prof. Dr. Olaf Wolkenhauer

Systembiologie & Bioinformatik
Universität Rostock
Olaf.Wolkenhauer@uni-rostock.de

www.sbi.uni-rostock.de

synthetische mikrobiologie

Lehre und Forschung in Marburg

von Anke Becker und Gundula Meißner

Gefördert mit hessischen Landesmitteln und unter Beteiligung von acht Fachbereichen der Philipps-Universität Marburg sowie dem Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie nahm das LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie (SYNMIKRO, <http://www.synmikro.com>) im Jahr 2010 seine Arbeit auf. Es bündelt Forschungsansätze der Biologie, Chemie, Pharmazie und Medizin und führt diese mit biologisch orientierten Bereichen der Mathematik, Informatik und der theoretischen Physik zusammen. In 34 Gruppen arbeiten etwa 100 Wissenschaftler interdisziplinär zu unterschiedlichen Themenfeldern der Synthetischen Biologie. Bereits heute bildet das Zentrum SYNMIKRO einen der größten Schwerpunkte synthetisch-mikrobieller Forschung in Deutschland.

Aus dieser Expertise heraus wurde „Synthetische Mikrobiologie“ als ein neues Spezialisierungsangebot im Master-Studiengang „Molekulare und Zelluläre Biologie“ eingerichtet.

An der Philipps-Universität Marburg ist dieser Master-Studiengang „Molekulare und Zelluläre Biologie“ bereits seit dem Jahr 2006 akkreditiert. Fachlich und methodisch bietet er den Studierenden ein breites Spektrum in molekular- und zellbiologisch ausgerichteten Teilgebieten der Biologie. Mit den Angeboten aus der Biologie und zusätzlichen Profilmodulen aus 15 weiteren Fachbereichen der Universität ist das Fächerspektrum breit aufgestellt. Die neue Spezialisierungsrichtung „Synthetische Mikrobiologie“ wird seit 2012 angeboten.

Der Weg zur Spezialisierung „Synthetische Mikrobiologie“ im modularen Master-Studiengang „Molekulare und Zelluläre Biologie“

Der Master-Studiengang umfasst vier Semester, in denen die Studierenden Fach-, Profil- und Vertiefungsmodule absolvieren. Durch die Wahl der Fach- und Vertiefungsmodule entscheiden sich die Studierenden für einen Schwerpunkt. Der Weg zur Spezialisierung in „Synthetische Mikrobiologie“ ist in Tabelle 1 dargestellt. Im ersten Semester bietet das Fachmodul 1 „Synthetische Mikrobiologie“ eine Einführung in das Themenfeld. In

Standardarbeiten in Laboren von SYNMIKRO: Probenaufarbeitungen und Probenauswertung



Fotos: Markus Farnung



ihrem ersten Studienjahr haben die Studierenden darüber hinaus die Möglichkeit zur Teilnahme am iGEM-Wettbewerb. Das Profilmodul bereitet auf die Teilnahme an diesem Wettbewerb vor. Ein Colloquium des Fachbereichs Biologie im Umfang von 3 Credit Points (cp) ist zu belegen. Hier stehen den Studierenden vielfältige Angebote aus dem Bereich der molekularen, zellulären und synthetischen Mikrobiologie offen.

Im zweiten Semester werden im Fachmodul 2 Methoden der Synthetischen Mikrobiologie vertieft. Wie auch im ersten Semester, ist ein Colloquium von mindestens 3 cp zu belegen. Im Profilmodul sind Kurse aus dem gesamten Angebot der Universität mit insgesamt 12 cp wählbar. Ein weiteres Fachmodul oder ein Berufspraktikum im Umfang von 15 cp kann gewählt werden. Eine Auswahl bietet der Modulkatalog des Master-Studienganges „Molekulare und Zelluläre Biologie“.

Im dritten Semester wird der eigene Schwerpunkt in einem Forschungsmodul weiter vertieft. Das Modul ist forschungsnah konzipiert, und die Studierenden sind in die Laborarbeit einer SYNMIKRO-Arbeitsgruppe eingebunden.

Die sich im vierten Semester anschließende Masterarbeit ist im gewählten Schwerpunkt anzufertigen.



Arbeiten am Multifunktions-Pipettierroboter (Foto: Markus Farnung).

Projektarbeit im Modul iGEM-Wettbewerb

Mit der Teilnahme am iGEM-Wettbewerb erhalten die Studierenden schon im ersten Semester Gelegenheit, sich mit eigenen Projekten und im Team intensiv mit wissenschaftlichen Fragestellungen der Synthetischen Biologie auseinanderzusetzen. Der internationale Forschungswettbewerb iGEM (*International Genetically Engineered Machine Competition*) wird seit 2003 vom *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) in Boston, Massachusetts, USA ausgerichtet. Im Bereich der Synthetischen Biologie entwickeln die Studierenden Lösungsansätze für abstrakte und reale Probleme und stehen dabei im Wettbewerb mit internationalen Teams. Die Arbeitsergebnisse präsentieren die Studierenden in einer Zwischenausscheidung im Rahmen eines internationalen Meetings. Die Teambetreuung erfolgt durch SYNMIKRO-Projektleiter der Fachbereiche Biologie, Chemie und Physik.

Tabelle 1: Module des Masterstudienganges „Molekulare und Zelluläre Biologie“. Module der Schwerpunktsetzung „Synthetische Mikrobiologie“ sind orange markiert (Cp = Credit Points)

1. Semester	Fachmodul 1 Synthetische Mikrobiologie „Einführung“ 15 cp	Profilmodul Vorbereitung auf die iGEM Teilnahme 12 cp	(Pflicht) Colloquium FB Biologie 3 cp	Credit Points 30 cp
2. Semester	Fachmodul 2 Synthetische Mikrobiologie „Methoden“ 15 cp	Profilmodul gesamtes Kursangebot der Universität 12 cp	(Pflicht) Colloquium FB Biologie 3 cp	Credit Points 30 cp
zusätzlich	Weiteres Fachmodul aus dem Kurskatalog „Molekulare und Zelluläre Biologie“ oder Berufspraktikum 15 cp			Credit Points 15 cp
3. Semester	Vertiefungsmodul Synthetische Mikrobiologie „Forschung“ 30 cp			Credit Points 30 cp
4. Semester	Masterarbeit 30 cp			Credit Points 30 cp



Benötigtes Probenmaterial wird bei -80 °C in Kühltruhen aufbewahrt. Im vollklimatisierten Labor lagern unter anderem vorbereitete Petrischalen. (Foto: Markus Farnung).

Zusätzliche Modulangebote der SYNMIKRO-Graduiertenschule

Die Angebote der seit 2010 etablierten SYNMIKRO-Graduiertenschule stehen den Masterstudierenden offen. Wählbar sind Colloquien, Seminare, Journal Clubs und Sommerschulen, die speziell Themen und Methoden der Synthetischen Mikrobiologie ansprechen. Entsprechende Veranstaltungen anderer kooperierender Graduiertenschulen in Marburg können ebenfalls genutzt werden.

Die Nachwuchsförderung im LOEWE-Zentrum SYNMIKRO ist breit aufgestellt und geht über die Modulangebote für Masterstudierende weit hinaus. Neben den angebotenen Seminaren sind das *Short Term Exchange Program* und das *Postdoktorandenprogramm* wichtige Förderinstrumente.

Das *Short Term Exchange Program* finanziert den Aufenthalt von Mitgliedern des Zentrums in Laboren im Ausland. Auch ausländische Wissenschaftler können nach Marburg eingeladen werden. Der Aufenthalt beträgt bis zu drei Monate und dient dem Erwerb neuer Methoden und der Vernetzung.

Das *Postdoktorandenprogramm* finanziert junge Wissenschaftler nach der Promotion, um eigene Projekte im Bereich der Synthetischen Mikrobiologie aufzubauen. Umgekehrt können auch Wissenschaftler von außerhalb in einer Arbeitsgruppe des Zentrums aufgenommen werden. Finanziert wird ein einjähriger Aufenthalt mit der Option für ein weiteres Jahr. Eine Antragstellung auf eigene Fördermittel ist erwünscht und wird unterstützt.

Zukünftige Perspektiven der Synthetischen Mikrobiologie in Marburg

Das LOEWE-Zentrum SYNMIKRO bildet schon heute die international herausragende Stellung der mikrobiologischen Forschung am Standort Marburg ab. Durch die thematische Ausrichtung auf die Synthetische Mikrobiologie und die umfang-

reiche interdisziplinäre Vernetzung der Forschungsgruppen ist ein Zentrum entstanden, das neue Impulse für Forschung und Lehre setzt. Synthetische Mikrobiologie bietet herausragende Perspektiven sowohl für Grundlagen als auch für und angewandte Forschung. Im Rahmen ihres Masterstudiums an der Philipps-Universität Marburg haben die Studierenden die Möglichkeit, sich auf internationalem Niveau auf eine Forschungstätigkeit in diesem Berufsfeld vorzubereiten.

Kontakt:

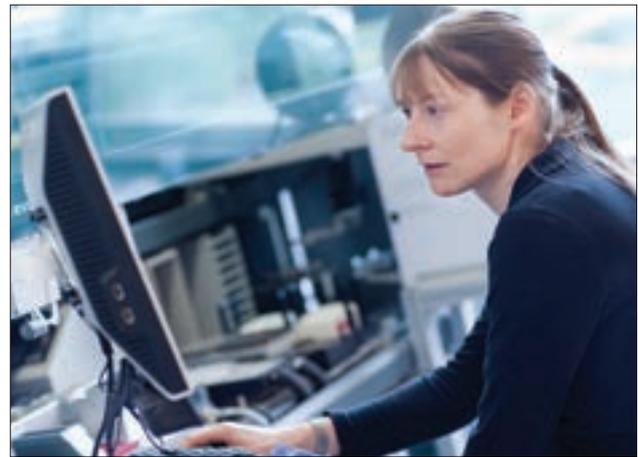
Prof. Dr. Anke Becker

Arbeitsgruppe „Vergleichende Genomik“

LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie SYNMIKRO

Philipps-Universität Marburg

anke.becker@synmikro.uni-marburg.de



Anke Becker leitet die Arbeitsgruppe „Vergleichende Genomik“ am LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie SYNMIKRO an der Philipps-Universität Marburg (Foto: Markus Farnung).

systembiologie in heidelberg studieren

Von der Vielfalt und Interdisziplinarität in Lehre und Forschung profitieren

von Lorenz Adlung

In Heidelberg wird „Systembiologie“ sowohl im Studiengang „Molekulare Biotechnologie“ als auch als Studienrichtung im internationalen Master-Programm „Molecular Biosciences“ der Fakultät für Biowissenschaften an der Ruprecht-Karls-Universität angeboten. Der Major Systems Biology ist dabei am BioQuant-Zentrum angesiedelt. In diesem Zentrum werden Theoretiker und Experimentatoren unter einem Dach zusammengebracht. In Büros und Laboren profitieren die Studierenden von Rechenclustern und modernen Messgeräten der diversen Arbeitsgruppen. Es entwickelt sich nachhaltig ein interdisziplinäres Umfeld für dynamischen Wissensaustausch und -zuwachs, von dem die Forschungslandschaft auf Dauer profitieren wird.

Das Bewerberfeld für die 12 Studienplätze, die in der Systembiologie jährlich zum Wintersemester angeboten werden, ist in der Regel sehr vielfältig. Denn die Bewerbergruppe ist stets international und besitzt verschiedene Bachelorabschlüsse – von den Lebens- bis hin zu den Computerwissenschaften. Das ist ein großes Plus für den Standort Heidelberg!

Zudem wird garantiert, dass alle Studierenden der Systembiologie auf einem vergleichbaren Kenntnisstand starten können. In speziellen Einführungskursen bekommen die Studierenden das praktische und theoretische Rüstzeug vermittelt, das man benötigt, um im Nass- und Trockenlabor als künftiger Systembiologie bestehen zu können. Auf diese Weise werden vom Klonieren bis zum Lösen von Differentialgleichungen für die heterogene Gruppe von Studierenden einheitliche Voraussetzungen geschaffen.

Der systembiologische Ansatz ist auf viele der aktuellen Fragen in der Biologie anwendbar. Im 1. Semester hören die Studierenden der Studienrichtung „Systembiologie“ in Heidelberg deshalb eine Vorlesung über die aktuellen Grenzen der Biowissenschaften – und zwar gemeinsam mit 150 Studierenden der anderen Studienrichtungen des Master-Programms „Molecular Biosciences“. In der Veranstaltung wird der aktuelle Forschungsstand erläutert, so in den Disziplinen der Molekularbiologie und Biochemie, der Entwicklungsbiologie, der Neurobiologie, der Krebsforschung und eben auch der Systembiologie.

Das BioQuant-Gebäude der Universität Heidelberg vereint Lehre, experimentelles und theoretisches Forschen unter einem Dach



Foto: Yan de Andres



In Heidelberg ist eine exzellente Lehr- und Forschungsumgebung in die romantische Landschaft des Neckartals eingebettet (Foto: eyetronic - Fotolia).

Das Curriculum deckt mit zwei dreiwöchigen Praktika im 1. Semester zu gleichen Teilen Laborexperimente und Computersimulationen ab. Es werden mitunter quantitative Daten generiert, die dann in selbst entwickelte mathematische Modelle eingespeist werden. Die Studierenden führen Versuche auf zellulärer und molekularer Ebene durch, z. B. quantitative Immunoblots, Zellmigrationsmessungen und interne Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie. Sie lernen Parameterschätzung, Hauptkomponenten- und Sensitivitätsanalysen kennen und wenden diese am Computer an. So wird Systembiologie in Reinstform praktiziert, und die Studierenden lernen beide Seiten des späteren potenziellen Tätigkeitsfeldes kennen. In regelmäßigen Vorlesungen und Übungsgruppen wird separat dazu die nötige Mathematik vertieft.

Im 2. Semester behandeln die Vorlesungen dann Spezialthemen zum Verständnis der Systembiologie, wie etwa Resonanzspektroskopie und Optimierungsalgorithmen.

Die zwei dreiwöchigen Kurse beschäftigen sich im praktischen Teil nun mehr mit Hochdurchsatzverfahren, wie Massenspektrometrie und Metabolomics, und im theoretischen Teil mit besonderen Methoden der mathematischen Modellierung, etwa zur Reduktion von Komplexität mathematischer Modelle. In diesem Studienabschnitt ist es wichtig, erste internationale Erfahrungen zu sammeln, bevor man sich endgültig spezialisiert. Deshalb wurde ein Austauschprogramm mit den Systembiologie-Studi-

engängen der Universitäten in Amsterdam, Göteborg, Luxemburg, Manchester und Tokio etabliert. Eine enge Kollaboration ermöglicht es den Studierenden, sechswöchige Praktika oder gar das ganze 3. Semester im Ausland zu absolvieren und andere Forschungsumfelder kennenzulernen.

Das 3. Semester ist ausschließlich für die Durchführung zweier sechswöchiger Vertiefungskurse gedacht. Diese erleichtern den Zugang für Studierende zu relevanten Techniken und Fragestellungen aktueller Forschung. Andererseits ermöglichen diese den Arbeitsgruppen, hochqualifizierte und motivierte Jungforscher zu rekrutieren. So finden sich idealerweise Betreuer und Studierende für Projekte der Masterarbeit, deren Erstellung man sich im 4. Semester voll und ganz widmen kann.

Die meisten Absolventen bleiben schließlich in der interdisziplinären Forschung tätig und alle, die dafür Interesse bekunden, sind mittlerweile auch Doktoranden auf dem Gebiet der Systembiologie. „Darauf kann man stolz sein“, sagt Frau Prof. Dr. Ursula Kummer, die den Studiengang gemeinsam mit Frau Prof. Dr. Ursula Klingmüller koordiniert. Die beiden kümmern sich persönlich mit großem Engagement um alles Konzeptionelle, sowie um die Sichtung der Bewerbungen und die Auswahl der Kandidatinnen und Kandidaten, aber auch um die Organisation von Vorlesungen und praktischen Kursen.



Die Alte Brücke in Heidelberg (Foto: eyetronic - Fotolia).

Die beiden Koordinatorinnen sind sich einig: Bei der Systembiologie handele es sich um ein prospektives Feld. Ziel sei es, jungen Leuten, die entsprechende Fähigkeiten und Freude mitbrächten, die Möglichkeit zu verschaffen, interdisziplinär zu arbeiten. Man solle Systembiologie nicht studieren, weil es gerade *en vogue* sei, sondern nur, wenn man sich wirklich für grenzenübergreifende Forschung begeistern könne, so der Rat der Expertinnen. Absolventen dieser Spezialdisziplin sind gefragt und besitzen deshalb exzellente Zukunftsaussichten und Jobperspektiven, auch außerhalb der Wissenschaft.

Um zu garantieren, dass der Bedarf an Fachkräften in der Systembiologie auch in Zukunft gedeckt werden kann, muss das Fundament der Aus- und Fortbildung gefestigt sein. In Heidelberg wird bereits im Bachelorstudiengang „Biolwissenschaften“ im 4. Semester eine Zyklusvorlesung angeboten, die als Einführung in die Systembiologie gedacht ist. Neben grundlegenden Begrifflichkeiten und Konzepten werden aktuelle Forschungsschwerpunkte einzelner Arbeitsgruppen thematisch vorgestellt. Zu den Dozenten gehören selbstverständlich auch Ursula Kummer (systembiologie.

de, Ausgabe 01) und Ursula Klingmüller (systembiologie, Ausgabe 04). Und unter den Zuhörenden finden sich so einige zukünftige Bewerber und Studierende der Systembiologie.

Damit schließt sich der Kreis der Ausbildung, denn aus interessierten Bachelor-Studierenden werden Master-Absolventen und damit ideal ausgebildete, potenzielle Doktoranden für die Heidelberger Forschungslandschaft, um den aktuellen Fragestellungen der Systembiologie auf den Grund zu gehen.

Kontakt:



Lorenz Adlung

Abteilung Systembiologie der
Signaltransduktion
DKFZ Heidelberg
l.adlung@dkfz-heidelberg.de

Zu meiner Person:

Ich selbst habe mein Studium der Systembiologie in Heidelberg im letzten Jahr abgeschlossen und profitiere davon enorm. Als Doktorand in der Abteilung von Ursula Klingmüller am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) befasse ich mich nun mit der mathematischen Modellierung von Einzel-Zell-Entscheidungen bei der Blutzellbildung.

Gemeinsam mit meinem Kommilitonen Dominik Niopek habe ich im Jahr 2011 den studentischen Ideenwettbewerb für Synthetische Biologie und Systembiologie SYNtheSYS ins Leben gerufen, um Studierende im Bachelor-Studiengang weiter an die interdisziplinäre Forschung heranzuführen und auf diesem Gebiet auszubilden (siehe auch systembiologie.de, Ausgabe 05).

Lorenz Adlung

mit systembiologie die haut verbessern

Forschungsporträt der Beiersdorf AG

von Sabine Hagemann und Marc Winnefeld

Im Jahr 2050 werden nach aktuellen Schätzungen weit über eine Milliarde Menschen auf der Erde leben, die älter als 60 Jahre sind. Dieser demographische Wandel führt dazu, dass altersbedingte Dysfunktionen und Erkrankungen weiter zunehmen werden. Die kontinuierliche Verbesserung des Wohlbefindens im Alter erfordert deshalb neue Konzepte für ein „gesundes Altwerden“. Das Verbundprojekt AGENET, das sich aus Forscherinnen und Forschern der Beiersdorf AG, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), der Universität Heidelberg und der Technischen Universität Dresden zusammensetzt, versucht daher im Rahmen des BMBF-geförderten Programms GerontoSys II neue Einblicke in die komplexen Vorgänge des Alterungsprozesses zu gewinnen. Auf diese Weise soll eine wissenschaftliche Grundlage geschaffen werden, auf deren Basis neue Strategien zur Prävention und/oder Therapie altersassoziierter Veränderungen entwickelt werden können. Der Industriepartner Beiersdorf befasst sich dabei zusammen mit akademischen Partnern insbesondere mit altersbedingten Veränderungen der Haut.

AGENET: Multiscale Analysis of Aging

Das BMBF-geförderte GerontoSys II Verbundprojekt AGENET wurde Mitte 2011 begonnen. In fünf Teilprojekten sollen die wichtigsten Prozesse der Alterung auf molekularer Ebene detailliert untersucht werden, um so neue Einblicke in die komplexen Vorgänge des Älterwerdens zu gewinnen.

Die Beiersdorf AG ist dabei insbesondere in ein Projekt involviert, das sich mit den Wechselwirkungen zwischen Umwelt und Genom beschäftigt. Die Umwelt hat einen wesentlichen Einfluss auf Alterungsprozesse. Dabei spielen insbesondere äußere Faktoren wie etwa der Einfluss von UV-Strahlung und Luftverschmutzung eine wichtige Rolle. Die Haut, ein der Umwelt sehr stark aus-

gesetztes Organ, ist besonders von diesen äußeren Stressoren betroffen und eignet sich aus diesem Grund außerordentlich gut als Modellsystem zur Untersuchung umweltbedingter Veränderungen im Alter (Winnefeld and Lyko 2012). Ein Mechanismus, über den Umweltfaktoren die Genaktivität und damit die Funktion eines Organs beeinflussen können, ohne dabei die Primärsequenz der DNA zu verändern, ist die Epigenetik. Neben Histonmodifikationen spielt die DNA-Methylierung eine zentrale Rolle in der Vermittlung umweltbedingter Veränderungen. Die DNA-Methylierung ist eine biochemische Modifikation, die bevorzugt an bestimmten Sequenzmotiven der DNA, sogenannten CpG-Dinukleotiden, zu finden ist und die Aktivität unserer Gene steuert. Über diesen Mechanismus können bestimmte Ei-

Abbildung 1: Forschungszentrum der Beiersdorf AG



Foto: Beiersdorf AG

genschaften unserer Zellen flexibel moduliert werden. Ziel der Zusammenarbeit zwischen Beiersdorf, Prof. Dr. Frank Lyko am DKFZ in Heidelberg und Prof. Dr. Lars Kaderali an der TU Dresden ist es, epigenetische Veränderungen an CpG-Dinukleotiden genomweit zu analysieren und deren Auswirkungen auf Zelleigenschaften und Gewebefunktionen zu studieren. In einer vorangegangenen Pilotstudie konnten bereits erste Hinweise auf altersassoziierte Veränderungen im Epigenom identifiziert werden (Grönniger *et al.*, 2010). Ausgangspunkt waren hier Hautproben von zwei gesunden Probandengruppen: junge Erwachsene (18 bis 24 Jahre) und Senioren (71-75 Jahre). Die im Rahmen einer Studie entnommenen Hautproben wurden mittels Array-Technologie im Hinblick auf ihr epigenetisches Muster untersucht. Insgesamt wurden dabei Methylierungsveränderungen an mehr als 27.000 CpG-Dinukleotiden analysiert. Dabei zeigten 104 promotorasoziierte CpGs eine altersabhängige Zunahme der Methylierung, was eine verringerte Aktivität des Gens im Alter bewirken kann.

Um altersabhängige Methylierungsveränderungen im Detail zu charakterisieren, wurde in der aktuellen Studie ein genomweiter Sequenzierungsansatz verfolgt, der es den Forschern ermöglichte, bis zu 51 Millionen CpG-Dinukleotide im Erbgut zu untersuchen. Durch eine parallel durchgeführte Transkriptomsequenzierung soll zudem festgestellt werden, welchen Einfluss

epigenetische Veränderungen auf die Genexpression ausüben und welche altersassoziierten Veränderungen auf den jeweiligen „Ebenen“ nachzuweisen sind.

Durch die systembiologische Zusammenführung und Analyse der im Rahmen des AGENET-Projekts gewonnenen Ergebnisse sollen im Anschluss neue Theorien und Modelle erarbeitet werden, um daraus neue Angriffspunkte zur Behandlung von altersassoziierten Erscheinungen und/oder Erkrankungen abzuleiten.

Unternehmensporträt: Beiersdorf AG

Das Kosmetikunternehmen Beiersdorf hat seinen Sitz in Hamburg und beschäftigt weltweit rund 16.500 Mitarbeiter. Das Unternehmen wurde 1882 gegründet und ist seit Dezember 2008 im DAX gelistet. Mit NIVEA führt Beiersdorf eine der weltweit größten Hautpflegemarken, die in rund 200 Ländern erhältlich ist. Daneben gehören unter anderem Eucerin sowie La Prairie, Labello, 8x4 und Hansaplast zum international erfolgreichen Markenportfolio. Beiersdorf verfügt über 130 Jahre Erfahrung in der Hautpflege und zeichnet sich durch innovative und qualitativ hochwertige Produkte aus.

Forschung bei Beiersdorf in Hamburg

Die wissenschaftliche Erforschung der menschlichen Haut bildet seit rund 130 Jahren die Basis für den Erfolg von Beiersdorf. Schon die Einführung von Eucerin (1900) und NIVEA Creme (1911) geht auf die systematische Suche nach neuen Emulsionen in enger Abstimmung mit der dermatologischen Forschung zurück. Dieses Prinzip gilt bis heute, und der Bereich Forschung und Entwicklung ist nach wie vor die Quelle für die dermatologische Kompetenz und die hohe Innovationsrate des Unternehmens Beiersdorf und seiner Marken.

Entsprechend stark investiert der Konzern in diesen Bereich: Weltweit arbeiten rund 530 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Forschung und Entwicklung. Im Jahr 2012 standen insgesamt 159 Mio. Euro zur Verfügung. Ein großer Teil der Forschungsarbeit erfolgt in Hamburg: Hier nahm Beiersdorf im August 2004 das erweiterte internationale Zentrum für Forschung und Entwicklung in Betrieb, eines der modernsten Hautforschungszentren weltweit. Dem Hamburger Forschungszentrum angeschlossen ist ein eigenes Pro-

Abbildung 2: Histologischer Schnitt durch die Haut (HE-Färbung)

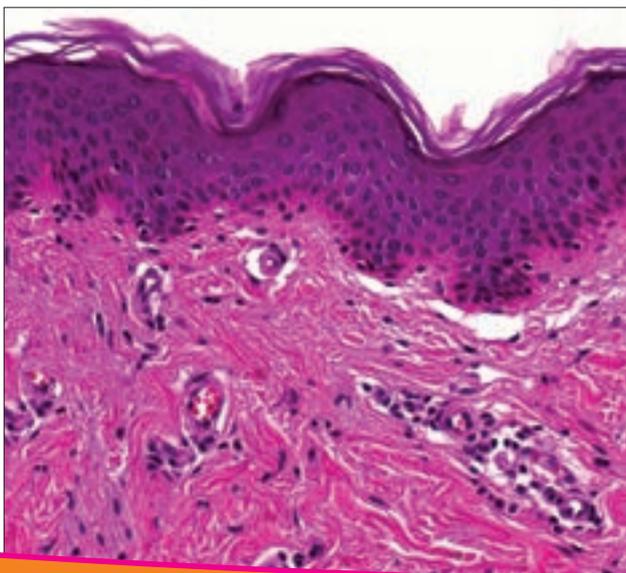


Foto: Beiersdorf AG



Abbildung 3: Sabine Hagemann und Marc Winnefeld (Beiersdorf AG) erforschen den Einfluss von Umweltfaktoren auf den Alterungsprozess der Haut im Rahmen des BMBF-geförderten Projektes AGENET (Foto: Beiersdorf AG).

bandenzentrum, in dem jährlich 30.000 Einsätze von Probanden in mehr als 1.200 Studien stattfinden, in welchen die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von neuen Produkten getestet werden.

Beiersdorf unterhält ein internationales Forschungsnetzwerk und ist weltweit in über 500 Partnerschaften mit Universitäten, Forschungszentren und Start-Up-Unternehmen involviert. Im Januar 2011 startete Beiersdorf die internationale Open-Innovation-Initiative „Pearlfinder“, um die Innovationskraft des Unternehmens weiter zu steigern. Pearlfinder ist ein vertrauliches Netzwerk, das auf einer geschützten Web-Plattform basiert und einen noch stärkeren Wissensaustausch im Bereich Forschung & Entwicklung mit externen Partnern weltweit ermöglicht. Damit bietet Beiersdorf einerseits mit einer noch nie dagewesenen Offenheit Zugang zum Wissen und zu den Bedürfnissen des Unternehmens. Gleichzeitig fördert Beiersdorf durch den „geschützten Raum“ die vertrauensvolle Zusammenarbeit mit externen Partnern und den wissenschaftlichen Austausch als integralen Bestandteil in der Forschung & Entwicklung (<http://Pearlfinder.Beiersdorf.de>).

Richtungweisende Innovationen sind die Grundlage für die weltweit hohe Beliebtheit von Produkten aus dem Hause Beiersdorf. Deshalb nehmen die Bereiche Forschung und Entwicklung im Unternehmen seit den Anfängen eine Schlüsselposition ein.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das Verbundprojekt AGENET (Förderkennzeichen 0315898) ist Teil des BMBF-Forschungsprogramms GERONTOSYS II. Das Projekt wird vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg koordiniert, weitere Partner neben der Beiersdorf AG sind die Universitäten in Heidelberg und Dresden.

Referenzen:

Gröniger, E., Weber, B., Heil, O., Peters, N., Stüb, F., Wenck, H., Korn, B., Winnefeld, M., and Lyko, F. (2010). Aging and chronic sun exposure cause distinct epigenetic changes in human skin. *PLoS Genetics* 6, e1000971.

Winnefeld, M., and Lyko, F. (2012). The aging epigenome: DNA methylation from the cradle to the grave. *Genome Biology* 13, 165.

Kontakt:



Dr. Marc Winnefeld

Laborleiter: Special & Aged Skin
Beiersdorf AG Hamburg
Marc.Winnefeld@Beiersdorf.com



Dr. Sabine Hagemann

Research Scientist: Special & Aged Skin
Beiersdorf AG Hamburg
Sabine.Hagemann@Beiersdorf.com

www.beiersdorf.de

BDF ●●●●
Beiersdorf

die nachhaltige

Im Porträt: Dagmar Waltemath

und die Wiederverwertbarkeit der Daten

von Claudia Eberhard-Metzger

Dagmar Waltemath führt durch die Räume des Lehrstuhls für Systembiologie und Bioinformatik der Universität Rostock. Viel Überraschendes zu sehen gibt es dort nicht: Schreibtische, Computerbildschirme, Poster, Wandtafeln mit Zahlen und Formeln. Was auch sonst sollte man bei einer Informatikerin erwarten. Im Gemeinschaftsraum bleibt die junge Wissenschaftlerin vor einer Regalwand stehen. „Unsere Bibliothek“, sagt sie, greift in die Reihen fachwissenschaftlicher Bände mit Mathematik und Computersprachen und zieht den Band „Das Treffen in Telgte“ von Günther Grass hervor.

„Den habe ich hineingestellt“, sagt Dagmar Waltemath. Wer möchte, kann sich das Buch mitnehmen. Sie hat es gelesen und reicht es jetzt weiter. „Man gibt Bücher weg – und bekommt andere dafür zurück“, erklärt sie. Der kreative Einfall ihres Chefs, Professor Olaf Wolkenhauer, hat mittlerweile nicht nur im Rostocker Lehrstuhl für Systembiologie und Bioinformatik, sondern auch bei Waltemaths zu Hause ein kleines Büchertauschsystem in Gang gesetzt. Vom organisierten Verfügarmachen und Wiederverwenden können jetzt viele Literatur-Interessierte profitieren.

Das, was Dagmar Waltemath privat mit ihren Büchern macht, macht sie ganz ähnlich auch in ihrem Beruf: Sie verwaltet Daten und Modelle biowissenschaftlicher Forschung, sodass sie für viele Interessenten leicht zugänglich, wieder verwendbar und nutzbar sind. Dazu entwickelt die Informatikerin gemeinsam mit ihren Mitarbeitern informatische Methoden, die Forschern aus den Lebenswissenschaften helfen, Simulationsexperimente zu reproduzieren. Das übergreifende Ziel ist, durch die Auswertung von Informationen in den Gleichungen, Parametern und Annotationen der Simulationsmodelle den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zu beschleunigen. All das verbirgt sich hinter dem Namen „Simulation Experiment Management for Systems Biology“ oder kurz SEMS – der vom BMBF geförderten Nachwuchsgruppe, die Dagmar Waltemath seit dem Jahr 2012 leitet. Olaf Wolkenhauer hat sie in der Endphase ihrer Promotion auf die Idee gebracht, sich auf die Ausschreibung des e:Bio-Programms zu bewerben.

Sie sei ein eher nachhaltiger Mensch, beschreibt die 32-Jährige sich selbst, „privat wie beruflich.“ Mehr als unablässig neue Erkenntnisse und Daten zu generieren sei ihr daran gelegen, vorhandenes Wissen zu bewahren, intelligent aufzubereiten und zu präsentieren und so seine Wiederverwertbarkeit zu erhöhen. Das ist das Ziel ihrer Arbeitsgruppe – und gleichsam nebenbei dann eben doch ein äußerst viel versprechender Weg, Neues zu entdecken. Dagmar Waltemath bedient sich zur Erreichung dieser Ziele vor allem Methoden aus dem Forschungsgebiet der Datenbank- und Informationssysteme – ihrem Spezialisierungsgebiet: Graph-Datenbanken, Information Retrieval, semantische Suche, XML Versionierung, Datenrepräsentation in XML-basierten Standardformaten.

Ein wichtiges Ziel ihrer Arbeiten sei, erklärt Dagmar Waltemath, die bessere Experimentverwaltung in der Modellierung. Hierzu entwickelt sie seit ihrem Forschungsaufenthalt am European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) in Cambridge (England) gemeinsam mit Kollegen einen Standard zur Speicherung von Experimentbeschreibungen, die *Simulation Experiment Description Markup Language* (SED-ML, Waltemath *et al.*, 2011). Standardisierung ist eine zeitaufwändige, aber dringend notwendige Arbeit, um Wissen langfristig verfügbar und Computer-auswertbar zu machen. Gemeinsam mit vier Kollegen aus Heidelberg, Cambridge (England), Oxford und Auckland koordiniert Dagmar Waltemath als Editorin den Fortschritt im SED-ML Projekt (<http://sed-ml.org>).

Ein Beispiel für die im Rahmen des SEMS-Projektes verwalteten Simulationsmodelle sind die Ereignisse, die den Zellzyklus – den Ablauf von einer Zellteilung zur anderen – steuern oder alle Gene, Proteine und sonstigen Einflussgrößen, die in einem biochemischen Netzwerk der Zelle arbeiten. Bioinformatische Methoden zu finden, mit denen unterschiedliche Modelle, die zu einer biologischen Fragestellung bereits existieren, leicht aufgefunden und miteinander verglichen werden können, ist ein Teil der Forschungsarbeit von Dagmar Waltemath. Ihr Doktorand Martin Scharm arbeitet hierzu seit vergangem Jahr an einem Werkzeug, welches Forscher in der Verwaltung ihrer Modellversionen unterstützt (Waltemath *et al.*, 2013). Der zweite Teil ist zu überlegen, wie

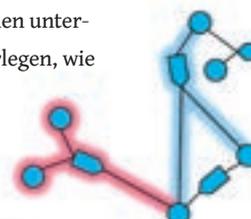




Abbildung 1: Dagmar Waltemath (vorne rechts) leitet die BMBF eBio-Nachwuchsgruppe SEMS am Lehrstuhl für Systembiologie und Bioinformatik an der Universität Rostock. Hinten v.l.n.r.: Ron Henkel, Martin Scharm, Rebekka Alm, Martin Peters, Markus Wolfien (Foto: ITMZ Universität Rostock).

Modellierer wichtige Informationen für ihre jeweilige Aufgabenstellung jederzeit abrufen können. Ein erster Erfolg ist das gemeinsam mit dem von ihr betreuten Doktoranden Ron Henkel entwickelte Konzept zum Ranked Retrieval (Henkel *et al.*, 2010; Henkel *et al.*, 2012) – eine Information-Retrieval-basierte Suchmethode, welche mittlerweile von zwei führenden Modelldatenbanken, der *BioModels Database* und dem *Physiome Model Repository* als alternative Suchmethode unterstützt wird.

Das Ziel von Dagmar Waltemaths Arbeitsgruppe ist, die verschiedenen Teilprojekte zur Versionierung, Suche und Simulationsexperimentbeschreibung in einigen Jahren zusammenzuführen und ihren Kollegen in den Lebenswissenschaften eine Gesamtschau in „computerlesbarer Form anzubieten, die sie problemlos verstehen können und die ihnen bei ihren Arbeiten effektiv weiterhilft“. Ein wichtiger Aspekt des computergenerierten Verfügbarmachens von Informationen, ergänzt Waltemath, sei die Reproduzierbarkeit der Simulationsexperimente. Die Reproduzierbarkeit, ein genereller Anspruch an die Wissenschaft, ist auch in der computergestützten Biologie der Garant für hochwertige Forschung. Um die Informatik den komplexen Bedürfnissen der Biologie maximal anzunähern, muss sich Dagmar Waltemath intensiv zu biologischen Themen mit ihren Kooperationspartnern im In- und Ausland auseinandersetzen. Das macht ihr viel Freude: „Ich habe es mir nie vorstellen können, als theoretische Informatikerin jeden Tag einsam vor meinem Rechner zu sitzen.“

Zur Informatik, der Wissenschaft vom systematischen Verarbeiten von Informationen, sei sie über das Schachspielen gekommen,

erzählt Dagmar Waltemath. Ihr Großvater hat ihr das beigebracht. Mit elf Jahren trat sie in den örtlichen Schachverein ein, spielte in der Jugendbundesliga und engagierte sich als Jugendtrainerin. Unter den Schachspielern seien immer viele Informatiker und Mathematiker gewesen; der persönliche Kontakt und gemeinsame Interessen hätten ihr die Informatik nahegebracht. Das Studium begann sie – in Kombination mit Anglistik – im Jahr 1999 in Rostock, der Stadt, die sie schon seit Jugendtagen kennt und in die sie trotz vieler attraktiver Studienaufenthalte im Ausland immer wieder gern zurückgekehrt ist. 14 Jahre lebt sie nun schon in Rostock, mittlerweile mit Mann und ihren beiden kleinen Söhnen Hans und Emil – und fühlt sich an der Ostsee sehr wohl.

Stipendien haben sie nach England, nach Norwegen, Schweden und Thailand geführt. Ihren wichtigsten Aufenthalt aber habe sie am „European Bioinformatics Institute“ (EMBL-EBI) in Cambridge, England, verbracht, wo auch ihr Mentor Nicolas Le Novère arbeitet. Zum ersten Mal kam sie 2007 als Marie-Curie Stipendiatin in die Computational Neuroscience Gruppe des Systembiologen und wissenschaftlichen Vorbilds. Die meisten ihrer heutigen Kontakte, sagt Dagmar Waltemath, sind in dieser Zeit entstanden. Den Zugang zur Standardisierungs-Community der Informatik hat sie sich selbst über eine E-Mail eröffnet, die sie an Mike Hucka, den Mit(be)gründer des Modellbeschreibungssprache SBML, richtete. „Ohne mir so richtig bewusst zu sein, wer das überhaupt ist“. Sie hatte einen Fehler in SBML entdeckt und wollte ihn darauf aufmerksam machen. Daraufhin wurde sie von Dr. Hucka zu einem der SBML-Treffen eingeladen, sprach vor genau den Forschern, deren Arbeiten sie in ihrer damaligen

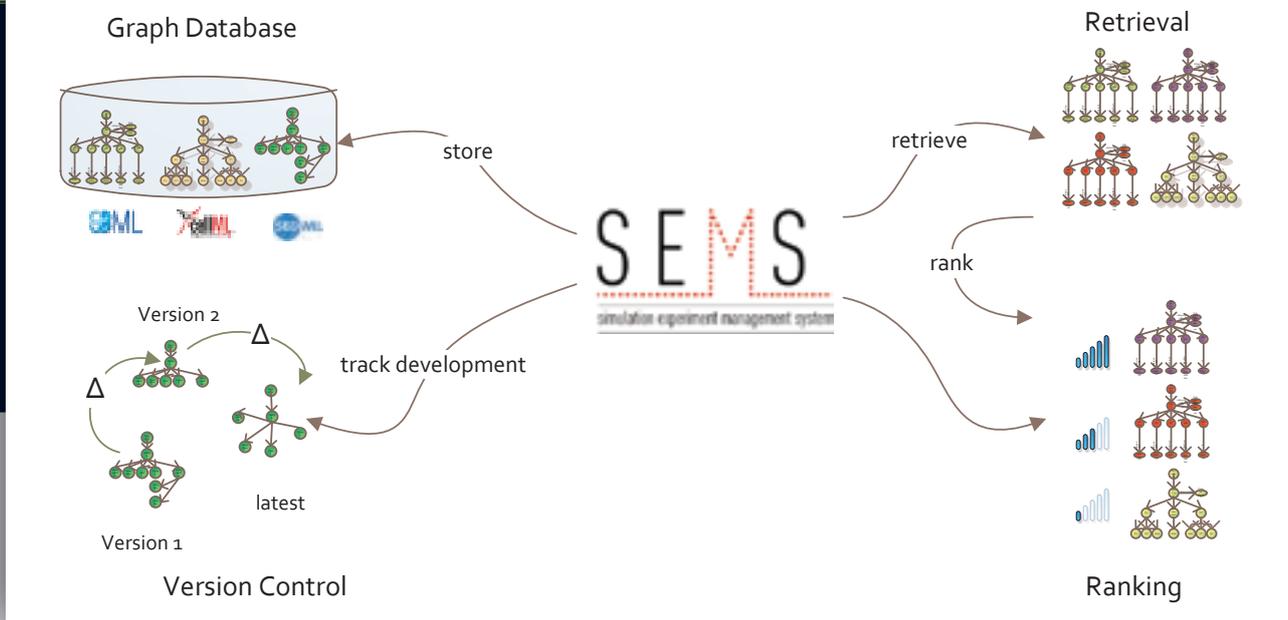


Abbildung 2: Management von Modellen und Computersimulationen in der Systembiologie: Das SEEMS-Projekt beschäftigt sich mit der Speicherung und Exploration, dem Auffinden, Versionieren und Darstellen Modell-verwandter Daten und deren Simulationen mit dem Ziel der besseren Verfügbarkeit und somit der Ergebnisreproduzierbarkeit (Grafik: SEEMS).

Diplomarbeit zu Standardformaten und Simulationsmodellen zitiert hatte und erhielt das Angebot für ein Praktikum im EMBL-EBI bei Dr. Nicolas Le Novère. Auch heute noch arbeitet sie mit den dortigen Wissenschaftlern eng zusammen. Die mittlerweile etablierten, jährlichen Treffen zu Fragen der Standardisierung, COMBINE und HARMONY, sind in ihrem Kalender fest eingeplant. „Ein kleiner Fehler“, sagt Dagmar Waltemath, „hat mir eine tolle, zuvor gänzlich unbekannte Welt eröffnet“. Im Jahr 2015 wird sie gemeinsam mit ihrem Kollegen Prof. Falk Schreiber vom IPK Gatersleben sogar selbst das HARMONY in Deutschland ausrichten.

Die junge Forscherin möchte später einmal als Professorin arbeiten, weil sie die Kombination aus Forschung und Lehre schätzt, weil Universitäten ein unabhängiges Arbeiten erlauben und Freiräume für kreative Ideen bieten. Den Namen für ihren künftigen Lehrstuhl weiß sie schon: „Datenmanagement für die computergestützte Biologie und Medizin“. Auch das womöglich wichtigste Forschungszubehör kann sie bereits benennen: eine Kaffeemaschine. Der Raum, wo der Kaffee gebrüht werde, sei „erwiesenermaßen der am meisten frequentierte Ort für den intensiven persönlichen Ideenaustausch und ein Quell der Kreativität“. Die medizinischen Fragestellungen hat sie erst in jüngerer Zeit für sich entdeckt. Sie interessieren Dagmar Waltemath sehr, „weil sie so griffig sind und einen hohen Anwendungsaspekt haben“. In der Systemmedizin spielt das computergestützte Sammeln, Zusammenführen, Sortieren, Ordnen und Analysieren unterschiedlichster Daten eine große Rolle, so dass die von Dagmar Waltemath entwickelten Methoden und Werkzeuge dort Anwendung finden können.

Dagmar Waltemath ist nicht nur eine sehr gute und engagierte Wissenschaftlerin. Sie setzt sich auch für gesellschaftliche Belange ein, etwa als Gleichstellungsbeauftragte in der Universität oder indem sie sich für die Initiative „Arbeiterkind.de“ stark

macht, die es sich zur Aufgabe gemacht hat, den Anteil von Arbeiterkindern an den Hochschulen zu erhöhen und sie auf dem Weg zum Studienabschluss zu unterstützen. Dagmar Waltemath sagt, dass es auch für sie nicht selbstverständlich war zu studieren. „Meine Lehrerin musste meine Eltern erst davon überzeugen, dass ich auf eine höhere Schule gehen solle“.

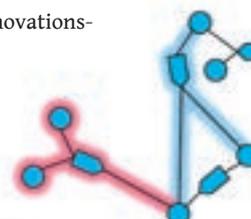
Sie selbst ist der Meinung, dass kleine intelligente Schritte geeignet sind, Systeme nachhaltig zu verbessern. Das gelte für die Bioinformatik ebenso wie für die Gesellschaft. Man nehme etwa die vieldiskutierte Frage, wie Familie und Beruf besser zu vereinbaren seien. Als Beispiel dafür, wie kleine Veränderungen spürbare qualitative Effekte herbeiführen können, nennt Dagmar Waltemath die ICSB, eine wichtige Systembiologie-Konferenz, die im Jahr 2011 in Mannheim ausgerichtet wurde. Sie war eingeladen, um einen Vortrag zu halten. Ihr zweiter Sohn war damals sechs Monate alt, und sie konnte ihn zum Kongress mitnehmen, weil die Organisatoren eine Kinderbetreuung eingerichtet hatten. Dort wusste sie ihren Sohn gut aufgehoben, während sie vor dem Auditorium sprach. Leider sei so ein Angebot noch immer die große Ausnahme. Dagmar Waltemath ist es wichtig, dieses Beispiel publik zu machen. Es zeige, dass mit vergleichsweise geringem Aufwand sehr viel gewonnen werden kann – man müsse nur ein wenig darüber nachdenken, was der Andere braucht.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: e:Bio – Nachwuchsgruppe – Werkzeuge und Konzepte für das Management von Simulationsexperimenten in der Systembiologie.

Dieses Projekt wird von der BMBF-Initiative „e:Bio – Innovationswettbewerb Systembiologie“ gefördert.

Institution: Universität Rostock





Campus der Universität Rostock (Foto: ITMZ Universität Rostock).

Referenzen:

Internet Homepage der Arbeitsgruppe:

<http://sems.uni-rostock.de>

Henkel *et al.* (2010) Ranked Retrieval of Computational Biology Models, *BMC Bioinformatics* 11:423

Henkel R, Le Novère N, Wolkenhauer O, Waltemath D (2012). Considerations of graph-based concepts to manage computational biology models and associated simulations. Proceedings of the 2012 INFORMATIK conference, Jahrestagung der Gesellschaft für Informatik e.V. (GI) BRAUNSCHWEIG, 16.-21.09.2012

Waltemath *et al.* (2013) Improving the reuse of computational models through version control. *Bioinformatics* 29.6 : 742-748.

Waltemath *et al.* (2011) Reproducible computational biology experiments with SED-ML – The Simulation Experiment Description Markup Language. *BMC Systems Biology* 5:198

Waltemath *et al.* (2011) Minimum Information About a Simulation Experiment (MIASE). *PLoS Computational Biology* 7: 4

Courtot *et al.* (2011) Controlled vocabularies and semantics in systems biology. *Nature Molecular Systems Biology* 7: 543

Kontakt:

Dr. Dagmar Waltemath

Lehrstuhl Systembiologie und Bioinformatik
Universität Rostock

BMBF e:Bio – Nachwuchsgruppe SEMS
dagmar.waltemath@uni-rostock.de

<http://sbi.uni-rostock.de/>

BMBF e:Bio – Nachwuchsgruppe „Werkzeuge und Konzepte für das Management von Simulationsexperimenten in der Systembiologie“

Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit erzielter Forschungsergebnisse sind zwei grundlegende und unverzichtbare Ansprüche an die Wissenschaft, so auch an die Systembiologie. Dieselben Gründe, die zur Verwendung standardisierter Methoden in den Laboren führten, motivieren nun auch Standardisierung in der mathematischen Modellierung und Computersimulation biologischer Systeme. Hier müssen ebenfalls Vorgänge dokumentiert und Ergebnisse gespeichert werden. Standards ermöglichen dabei den Austausch, die Wiederverwendung und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Ziel des e:Bio – Projektes SEMS ist die Aufbereitung und Integration Modell-verwandter Daten. Hierzu werden insbesondere Methoden für das Auffinden, Versionieren, Darstellen und Explorieren derartiger Daten entwickelt und implementiert. Die Werkzeuge werden dann in existierenden Modelldatenbanken und Modellierungswerkzeugen eingesetzt. Das Projekt nutzt u. a. Standards zur Modellrepräsentation (z. B. SBML, CellML), zur Beschreibung von Simulationsexperimenten (SED-ML), zur semantischen Annotation (Identifiers.org), zur grafischen Modelldarstellung (SBGN), sowie Wissen aus Ontologien (z. B. GO, SBO).

Die Methoden zur Integration Modell-verwandter Daten verbessern den Zugriff auf bereits publiziertes Wissen und sparen somit Zeit und finanzielle Mittel in der Entwicklung der Modelle ein. Weiterhin vereinfachen sie die Evaluierung von Forschungsergebnissen. Lehrkräfte an wissenschaftlichen Einrichtungen können Beispielmoleküle aus kuratierten Datenbanken beziehen und Simulationsbeschreibungen direkt im Simulationswerkzeug ausführen.

Neuigkeiten aus dem BMBF

Investitionen in Innovationen

Im Jahr 2013 stellt die Bundesregierung insgesamt 14,4 Mrd. Euro für Forschung und Entwicklung zur Verfügung. Das entspricht einem Aufwuchs von knapp 60 Prozent seit 2005. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erhöhte im selben Zeitraum seine FuE-Ausgaben um fast 63 Prozent auf 8,3 Mrd. Euro.

Zwischen 2005 bis 2013 stieg die Projektförderung des Bundes um 93 Prozent auf 7,2 Mrd. Euro an. Damit wurden große Projekte wie die Exzellenzinitiative, die Forschung für Energie und Klima sowie der Spitzencluster-Wettbewerb vorangetrieben. Auch die FuE-Ausgaben des Bundes an Hochschulen erhöhten sich im gleichen Zeitraum um 104 Prozent auf über 1,5 Mrd. Euro. „Investitionen in Forschung und Entwicklung sind gut angelegt, denn sie haben eine enorme Hebelwirkung“, sagte Forschungsmministerin Johanna Wanka. Nie zuvor haben Wirtschaft und Staat gemeinsam so viele Mittel für Forschung und Entwicklung in Deutschland bereitgestellt – im Jahr 2011 waren es rund 74,8 Mrd. Euro.

Diese Investitionen in Forschung und Entwicklung zahlen sich aus: Rund jedes siebte Patent weltweit wurde in Deutschland erdacht. Kein anderes Land produziert mehr forschungs- und entwicklungsintensive Hightech-Artikel für den Weltmarkt. Mit einem Anteil von 12,1 Prozent belegt Deutschland damit noch vor China und den USA den ersten Platz.

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de/de/96.php

Forschungsausgaben steigen auf historischen Rekordwert

Die Ausgaben für Forschung und Entwicklung in Deutschland haben einen neuen Rekord erreicht: Im Jahr 2011 stiegen sie auf einen Rekordwert von über 74,6 Milliarden Euro. Damit erreichte der FuE-Anteil am Bruttosozialprodukt den historischen Höchstwert von knapp 2,9 Prozent; das Ziel, drei Prozent des Bruttoinlandsproduktes in Forschung und Entwicklung zu investieren, ist nahezu geschafft.

Die Förderung der Bundesregierung trägt einen wichtigen Teil zu dieser Entwicklung bei. Allein von 2005 bis 2011 hat die Bundesregierung ihre Ausgaben für Forschung und Entwicklung um 46 Prozent auf rund 13,2 Milliarden Euro erhöht.

Diese positive Entwicklung der FuE-Aktivitäten bestätigt die Wirksamkeit der Hightech-Strategie der Bundesregierung. Die Strategie hat das Ziel, Deutschlands Position als Technologie- und Innovationsmotor zu stärken und führt Forschungsaktivitäten verschiedener Bundesressorts zusammen. Die Bundesregierung investiert allein in den Jahren von 2010 bis 2013 rund 27 Milliarden Euro in die Bedarfsfelder und Schlüsseltechnologien der Hightech-Strategie.

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de

www.clusterplattform.de ist online

Seit Anfang Januar 2013 ist die Clusterplattform Deutschland online. Das neue Internetportal der Bundesministerien für Bildung und Forschung sowie für Wirtschaft und Technologie ist unter www.clusterplattform.de erreichbar und bietet einen umfassenden Überblick über die clusterpolitischen Maßnahmen des Bundes und der Länder. In Spitzenclustern bündeln führende Unternehmen, Forschungseinrichtungen und weitere Akteure eines Technologie- und Innovationsfeldes ihre Kräfte in einer Region.



Clusterplattform
Deutschland

Das neue Portal erschließt kompakt und anschaulich die regionalen und nationalen Clusterinitiativen sowie die Förderaktivitäten des Bundes und der Länder und soll sich zudem zu einem Dialogforum für Clusterakteure und -forscher entwickeln. Über Neuigkeiten und Veranstaltungen informiert ein Newsletter, der unter www.clusterplattform.de/newsletter bezogen werden kann.



Teilnehmer der Pressekonferenz zur 3. BMBF-Statuskonferenz „Chemische Prozesse und stoffliche Nutzung von CO₂“
Personen von links nach rechts: Prof. Dr. Klaus Töpfer (IASS, Exekutiv-Direktor), Prof. Dr. Bernhard Rieger (TU-München), Bundesministerin für Bildung und Forschung Prof. Dr. Johanna Wanka, Prof. Dr. Kurt Wagemann (DECHEMA e. V., Geschäftsführer) und Frank Grunert (Bayer MaterialScience).

CO₂: Vom Klimakiller zum Rohstoff

Kohlendioxid (CO₂) ist nicht nur ein klimaschädliches Abgas, dessen Emissionen so weit wie möglich vermieden werden müssen, CO₂ ist auch ein Rohstoff, der gewinnbringend genutzt werden kann. Deshalb startete das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 2009/2010 seine Förderinitiative „Chemische Prozesse und stoffliche Nutzung von CO₂“. Die insgesamt rund 100 Millionen Euro Fördermittel aus dem BMBF werden durch weitere knapp 50 Millionen Euro aus der Industrie ergänzt. Wissenschaft und Wirtschaft arbeiten gemeinsam an neuen Verfahren, mit denen CO₂ aus Abgasen getrennt und zu neuen Stoffen verarbeitet werden kann.

Als Quelle für Kohlenstoff könnte CO₂ einmal teurer und knapper werdendes Erdöl ersetzen, aus dem die chemische Industrie bisher einen Großteil ihrer Chemikalien und Kunststoffe herstellt. Die Herausforderung dabei ist, dass CO₂ chemisch gesehen am Ende der Verbrennungskette steht und deshalb besonders reaktionsträge und energiearm ist. Chemiker müssen daher tief in ihre Trickkiste greifen, um CO₂ zum Beispiel mit geeigneten Katalysatoren zu mobilisieren.

Weitere Informationen unter:
www.chemieundco2.de/de/162.php und
www.fona.de/de/9852



Den demografischen Wandel gestalten

In Deutschland wird bereits im Jahr 2030 rund die Hälfte der Menschen älter als 50 Jahre sein. Jeder Dritte wird dann sogar seinen 65. Geburtstag hinter sich haben. Diese Entwicklung wirft viele Fragen zur Zukunft unserer Gesellschaft auf. Um gemeinsam Antworten auf diese Fragen zu finden, hat Forschungsministerin Johanna Wanka am 27. Februar in Berlin den Auftakt zum „Wissenschaftsjahr 2013 – Die demografische Chance“ gegeben.



Im Mittelpunkt des Wissenschaftsjahres stehen regionale Veranstaltungen. Bürger/-innen haben die Möglichkeit, Spitzenforschern vor Ort bei ihrer Arbeit über die Schulter zu schauen und mit ihnen über die Auswirkungen des demografischen Wandels zu diskutieren. Schüler/-innen und Lehrer/-innen können über eine Forschungsbörse Wissenschaftler zu einem Besuch in ihre Schule einladen. Auch die MS Wissenschaft – das Ausstellungsschiff des Wissenschaftsjahres – wird von Mai 2013 an in zahlreichen deutschen Städten Station machen.

Die in Berlin eröffnete Ausstellung „Zukunft leben: Die demografische Chance“ ist eine zentrale Aktivität im Wissenschaftsjahr. Hier können Besucher Ergebnisse und Lösungsvorschläge aus der Forschung kennenlernen und entdecken, wie wir morgen lernen, arbeiten und wohnen werden. Highlight der Ausstellung ist eine begehbare 3D-Skulptur zur Bevölkerungsentwicklung in Deutschland. Besucher/-innen können damit in die Zukunft blicken und erkunden, welche Faktoren die Bevölkerungsentwicklung beeinflussen. Das BMBF finanziert die Ausstellung, die Leibniz-Gemeinschaft ist für Konzeption und Umsetzung verantwortlich. Nach Berlin wird die Ausstellung in den nächsten Monaten in Mainz, Dresden, Bochum, Bremerhaven und München zu sehen sein.

Weitere Informationen unter:
www.demografische-chance.de

Neues Förderprogramm für Innovationen in Ostdeutschland stark nachgefragt

Mit 59 Konzepten haben sich Konsortien aus Wirtschaft und Wissenschaft mit einem oder mehreren Partnern aus den alten Bundesländern bis Anfang April 2013 auf das neue BMBF-Förderprogramm beworben. „Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“ ist Teil der Innovationsinitiative „Unternehmen Region“ für die neuen Bundesländer und richtet sich erstmalig an bundesweite Innovationspartnerschaften. Ziel ist es, mit dem gebündelten multidisziplinären Know-how ein Zukunftsproblem mit hoher volkswirtschaftlicher Relevanz zu identifizieren und innovativ zu lösen. Insgesamt stellt das BMBF dafür von 2013 bis 2019 bis zu 500 Millionen Euro bereit.

Das Programm knüpft an die Förderpolitik des BMBF an, das bereits in den vergangenen zehn Jahren mit der Innovationsinitiative „Unternehmen Region“ und seit 2008 mit dem Programm „Spitzenforschung und Innovation in den Neuen Ländern“ insgesamt über eine Milliarde Euro in Kooperationsprojekte investiert hat. Im Rahmen von „Unternehmen Region“ wurden bis heute rund 400 regionale Bündnisse in Ostdeutschland gefördert.

Weitere Informationen unter:
www.ur-zwanzig20.de
sowie unter:
www.unternehmen-region.de

Bessere Versorgung durch maßgeschneiderte Therapien

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) startet ein Maßnahmenpaket zur Forschungsförderung der individualisierten Medizin. „Die individualisierte Medizin ist eines der vielversprechendsten Felder unserer modernen Medizin und eine der zentralen Herausforderungen der Gesundheitsforschung“, sagte Bundesforschungsministerin Johanna Wanka anlässlich der Vorstellung des Aktionsplans „Individualisierte Medizin: Ein neuer Weg in Forschung und Gesundheitsversorgung“ in Berlin.



Der Parlamentarische Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und Mediziner Dr. Helge Braun erklärt im Interview mit bmbf-online, welche Chancen und Herausforderungen mit dem Begriff der individualisierten Medizin verbunden sind und welche Rolle sie im Gesundheitsforschungsprogramm des BMBF spielt. (<http://bmbf.de/de18981.php>)

Die Fortschritte in der Erforschung von Krankheitsursachen und neuen diagnostischen Technologien lassen das Ziel näher rücken, für jede Patientin und jeden Patienten das individuell höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit zu erreichen und dabei gleichzeitig unerwünschte Nebenwirkungen zu mindern.

Als erste Maßnahmen des Aktionsplans kündigte die Bundesforschungsministerin den Start der Förderbekanntmachung „Innovationen für die individualisierte Medizin“ und des Ideenwettbewerbs „Demonstratoren zur individualisierten Medizin“ an. Um den notwendigen Diskurs zwischen Wissenschaft, Gesellschaft und Politik zu unterstützen, werden zudem Forschungsprojekte zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der individualisierten Medizin gefördert. Das BMBF wird im Zeitraum von 2013 bis 2016 bis zu 100 Millionen Euro für Forschungs- und Entwicklungsprojekte zur Verfügung stellen.

Weitere Informationen finden Sie unter:
www.bmbf.de/de/16162.php

Mehr Gesundheit durch gezielte Prävention und Ernährung

Die Bundesministerin für Bildung und Forschung, Johanna Wanka, hat Anfang Juni einen Aktionsplan zur zukünftigen Forschungsförderung vorgestellt. „Wir sind eine Gesellschaft des langen Lebens. Durch die gestiegene Lebenserwartung, aber auch durch veränderte Lebens- und Ernährungsgewohnheiten haben chronische Erkrankungen zugenommen“, sagte Wanka in Berlin. „Unser Ziel ist es, die Gesundheit und das Wohlbefinden der Menschen zu stärken und damit die Lebensqualität bis ins hohe Alter zu erhalten.“

Zentrale Aspekte der Projektförderung sind dabei krankheitsübergreifende primärpräventive Ansätze, mit denen bereits die Entstehung von Krankheiten vermieden werden soll. „Der unter dem Dach der Hightech-Strategie verordnete Aktionsplan umfasst alle relevanten Forschungsansätze (Forschungsverbünde, Evaluationsstudien und Kompetenzcluster), die zur Entwicklung erfolgreicher Präventionsmaßnahmen notwendig sind - von der biomedizinischen Forschung über die Epidemiologie bis hin zur Präventions- und Ernährungsforschung“, erläuterte Wanka.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung wird im Zeitraum 2013 bis 2016 zur Umsetzung dieses Aktionsplans bis zu 125 Millionen Euro für interdisziplinäre Forschungs- und Entwicklungsprojekte zur Verfügung stellen.

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de/de/96.php

Kontakt

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

DAS HELMHOLTZ-INSTITUT FÜR PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNG SAARLAND (HIPS)

Mit neuen Wirkstoffen Infektionskrankheiten erfolgreicher bekämpfen

Die Zunahme von Antibiotika-Resistenzen ist ein ernsthaftes medizinisches Problem: Immer öfter breiten sich Krankheitskeime ungehindert aus. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe basiert derzeit hauptsächlich immer noch auf Wirkmechanismen und alten Molekülstrukturen, die schon lange bekannt sind. Neue Strategien sind nötig, um neuartige anti-infektive Wirkstoffe zu entdecken und weiterzuentwickeln. Hier setzt das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) an.

Die Sterblichkeit bei Infektionskrankheiten ist seit Einführung von Antibiotika vor rund 70 Jahren massiv gesunken. Bedingt durch den umfangreichen Einsatz über lange Zeiträume hinweg haben sich die Krankheitskeime jedoch an die Wirkstoffe angepasst. Die gängigen Antibiotika verlieren somit ihre Wirkung: Neuartige, antimikrobielle Wirkstoffe und Therapien müssen deshalb entwickelt werden. Hier

liegt die Aufgabe des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), welches mit seinem pharmazeutischen Schwerpunkt einen wichtigen Beitrag zu diesem schwierigen Prozess leistet.

Das Institut wurde im August 2009 nach einer positiven Evaluierung eines gemeinsamen Antrags des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) Braunschweig und der Universität des Saarlandes (UdS) gegründet. Das HIPS ist das erste öffentlich geförderte außeruniversitäre Forschungsinstitut in Deutschland, das explizit der Pharmazie gewidmet ist. Das HIPS ist auf der Basis eines Kooperationsvertrages zwischen HZI und der Universität des Saarlandes eng mit dieser verbunden. Als Standort des HZI ist das HIPS Teil des Forschungsbereichs „Gesundheit“ und des Programms „Infektion und Immunität“ der Helmholtz-Gemeinschaft.



Chemische Synthese von antibakteriellen Verbindungen mit kleinem Molekulargewicht.

Quelle: © HZI/Bellhäuser



Entwurf des Neubaus des HIPS. Die Fertigstellung ist für 2015 geplant. © ARCHITEKTEN BDA RDS PARTNER



Europäische Union
Europäischer Fonds für regionale Entwicklung
Investition in Ihre Zukunft

Infektionskrankheiten und pharmazeutische Forschung

Das Forschungsspektrum des HIPS umfasst gentechnische und genomanalytische Verfahren zur Optimierung von Naturstoffproduzenten und Leitstrukturen sowie zum verbesserten Transport von Arzneistoffen an ihren Wirkort. Die Kombination aus Fachwissen der Infektions- und pharmazeutischen Forschung von HZI und HIPS nimmt eine einzigartige Position in Deutschland und Europa ein, besonders im Hinblick auf die Entwicklung neuer Anti-Infektiva. Die kombinierten Forschungsaktivitäten und Erfahrungen der Wissenschaftler des HIPS, des HZI und weiterer regionaler sowie internationaler Forschungs-kooperationen ermöglichen es, in der Medikamentenentwicklung das Spektrum von der Wirkstoffentdeckung bis hin zu klinischen Studien abzudecken.

Ein Neubau soll die innovative Forschung auch räumlich zusammenführen

Beinahe auf den Tag genau vier Jahre nach der Gründung fiel mit einem symbolischen Spatenstich am 21. August 2013 der Start-

schuss zum Bau eines neuen Gebäudes für das HIPS. Auf rund 4.500 Quadratmetern Nutzfläche sollen die drei Abteilungen und drei Nachwuchsgruppen neue Räume am Campus der Saar-Uni finden. „Bislang sind unsere Labore über den ganzen Campus verteilt“, berichtet Professor Rolf Müller, geschäftsführender Direktor des HIPS. „Der Neubau, der 2015 fertiggestellt wird, bringt alle Mitarbeiter des HIPS unter einem Dach zusammen und bietet auch neuen Arbeitsgruppen Platz.“

Die Gesamtkosten von 25 Millionen Euro übernehmen zu einem großen Teil das Land Saarland sowie der Europäische Fonds für regionale Entwicklung. Auch das HIPS beteiligt sich mit 10 Prozent der Gesamtkosten an der Finanzierung.



Symbolischer Spatenstich zum Neubau HIPS am 21. August 2013 Zu sehen sind: (von links nach rechts) Volker Brachvogel (Architekt), Rolf Müller (Geschäftsführender Direktor des HIPS), Dirk Heinz (Wissenschaftlicher Direktor des HZI), Johanna Wanka (Bundesforschungsministerin), Annegret Kramp-Karrenbauer (Ministerpräsidentin des Saarlandes), Volker Linneweber (Präsident der Universität des Saarlandes) und Jürgen Mlynek (Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft).

Quelle: © HIPS/UdS

DAS INTERDISZIPLINÄRE FORSCHUNGSPORTFOLIO DES HIPS

Das HIPS ist aus drei pharmazeutischen Lehrstühlen der Universität des Saarlandes entstanden. Die drei Professoren Rolf Müller (Geschäftsführender Direktor des HIPS und ehemaliger Wissenschaftler des HZI), Rolf W. Hartmann und Claus-Michael Lehr waren federführend bei der Gründung beteiligt. Die Forschungstätigkeit von Rolf Müller konzentriert sich auf das Auffinden von mikrobiellen Wirkstoffen, insbesondere aus Myxobakterien (Abteilung MINS: Mikrobielle Naturstoffe). Die Abteilung von Rolf Hartmann ist auf die pharmazeutische und medizinische Chemie spezialisiert (Abteilung DDOP: Wirkstoffdesign und Optimierung), während Claus-Michael Lehr den gezielten Transport des Wirkstoffs zum Krankheitsherd untersucht (Abteilung DDEL: Wirkstoff-Transport).

Bis voraussichtlich 2014 werden die Professuren der Gründungsabteilungsleiter an der UdS nachberufen. Die drei Professoren leiten derzeit somit sowohl drei der Pharmazielehrstühle an der UdS als auch eine Abteilung des HIPS. Darüber hinaus existieren derzeit zwei Nachwuchsgruppen am HIPS: Die Gruppe AMEG, die von Andriy Luzhetskyy geführt wird, ist auf das Engineering von Aktinomyzeten spezialisiert, die Forschung von Alexander Titz konzentriert sich auf die Chemische Biologie von Kohlenhydraten (CBCH).

Abteilungen und Nachwuchsgruppen des HIPS


MINS

 Mikrobielle
Naturstoffe

Die Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“ beschäftigt sich mit der Entdeckung und biotechnologischen Produktion von Naturstoffen, in erster Linie aus Myxobakterien. Hierzu werden aus weltweiten Bodenproben neue Bakterienstämme isoliert, im Labor kultiviert und auf die Produktion neuer Substanzen mit vielversprechenden biologischen Aktivitäten hin analysiert. Durch Entschlüsselung der Erbinformation der Bakterien erhalten die Wissenschaftler Erkenntnisse über die genetische Kapazität zur Naturstoffproduktion, die anschließend durch molekularbiologische Verfahren gezielt manipuliert werden kann. Aus Kulturextrakten werden neue Naturstoffe isoliert und mit verschiedenen analytischen Methoden in ihrer Struktur aufgeklärt. Substanzen mit vielversprechenden biologischen Aktivitäten werden anschließend eingehender studiert, um mögliche therapeutische Anwendungen insbesondere im Bereich der Infektionsforschung zu evaluieren.


AMEG

 Metabolisches Engineering
von Aktinomyzeten

In der Nachwuchsgruppe „Metabolisches Engineering von Aktinomyzeten“ werden gentechnische Methoden entwickelt, deren Anwendung eine effizientere Nutzung des Naturstoff-Biosynthesepotential von Aktinomyzeten ermöglicht. Das Erbgut der Bakterien wird gezielt verändert, um Produktionsstämme in ihren Eigenschaften zu optimieren und Naturstoff-Biosynthesewege sowie beteiligte regulatorische Netzwerke zu identifizieren und zu dirigieren. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der Aktivierung sogenannter „schlafender“ Biosynthesewege, die unter Verwendung normaler Kultivierungsbedingungen im Labor nicht angeschaltet sind und somit den Zugang zu neuen Antibiotika eröffnen. Die entwickelten molekularbiologischen Werkzeuge und Bausteine, sogenannte ‚synthetic biobricks‘, können breit im Feld der Synthetischen Biotechnologie zur gezielten Veränderung von Produktionsorganismen eingesetzt werden.



Die Abteilungsleiter und Gruppenleiter des HIPS: Rolf Hartmann, Andriy Luzhetskyy, Alexander Titz, Claus-Michael Lehr, Rolf Müller (von links nach rechts)

Quelle: © Jörg Pütz/UdS



Entwicklung von Wirkstoffträgersystemen, die biologische Barrieren überwinden.

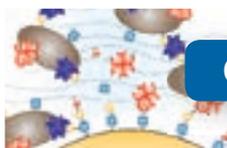
Quelle: © HZI/Bellhäuser



DDOP

Wirkstoffdesign
und Optimierung

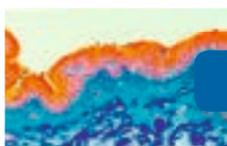
Die Abteilung „Wirkstoffdesign und Optimierung“ entwickelt synthetische Antibiotika mit, im Vergleich zu Naturstoffen, verbesserten pharmakologischen Eigenschaften, erhöhter Potenz und Stabilität. Nach der chemischen Synthese dieser Verbindungen werden ihre Wirkweisen mittels mikrobiologischer und biophysikalischer Methoden aufgeklärt, und ihre Arzneistoffeigenschaften in einem iterativen Prozess rational optimiert. Auf diese Weise konnten bereits Hemmstoffe der Zell-Zell-Kommunikation (Quorum Sensing) von *Pseudomonas aeruginosa* entwickelt werden, die die Pathogenität dieser Bakterien im Insekten-Infektionsmodell, oder deren Biofilmbildung, deutlich senken. Zudem widmen wir uns der Entwicklung von neuen Hemmstoffen des klassischen drug targets RNAP (bakterielle RNA-Polymerase), wofür aufgrund auftretender Antibiotika-Resistenzen ein dringender medizinischer Bedarf besteht.



CBCH

Chemische Biologie
der Kohlehydrate

In der Nachwuchsgruppe „Chemische Biologie der Kohlenhydrate“ stehen die Lektin-Bausteine des Biofilms im Fokus. In einem solchen Biofilm sind die Bakterien sowohl vor dem Immunsystem als auch vor Antibiotika gut geschützt, denn weder Immunzellen noch antibiotisch wirkende Moleküle dringen durch diese Matrix bis zu den Bakterien vor. Die extrazelluläre Matrix eines Biofilms ist ein komplexes Konstrukt aus mehrdimensionalen Polysacchariden, Nukleinsäuren und Proteinen. Die darin enthaltenen Lektin-Bausteine sind Proteinmoleküle, die die Körperzellen auf denen der Biofilm wächst, die Bakterien und die Matrix miteinander vernetzen. Gelingt es, die Funktion dieser Lektine chemisch zu stören, fehlt der Matrix ein wichtiges Bindeglied und die Bestandteile des Biofilms verlieren ihren Halt. Die Bakterien lösen sich aus der Lebensgemeinschaft und werden damit für das Immunsystem und Antibiotika wieder sicht- und therapierbar.



DDEL

Wirkstoff-Transport

Fortschritte in der molekularen Biotechnologie und der medizinischen Chemie haben zu der Entdeckung neuer Kandidaten für Medikamente geführt. Damit diese Moleküle allerdings zu echten

Arzneimitteln umgeformt werden können, arbeiten Forscher der Abteilung „Wirkstoff-Transport“ daran multifunktionalen Nanotransportsysteme zu entwickeln, welche die neuen Wirkstoffe in die Lage versetzen, biologische Barrieren wie die Lunge, den Verdauungstrakt oder die Haut zu passieren. Außerdem erforschen die Wissenschaftler neue Technologien, um den sicheren Transport der Moleküle an den vorgesehenen Wirkort, also zum Beispiel den Ort der Infektion oder Komponenten des Immunsystems, zu gewährleisten und dort eine kontrollierte Freisetzung des Transportgutes sicherzustellen. Dazu gehört auch die Erstellung neuer, laborgestützter Modelle ausgeweitet, die verbesserte Möglichkeiten zur Untersuchung der Mechanismen, Behandlung und Prävention von Infektionskrankheiten bieten.

WEITERE INFORMATIONEN UND KONTAKT:

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung
Saarland (HIPS)
Campus Gebäude C2.3
66123 Saarbrücken
<http://www.helmholtz-hzi.de/hips/>

[Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland](http://www.helmholtz-hzi.de/hips/)



ANSPRECHPARTNER:

Prof. Dr. Rolf Müller
Geschäftsführender Direktor des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) und Leiter der Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“
info.hips@helmholtz-hzi.de

GEFÖRDERT DURCH:



Europäische Union

Europäischer Fonds für regionale Entwicklung
Investition in Ihre Zukunft



die BMBF – Initiative MedSys

Medizinische Systembiologie als Wegbereiter der Systemmedizin

von Sigrid Grolle

Drei Jahre Förderung der medizinischen Systembiologie zeigen, dass Deutschland von einer guten Basis aus in die zukunftsweisende Richtung der Systemmedizin startet.

Im Vorfeld zur BMBF-Fördermaßnahme „Medizinische Systembiologie“ wurden gezielt Interviews mit Vertretern aus der Industrie und akademischen Forschung geführt, um die Bedeutung der Systembiologie in der medizinischen, anwendungsorientierten und pharmazeutischen Forschung zu diskutieren. Alle Experten waren sich einig, dass nach den enormen Fortschritten in der Genom-, Transkriptom-, Proteom- und Metabolomforschung ein großer Bedarf besteht, die Daten nicht nur deskriptiv und statistisch auszuwerten, sondern die Interaktionen der Moleküle zwischen den Ebenen und Zellen zu verstehen. Um diese Wechselspiele erfassen zu können, bedarf es einer systembiologischen Sichtweise. Durch prädiktive mathematische Modelle kann beispielsweise die Diagnostik eine bessere und sichere Erkennung von Krankheiten, von der Ursache bis hin zum Krankheitsverlauf leisten. Darüber hinaus hat dieser Ansatz das Potential, die hohe Ausfallrate bei der Medikamentenentwicklung in späteren klinischen Phasen zu minimieren, was ein enormes wirtschaftliches Potential mit sich bringt. Darauf aufbauend lassen sich neue Therapieansätze ableiten und die Nebenwirkungen von Medikamenten besser abschätzen. Letzteres spricht insbesondere den Bereich Toxikogenomik an, der sich mit der Wirkungsweise und dem Wirkungspotenzial von Arzneimittelgrundstoffen beschäftigt.

Gleichzeitig wurde in den Diskussionen die Langfristigkeit der anvisierten Ziele unterstrichen. Der Weg bis hin zur Anwendung einer virtuellen Zelle bzw. von virtuellen biologischen Systemen als Vorhersagesysteme ist weit und nur in mehreren aufeinanderfolgenden Stufen erreichbar. Als kurzfristigen Erfolg der medizinischen Systembiologie sahen die Experten interessante Anwendungsmöglichkeiten wie z. B. das Gewinnen von Informationen über das Zusammenspiel einzelner Komponen-

ten und Signalwege und deren Rolle in verschiedenen Erkrankungen wie beispielsweise Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Infektionskrankheiten, die zeitliche und räumliche Organisation biologischer Prozesse oder die Verifizierung verschiedener Hypothesen bezüglich bestimmter Zellfunktionen.

18 Verbünde machen sich stark für die medizinische Systembiologie

„Ein zusammenhängendes und besseres Bild komplexer Erkrankungen mit Hilfe der Systembiologie zu zeichnen“, dieses klare Ziel wurde vom BMBF 2008 mit der Bekanntmachung „Medizinische Systembiologie“ formuliert. Gleichzeitig erfolgte eine Bekanntmachung durch das österreichische Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung (BWF). Diese beiden Ausschreibungen ermöglichten es, Kooperationen zwischen den beiden Ländern zu unterstützen und die traditionell starke biomedizinische Forschung in Österreich im Bereich der medizinischen Systembiologie zu stärken.

Die Konkurrenz war groß: aus insgesamt 50 Bewerbungen konnten sich 18 interdisziplinäre Verbünde für eine dreijährige Förderung durchsetzen (s. Tabelle 1). Davon wurden ein Konsortium mit österreichischer Beteiligung sowie ein weiteres unter österreichischer Koordination ausgewählt. Insgesamt wurden diese Verbundprojekte mit 40,1 Millionen Euro vom BMBF und mit 760.000 Euro vom BWF unterstützt. Hinter diesen 18 Verbänden stehen 107 Partner aus fast dem gesamten Bundesgebiet sowie Österreich. Mit ihrer Expertise decken sie das gesamte Spektrum von der klinischen Forschung über die molekulare Analytik bis hin zur mathematischen Modellierung ab. Dass die Industrie nicht nur Interesse signalisiert, sondern sich auch aktiv an diesem wachsenden Forschungsfeld beteiligen will, zeigt sie durch einen Eigenbeitrag von insgesamt 4,5 Millionen Euro an den Forschungsvorhaben. Neben zwei Großunternehmen engagieren sich 17 Kleinere und Mittlere Unternehmen (KMU) aus dem Bereich Diagnostik, Pharma und Bioinformatik.

Tabelle 1: Im Rahmen der BMBF-Initiative Medizinische Systembiologie geförderte Verbundvorhaben

FKZ*	Akronym	Thema	Koordinator	Anzahl Partner
0315384A-F	Spher4Sys	Systembiologie-basiertes Verfahren für die Entwicklung von präklinischen Leitstrukturen unter Benutzung eines in-vivo nahen Spheroid-Testsystems	Dr. Bernhard Schirm, quattro research GmbH, Planegg	6
0315394A-B	MOGLI	Systemweite Analyse und Modellierung von Hedgehog/GLI Signalwegen und regulatorischen Netzwerken beim Krebs	Prof. Dr. Hans Lehrach, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin	3**
0315395A-H	SARA	Systembiologie der (humanen Plättchen) ADP Rezeptor Antagonisten	Prof. Dr. Albert Sickmann, Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften, Dortmund	8
0315396A-D	BreastSys	Identifizierung neuer therapeutischer Strategien für Brustkrebs durch datengetriebene Modellierung von Tumorprogression	Prof. Dr. Tim Beissbarth, Georg-August-Universität Göttingen	4
0315398A-C; E-G	Drug-iPS	Wirkstoff vermittelte Induktion von pluripotenten humanen Stammzellen aus humanen somatischen Zellen	Prof. Dr. Ralf Mrowka, Charité - Universitätsmedizin Berlin	6
0315401A-B	Chronische Wunden	Medizinische Systembiologie – chronische Wunden	PD Dr. Peter Angel, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg	2
0315409A-G	Dr. Jekyll und Mr. Hyde	Ein systembiologischer Ansatz zur Therapie nosokomialer Infektionen durch <i>Candida albicans</i> : Ein kommensaler Organismus wird zu einem tödlichen Pathogen	Prof. Dr. Ursula Bilitewski, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig	6
0315411A-F	BioInSys	Systembiologischer Ansatz zur Entwicklung eines Biofilm-Inhibitors	Prof. Dr. Irene Wagner-Döbler, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig	6
0315415A-G; I-K	LungSys	Systembiologie von Lungenkrebs: Identifizierung von Risiken bei der Erythropoietin-Behandlung und Prognose von Präventionsstrategien	Prof. Dr. Ursula Klingmüller Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg	10
0315416A-D	OncoPred	Mehrskalenmodelle für die zuverlässige Prognose der Wirksamkeit von zielgerichteten Medikamenten in der Onkologie	Prof. Dr. Andreas Schuppert, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen	4
0315417A-H; L	ColoNET	Ein systembiologischer Ansatz zur Integration von molekularer Diagnostik und zielgerichteter Therapie im kolorektalen Karzinom	PD Dr. Christine Sers, Charité - Universitätsmedizin Berlin - Institut für Pathologie	9
0315423A-D	CANCERMOTISYS	Systembiologische Untersuchungen der Wirksamkeit eines Krebstherapeutikums auf die Zellbeweglichkeit als Indikator der Metastasierung beim Magenkarzinom	Dr. Julian Mattes, Software Competence Center Hagenberg GmbH, Österreich	6**
0315428A-D; F	PREDICT	Ein systembiologischer Ansatz zur präklinischen Krebsforschung	Dr. Ralf Herwig, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin	5
0315449A-H	MoPS	Modellierung von peripheren Schmerzschaltern	Prof. Dr. Tim Hucho, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin	8
0315450A-G; I	Therapeutische Systemimmunologie	Therapeutische Systemimmunologie	PD Dr. Robert Preissner, Charité - Universitätsmedizin Berlin	8
0315452A-I	Haematosys	Systembiologie der Hämatopoese und hämatopoetischer Neoplasien	Prof. Dr. Markus Löffler, Universität Leipzig	9
0315480A-C	HIV Cell Entry	Patienten- und Medikamenten-spezifische Modelle der Effizienz des Zelleintritts von HIV	Prof. Dr. Thomas Lengauer, Max-Planck-Institut für Informatik, Saarbrücken	3
0315494A-D	SysMBo	Systembiologie der metabolischen Phänotypen	Prof. Dr. Hans-Werner Mewes, Helmholtz Zentrum München	4

Quelle: Projektträger Jülich

* Förderkennzeichen

** mit österreichischer Beteiligung

Die Themenfelder erstrecken sich von Karies über Schmerzfor- schung bis hin zu Krebserkrankungen. Die Verbände, die sich mit der Krebsforschung beschäftigen, sind dabei mehrheitlich vertreten und nehmen mit 10 von 18 Themenschwerpunkten einen besonderen Stellenwert ein. Weiterhin werden Frage- stellungen zu Stoffwechselerkrankungen, HIV-Infektionen, Herz-Kreislaufkrankungen, Erforschung von chronischen Wunden der Haut, Biofilmen und pluripotenten Stammzellen untersucht.

Erfolge in Zahlen

Eine Umfrage unter den Zuwendungsempfängern zeigt deut- lich, dass die Maßnahme zur Stärkung der medizinischen Sys- tembiologie in Deutschland beigetragen hat.

Der Nachwuchs wurde intensiv gefördert und hat preiswürdige Arbeiten hervorgebracht. Insgesamt wurden 96 Promotionen erfolgreich im Förderzeitraum abgeschlossen. Neben Poster- und Reisepreisen sind sieben Doktorarbeiten prämiert worden. Für ihre bedeutsamen Beiträge zur medizinischen Systembiolo- gie sind drei Promotionsarbeiten mit dem MTZ-Award for Me- dical Systems Biology und eine Arbeit mit dem MTZ-Bioquant Award für Systems Biology ausgezeichnet worden. Insgesamt wurden im Rahmen der BMBF- Fördermaßnahme Medizinische Systembiologie 25 Preise gewonnen.

Die MedSys-Initiative hat die internationale Sichtbarkeit deutscher Forschungsaktivitäten deutlich erhöht. In 474 in- ternationalen Publikationen wurden die Ergebnisse der För- dermaßnahme präsentiert, dazu gehörten auch Arbeiten, die in hochrangigen Fachzeitschriften wie Science und Nature publiziert wurden. Weiterhin stellten sich die Wissenschaftler in 374 Vorträgen einem internationalen Publikum mit ihren Ergebnissen vor.

Über die wissenschaftliche Verwertung der Forschungser- gebnisse hinaus findet aber auch bereits ein Transfer der Ergebnisse in die Anwendung statt. 17 Patente wurden bisher

angemeldet, zwei konnten bereits erteilt werden. Der Schwer- punkt der Patente liegt auf neuen Biomarkern und Testver- fahren. Daher überrascht es auch nicht, dass die Verwertung derzeit vor allem die Bereiche Diagnoseverfahren und Medi- kamentenentwicklung betrifft. Software und mathematische Modelle, die aus den Projekten hervorgehen, werden der Wissenschaftsgemeinschaft in der Regel als „open-source“ angeboten und sind einer der größten Fortschritte dieser Maßnahme. Dass die Softwareentwicklung auch kommerziell genutzt wird, zeigt die aus dem Helmholtz-Zentrum München neu gegründete Firma Clueda AG, die sich als bioinformati- scher Dienstleister versteht.

Die Systembiologie ist bedeutend für neue Erkennt- nisse in der Medizin

Innerhalb der Förderung haben die Projekte wissenschaftlich exzellente Arbeit geleistet. Wie die Systembiologie die Medizin entscheidend bereichert, soll an vier beispielhaft ausgewählten Verbänden, die sich auf den nachfolgenden Seiten präsentieren, veranschaulicht werden:

- Das Verbundvorhaben **ColoNET** (Systembiologischer Ansatz zur Integration von molekularer Diagnostik und zielgerichteter Therapie beim kolorektalen Karzinom) hat in den drei Jahren Forschung sein Ziel, die multifunktionelle Weise von Darm- krebs besser zu verstehen und neue patientenspezifischere Biomarker für die Therapievorhersage zu finden, erreichen können. Für diesen Erkenntnisfortschritt war die Simulation der Vorgänge in der Zelle von entscheidender Bedeutung (s. Seite 55 in diesem Heft).
- Das erste umfassende Proteom der Blutplättchen wurde in dem Verbundvorhaben **SARA** (Systembiologie der (humanen Plättchen) ADP-Rezeptor-Antagonisten) erstellt. Die Protein- karte und mathematische Modelle von wichtigen Signalwegen bilden eine wichtige Grundlage, diagnostische Tests zur Vor- hersage von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zu entwickeln (s. Seite 46 in diesem Heft).

➤ Wissenschaftler im Rahmen des Projekts **SysMBo** (Systembiologie der metabolischen Phänotypen) versprechen sich aus der Interaktion zwischen dem Erbgut eines Menschen, den Umweltbedingungen, unter denen er lebt, und seines Stoffwechselprodukt-Bildes einen wichtigen Ansatz, um für metabolische Erkrankungen neue Diagnosemethoden in die klinische Routine zu bringen (s. Seite 50 in diesem Heft).

➤ Das Projekt **BreastSys** (Identifizierung neuer therapeutischer Strategien für Brustkrebs durch datengetriebene Modellierung von Tumorprogression) hat unter anderem anschaulich die Unwirksamkeit von Brustkrebsmedikamenten trotz positiven Genotyps erklären können. Diese Erkenntnisse haben die Notwendigkeit einer Kombitherapie zur erfolgreichen Behandlung von Brustkrebs mit spezifischem, genetischem Hintergrund belegt (s. Seite 60 in diesem Heft).

Medizinische Systembiologie als Wegbereiter für die Systemmedizin

Schon vor Beginn der Maßnahme erkannte Prof. Dr. Schuppert (Bayer-Technology-Service-BTS) im Interview, dass die systembiologische Medizin in Richtung individuelle, personalisierte Systemmedizin zu führen ist. „Erst ein besseres, modellgestütztes Systemverständnis kann Fortschritte bei der Therapie von speziellen Bevölkerungspopulationen wie z. B. bei Kindern oder älteren Menschen erzielen und eine patientenbezogene Entwicklung von Diagnostika, Medikamenten und Therapien ermöglichen.“ Besonders in der Onkologie erwartet er große Fortschritte. Die Targetsuche bei der Tumorbekämpfung hat ohne Systemverständnis bisher nicht den erhofften Erfolg gebracht. Mit Hilfe eines Systemansatzes und unter Einsatz von mathematischen Modellen können bereits heute Kombinationstherapien postuliert und entwickelt werden. Eine Validierung dieser Vorhersagen steht aber noch aus, bevor die neuen Verfahren in die Routine der medizinischen Diagnostik und Therapie eingebracht werden können.

Mit den Fortschritten der Medizinischen Systembiologie gilt es nun, den nächsten Schritt in Richtung Systemmedizin zu gehen. Hier hat das BMBF mit dem aktuellen Förderkonzept „e:Med –

Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ (http://www.bmbf.de/pubRD/foerderkonzept_eMed.pdf) ein neues Signal gesetzt, sich zukünftig insbesondere in der individualisierten und systemischen Medizin zu engagieren. Darüber hinaus beteiligt sich Deutschland an der Strategieentwicklung für eine europaweite Implementierung der Systemmedizin, die im Rahmen der CSA (coordination and support action) CASyM (<https://www.casym.eu>) von der EU unterstützt wird (s. auch Seite 82 in diesem Heft).

Das BMBF wird in den Jahren 2013 bis 2016 bis zu 360 Millionen Euro für Forschungs- und Entwicklungsprozesse im Rahmen des Aktionsplans „Individualisierte Medizin“ (http://www.bmbf.de/pub/BMBF_Aktionsplan_IndiMed.pdf) zur Verfügung stellen. Davon werden bereits laufende Maßnahmen aus der Genomforschung und Systembiologie finanziert, sowie neue Maßnahmen wie beispielsweise das Förderkonzept e:Med gestartet. Hinzu kommen erhebliche Mittel, die aus der institutionellen Förderung der Erforschung und Entwicklung individueller Medizin zugutekommen.

Kontakt:



Dr. Sigrid Grolle

Teamsprecherin

„Medizinische Systembiologie“

Forschungszentrum Jülich GmbH

Projekträger Jülich

Geschäftsbereich Biologische Innovation und Ökonomie (BIO)

Fachbereich Molekulare Lebenswissenschaft BIO5

s.grolle@fz-juelich.de

die dynamik humaner thrombozyten und ihre rolle bei kardiovaskulären erkrankungen

Interdisziplinäre Thrombozyten-Forschung des SARA-Konsortiums

von René P. Zahedi, Florian Beck, Julia Burkhart, Marcel Mischnik, Jörg Geiger, Marcus Dittrich, Oliver Kohlbacher, Peter Nollau, Thomas Dandekar, Jens Timmer, Ulrich Walter und Albert Sickmann

Thrombozyten sind anukleäre (zellkernlose) Zellfragmente, die von Megakaryozyten abgeschnürt werden und für 8-10 Tage im Blutkreislauf verweilen (Abb. 1). Sie spielen eine Schlüsselrolle bei der Hämostase und sind auch in die Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen involviert, die die Haupttodesursache weltweit darstellen. Somit ist es von fundamentaler Bedeutung, die dynamischen Prozesse besser zu verstehen, die das sensible Gleichgewicht zwischen Thrombozyteninhibierung und -aktivierung beeinflussen, um ihre (Dys-) Funktion bei der Pathogenese von kardiovaskulären und inflammatorischen Erkrankungen gezielt zu bekämpfen.

Thrombozytenaktivierung und -inhibierung

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen unter den Volkskrankheiten den größten Kostenanteil im deutschen Gesundheitssystem (ca. 38 Mrd. € im Jahr 2008). Bei der Therapie von Patienten, die an einer kardio- bzw. zerebrovaskulären Erkrankung leiden, spielen Thrombozytenaggregationshemmer eine wichtige Rolle. Allerdings zeigt sich, dass viele Patienten nicht adäquat auf gewisse Medikamente ansprechen, was mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sowie weitere Folgeerkrankungen einhergeht.

Spezifische Marker für die Medikamentenwirkung und -dosierung sowie die Kombination von Präparaten sind eine wichtige Grundlage für eine personalisierte Therapie. Tatsächlich sind in den vergangenen Jahren zahlreiche Aggregationshemmer-Präparate gescheitert, weil sie wenig effizient wirkten oder das Blutungsrisiko steigerten. Aus diesem Grund hat sich das SARA-Konsortium (System Biology of ADP Receptor Activation) in einem interdisziplinären Ansatz zum Ziel gesetzt, das Wissen über die biochemischen Mechanismen, die das sensible und komplexregulierte Gleichgewicht zwischen Thrombozyteninhibierung und -aktivierung beeinflussen, zu erweitern. Diese Mechanismen sind essentiell für die Aufrechterhaltung der

physiologischen Funktion von Thrombozyten und Gefäßen und wirken sich direkt auf thrombotische und inflammatorische Erkrankungen sowie auf Blutungserkrankungen aus.

Prostacyclin ist einer der wichtigsten endogenen Inhibitoren im Blutfluss und wird von Endothelzellen gebildet. Es bindet an den IP₂-Rezeptor auf der Thrombozytenmembran und stimuliert so die Proteinkinase A/cAMP Signalkaskade. Einer der wichtigsten Thrombozytenagonisten ist ADP, welches an P₂Y₁, P₂Y₁₂ und P₂X₁ binden kann. Sowohl die Prostacyclin-vermittelte Inhibierung als auch die ADP-vermittelte Aktivierung von Thrombozyten initiieren schnelle, phosphorylierungsabhängige intrazelluläre Signalkaskaden, die nicht im Detail aufgeklärt sind. Mit Hilfe einer Kombination aus (Phospho-) Proteomics und SH2-Proffling hat das SARA-Konsortium neue Erkenntnisse über die Dynamik und Komponenten dieser fundamentalen Prozesse erlangt.

Das Thrombozytenproteom

Um die dynamischen Signalwege in humanen Thrombozyten besser zu verstehen, bildet das Thrombozytenproteom eine wichtige Grundlage. Das SARA-Konsortium führte die erste umfangreiche und quantitative Analyse der Proteinzusammensetzung humaner Thrombozyten mit nur wenigen Millilitern Blut durch. Hierbei wurden mehr als 4.000 Proteine identifiziert, und für mehr als 3.600 davon wurde die Kopiezahl pro Thrombozyt semiquantitativ bestimmt. Die Zahlen reichen von 500 bis 2.000.000 Kopien pro Thrombozyt. Diese erste umfassende quantitative Karte des humanen Thrombozyten lieferte vollkommen neuartige Einblicke in dessen strukturelle Zusammensetzung sowie in funktionelle Signalwege. Um den quantitativen Vergleich verschiedener Spender zu erlauben, muss die biologische Varianz des Thrombozytenproteoms/ Phosphoproteoms zwischen verschiedenen Spendern (inter-Spendervarianz) sowie zwischen Proben eines Spenders zu verschiedenen Zeitpunkten (intra-Spendervarianz) gering sein. Nur dann ist ein sinnvoller Vergleich zwischen individuellen

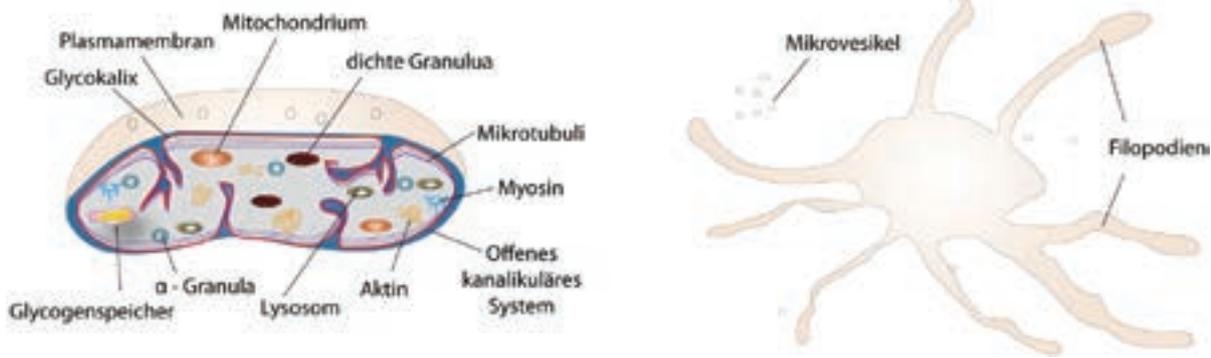


Abbildung 1: Ruhende (links) und aktivierte (rechts) humane Thrombozyten. Verglichen mit normalen Zellen sind sie ca. 10x kleiner und haben eine charakteristische diskoidale Form (links). Durch Aktivierung verändern sie ihre Form und aggregieren schließlich, um einen stabilen Thrombus zu bilden und verletzte Blutgefäße abzudichten (Grafik: ISAS).

Therapieantworten sowie zwischen gesunden Spendern und Patienten möglich. Aus diesem Grund verglich das SARA-Konsortium das Thrombozytenproteom zwischen verschiedenen gesunden Spendern, wobei mehr als 80% des Proteoms praktisch keine Varianz zeigten, ebenso wie die basalen Phosphorylierungsmuster.

Intrazelluläre Signaldynamik in Thrombozyten nach Inhibierung/Aktivierung

Um die dynamischen Prozesse in humanen Thrombozyten nach Inhibierung und Aktivierung zu analysieren, wurden diese nach Isolation für unterschiedliche Zeitfenster (0 bis 60 Sekunden) entweder mit ADP, Iloprost (stabiles Prostacyclin-Analog) oder einer Kombination beider Verbindungen stimuliert. Ungefähr 4.000 Phosphorylierungsstellen konnten zwischen den verschiedenen Bedingungen zeitaufgelöst quantifiziert werden, so dass bisher unerreichte Einblicke in die dynamischen Prozesse gewonnen werden konnten, die das Gleichgewicht zwischen Inhibierung und Aktivierung humaner Thrombozyten regulieren. So führte die Inhibierung mittels Prostacyclin zu signifikanten Änderungen der Phosphorylierungsmuster von ~300 Proteinen, viele davon mit bislang unbekannter Funktion. Anhand dieser Daten wurde ersichtlich, dass die Aktivierung und Inhibierung von Thrombozyten mehrgleisige und deutlich komplexere Prozesse sind, als bisher angenommen wurde. So sind eine Vielzahl von Kinasen und Phosphatasen involviert, ebenso wie viele nicht-antizipierte Proteine und Signalwege. Basierend auf diesen quantitativen Phosphoproteom-Daten konnte das Konsortium u. a. zeigen, dass die PKA-vermittelte Phosphorylierung von CalDAG-GEF1 die Aktivierung des Proteins Rap1b verhindert, welches wiederum ein kritischer Schalter bei der Aktivierung von Thrombozyten ist. CalDAG-GEF1 repräsentiert somit nur einen von vielen vielversprechenden Kandidaten, die zukünftig für die Kontrolle der Thrombozytenaktivierung genutzt werden könnten.

Mathematische Modellierung von Signalwegen

Zunächst wurde ein Boole'sches Modell entwickelt, welches sowohl aktivierende als auch inhibierende Netzwerkkomponenten umfasste. Dieses zeigte, wie verschiedene Subnetzwerke zusammenfließen, um den Thrombozyten vollständig zu aktivieren und die irreversible Aggregation herbeizuführen. Zusätzlich wurde anhand dieses datenfreien Ansatzes das systeminhärente Schwellenverhalten analysiert: Das Ausmaß einer schwellenüberschreitenden Aktivierungsstärke verringert sich mit steigenden PGI_2 -Mengen und hängt zudem von auto- sowie parakrinen Effekten ab. Folglich passt sich das System durch eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Aktivatoren wie vWF und Kollagen an erhöhte PGI_2 -Konzentrationen an und kann so Thrombozyten-abhängige Prozesse wie die Wundheilung vermitteln, auch wenn PGI_2 -Mengen zu späteren Zeitpunkten erhöht sind. Das Modell wurde mit Hilfe des „PlateletWeb“ validiert (Abb. 2), das eine umfassende Datenbank zum Thrombozyteninteraktom und -phosphoproteom ist und innerhalb des SARA-Konsortiums entwickelt wurde.

Des Weiteren wurden PGI_2 -Signalling-Modelle generiert, die auf Differentialgleichungen basieren, um eine detaillierte Übersicht über die Dynamik der Inhibition zu erlangen (Abb. 3). Die kinetischen Parameter des Modells wurden einerseits der Literatur und andererseits eigenen umfangreichen Zeitverlauf- sowie Dosis/Wirkungs-Messungen von cAMP und phosphoryliertem VASP entnommen. Die Modelle beschrieben schließlich die quantitativen Effekte der Prostaglandinrezeptoren IP₂, DP₁, EP₃, EP₄ sowie des ADP-Rezeptors P_{2Y}12 auf die nachfolgenden Signalkaskaden und lieferten Informationen über die Rückkopplungseigenschaften des Systems.

Letztlich wurde ein dynamisches Modell implementiert, das sowohl das ADP-Signalling mittels der P2Y1- und P2Y12-Rezeptoren als auch den inhibierenden PGI₂-Signalweg enthielt. Die Topologie dieses erweiterten Netzwerkes basierte auf *a priori* Wissen, und Modellparameter wurden mittels zeitaufgelöster Western-Blot, Calcium- und Aggregationsmessungen angepasst. Das resultierende Modell beschreibt die Dynamik der Thrombozytenaggregation, inklusive ihrer Reversibilität bei niedrigen ADP-Konzentrationen.

Alle etablierten Modelle können dazu genutzt werden, die Auswirkung von Netzwerkperturbationen wie Knock-Outs oder pharmakologischen Eingriffen zu simulieren und liefern wichtige Informationen über die Ursache und Behandlung pathophysiologischer Zustände. Das Modell beschreibt korrekt die dynamischen Prozesse während der Aktivierung, beispielsweise auch bei niedrigen ADP-Konzentrationen.

Zukünftige Ausrichtung

Die innerhalb des SARA-Konsortiums generierten Daten repräsentieren ein breites Fundament für zukünftige Thrombozytenforschung. Mit Hilfe der nano-LC-MS-basierten Proteomanalyse ist es möglich, ausgehend von wenigen Millilitern Blut das „gesamte“ Thrombozytenproteom innerhalb weniger Tage zu charakterisieren. Dies erlaubt es, bestehende Modelle zu erweitern und zu validieren. Die Erkenntnisse des SARA-Konsortiums haben dazu geführt, eine Reihe von Krankheits-relevanten Fragestellungen in internationalen Kooperationen zu initiieren. Das langfristige Ziel ist es, diagnostische Assays zur Vorhersage und Behandlung von Thrombozytenerkrankungen zu verbessern,

um kardiovaskuläre Erkrankungen als eine der größten Bedrohungen der menschlichen Gesundheit zu bekämpfen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

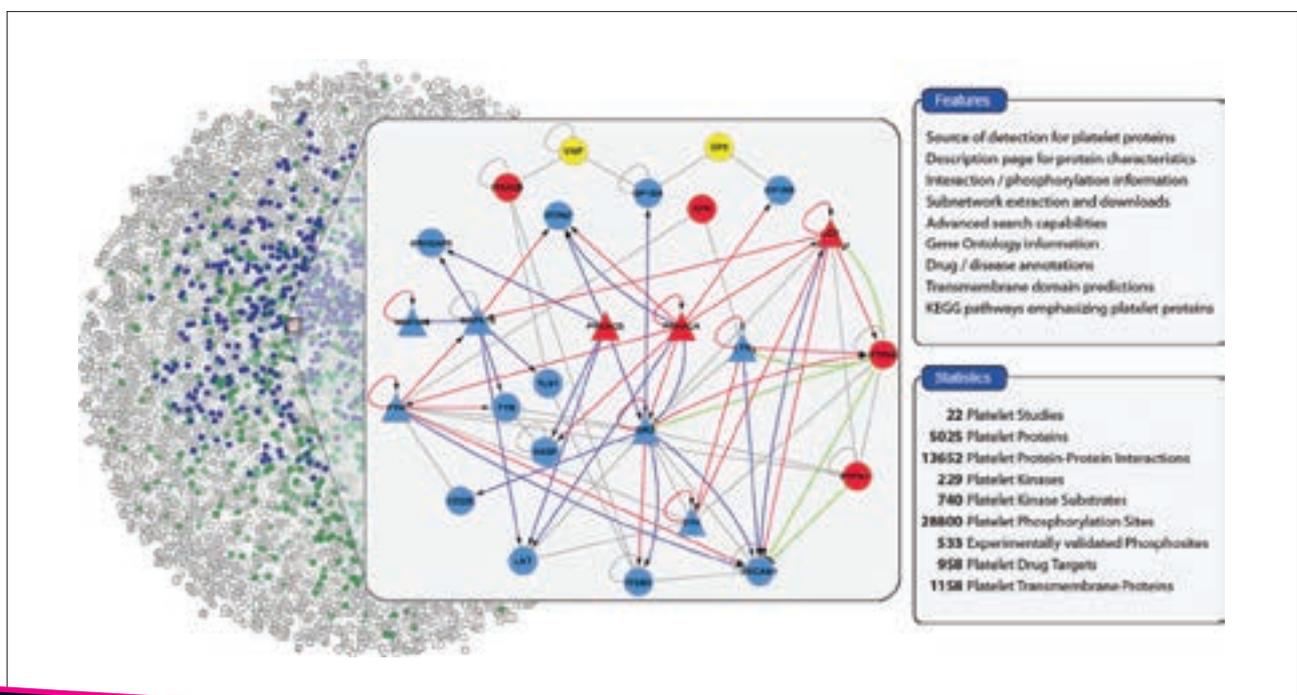
Ergebnisse des SARA-Konsortiums in Kürze:

- Etablierung eines robusten und qualitätskontrollierten Protokolls für die Isolierung hochreiner Thrombozyten aus Frischblutspenden
- Erstellung einer ersten umfangreichen und quantitativen Karte der Proteinzusammensetzung des humanen Thrombozyten und ihrer biologischen Varianz
- Etablierung einer umfangreichen Online-Datenbank des Thrombozyteninteraktoms sowie -phosphoproteoms
- Charakterisierung globaler Zeitverläufe des Thrombozyten-signallings nach Aktivierung und Inhibierung
- Erstellung mathematischer Modelle, die die Effekte gezielter Perturbationen auf das Thrombozytensignalling simulieren

Partner:

- Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften - ISAS - e.V. (Dortmund, Koordinator)
- Physikalisches Institut, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Institut für klinische Chemie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Zentrum für Thrombose und Hämostase Forschung, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Abbildung 2: Aktuelle Features und Statistiken der PlateletWeb-Online-Datenbank



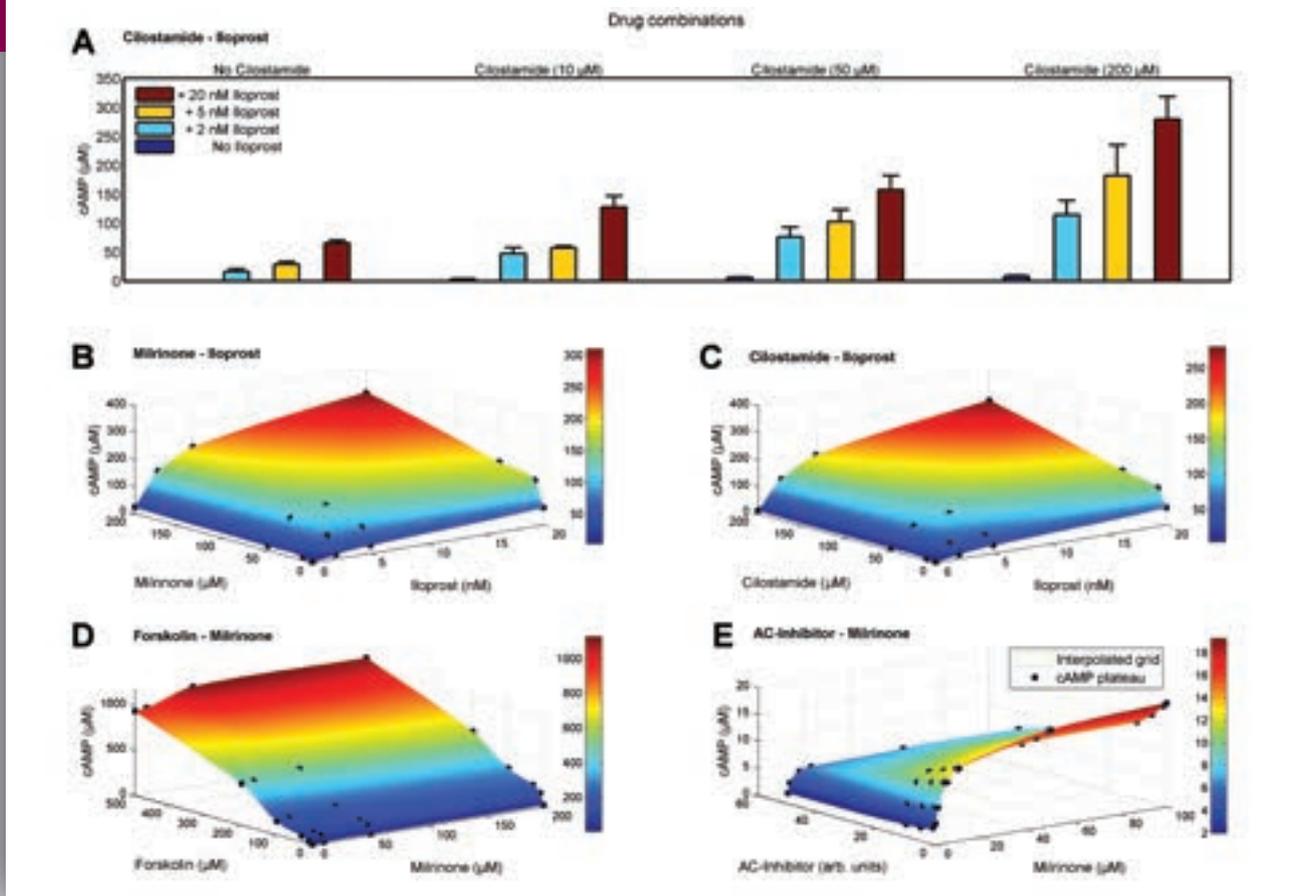


Abbildung 3: Vorhergesagter Zeitverlauf und experimentell gemessene cAMP-Mengen unter unterschiedlichen Bedingungen. Neben der Modellierung (B, D, E), zeigen (A) und (C) experimentelle cAMP-Mengen (schwarze Punkte) (Grafik: Jörg Geiger, Würzburg; Jens Timmer Freiburg).

- Angewandte Bioinformatik, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie, Institut für Biochemie Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- vasopharm, Würzburg

Wangorsch, G., *et al.* (2011). Time-resolved in silico modeling of fine-tuned cAMP signaling in platelets: feedback loops, titrated phosphorylations and pharmacological modulation. *BMC Syst Biol* 5, 178.

Referenzen:

Boyanova, D., *et al.* (2012). PlateletWeb: a systems biologic analysis of signaling networks in human platelets. *Blood* 119, e22-34.

Burkhardt, J.M., *et al.* (2012). The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood* 120, e73-82.

Gambaryan, S., *et al.* (2012). Does the NO/sGC/cGMP/PKG pathway play a stimulatory role in platelets? *Blood* 119, 5335-5336; author reply 5336-5337.

Mischnik, M., *et al.* (2013). A Boolean view separates platelet activatory and inhibitory signalling as verified by phosphorylation monitoring including threshold behaviour and integrin modulation. *Mol Biosyst.*

Kontakt:



Prof. Dr. Albert Sickmann
 Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V.
 Dortmund
 albert.sickmann@isas.de

www.isas.de

SysMBo – systembiologie metabolischer phänotypen

von Hans-Werner Mewes, Karsten Suhre, Fabian Theis, Jan Krumsiek und Gabi Kastenmüller für
das SysMBo-Konsortium

„Was sagen meine Metaboliten?“ fragt der Patient seinen Arzt, der einen Blick auf den metabolischen Endophänotyp wirft und deutliche Hinweise auf eine genetisch bedingte Disposition für ein hohes Diabetesrisiko findet. Intervention durch Sport und Ernährung und die regelmäßige Kontrolle der kritischen Metaboliten können das Risiko, an Diabetes Mellitus Typ 2 zu erkranken, um die Hälfte senken. In einer immer älter werdenden Gesellschaft wird dadurch die sogenannte personalisierte Prävention die am Symptom orientierte Therapie wirkungsvoll ergänzen.

Metabolische Phänotypen

Metaboliten sind Zwischenprodukte in einem meist biochemischen Stoffwechselfvorgang und damit aus keinem biologischen Prozess wegzudenken. Sie sind ubiquitäre Bausteine des Lebens mit einem fast unbegrenzten Potential an Funktionen im molekularen und zellulären Geschehen. Die medizinische Diagnostik nutzt seit langem Metaboliten als vielfältige Indikatoren einer Vielzahl von Erkrankungen. Dazu gehören monogene Erbkrankheiten wie die Phenylketonurie, metabolische Erkrankungen wie Diabetes oder die Bestimmung und Behandlung des Cholesterinspiegels als koronarem Risikofaktor für Herz-Kreislauferkrankungen. Die Messung der Metabolitenspiegel eines Patienten erlaubt eine individuelle Momentaufnahme eines hochkomplexen Geschehens, die durch invariante genetische Faktoren ebenso beeinflusst wird wie durch Einflüsse von Lebens- und Umweltbedingungen, wie Über- oder Mangelernährung oder das Bewegungsdefizit einer alternden sedativen Gesellschaft.

SysMBo – Systembiologie der Metabotypen

Das bayerische, vom BMBF im Rahmen der Medizinischen Systembiologie geförderte interdisziplinäre Konsortium SysMBo hat sich der Aufgabe gestellt, die Rolle der vermutlich mehr als 2.000 Metaboliten im menschlichen Stoffwechsel, deren Korrelation zum Krankheitsrisiko und Bedeutung als selektive

Biomarker aufzuklären. Ziel des Ansatzes war es, systembiologische Methoden zu entwickeln, die in unmittelbarem Bezug zur klinischen Forschung zum Nutzen der Patienten stehen. „Genetics meets metabolomics“ war die Schlagzeile für einen Meilenstein auf dem Weg zum Verständnis humaner Metabotypen (Suhre, 2012).

Die analytischen Voraussetzungen für eine kostengünstige, rasche Analyse von hunderten von Metaboliten sind durch die moderne Hochdurchsatztechnologie, insbesondere durch die Massenspektrometrie und Kernresonanzspektroskopie gegeben. Zwar ist der Wunsch nach einer quantitativen Erfassung aller Metaboliten längst nicht erfüllt, dennoch lassen sich viele relevante Metaboliten, wie Aminosäuren und Lipide, quantitativ durch Massenspektrometrie bestimmen. Invariante, zeitlich stabile Parameter wie die genetische Disposition oder der Funktionsverlust der Beta-Zellen des Pankreas im Diabetes Typ 2, aber auch kurzfristige Veränderungen durch Ernährung, Lebensstil, Sport oder Infektionen bestimmen den aktuellen Status des Metabolitenprofils. Die rationale Interpretation metabolischer Daten stellt damit eine systembiologische Herausforderung dar. Die Kontrolle der metabolischen Homöostase erfolgt auf zellulärer wie hormoneller Ebene, wobei die komplexe Interaktion zwischen den die Nahrungsaufnahme regulierenden neuronalen Funktionen und den Zielorganen bisher höchst unvollständig verstanden ist (Yi und Tschöp, 2012).

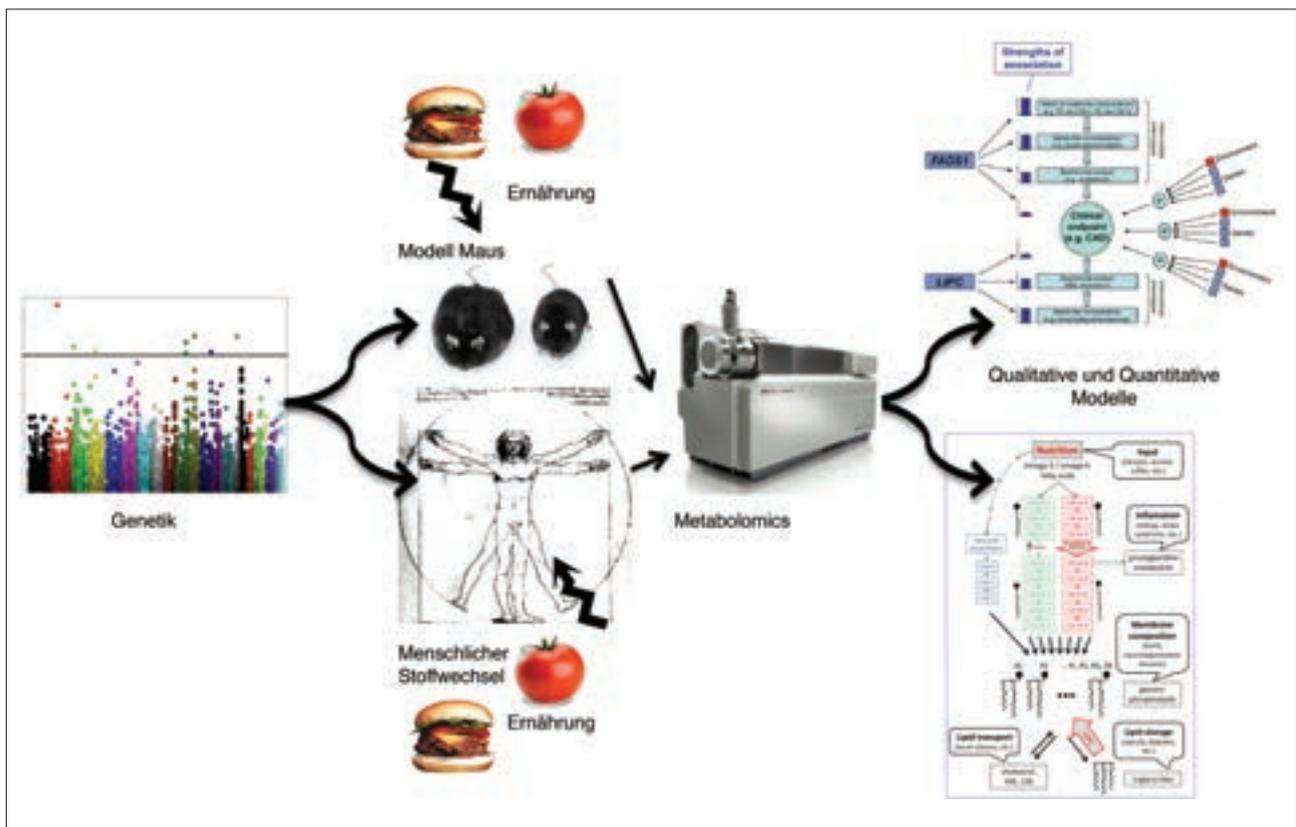
Selbst wenn Fragen zur genetischen Disposition in seltenen, monogenetisch bedingten Erkrankungen bereits umfassend untersucht wurden, ist die Komplexität der dynamischen Faktoren wie Alter, Ernährung, Bewegung, die die Ätiologie des Krankheitsgeschehens beeinflussen, bisher nur wenig verstanden. Funktionelle Genomik, genetische Epidemiologie und das bessere Verständnis von Modellorganismen wie der Maus haben großes Potential, Einblicke in Krankheitsmechanismen zu gewinnen, geeignete Marker zu finden, neue Targets für Wirkstoffe zu identifizieren und alternative Behandlungsmethoden



im Sinne einer individualisierten Medizin zu etablieren. SysMBo verbindet die Metabolitenanalyse mit einem technologischen und systembiologischen Ansatz zur Modellierung metabolischer Netzwerke (Abb. 1). Von besonderem Interesse ist der Einfluss von Genetik und Ernährung. Dieser erscheint zunächst sehr divers. Während die genetische Disposition invariant ist, haben Ernährungsgewohnheiten modulierende

Effekte. Zur Untersuchung der Metatypen als Ergebnis der Genotyp/Umwelt-Interaktion eignen sich populationsgenetische Studien und die Korrelation von SNP-Markern mit den Metabolitenkonzentrationen. Hierzu konnten die vorhandenen Daten und Proben aus der KORA Populations-Studie genutzt werden (Arbeitsgruppen Illig, Gieger und Suhre am Helmholtz Zentrum München).

Abbildung 1: Von der Genetik über die Metabolomik zur Systembiologie



In SysMBo wurden mithilfe der Metabolomik metabolische Phänotypen (= Metatypen) in Tiermodellen und in menschlichen Kohorten erfasst und untersucht. Als physiologische Momentaufnahmen sind die beobachteten Metatypen dabei sowohl von genetischen als auch von Umweltfaktoren wie Ernährung beeinflusst. Systembiologische Methoden ermöglichen Einblicke in die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren, den gemessenen Metabolitenkonzentrationen und deren Interaktionen untereinander und bieten so eine Grundlage für das bessere Verständnis von gestörten metabolischen Abläufen in verschiedensten Erkrankungen (Grafik: F. Theis und K. Suhre).

Highlights

Genetische Varianten beeinflussen Metabolitenkonzentrationen in Blut und Urin: Seltene monogenetische Defekte führen bei den sogenannten angeborenen Stoffwechselerkrankungen zu extremen Konzentrationen bestimmter Metabolite. Dieser Zusammenhang ist lange bekannt, ermöglichte die einfache Diagnose und effektive Behandlung dieser Erkrankungen und half bei der Aufklärung der Funktion der betroffenen Gene. Inwieweit der menschliche Stoffwechsel von häufigen genetischen Varianten beeinflusst wird, die in einem hohen Anteil in der Population gefunden werden, war bisher wenig untersucht. Schon lange wurde ein Zusammenhang zwischen individuellen Stoffwechseleigenschaften und der Prädisposition zu verschiedenen komplexen Erkrankungen vermutet.

Die im Rahmen von SysMBo durchgeführten genomweite Assoziationsstudien mit Metabolomics-Daten ermöglichen nun erstmals systematischen Einblick in die Genetik des menschlichen Stoffwechsels (Abb. 2) (Illig *et al.*, 2010; Skuban *et al.*, 2010; Suhre *et al.*, 2011; Suhre *et al.*, 2011). Die genetischen Daten stammen von rund 1.800 Personen aus der süddeutschen KORA-Kohorte, 1.100 aus der britischen TwinsUK-Kohorte und 600 aus der norddeutschen SHIP-Kohorte. In den Blut- bzw. Urinproben der Probanden wurden mit analytischen Methoden basierend auf Massenspektrometrie gekoppelt mit Flüssig- bzw. Gaschromatographie (LC-MS/MS, GC-MS/MS) und Kernresonanzspektroskopie (NMR) ca. 700 Metabolite (u.a. Aminosäuren, Lipide, Kohlenhydrate, Vitamine und Xenobiotika) aus über 60 bekannten Stoffwechselwegen quantifiziert. Die Genotypisierung in Bezug auf ca. 650.000 häufigen Punktmutationen (SNPs) erfolgte mithilfe von Affymetrix und Illumina Chips.

Insgesamt konnten mehr als 50 hochsignifikante Assoziationen zwischen genetischen Varianten und Metabolitenkonzentrationen identifiziert werden. Der gefundene Konzentrationsunterschied zwischen den Trägern verschiedener genetischer Varianten war dabei zum Teil unerwartet hoch. Die Integration der genetischen und metabolomischen Analytik brachte eine wichtige Erkenntnis: ein Großteil der gefundenen genetischen Loci war in früheren Studien mit bekannten Risikofaktoren für komplexe Erkrankungen oder den krankheitsauslösenden Genen selbst verknüpft. Die Interpretation von Metabolitenkonzentrationen als intermediäre Phänotypen ermöglicht hier häufig die Generierung neuer, konkreter Hypothesen zur molekularen Grundlage der Erkrankung. So legt eine der gefundenen Assoziationen den Verdacht nahe, dass die Acetylierung der Aminosäure Ornithin im Zusammenhang mit chronischen

Nierenerkrankungen stehen könnte. Eine weitere Assoziation, nämlich die Assoziation zwischen Carnitin und einer Punktmutation in einem zuvor nicht näher beschriebenem Transporter (SLC16A9), führte tatsächlich zur Charakterisierung und experimentellen Validierung von SLC16A9 als Carnitintransporter (Suhre *et al.*, 2011). Für die Generierung solcher Hypothesen ist es meist entscheidend, die Metaboliten und Metabolit-Gen Assoziationen nicht isoliert, sondern sie in ihrem biochemischen Zusammenhang innerhalb des gesamten metabolischen Netzwerks zu betrachten.

Systembiologische Netzwerkmodelle metabolischer Interaktionen

Eine neue systembiologische Methode zur Rekonstruktion von Netzwerkmodellen aus Metabolomics-Daten wurde von F. Theis und J. Krumsiek (HMGU) entwickelt. Die zugrundeliegende Idee ist die Erstellung eines Pathway-Netzwerkes rein aus den Messdaten ohne Verwendung von bekannten biochemischen Reaktionen. Diese Netzwerke sind stets spezifisch für den untersuchten Organismus, das untersuchte Gewebe und den aktuellen Zustand des Systems. Die resultierenden Netzwerke können dann zur Analyse verschiedenster Fragestellungen in den Datensätzen verwendet werden.

Konkret wurden sogenannte Gaußsche Grafische Modelle (GGMs) als nützliches Werkzeug zur Analyse metabolischer Daten etabliert. GGMs basieren auf *partiellen* Korrelationskoeffizienten, einem statistischen Assoziationsmaß, welches gezielt indirekte, nicht-kausale Effekte (sog. cofounders) in den Daten beseitigen kann. In ersten Studien konnte gezeigt werden, dass die zunächst rein statistisch deduzierten Netzwerke tatsächlich bekannten metabolischen Pathways entsprechen (Krumsiek *et al.*, 2011). Dieser Befund ist besonders interessant, wenn man berücksichtigt, dass es sich um Metabolitenprofile aus menschlichen Blutproben handelt. Offenbar zeigen die im Serum vorhandenen Metabolite also einen klar messbaren Abdruck der in den Organen stattfindenden, intrazellulären Stoffwechselwege.

In Folgeprojekten ergaben sich interessante Aspekte der aus GGMs abgeleiteten Netzwerke: (1) Zum einen konnten wir zeigen, dass die biochemische Assoziationen zwischen den Blutmetaboliten so stark sind, dass sich im Netzwerkkontext die Identität von unbekanntem Metaboliten bestimmen lässt. GGMs lassen sich also zur systematischen funktionellen Klassifikation von Molekülen nutzen. (2) Zum anderen haben wir diese Netzwerke verwendet, um die Interpretation von klassischen differentiellen Analysen

- Bioanalytik und bioinformatische Auswertung der metabolischen Daten (K. Suhre, G. Kastenmüller, HMGU);
- Analytische Lipidomics (G. Schmitz, Univ. Regensburg);
- Genetik seltener mitochondrialer Erkrankungen (C. Gieger, T. Illig, T. Meitinger und H. Prokisch, Institut für genetische Epidemiologie, HMGU);
- Einfluss hochkalorischer Ernährung in einer Studie unter kontrollierten Bedingungen – HuMet (H. Hauner, TU München);
- Seltene Myopathien (T. Klopstock und B. Schoser, Friedrich Bauer Institut der LMU);
- Einfluss hochkalorischer Diät auf diabetische Mausmodelle (S. Neschen und M. Hrabê de Angelis, Inst. f. Experimentelle Genetik, HMGU);

<http://www.sysmbo.de/>

Referenzen:

- Illig, T., *et al.* (2010) A genome-wide perspective of genetic variation in human metabolism, *Nature Genetics*, **42**, 137-141.
- Krumsiek, J., *et al.* (2012) Mining the unknown: a systems approach to metabolite identification combining genetic and metabolic information, *PLoS Genet*, **8**, e1003005.
- Krumsiek, J., *et al.* (2011) Gaussian graphical modeling reconstructs pathway reactions from high-throughput metabolomics data, *BMC Syst.Biol*, **5**, 21.
- Mittelstrass, K., *et al.* (2011) Discovery of Sexual Dimorphisms in Metabolic and Genetic Biomarkers, *PLoS Genet* **7**(8): e1002215. doi:10.1371/journal.pgen.1002215.
- Schieppati, A., *et al.* (2008) Why rare diseases are an important medical and social issue, *Lancet*, **371**, 2039-2041.
- Skuban, T., Klopstock, T. and Schoser, B. (2010) [Lipid storage myopathies. A clinical and pathobiochemical challenge], *Nervenarzt*, **81**, 1460-1466.
- Suhre, K., *et al.* (2011) Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research, *Nature*, **477**, 54-60.
- Suhre, K., *et al.* (2011) A genome-wide association study of metabolic traits in human urine, *Nature genetics*, **43**, 565-569.
- Suhre, K., Editor (2012) *Genetics Meets Metabolomics from Experiment to Systems Biology*. Springer.
- Yi, C.Y. and Tschöp, M.H. (2012) Brain-gut-adipose-tissue communication pathways at a glance, *Disease Models & Mechanisms*, **5**, 583-587.

Kontakt:



Prof. Dr. Hans-Werner Mewes
Technische Universität München
Lehrstuhl für Genomorientierte Bioinformatik
Helmholtz Zentrum München
Direktor Institut für Bioinformatik und Systembiologie
w.mewes@helmholtz-muenchen.de



Prof. Dr. Karsten Suhre
Weill Cornell Medical College in Qatar
Professor of Physiology and Biophysics
Director of the Bioinformatics Core
Helmholtz-Zentrum München
Institut für Bioinformatik und Systembiologie
Senior Scientific Advisor AG „Metabolomics“
karsten@suhre.fr



Prof. Dr. Fabian Theis
Direktor
Institute of Computational Biology
Lehrstuhl für mathematische Modellierung biologischer Systeme
Technische Universität München
fabian.theis@helmholtz-muenchen.de



Dr. Jan Krumsiek
Helmholtz Zentrum München
Institut für Bioinformatik und Systembiologie
AG „Computational Modeling in Biology“
jan.krumsiek@helmholtz-muenchen.de



Dr. Gabi Kastenmüller
Helmholtz Zentrum München
Institut für Bioinformatik und Systembiologie
Leiterin der AG „Metabolomics“
g.kastenmueller@helmholtz-muenchen.de

ColoNET – darmkrebs systematisch untersucht

Mit Modellen für eine bessere Diagnostik und Therapie

von Christine Sers, Reinhold Schäfer und Nils Blüthgen

Darmkrebs zählt weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen und ist damit eine der Hauptursachen krebsbedingter Todesfälle. Neben der chirurgischen Entfernung des Primärtumors werden Therapien eingesetzt, die bevorzugt schnell wachsende Zellen schädigen. Auch niedermolekulare Substanzen und therapeutische Antikörper, welche gezielt die für das Tumorwachstum und Metastasierung bedeutsamen Proteine EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor) und VEGFR (vaskulärer Wachstumsfaktor Rezeptor) blockieren, kommen zur Anwendung. Erste prädiktive Biomarker wurden in die klinische Routine integriert, um das Therapieansprechen vorhersagen zu können. Liegt z. B. eine Mutation im Onkogen *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)

vor, was auf fast 50 % aller Darmkrebspatienten zutrifft, ist eine Therapie mit EGFR-Antagonisten nicht wirksam. Doch auch bei manchen Patienten ohne *KRAS*-Mutation, entwickelt sich der Tumor unter Therapie mit EGFR-Antagonisten weiter. Um langfristig die Therapie metastasierter Tumoren zu verbessern, braucht man ein tiefgreifendes Verständnis sowohl der molekularen Vorgänge, welche ursächlich für das Überleben bzw. die Resistenz der Tumorzellen sind, als auch der Dynamik eines Tumorgeschehens.

Ziele von ColoNET – Modelle und Biomarker

Das Projekt ColoNET (Colon-Netzwerk) wurde im Rahmen der MedSYS -Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert. Tumorbiologen, Ärzte, Bioinformatiker,

Prof. Dr. Nils Blüthgen, Prof. Dr. Christine Sers und Prof. Dr. Reinhold Schäfer (v.l.n.r.) haben sich im ColoNET-Projekt mit Rückkopplungsschleifen in der Signaltransduktion und Genregulation beschäftigt



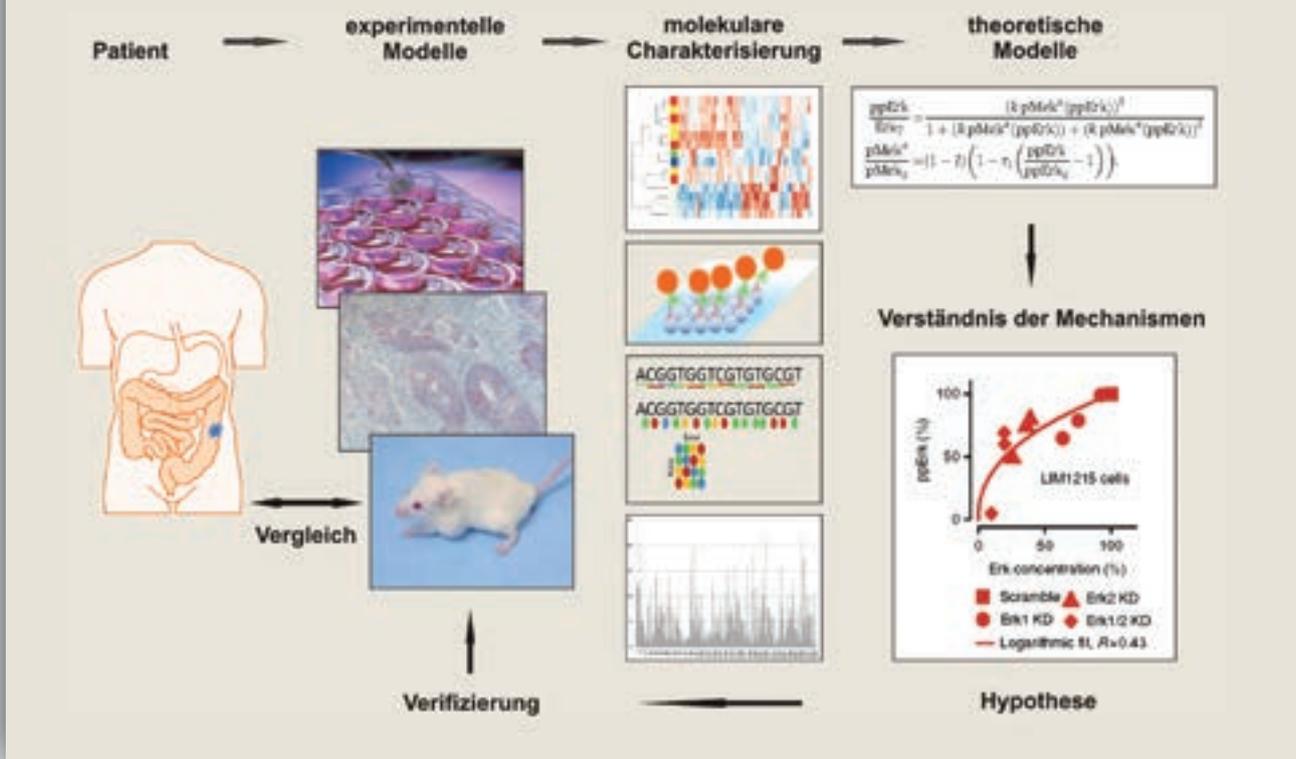


Abbildung 1: Systembiologische Routine für die Modellierung komplexer genetischer Veränderungen in den Signalnetzwerken von Tumorzellen. In Anlehnung an humane Tumoren werden verschiedene experimentelle Modelle eingesetzt. Für jede Fragestellung erfolgt eine spezifische Analyse dieser experimentellen Modelle (Zellkulturen, Maustumoren, humane Tumorproben) auf Ebene der DNA sowie der Protein- und mRNA-Expression. Diese experimentellen Daten werden in ein mathematisches Modell überführt, mit Hilfe dessen die Fragestellungen überprüft werden können (Grafik: ColoNET).

Molekularbiologen, Pharmakologen und Biophysiker haben in diesem Projekt zusammengearbeitet, um das Verständnis der molekularen Netzwerke, die für Entstehung und Therapie-resistenz von Darmkrebs verantwortlich sind, zu vertiefen. Ein Hauptziel des ColoNET-Konsortiums war die Erstellung von Computermodellen, welche die komplexen Vorgänge widerspiegeln, die sich auf Ebene der zellulären Informationsverarbeitung in Tumorzellen abspielen. Mit Hilfe theoretischer Modelle sollten im Rahmen des Projektes Hypothesen für zukünftige, gezieltere Therapien generiert, vorhandene Biomarker verbessert und ergänzt, sowie neue mögliche Biomarker untersucht und theoretisch validiert werden.

Methoden und Ressourcen

Zur Simulation komplexer Vorgänge in Tumorzellen wurden unterschiedliche Netzwerkmodelle erarbeitet. Es wurden Daten aus genetisch gut charakterisierten Zellkulturen erhoben, Signalnetzwerkdatenbanken eingesetzt sowie Krebs-spezifische Signalnetzwerke aus Publikationen zur Evaluation herangezogen. In den Arbeitsgruppen Klipp und Blüthgen wurde ein großskaliges Netzwerk erstellt, welches die wichtigsten, im Darmkrebs bekannten Komponenten der Signalweiterleitung enthält. Für einen Teil des Signalnetzwerks wurden auch detailliertere Modelle erstellt, die im Darmkrebs relevante Signalpfade, wie z. B. den MAPK (mitogen-activated protein kinase) -Signalweg (Fritsch-Guenther *et al.* 2011, Klinger *et al.* 2013), Transkriptionsfaktornetze (Stelnic *et al.* 2012) oder die zirkadiane Uhr

(Religio *et al.* 2011) wiedergeben. Mit Hilfe dieser Modelle konnten die regulatorischen Details, Interaktionen zwischen Signalpfaden und Rückkopplungsmechanismen näher untersucht werden.

Um die verschiedenen theoretischen Modelle in Zukunft auf die genetischen Veränderungen, wie sie tatsächlich in Kolonkarzinomen gefunden werden, anpassen zu können, musste das Spektrum solcher Veränderungen sowohl in Tumorproben als auch in den verwendeten experimentellen Modellen (Zelllinien, xenotransplantierte Tumoren, humane Tumorproben) möglichst vollständig erfasst werden (Abb. 1). Deshalb wurden alle experimentellen Modelle mittels Next Generation-Sequenzierung charakterisiert und bioinformatisch aufgearbeitet, um potentiell tumorrelevante Mutationen herauszufiltern (Abb. 2). Diese bioinformatische Auswertoutine wurde von der Arbeitsgruppe Sers auch für Patientenanalysen eingesetzt und bietet derzeit den Arbeitsgruppen Sers und Fichtner die Möglichkeit, die genomischen Analysen der xenotransplantierten Tumorproben mit dem Therapieansprechen im Mausmodell zu vergleichen und daraus Hypothesen für die Patientenbehandlung abzuleiten.

Biomarker – Eine mögliche Erweiterung der KRAS-Diagnostik

Anhand der unterschiedlichen experimentellen Modelle wurden in der Arbeitsgruppe Sers sowohl genomweite wie auch gezielte Biomarker-Analysen durchgeführt. Aufgrund eigener Vorar-

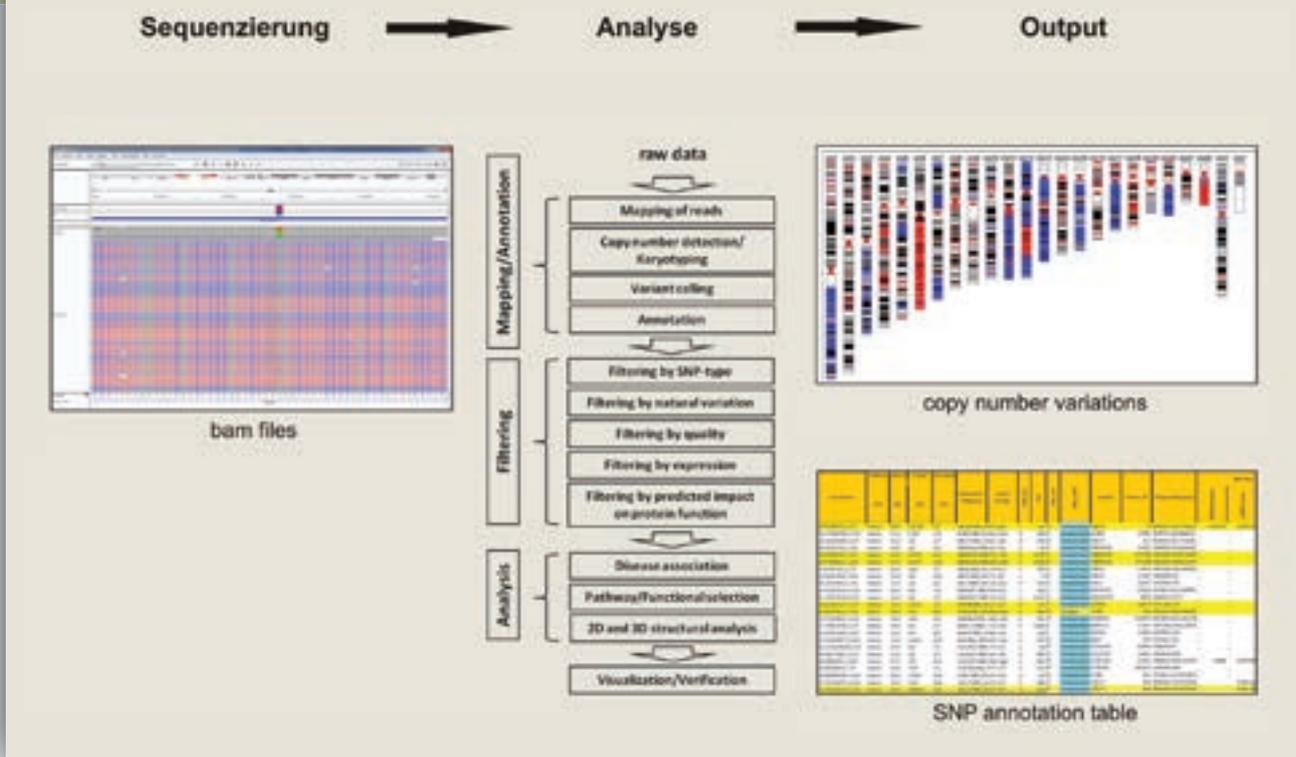


Abbildung 2: Next Generation-Sequenzierung und bioinformatische Auswertroutine für Genomanalysen.

Die Sequenzierung liefert Rohdaten über die Nukleinsäure-Sequenz aus Zelllinien und von (heterogenen) Tumorgeweben. Die Auswertung beinhaltet den Abgleich dieser Rohdaten mit dem humanen Genom, die Erfassung von Änderungen in Sequenz und Häufigkeit, die Etablierung geeigneter Filter sowie die Gewichtung der funktionellen Relevanz solcher Änderungen (Grafik: ColoNET).

beiten wurde eine Gruppe von Genen und Proteinen, die den EGFR als einen der wichtigsten Wachstumsfaktor-Rezeptoren regulieren, gezielt untersucht. Hier zeigte sich die Effizienz des Konsortiums zum einen bezüglich der sich ergänzenden Expertisen (Expressionsanalysen, Methylierungsanalysen, Zellkultur, Mausexperimente und Analysen humaner Tumorproben) und zum anderen in Bezug auf das Potenzial der verwendeten Modellsysteme (*in vitro* und *in vivo*). So wurde im Rahmen des ColoNET-Projektes die Regulation zweier Gene, die für Liganden des EGFR kodieren, auf epigenetische Mechanismen zurückgeführt. Diese könnten als Indikatoren/Biomarker für ein positives Ansprechen von Patienten auf EGFR-Antagonisten dienen. Die detaillierten Analysen in Zellkulturen, Maustumoren und humanem Tumormaterial lieferten darüber hinaus einen Hinweis auf einen epigenetisch regulierten Informationsaustausch zwischen Tumorzellen und den Zellen des Bindegewebes.

Da die Aussagekraft des derzeit in der Diagnostik verwendeten Biomarkers *KRAS* limitiert ist, könnte eine Erweiterung der Diagnostik durch die Kombination genetischer und epigenetischer Marker zukünftig mehr Patienten identifizieren, die für eine Therapie mit EGFR-Antagonisten in Frage kommen. Eine Patentanmeldung als Grundlage für die Entwicklung eines diagnostischen Testes wurde bereits eingereicht. Noch nicht abgeschlossen sind die Untersuchungen an humanen Tumorproben von Patienten, die bereits mit solchen Substanzen behandelt wurden und deren Ansprechen bekannt ist.

Theoretische Modelle zur Simulation von Therapie

Durch die Kombination von Experiment und theoretischem Modell konnten verschiedene therapeutische Eingriffe im Darmkrebs simuliert werden. Die Arbeitsgruppe Blüthgen untersuchte die Wirksamkeit von Eingriffen in den MAPK-Signalweg. Dieser Signalweg koppelt externe Wachstumssignale mit dem genetischen Programm. Die unkontrollierte Aktivierung des MAPK-Signalweges, welche durch Mutationen in den Genen *KRAS* oder *BRAF* (B-rat fibrosarcoma) verursacht werden kann, ist eine der Hauptursachen dafür, dass Krebszellen sich ständig vermehren. Inhibitoren, die z. B. gegen mutierte *BRAF*-Proteine gerichtet sind, könnten potentiell einen wichtigen Beitrag zur Krebstherapie leisten. Ein dynamisches Computermodell des MAPK-Signalweges lieferte Hinweise darauf, dass je nachdem ob *KRAS* oder *BRAF* innerhalb der Signalkette durch Mutation aktiviert ist, ein therapeutischer Eingriff, der den Signalweg direkt unterhalb von *BRAF* hemmt, besser oder schlechter funktionieren sollte. Molekulare Ursache für diese unterschiedliche Wirkung ist ein Rückkoppelungsmechanismus. Der sorgt normalerweise dafür, dass der MAPK-Signalweg störungsfrei laufen kann, d. h. dass die Informationsübermittlung weder durch besonders starke Signale von außen, noch durch Schwankungen in den Proteinkonzentrationen zwischen verschiedenen Zellen eines Gewebes negativ beeinflusst wird.

Ausgehend von diesem sehr detaillierten dynamischen Modell des MAPK-Signalweges wurde ein erweitertes Modell entwickelt, welches nicht nur den MAPK-Signalweg, sondern auch den EGFR- und den Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Pathway einschließt. Die Simulationen der therapeutischen Intervention unter Einbeziehung der genetischen Voraussetzungen deutete darauf hin, dass nur eine kombinierte Therapie mit mindestens zwei Inhibitoren an unterschiedlichen Stellen des EGFR-Netzwerkes eine Hemmung des Zellwachstums bewirken würde. Diese Modellvorhersage konnte experimentell bestätigt werden.

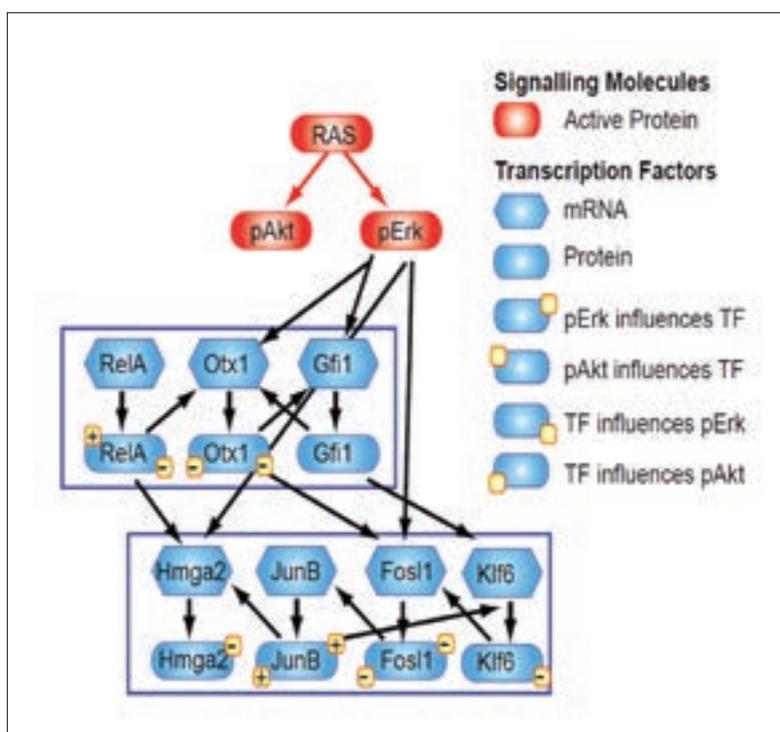
Neben Biomarkeranalysen und Modellierungen von Signalwegen wurde die Kombination von Theorie und Experiment auch eingesetzt, um andere Aspekte der Tumorbiologie zu untersuchen. Ausgehend vom RAS-Onkogen wurde in den Arbeitsgruppen Herzel, Kramer, Leser und Sers die Verknüpfung der zirkadianen Uhr mit den in Tumoren hyperaktiven Signalketten untersucht. In den Arbeitsgruppen Schäfer und Blüthgen wurden RAS-Signalweg-abhängige Transkriptionsfaktor-Netzwerke sowohl experimentell als auch theoretisch analysiert. Ebenso wurden hierarchische Regulationsprinzipien zwischen Transkriptionsfaktorgruppen aufgeklärt (Abb. 3).

Dies sind nur einige Beispiele der in ColoNET erarbeiteten Strategien, um Theorie und Experiment zu kombinieren. Dies vertieft das mechanistische Verständnis der intrazellulären Signalnetzwerke in Tumorzellen und erlaubt die Ableitung rationaler Hypothesen für effiziente therapeutische Eingriffe in Tumoren.

Die Zukunft von ColoNET – Entwicklung der Systembiologie zur Systemtumormedizin?

In ColoNET wurde die Basis für eine enge Verknüpfung von theoretischer Modellierung und experimenteller Analytik häufiger individueller, genetischer und epigenetischer Veränderungen in Darmkrebspatienten geschaffen. Zukünftig werden solche Ansätze größere Bedeutung erlangen, da mit den sich rasch weiterentwickelnden Technologien genomweite Analysen von Tumorproben zunehmend erstellt werden und in kurzer Zeit sehr viel Information liefern. Umfangreiche Kataloge solcher individueller Genom- und Epigenomalterationen bleiben jedoch auf hohem analytischem Niveau deskriptiv, wenn sie nicht einer funktionsbezogenen Verknüpfung von klinischer Verlaufsdokumentation, Modellierung und gezielter experimenteller Validierung zugeführt werden. Methoden zur Erfassung und Auswertung solcher Daten wurden in ColoNET erprobt und können nun in großer Breite eingesetzt werden. Die Expertisen und Modelle fließen in zwei Nachfolge-Initiativen ein. Das Projekt OncoPATH wurde von Christine Sers und Nils Blüthgen im Rahmen des e:BIO-Innovationswettbewerbes Systembiologie des BMBF neu initiiert. Es hat zum Ziel, die qualitativen und quantitativen Auswirkungen häufiger genetischer und epigenetischer Veränderungen auf die Signalwege und nun auch auf metabolische Netzwerke von Darmkrebszellen zu analysieren. Die Veränderungen sollen wieder in ein mathematisches Modell integriert werden, das sukzessive angepasst und dadurch verbessert wird. Das Modell wird so gleichermaßen zum Pendant einzelner experimenteller Modelle (z.B. einer Zelllinie) und individueller Patientenproben.

Abbildung 3: Hierarchische Ordnung innerhalb eines Netzwerkes von Transkriptionsfaktoren in Tumorzellen



Ausgehend vom RAS-Onkogen werden zytoplasmatische Signalweg-Komponenten (rot: pAkt; pERK) aktiviert und wirken auf Transkriptionsfaktoren (blau) ein. Pfeile deuten eine direkte Aktivierung von Komponenten an. Die Markierungen + oder - am oberen Rand eines Protein-Symbols stehen für eine Aktivierung (+) oder Inaktivierung (-) des Transkriptionsfaktors durch zytoplasmatische Signale. Die Markierungen + oder - am unteren Rand eines Protein-Symbols stehen für eine Aktivierung (+) oder Inaktivierung (-) der Signalweg-Komponenten (Kinase-Phosphorylierung) durch die nachgeschalteten Transkriptionsfaktoren (Grafik: ColoNET).

Dabei kann das Projekt auf die im ColoNET erarbeiteten Modelle, Methoden und experimentellen Ressourcen aufbauen und diese weiterentwickeln.

Gefördert durch Bund und Länder werden im Rahmen des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK; <http://www.dkfz.de/de/dktk/>) in den Programmbereichen „Molekulare Diagnostik des kolorektalen Karzinoms“ (Christine Sers, Manfred Dietel; Berlin); „Systembiologie des kolorektalen Karzinoms“ (Reinhold Schäfer) und „Metastasiertes Kolonkarzinom“ (Volker Heinemann, LMU München, und Reinhold Schäfer) in den kommenden Jahren Daten zu genetischen, epigenetischen und quantitativen Veränderungen in Tumoren von Darmkrebspatienten erhoben werden. Die enge Interaktion von Wissenschaftlern mit Klinikern und Diagnostikern hat zum Ziel, das Matching von molekularem Phänotypen und Therapie zu verbessern.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das ColoNET-Konsortium hat sich 2009 an der Berliner Charité mit dem Ziel gegründet, Diagnostik und Therapie von Darmkrebs mit einer Kombination aus systembiologischen und molekularbiologischen Ansätzen zu verbessern. ColoNET vereint Molekularbiologen, Kliniker, Pathologen, Biophysiker und Informatiker. Die Charité bildete mit sieben Arbeitsgruppen aus Pathologie (Christine Sers, Reinhold Schäfer, Nils Blüthgen, Manfred Dietel), Comprehensive Cancer Center (Peter Michael Schlag), Chronobiologie (Achim Kramer) und theoretischer Biologie (Hanspeter Herzel) das Herzstück. Verstärkt wurde das Netzwerk durch die Biophysikerin Edda Klipp und den Informatiker Ulf Leser (Humboldt Universität Berlin), die Pharmakologin Iduna Fichtner (MDC Berlin), den Epigenetiker Jörn Walter (Universität Saarbrücken), den Molekularbiologen Holger Sültmann (DKFZ Heidelberg), die Immunologin Barbara Seliger (Universität Halle), den Pathologen Christoph Röcken (Universität Kiel), den Bioinformatiker Joachim Selbig (Universität Potsdam) und die Firma Microdiscovery aus Berlin.

Referenzen:

- Fritsche-Guenther R, Witzel F, Sieber A, Herr R, Schmidt N, Braun S, Brummer T, Sers C, Blüthgen N. Strong negative feedback from Erk to Raf confers robustness to MAPK signalling. *Mol Syst Biol.* 2011 May 24;7:489.
- Klinger B, Sieber A, Fritsche-Guenther R, Witzel F, Berry L, Schumacher D, Yan Y, Durek P, Merchant M, Schäfer R, Sers C, Blüthgen N. Network quantification of EGFR signaling unveils potential for targeted combination therapy. *Mol Syst Biol.* 2013;9:673.
- Relógio A, Westermarck PO, Wallach T, Schellenberg K, Kramer A, Herzel H. Tuning the mammalian circadian clock: robust synergy of two loops. *PLoS Comput Biol.* 2011 Dec;7(12):e1002309.
- Stelnic-Klotz I, Legewie S, Tchernitsa O, Witzel F, Klinger B, Sers C, Herzel H, Blüthgen N, Schäfer R. Reverse engineering a hierarchical regulatory network downstream of oncogenic KRAS. *Mol Syst Biol.* 2012;8:601.

Kontakt:



Prof. Dr. Christine Sers
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Institut für Pathologie
christine.sers@charite.de



Prof. Dr. Reinhold Schäfer
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Institut für Pathologie
reinhold.schaefer@charite.de



Prof. Dr. Nils Blüthgen
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Institut für Pathologie
nils.bluehgen@charite.de

BreastSys – medikamentenresistenz bei brustkrebs verstehen

Dynamische Modellierung von Signalwegen, um Resistenzmechanismen zu entdecken

von Ulrike Korf, Daniel Kaschek, Silvia von der Heyde, Frauke Henjes, Johanna Sonntag, Jens Timmer und Tim Beißbarth

Das Projekt BreastSys beschäftigt sich mit der Aufklärung von Mechanismen der Medikamentenresistenz bei Brustkrebs durch eine verbesserte Modellierung der zugrunde liegenden Signalwege, welche sowohl auf zielgerichteten Analysen in Zelllinien als auch auf Daten eines Brustkrebspatientenkollektivs basiert. Das Projekt wurde von einem interdisziplinären Konsortium zur medizinischen Systembiologie (MedSys, 2008-2012) durchgeführt. Wir wollen hier einige zentrale Fragestellungen und Ergebnisse aus dem *in vitro* Modellierungsteil beschreiben.

Therapien und Medikamentenresistenz bei Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen mit jährlich ca. 1,38 Mio. neuen Fällen und 458.000 Todesfällen weltweit (Globocan 2008). Dennoch ist Brustkrebs eines der besten Beispiele für den Erfolg der personalisierten Medizin. Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung und kann in verschiedene Subtypen unterteilt werden, welche sich sowohl in ihrem molekularen Profil als auch in ihrer Prognose unterscheiden. Diese Heterogenität deutet auf die Notwendigkeit von Subtyp-spezifischen Therapieansätzen hin. Wir interessieren uns hier besonders für den sog. HER2+ Subtyp, welcher bei 10-20% der Patientinnen vorkommt. Dieser Subtyp zeichnet sich durch eine Überexpression des ERBB2-Rezeptors (auch HER2) und einen relativ aggressiven Verlauf aus. Eine Inhibition dieses Rezeptors ist das Ziel von verschiedenen Medikamenten, welche den ERBB2-Rezeptor und auch andere Komponenten der Rezeptorfamilie sowie die darunter liegenden Signalwege blockieren. Das erste Medikament dieser Art war Trastuzumab. Da wir in diesem Projekt eng mit der Firma Roche zusammenarbeiten, haben wir unsere Analysen um zwei weitere Medikamente (Pertuzumab und Erlotinib) erweitert. Eine schematische Darstellung der verschiedenen Interventionen und der nachgeordneten Effekte ist in Abb. 1 zu sehen.

Reverse Phase Protein Array Technologie als experimentelle Plattform, um dynamische Veränderungen in Signalwegen zu messen

Zeitaufgelöste und quantitative Messung von Proteinaktivierungszuständen in geeigneten Zelllinien ist eine wesentliche Voraussetzung für systembiologische Untersuchungen von Signalwegen. Die Veränderungen des Proteinaktivierungszustandes an definierten Zeitpunkten nach gezielten Stimuli oder Medikamenteninterventionen erlauben Rückschlüsse auf den Signalfluss in den molekularen Netzwerken innerhalb der Zelle. Wir haben als Methode hierfür die Reverse Phase Protein Array Technologie (RPPA) Technologie etabliert. Hierbei werden Proteine aus Zell- oder Gewebelysaten extrahiert und zur Analyse auf Objektträger aufgetragen. Auf diese Weise können bei einem niedrigen Bedarf an Biomaterial bis zu hundert Replikate hergestellt und mehrere tausend Proben parallel mit spezifischen Antikörpern, welche die Proteinexpression oder Phosphorylierung messen, analysiert und anschließend bioinformatisch ausgewertet werden (Mannsperger 2010). In diesem Projekt haben wir drei verschiedene Brustkrebszelllinien (HCC1954, SKBR3, BT474) als Modelle für verschiedene Formen von HER2+ Brustkrebs verwendet. Die Wirkstoffe Trastuzumab, Pertuzumab und Erlotinib wurden einzeln und in Kombination verabreicht und die Signalwege mit verschiedenen Liganden (EGF, HRG) angeschaltet. Die Proteinaktivierungen des Signalweges wurden in kurzen (0-120min) sowie in langen (0-30h) Zeitreihen nach Stimulation gemessen (Abb. 2). Die biologische Motivation dieses Ansatzes lag darin, systematisch zu untersuchen, ob eine Aktivierung zelleigener Rezeptoren wie EGFR oder ERBB3 die Wirkung von Trastuzumab einschränken kann.

Rekonstruktion von zellulären Signalnetzen und Boole'sche Simulationen zur Beschreibung von dynamischen Daten

Um die so gemessene Menge an Daten über die Proteinaktivierungen des ERBB-Signalwegs auswerten zu können, wurde ein neues Verfahren – *Dynamic Deterministic Effects Propagation*

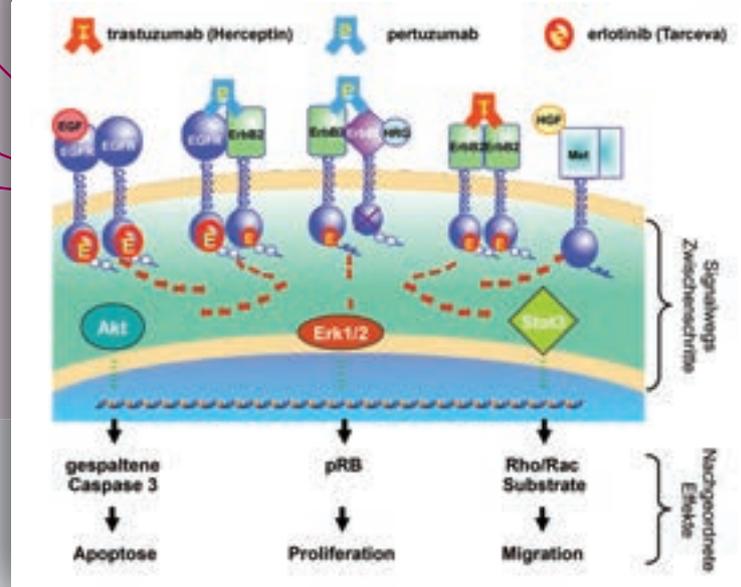


Abbildung 1: Schema von Signalwegaktivierungen und Medikamenteninterventionen sowie der nachgeordneten Effekte in Brustkrebszellen (Grafik: BreastSys).

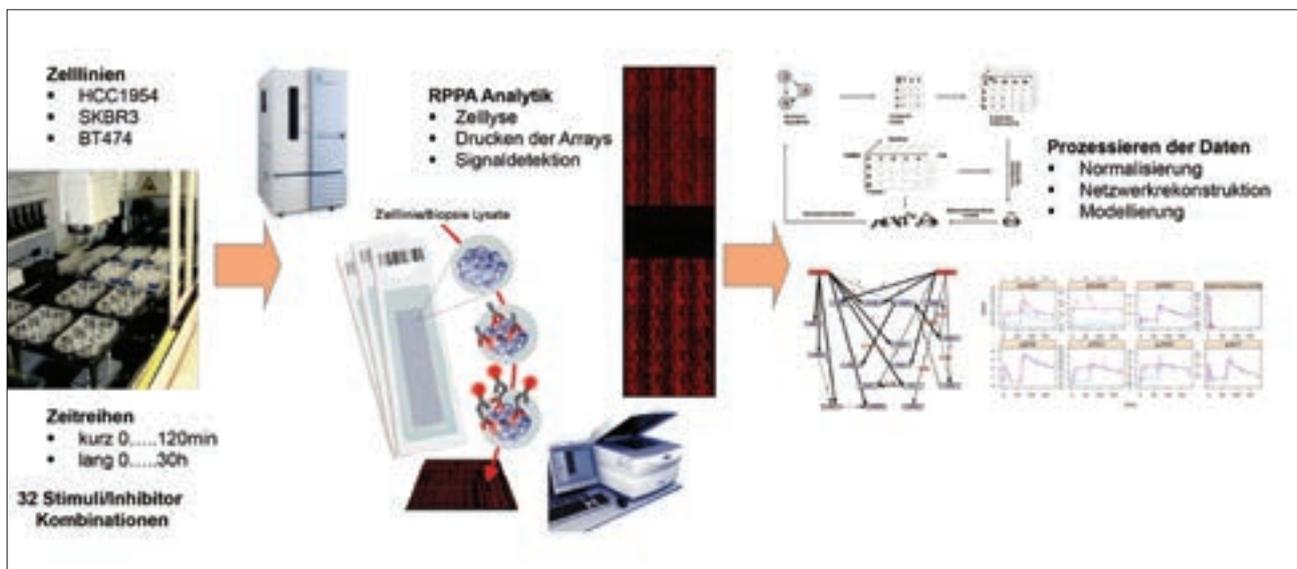
Networks (DDEPN) – zur Signalwegrekonstruktion entwickelt. Darin werden verschiedene Netzwerkthesen überprüft, indem der erwartete Signalfluss nachgeahmt und mit dem tatsächlich gemessenen verglichen wird, um das wahrscheinlichste Modell für den Signalweg zu ermitteln. Äquivalenzklassen oder nicht auflösbare Teile des Signalwegs können durch das Einbringen von Vorwissen aufgelöst werden. Wir modellieren dabei die Signalwege als Boole'sche Netzwerke, d. h. ein Protein kann nur den Zustand aktiv oder inaktiv annehmen, die Zustände werden aber nicht quantitativ interpretiert. Diese Vereinfachung ist nötig, um die Anzahl der zu schätzenden Parameter zu reduzieren und die möglichen Netzwerkthesen abzählen zu können. Es zeigte sich, dass der DDEPN-Ansatz in Simulationen sowie auf unseren Daten zur ERBB-Signalkaskade besser als vergleichbare Ansätze, z. B. Bayessche Netzwerke, funktionierte (Bender 2010). Es wurden zudem verschiedene heuristische Verfahren getestet, um die Netzwerke zu schätzen (Bender 2011).

Anhand der mit unserem DDEPN-Ansatz ermittelten Modelle wurden die verschiedenen Aktivierungsmuster in den unterschiedlichen Zelllinien und deren Zustandsübergangsdigramme miteinander verglichen, um Hypothesen über die Medikamentenwirkung und mögliche Resistenzmechanismen aufzustellen. So konnten wir z. B. in vergangenen Analysen die Effekte von kombinatorischen Knock-Downs der ERBB-Rezeptoren besser untersuchen (Sahin 2009).

Modellierung von Medikamentenresistenzmechanismen in Signalwegen bei Brustkrebs

Als klinisch relevante Fragestellung wurde untersucht, welche Aktivierungsmuster in der Signalübertragung von Zelllinien zu erkennen sind, die *de novo* resistent gegen die ERBB2-gerich-

Abbildung 2: Ablauf der Zeitreihenmessungen in Zelllinien und Schema der Messungen von Proteinexpression und Aktivierung mit Reverse Phase Protein Arrays (RPPA)



Grafik: BreastSys

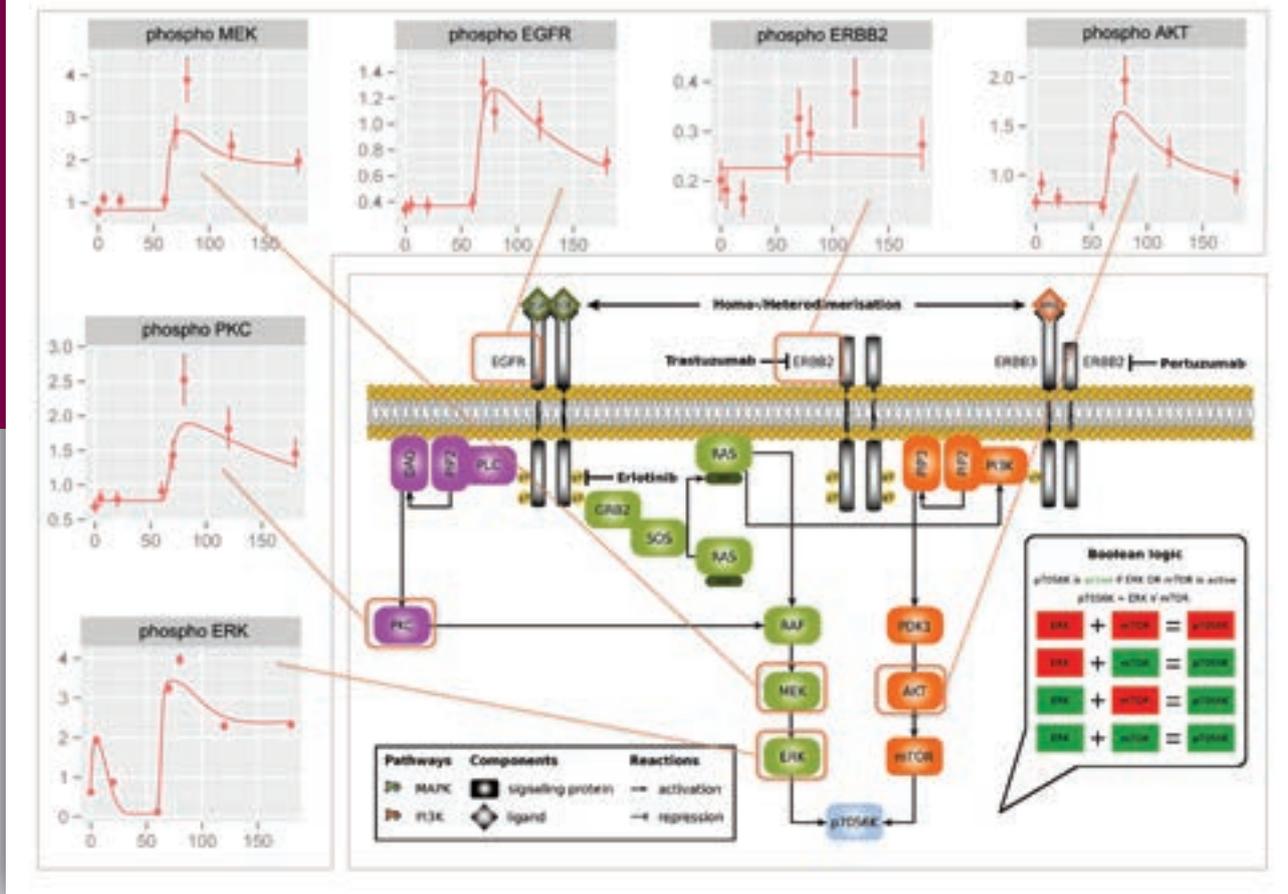


Abbildung 3: Netzwerkstruktur des MAPK- und PI3K-Signalwegs. Für ausgewählte Spezies der Signalwege sind die Messverläufe über 180 Minuten ohne Wirkstoff und nach Stimulation mit EGF zum Zeitpunkt 60 Minuten dargestellt. Der Verlauf der Modellkurve basiert auf einer simultanen Anpassung des Signalwegmodells an die Messdaten aller Wirkstoffkombinationen (Grafik: BreastSys).

teten Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab sind. Überraschenderweise verhindern die therapeutischen Antikörper eindeutig eine langfristige AKT-vermittelte Signaltransduktion, was bestätigt, dass beide Antikörper mit ERBB2 interagieren und daher molekular wirksam sind. Jedoch zeigen beide Antikörper keinen Einfluss auf die Aktivität anderer Signalwege, wie z. B. des ERK1/2 Signalweges, der essentielle physiologische Prozesse wie die Proteinneusynthese und den Zellzyklus aufrechterhalten kann. Offensichtlich verhindern Trastuzumab und Pertuzumab zwar eine Aktivierung durch ERBB2, in den Zellen werden aber alternative Signalwege genutzt, um essentielle Prozesse wie die Zellteilung aufrecht zu erhalten. Die Expression von EGFR wurde als Ursache für diesen Ausweichmechanismus identifiziert, und eine EGFR-vermittelte ERK1/2 Signalübertragung konnte nach Koinkubation mit dem EGFR-Inhibitor Erlotinib wirksam abgeschaltet werden. Für die Behandlung von HER2+ Brustkrebspatientinnen deren Tumoren eine erhöhte EGFR-Expression aufweisen, legt dies nahe, nicht nur ERBB2 zu inhibieren, sondern auch Wirkstoffe gegen EGFR zu verabreichen. Immunhistologische Daten, die zur Unterstützung dieses Ergebnisses erhoben wurden, lassen vermuten, dass ungefähr ein Drittel aller HER2+ Tumoren nachweisbar EGFR exprimiert.

Die Analyse der rekonstruierten Boole'schen Netzwerke von HCC1954 und SKBR3 zeigte für die Zielproteine AKT und ERK1/2 im wesentlichen eine Übereinstimmung mit den deskriptiven Beobachtungen (Henjes 2012) und erlaubt so eine zuverlässige Interpretation dieser Daten. Besonders interessant sind die rekonstruierten Proteininteraktionen im Hinblick auf die mutationsbedingte Trastuzumab-Resistenz in HCC1954, welche potentielle Mechanismen wie Hyperaktivität des PI3K-Signalweges, Rückkopplung, ERBB-Bypässe oder Kommunikation zwischen MAPK- und PI3K-Signalweg aufzeigen.

Weiterhin wurden die Kurzzeitdaten mithilfe quantitativer, dynamischer Modelle analysiert (Abb. 3), die eine Berechnung der Konzentrationen aller Substanzen zu jedem Zeitpunkt erlauben. Diese Informationen können aus den Messverläufen einer reduzierten Anzahl beobachteter Substanzen mithilfe eines iterativen, systembiologischen Prozesses extrahiert werden. So gelang es uns, ein detailliertes Modell der Wirkungsweise von Trastuzumab und Erlotinib zu erstellen, das Antworten auf viele offene Fragen geben kann: Was genau macht die Zellen resistent gegen Trastuzumab? Warum kann der Signalweg nicht durch nur einen der Wirkstoffe abgeschaltet werden? Warum ist die kombinierte Verabreichung der Wirkstoffe so viel effizienter als die Einzelverabreichung? Aufgabe der nächsten Jahre wird es sein, dieses Modell auf weitere Wirkstoffe und deren Kombinationen auszuweiten und damit Strategien gegen auftretende Resistenzen zu entwickeln.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das Projekt ist im Rahmen des Netzwerks BreastSys (Identifizierung neuer therapeutischer Strategien für Brustkrebs durch datengetriebene Modellierung von Tumorprogression) entstanden und wurde durch das BMBF innerhalb der Plattform zur medizinischen Systembiologie (MedSys) unterstützt. Das Ziel dieses Projektes lag einerseits auf der Entwicklung von systembiologischen Methoden für die Beschreibung von Signalnetzwerken und andererseits auf der Nutzung der so generierten *in vitro* Daten für die Identifizierung von Modellen, die für eine zuverlässigere Stratifizierung von Brustkrebspatientinnen herangezogen werden können. Neben der hier beschriebenen dynamischen Modellierung der beteiligten Signalwege in Zelllinienexperimenten ist der zweite wesentliche Fokus des Konsortiums die Messung von Biomarkern in Patientenproben und in zirkulierenden Tumorzellen. Dabei haben wir Biomarkersignaturen in Tumorproben entdeckt sowie einen neuen Ansatz zur Detektion von zirkulierenden Tumorzellen in Blut entwickelt.

Weitere Informationen:

www.ams.med.uni-goettingen.de/breastsys

Beteiligte Partner und Institute: Dorit Arlt, Ulrike Korf, Stefan Wiemann (Deutsches Krebsforschungszentrum), Max Hasmann (Roche Diagnostics GmbH), Andreas Schneeweiss (Universitätsklinikum Heidelberg), Jens Timmer (Universität Freiburg), Tim Beißbarth (Universitätsmedizin Göttingen).

Referenzen:

Bender C, Heyde Sv, Henjes F, Wiemann S, Korf U, Beißbarth T (2011). Inferring signalling networks from longitudinal data using sampling based approaches in the R-package 'ddepn'. BMC Bioinformatics, 12:291.

Bender C, Henjes F, Fröhlich H, Wiemann S, Korf U, Beißbarth T (2010). Dynamic deterministic effects propagation networks: learning signalling pathways from longitudinal protein array data. Bioinformatics, 26(18):i596-602.

Henjes F, Bender C, von der Heyde S, Braun L, Mannsperger HA, Schmidt C, Wiemann S, Hasmann M, Aulmann S, Beißbarth T,

Korf U (2012). Strong EGFR signaling in cell line models of ERBB2-amplified breast cancer attenuates response towards ERBB2-targeting drugs. Oncogenesis, 1:e16.

Mannsperger HA, Gade S, Henjes F, Beißbarth T, Korf U (2010). RPPanalyzer: Analysis of reverse-phase protein array data. Bioinformatics, 26(17):2202-3.

Sahin O, Fröhlich H, Löbke C, Korf U, Burmester S, Majety M, Mattern J, Schupp I, Chaouiya C, Thieffry D, Poustka A, Wiemann S, Beißbarth T, Arlt D (2009). Modeling ERBB receptor-regulated G1/S transition to find novel targets for de novo trastuzumab resistance. BMC Syst Biol, 3:1.

Kontakt:



Prof. Dr. Tim Beißbarth

Leiter der Arbeitsgruppe „Statistische Bioinformatik“

Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik

tim.beissbarth@ams.med.uni-goettingen.de

www.ams.med.uni-goettingen.de/biostatistics



Dr. Ulrike Korf

Leiterin der Arbeitsgruppe „Quantitative Proteomik“

Deutsches Krebsforschungszentrum, Abt. Molekulare Genomanalyse

u.korf@dkfz.de

www.dkfz.de/mga



Prof. Dr. Jens Timmer

Leiter der Abteilung „Dynamische Prozesse in den Lebenswissenschaften“

Institut für Physik, Universität Freiburg

jeti@fdm.uni-freiburg.de

<http://webber.physik.uni-freiburg.de/~jeti/>

auf dem weg zu den anfängen der evolution

Ein Interview mit der Biophysikerin Petra Schwille

Professor Dr. Petra Schwille ist Direktorin des Max-Planck-Instituts für Biochemie in Martinsried bei München. Die heute 45-Jährige studierte in Stuttgart und Göttingen Physik und promovierte bei Nobelpreisträger Manfred Eigen in Göttingen und am Karolinska Institut in Stockholm. Danach arbeitete sie zwei Jahre lang im Labor von Watt Webb an der Cornell Universität, USA, einem Pionier der Anwendung laserphysikalischer Verfahren in der Biomedizin. Während dieser Zeit entwickelte sie auf der Basis von Webbs Vorarbeiten maßgeblich eine neue Technik, die sogenannte Zweiphotonen-Fluoreszenz-Kreuzkorrelations-Spektroskopie. Damit lassen sich die Interaktionen kleinster Moleküle in Echtzeit in lebenden Zellen studieren. In Fachkreisen gilt das Verfahren als eines der wichtigsten Werkzeuge der modernen Zell- und Molekularbiologie.

Die Initiative „BioFuture“ des BMBF lockte die Wissenschaftlerin im Jahr 1999 nach Deutschland zurück. Sie leitete zunächst eine Nachwuchsgruppe im Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen, mit 34 Jahren wurde sie Professorin für Biophysik der Technischen Universität Dresden und wenig später Max-Planck-Fellow im Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden. Seit Sommer 2012 forscht Petra Schwille in Martinsried. Dort verfeinert sie ihre Methode gemeinsam mit ihren Mitarbeitern aus der Abteilung „Zelluläre und molekulare Biophysik“ und kombiniert sie mit anderen Verfahren wie der Raster-Kraftmikroskopie.

Derzeit interessiert sich die Biophysikerin besonders für biologische Membranen, die aus einer Vielzahl von Proteinen und Lipiden bestehen. Künstliche Membranen sind ein wichtiges Zubehör für das ehrgeizige Projekt, das Petra Schwille verfolgt: Sie will aus einzelnen Bausteinen ein biologisches System schaffen, das sich selbst organisiert und repliziert – eine Urzelle. Auf diese Weise hofft sie zu erfahren, was die kleinste unerlässliche

Ausstattung von Leben ist. Den Wissenschaftlern ist es bereits gelungen, ein modellhaftes Membransystem mit anderen aktiven Bausteinen zu einem minimalen biologischen System zu verbinden, das sich selbst organisieren kann.

Petra Schwille ist mit etlichen Preisen ausgezeichnet worden, darunter der Philip Morris Forschungspreis und der Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Sie ist mit dem evangelischen Pfarrer Ulrich Braun verheiratet und Mutter von drei Töchtern. Ihre liebsten Hobbys sind das Klettern und die Musik.

Systembiologie.de: Frau Professor Schwille, sind Sie heute schon geklettert?

Prof. Dr. Petra Schwille: Ja, heute Morgen für zwei Stunden auf dem Kletterturm der Naturfreunde ganz in der Nähe von unserem Institut.

Was reizt Sie am Klettern?

Ach, warum mag man einen Sport? Das Klettern fordert den ganzen Körper, bis in jeden einzelnen Muskel hinein. Aber zugleich fordert es auch den Kopf. Es hat so eine Zielgerichtetheit. Und man kann dabei wunderbar abschalten.

Sie haben Physik studiert. Würden Sie sich als typische Physikerin beschreiben?

Physiker sind ein buntes Völkchen – insofern passe ich da ganz gut hinein.

Hätte es Alternativen zur Physik gegeben?

Viele – außer Geschichte, Sozialkunde und Jura hätte ich so ziemlich alles studiert.



Petra Schulle ist Direktorin des Max-Planck-Instituts für Biochemie in Martinsried bei München (Bild: privat).

Was hat Sie denn von der Juristerei abgehalten?

Der Phänotyp des Juristen. Aber noch weniger wäre BWL gegangen – nein, das ist überhaupt nicht vorstellbar gewesen. Einen geisteswissenschaftlichen Studiengang hätte ich mir hingegen sehr gut vorstellen können. In der Schule war ich in Latein sehr gut, die Grammatik hat mich interessiert. Aber meine Eltern waren strikt dagegen. Sie sprachen von „brotloser Kunst“.

Dem Physik-Studium geht der Ruf voraus, besonders anspruchsvoll und schwierig zu sein.

Genau deshalb wollte ich Physik studieren. Ich dachte mir, das wird jetzt ziemlich schwer – und das machst Du jetzt einfach mal.

Eine Herausforderung also, die Sie angenommen haben?

Durchaus. Wenn ich ganz ehrlich zu mir bin, kann ich keinen einzigen inhaltlichen Grund nennen, warum ich Physik studierte. Was man da in der Schule so lernt, etwa Magnetismus oder Elektrizität, hat mich nicht sonderlich begeistert. Deshalb bin ich auch relativ schnell in der Biophysik gelandet. Lebende Systeme sind einfach etwas ganz anderes. Sie faszinieren.

Was macht diese Faszination aus?

Muss ich das erklären? Ich glaube, Leben fasziniert uns alle. Allein die Fähigkeit zur Replikation, die Gerichtetheit ... und dann immer das Gefühl, dass da irgendein Sinn dahinter steckt. Wenn man nach Sinn sucht – den findet man eigentlich nur, wenn man sich mit dem Leben beschäftigt.

Sie haben neben der Physik auch Philosophie studiert.

Weil mir die Frage nach dem Sinn in der Physik gefehlt hat. Die Physik ist richtig und schön und herausfordernd – aber als Person hat sie mich nicht zufrieden stellen können. Und ich hatte auch nicht das Gefühl, dass ich mich da einbringen kann.

Das hat mich sehr gestört. Die Physik kam mir vor wie ein sehr schönes, aber abgeschlossenes Gebäude. Man bekommt keinen emotionalen Zugang. Die Philosophie hat mich von den Zahlen und Formeln abgelenkt und mir andere Denkwelten eröffnet.

Ihr Doktorvater war der Nobelpreisträger Manfred Eigen. In welcher Weise hat er Sie beeinflusst?

Ich war eine seiner letzten Doktorandinnen und habe ihn während meiner Doktorandenzeit nur selten gesehen und kaum persönlich gesprochen. Er war mehr der große Geist über allem. Was mich an ihm faszinierte, war seine Art und Weise an Probleme heranzugehen. In den Gruppenseminaren konnte man beobachten, mit welcher Geschwindigkeit er Sachverhalte erfasste, das Interessante daran erkannte und umweglos auf den Punkt brachte.

Nach Ihrer Dissertation arbeiteten Sie zunächst in Göttingen und gingen dann für zwei Jahre in die USA an die Cornell Universität. Was hat Sie bewegt, wieder zurück nach Deutschland zu kommen?

Das war ganz eindeutig die „BioFuture“- Initiative des BMBF. Ein Kollege hat mir die Unterlagen nach Amerika geschickt mit der Bemerkung, dass ich mich für den ausgeschriebenen Preis doch bewerben solle. Sowohl für den Tipp des Kollegen als auch für die Initiative des BMBF bin ich nachhaltig dankbar. Man kann das gar nicht genug loben.

Was hat die Initiative so attraktiv gemacht?

Sie war ein Durchbruch. „Bio-Future“ bot die Chance, in einem frühen Stadium der wissenschaftlichen Karriere unabhängig zu werden und selbständig zu arbeiten. Auf so eine Perspektive muss ein Vollblutwissenschaftler einfach anspringen. Ich wurde dann Gruppenleiterin für experimentelle Biophysik am MPI in Göttingen. Insgesamt sollten es fünf Jahre werden, doch schon

nach drei Jahren war ich soweit, dass ich mich mit relativ guten Chancen auf Professorenstellen bewerben konnte. Ich hatte dann zwei Rufe, einen nach Jena und einen nach Dresden.

Und Dresden haben Sie gewählt.

Und zwar sehr bewusst. Mir war von Anfang an klar, dass in Dresden ein exzellentes Forschungsumfeld entsteht, alleine schon wegen der Wissenschaftler, die dort arbeiteten. Da war beispielsweise Kai Simons vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik. Ihm habe ich – und hat Dresden – viel zu verdanken. Man kann sagen, dass ein Großteil des Dresdner wissenschaftlichen Erfolges auf Kai Simons zurückgeht. Es war eine ganz eigene wissenschaftliche Aufbruchstimmung in Dresden, eine wahnsinnig tolle Zeit. Jeder, der so etwas erleben kann, darf sich glücklich schätzen. Zum Vergleich: als ich im Sommer 2012 nach München wechselte, hatte ich das Gefühl, ich komme ins gemachte Nest. Das ist auch sehr schön, aber eben etwas Anderes als der damalige „wilde Osten“ mit seinem Pioniergeist und den neuen Wegen, die man auf noch weißen Landkarten gehen kann.

In die Dresdner Zeit fällt auch der Leibniz-Preis.

Eine großartige, ganz entscheidende Sache. Ohne den Preis wäre ich heute vermutlich keine Max-Planck-Direktorin.

Frau Professor Schwille, sprechen wir ein wenig über Wissenschaft?

Immerzu sehr gerne!

Was sind ultrasensitive fluoreszenzspektroskopische Methoden? Und was kann man mit ihnen machen?

Damit kann man einzelne Moleküle sehen, zum Beispiel im Innern der Zelle.

Und was ist Ihr Anteil an der Entwicklung dieser Methoden?

Mein Anteil daran ist, dass ich eine spezielle Variante, die Fluoreszenz-Kreuzkorrelations-Spektroskopie, entwickelt habe. Sie kann in Echtzeit zeigen, was Moleküle in der Zelle miteinander anstellen. Und das muss man wissen, wenn man verstehen will, wie eine Zelle funktioniert. Daran kommt man einfach nicht vorbei. Insofern ist die Methode in gewisser Weise ein Durchbruch gewesen.

Ein Schwerpunkt Ihrer Untersuchungen sind Membranen. Was macht die so interessant?

Membranen spielen im Leben von Zellen eine unglaublich große Rolle. Schon allein um sagen zu können „das ist eine Zelle“ brauchen Sie eine Membran – sie muss außen von innen trennen. Membranen haben zudem eine sehr große funktionelle Vielfalt. Sie sind also einerseits ein sehr prinzipielles Bauelement der Zelle und andererseits vergleichsweise wenig komplex. Das macht sie zu sehr spannenden Untersuchungsobjekten.

Wie lange beschäftigen Sie sich schon mit Membranen?

Wir waren Ende der 1990er Jahre unter den ersten Wissenschaftlern, die geeignete Methoden und Modellsysteme in der Hand hatten, um zu erforschen, was sich in einer Membran auf molekularer Ebene eigentlich so tut. Die Membran ist ja das Zuhause von sehr vielen Proteinen, manche sind peripher an die Membran gebunden, andere sind in sie eingebettet. Die Lipidumgebung – also quasi das Trägermaterial der Membran – beeinflusst die Funktion der Proteine und damit die Funktion der Membran sehr stark. Wie – das gilt es zu erforschen. Dazu stellen wir künstliche Membranes Vesikel her, mit denen wir experimentieren, um das, was Membranen und ihre Funktion ausmacht, besser zu verstehen.

Ihr langfristiges Ziel ist es, aus einzelnen Bausteinen wie den Membranen eine künstliche Zelle mit der gerade notwendigen Grundausstattung – quasi eine Minimalzelle – zu konstruieren. Warum?

Die Zelle ist sehr kompliziert. Aber sie ist nicht immer so kompliziert gewesen. Auch die Zelle hat einmal klein angefangen. Und an diese einfache Zelle will ich ran.

Was haben Sie denn schon alles beisammen für den Nachbau der Urzelle? Oder gibt es die etwa schon?

Es gibt sie natürlich noch nicht. Und ich weiß auch nicht, ob ich diejenige sein werde, die sie baut. Aber wir sind methodisch gut aufgestellt und können beispielsweise Prozesse, die sich in Systemen abspielen, die auf das Wesentliche reduziert sind, sehr präzise charakterisieren. Derzeit sind wir so weit zu verstehen, wie sich biologische Moleküle selbst organisieren, wie sie Muster und Strukturen bilden. Das nächste Etappenziel ist, aus einzelnen Zellbestandteilen ein Gebilde zu konstruieren, das wie eine Zelle aussieht und sich teilen kann. Ich habe die berechtigte Hoffnung, dass wir das in den nächsten Jahren schaffen werden.

Und was weiß man mehr, wenn man die Urzelle erst rekonstruiert hat?

Man kennt dann wichtige Prinzipien des Lebens. Welche Moleküle steuern welche grundlegenden Funktionen? Welche Moleküle sind erlässlich, und worin unterscheiden sie sich von den unerlässlichen Molekülen? Kurzum: Was ist für das Leben verzichtbar – und was ist für das Leben unverzichtbar. Uns interessiert das absolut Wesentliche. Ich gehe davon aus, dass die zellulären Lebenseigenschaften maßgeblich von Molekül-Interaktionen bestimmt werden. Interaktionen sind typisch für das Leben. Das wollen wir letztlich wissen: Welche Molekül-Interaktionen machen Leben?

Sie wollen also gleichsam eine Zeitreise machen, zurück an den Beginn der Evolution?

Genau. Die dahinter liegenden Fragen sind: Wie entstanden vor Milliarden von Jahren die ersten Zellen? Und welche Ausstattungen und Fähigkeiten hatten sie?

Sie haben schon in jungen Jahren viel erreicht. Was raten Sie einem Nachwuchsforscher?

Seine wichtigste Eigenschaft sollte Begeisterungsfähigkeit sein. Wer sich nicht begeistern kann, hat in der Forschung nichts verloren. Die zweite wichtige Voraussetzung ist eine dicke Haut. Rückschläge muss man einfach wegstecken können – und dann weiter machen. Und ich glaube, ganz dumm sollte man auch nicht sein.

Thema „Frauen in der Wissenschaft“ und die vieldiskutierte Frage der Vereinbarkeit von Familie und Beruf – was raten Sie jungen Frauen in der Forschung?

Ich glaube mittlerweile, dass es mit das Wichtigste ist, sich darüber klar zu werden, dass Frauen anders ticken als Männer. Mit dieser Tatsache muss man bewusst umgehen. Man darf sich als Frau beispielsweise nicht auf sein berühmtes Bauchgefühl verlassen. Das ist für Vieles gut, aber nicht, wenn man es in der Wissenschaft zu etwas bringen will. Das ist bei Männern anders: Die dürfen sich blind auf ihr Bauchgefühl verlassen – weil es Männer an die Spitze drängt. Wenn Frauen Karriere machen wollen, müssen sie ihr Bauchgefühl sehr distanziert betrachten und kontrollieren. Man kann ja mit Gefühlen durchaus rational umgehen und beispielsweise sagen, dass man ein Gefühl gerade nicht haben möchte.

Ein Beispiel?

Bei mir war es jedes Mal nach den Geburten meiner drei Töchter sehr extrem. Da will man als Frau nämlich daheim bleiben und sich um sein Kind kümmern. Den Säugling acht Wochen nach der Geburt zu einer Tagesmutter zu bringen – das tut weh. Und zwar mir selbst sehr viel mehr als dem Kind. Und wenn die Frau dann sagt, das tut mir weh und deshalb höre ich auf damit – dann war's das für die berufliche Karriere. Wenn man sich aber sagt, das schmerzt – aber es ist weder für mein Kind noch für mich besser, wenn ich dem jetzt nachgebe, dann kann man sich über sein Bauchgefühl hinwegsetzen. Diese Leistung muss man erbringen! Ich glaube, das wird Mädchen und Frauen zu wenig gesagt. Karriere ist zumindest am Anfang eben mit „Wellness“ nicht vereinbar, mit Familie an sich dagegen schon.

Zum Schluss noch ein Satz von Ihnen, den ich in einem Text über Sie gefunden habe: „Mut ist wichtig ...“. Für was?

Für alles. Vor allem aber für die Forschung. Man muss auch mal einen Schritt gehen, ohne vorher zu wissen, wo er hinführt. Das ist das Wesentliche, der Grund der Forschung. Deshalb gefällt mir wohl auch das Klettern so gut: Man muss sein Ziel im Auge haben und einen Griff finden – auch dann, wenn alles ein bisschen wacklig erscheint.

Das Interview führte Claudia Eberhard-Metzger.

Kontakt:



Prof. Dr. Petra Schwille
Direktorin
Max-Planck-Institut für Biochemie
Martinsried

da ist die dynamik spürbar – in Berlins Mitte der Lebenswissenschaften

von Elvira Gottardi und Jutta Steinkötter

In Berlin gestalten die Humboldt Universität, das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und die Charité – Universitätsmedizin Berlin das Integrative Forschungsinstitut für Lebenswissenschaften (IRI LS - Integrative Institute for the Life Sciences). Es wird als ein wesentliches Element des HU-Zukunftskonzeptes gefördert und von den Partnern substantiell unterstützt. Im IRI LS findet ein gemeinsamer, kraftvoller Aufbruch statt, und die Stimmung ist – wie bei der festlichen Eröffnungsveranstaltung des IRI – optimistisch, um nicht zu sagen euphorisch. Dieses Momentum resultiert aus der Historie zahlreicher erfolgreicher Forschungsverbände in Berlin, aus dem Erfolg der HU in der Exzellenzinitiative, der Campuserweiterung mit einem neuen Forschungsbau für das Institut für Biologie und dem Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) des MDC, welches in unmittelbarer Nachbarschaft gebaut werden soll. Die Aufbruchsstimmung wird außerdem getragen von kreativen Köpfen, motivierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und wird befeuert durch neue Berufungen an allen Einrichtungen. In dieser Zusammenarbeit erschließen sich spannende Perspektiven – nicht zuletzt durch die Kombination von vorhandener Expertise mit dem Einsatz von Hochdurchsatz-Technologien, modernen Mikroskopen und anderen gemeinsamen Infrastrukturen, die innovative und disziplinübergreifende Ansätze und damit neue wissenschaftliche Erkenntnisse ermöglichen.

Was bringt die Lebenswissenschaften in einer Stadt wie Berlin zusammen? Es sind die wissenschaftlichen Fragen, die fachübergreifend bearbeitet werden, die Technologien, mit denen man sich ergänzt und die theoretischen Betrachtungen verschiedenster molekularer Mechanismen. Diese Mechanismen haben letztlich Einfluss auf die menschliche Gesundheit und sind deshalb so spannend und bewegend.

Aber auch und vor allem sind es die Menschen, die Forschenden und die Studierenden, die in Graduiertenschulen und Forschungsverbänden bereits eng miteinander zusammenarbeiten, und so die Verbindungen zwischen den Einrichtungen und Instituten darstellen.

In diesen bestehenden Zusammenhang mit viel Entwicklungspotential passt das IRI für Lebenswissenschaften perfekt. Das im Juni 2013 gegründete und im Rahmen der Exzellenzinitiative geförderte Institut wird durch inhaltliche und methodische Synergien integrative Ansätze vom molekularen bis zum systembiologischen Niveau und von den biologischen Grundlagen bis zur patientenorientierten klinischen Forschung ermöglichen. IRI LS hat spezifische Forschungsschwerpunkte definiert: Systembiologie und Theoretische Biologie, Neurowissenschaften, Infektionsbiologie und Immunologie, Krebsforschung und regenerative Medizin. Diese Felder sind bereits sehr prominent durch das Institut für Theoretische Biologie, das BIMSB, das Bernstein Center for Computational Neurosciences, das BCRT – Berlin Center for Regenerative Therapies, sowie Exzellenzcluster und Graduiertenschulen besetzt, können aber weiter gewinnen durch übergreifende Ansätze und Synergien. Vier neu zu berufende IRI-Professuren werden diese Themenschwerpunkte profilbildend ergänzen und damit auch neue Aspekte für die Beantragung und Durchführung von gemeinsamen Forschungsverbänden einbringen. Neben dieser Vernetzung über die Wissenschaftler und ihre Forschungsgebiete soll vor allem eine kooperative Nutzung wegweisender Technologie- und Infrastrukturplattformen die Zusammenarbeit beflügeln sowie wichtige und aktuelle Schwerpunkte in der Ausbildung komplementiert werden.

Denn auch für die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses will das IRI LS die existierenden Aktivitäten der einzelnen Organisationen vernetzen und besser nutzbar machen. Zusätzlich werden zwei Nachwuchsgruppen ausgeschrieben, die die exzellenten Entfaltungsmöglichkeiten in diesem dynamischen wissenschaftlichen Umfeld nutzen können.

Eine weitere wichtige Zielsetzung des IRI ist es, den geförderten und bestehenden lebenswissenschaftlichen Projekten der ersten und zweiten Förderlinie der Exzellenzinitiative einen Ort der Vernetzung und unterstützende Serviceleistungen zu bieten. Im Rahmen des IRI LS werden die Zusammenarbeit mit den außeruniversitären Partnern intensiviert, Industriekooperationen lanciert



Haus in Amöbenform: Der neue Bau für die HU-Biologen soll in den Jahren 2013-2015 gebaut werden. Das Gebäude wird rund 4.600 qm Nutzfläche bieten und Forschungs- und Lehlabore beherbergen (Modell: Bodamer Architekten).



Das Leonor-Michaelis-Haus auf dem Campus Nord ist neuer Sitz des IRI für Lebenswissenschaften (Bild: HU Berlin).

und aufbauende Drittmittelprojekte beantragt werden. Die IRI LS Geschäftsstelle bietet hierfür administrative und strategische Unterstützung.

Erfolgreiche und kooperative Forschung wird von Menschen getragen, die zusammenkommen und ihre Ideen und ihr Wissen austauschen: Räumliche Nähe hat dabei eine katalytische Wirkung. Es ist daher ein besonderer Glücksfall, dass das IRI LS und seine Partner auf dem Campus Nord der HU Einzug halten kann: einem historischen Universitätsgelände, versteckt und ruhig, und doch im dynamischen Wandel. Dieses zentrale Kleinod schließt unmittelbar an das Charité-Gelände an, und beherbergt neben den historischen Ziegelsteinbauten eine moderne Sportforschungshalle. Derzeit errichtet die HU ein neues Forschungsgebäude für das Institut für Biologie. Das MDC hat Anfang des Jahres 2013 den Architektenentwurf für das BIMSB, das Berlin Institute for Medical Systems Biology, ausgewählt und plant den Baubeginn auf dem Campus für 2015. Auf dem Campus Nord haben Forschende der Lebenswissenschaften Berlins die einmalige Chance, Institutionen- und Disziplin-übergreifend zu forschen, auszubilden und Forschungsergebnisse mit Bezug auf die menschliche Gesundheit anzuwenden.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nutzen diese Chance und können sich dabei auf die nahezu uneingeschränkte Unterstützung von Prof. Jan-Hendrik Olbertz (Präsident der HU), Prof. Annette Grüters-Kieslich (Dekanin der Charité) und Prof. Walther Rosenthal (Vorstand des MDC) verlassen. Das haben die drei bei der Eröffnung des IRI LS nachdrücklich, freundschaftlich und wissenschaftsnah bestätigt.

Durch das IRI für Lebenswissenschaften werden die Kompetenzen Berlins international sichtbar und wettbewerbsfähig – und zukünftige Spitzenberufungen in den Lebenswissenschaften erleichtert.



Außenperspektive des Entwurfs für den 5.400 qm großen MDC-Neubau des „Berlin Institute for Medical Systems Biology“ (BIMSB) in Berlin-Mitte. Das Büro Staab Architekten Berlin hat für diesen Entwurf den 1. Preis des Architekturwettbewerbs des MDC gewonnen. Der Baubeginn soll 2015 erfolgen (Bild: MDC).

Kontakt:



Dr. Elvira Gottardi

IRI für Lebenswissenschaften
Humboldt-Universität zu Berlin
elvira.gottardi@iri-lifesciences.de
www.iri-lifesciences.de



Dr. Jutta Steinkötter

Management
Berlin Institute for Medical Systems Biology
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Berlin-Buch
Jutta.steinkoetter@mdc-berlin.de
www.mdc-berlin.de/en/bimsb

ISBE – Infrastrukturen für Systembiologie in Europa



von Jutta Steinkötter, Thomas Höfer und James Sharpe

ISBE (Infrastructure for Systems Biology in Europe) ist ein Projekt des Europäischen Strategieforums für Forschungsinfrastrukturen (ESFRI: European Strategy Forum for Research Infrastructures) und wird für die Systembiologie in Europa ein gemeinschaftliches Forschungsnetzwerk aufbauen und etablieren.

Das ISBE-Konsortium nimmt sich der Notwendigkeit an, bereits existierende Infrastrukturen zu verknüpfen und Neue zu schaffen. Dies soll Medizinern, Biologen, Chemikern, Physikern und Informatikern ermöglichen, europaweit effizienter zusammenzuarbeiten, um komplexe medizinische und biotechnologische Herausforderungen anzugehen. Die gegenwärtige EU-finanzierte Vorbereitungsphase soll ein Rahmenwerk für die strategische Koordination innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft schaffen. Die darauf folgende europaweite Umsetzung und Realisierung der Infrastrukturen wird dann von dem Engagement der nationalen Förderer abhängen und von diesen getragen werden. Zahlreiche Mitgliedstaaten sind bereits beim Aufbau von ISBE mit einbezogen. Die wissenschaftliche Community ist während der Internationalen Systembiologie Konferenz ICSB im September 2013 in Kopenhagen über den gegenwärtigen Stand und die Einführung der ISBE-Community-Webseite informiert worden.

Das Europäische Strategieforum für Forschungsinfrastrukturen (ESFRI) wurde 2002 mit dem Ziel gegründet, die gemeinsame Nutzung von Infrastrukturen zu fördern, um die internationale Wettbewerbsfähigkeit der Wissenschafts- und Technologieentwicklung in den Gebieten der Energie- und Lebenswissenschaften, Physik und Astronomie, Sozialwissenschaften sowie Informationstechnologie zu erhöhen. Nach umfangreichen Beratungs- und Konsultationsprozessen wurden 48 zukunftsorientierte thematische Schwerpunkte in drei aufeinanderfolgenden „ESFRI-roadmap“-Prozessen zur weiteren Förderung ausgewählt.

Der Bereich der Lebenswissenschaften beinhaltet Themen wie Bioinformatik, Strukturbiologie, Biobanken, Imaging, Meeresbiologie sowie andere High-Tech-Initiativen, die während ihrer anfänglichen dreijährigen Vorbereitungsphase Fördermittel von der EU erhalten, um dann in der darauffolgenden Umsetzungsphase in koordinierter Weise von den EU-Mitgliedsstaaten selbst finanziert zu werden. Die Umsetzung umfasst nicht nur den Auf- und Ausbau von Infrastrukturstandorten und Technologien, sondern auch die vertraglichen und juristischen Vereinbarungen zwischen den Partnern, Standorten, Nutzern sowie den teilnehmenden Mitgliedsstaaten, was eine große Herausforderung ist! Die von Deutschland koordinierte Initiative EU-Openscreen hat durch die Aufnahme in die Finanzierungs-Roadmap des BMBF bereits einen strategischen Erfolg erzielen können. Sie kann nun durch Unterstützung nationaler Förderinstitutionen weiter entwickelt und ausgebaut werden. Ziel der ESFRI-Strategie ist es, die spätere, aus nationalen Fördermitteln finanzierte Umsetzung der Forschungs-Infrastrukturen entsprechend zu erleichtern, indem sie die nötige Vernetzung der Technologien und die Schaffung des rechtlichen Rahmens durch Finanzierung der Vorbereitungsphase ermöglicht. Eine vollständige Liste der EU-geförderten biomedizinischen Projekte und deren derzeitiger Stand ist im aktuellen Bericht der BMS-Arbeitsgruppe erläutert (s.u.).

2011 entschied das Europäische Strategieforum, die Systembiologie in die Liste der zu fördernden Infrastrukturen aufzunehmen und veröffentlichte entsprechende Ausschreibungen. ISBE erhielt daraufhin die Unterstützung für drei Jahre und entwickelt seit 2012 ein Konzept für die Schaffung und Etablierung von Infrastrukturen für die Systembiologie in Europa. Das ISBE-Konsortium besteht aus 23 Partnern aus 11 Mitgliedstaaten, und unterliegt der Koordination von Prof. Richard Kitney vom Imperial College London.

Im Vorfeld der Ausschreibung waren die Partner bereits in anderen europäischen Forschungsinitiativen, wie beispielsweise ERANet und ähnlichen Kooperationsprojekten, aktiv. Die deutschen Mitglieder des ISBE-Konsortiums stammen vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC Berlin-Buch), von der Universität Heidelberg, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS). Die Systembiologie wird in Deutschland bereits durch um-

fangreiche Projektfinanzierung gefördert. Nun ist der Zeitpunkt gekommen, diese Potentiale und Expertisen europaweit zu vernetzen und durch Synergien zu stärken.

Durch europaweit verknüpfte Technologie- und Wissenschaftsorientierte Infrastrukturen kann die Systembiologie im großen Maße profitieren. Das enorme Potential der Genomics-, Transcriptomics-, Proteomics-, und Metabolomics-Daten als Grundlage für systemweite funktionelle Analysen und Modellierungen ist noch lange nicht ausgeschöpft. Dies trifft für die Grundlagenforschung ebenso zu wie für medizinische und translationale Forschungsansätze. Es wird immer wichtiger die komplexen wissenschaftlichen Fragestellungen der Medizin und Biotechnologie in großen Forschungskonsortien anzugehen, wodurch vielfältige komplementäre Technologien zugänglich gemacht werden und so die Kapazität von einzelnen Gruppen weit übertroffen werden kann. Ziel von ISBE ist es, die Systembiologie in Europa zu fördern, indem ein strategisches Konzept zur Schaffung von optimalen Infrastrukturen und Netzwerken sowie Qualitätsstandards und Fortbildungskonzepten umgesetzt wird. Die systembiologische Infrastruktur wird sich voraussichtlich aus in ganz Europa verteilten Einrichtungen zusammen setzen, die relevante Technologien, Daten und Datenbanken sowie spezielle Expertise in experimentellen Methoden, Algorithmen, Analysemethoden und Modellierungen besitzen oder neu entwickeln. Die Institute werden aufgrund der dort ausgeführten technologischen Anwendungen und Datenanalysen und ihrer gegenseitigen Komplementierung definiert. Durch diese gemeinsame Ausrichtung der Standorte und Einrichtungen werden Technologien, Daten und Modelle kompatibel und zugänglich für alle wissenschaftliche Nutzer, die biomedizinische Fragestellungen in einem System-weiten Ansatz angehen wollen. Die Kombination aus verschiedenen Disziplinen und Technologien macht das Netzwerk für den wissenschaftlichen Nutzer so einzigartig und für den Fortschritt in der Systembiologie so wertvoll.

Die intensive Beteiligung der wissenschaftlichen Gemeinschaft an diesem strategischen Prozess ist ein großes Anliegen des ISBE-Konsortiums und ein wichtiger politischer und strategischer Erfolgsfaktor. Aus diesem Grund wird ISBE zukünftige Nutzer sowie verschiedenste Interessensgruppen auf seiner Webseite und bei speziell dafür organisierten Veranstaltungen aktuell informieren und in den Aufbau mit einbeziehen. Beispielsweise hat das ISBE-Konsortium während der vom 30. August bis 3. September 2013 in Kopenhagen stattgefundenen Internationalen Konferenz der Systembiologie (ICSB) sein Konzept vorgestellt und die Community-Webseite eröffnet. Diese soll den europaweiten Austausch von Expertenmeinungen zur Gestaltung der Infrastruktur ermöglichen. Zum gleichen Zweck werden europaweite Umfragen durchgeführt, die die von Wissenschaftlern und Institutionen für relevant erach-

teten Bedürfnisse und essentiellen Aspekte der systembiologischen Forschung zusammentragen und ausarbeiten werden.

Durch die Interdisziplinarität der Systembiologie an sich und die von ihr verwendeten Daten-getriebenen Netzwerke ist klar, dass es viele Berührungspunkte und Überlappungen mit bereits bestehenden Kollaborationsinitiativen der unterschiedlichen Naturwissenschaften gibt. Bereits aktive nationale und europäische Initiativen, wissenschaftliche Konsortien und koordinative Aktivitäten haben, wie auch die ESFRI Initiativen selbst, erhebliches Synergiepotential, wodurch gemeinsame Ziele vorangetrieben werden können. So wird ISBE einen themenspezifischen Austausch betreiben sowie Workshops mit Schwerpunkt auf Überlappungen und Synergien organisieren, von denen alle beteiligten Initiativen profitieren können.

Mehr Informationen:

ISBE: <http://www.isbe.eu>

ESFRI: <http://ec.europa.eu/research/infrastructures>

ESFRI BMS Report 2010: http://ec.europa.eu/research/infrastructures/pdf/bms_report_en.pdf

ICSB: <http://www.icsb2013.dk/>

Kontakt:



Dr. Jutta Steinkötter

Berlin Institute for Medical Systems Biology
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare
Medizin, Berlin-Buch
Jutta.steinkoetter@mdc-berlin.de



Prof. Dr. Thomas Höfer

Abteilung für Theoretische Systembiologie
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Heidelberg
BioQuant-Zentrum, Universität Heidelberg
t.hoefer@dkfz.de



Dr. James Sharpe

EMBL-CRG Systems Biology Unit
Centre for Genomic Regulation (CRG)
Barcelona
james.sharpe@crg.eu

Übersetzung:

Dr. Angela Krüger, Berlin Institute for Medical Systems Biology
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch
Angela.Krueger@mdc-berlin.de

ein raum für translationale medizin

BIG – Das Berliner Institut für Gesundheitsforschung
nimmt seine Arbeit auf

von Josef Zens

Das Wissen aus der molekularbiologischen Grundlagenforschung sickert nur langsam in die medizinische Versorgung ein. Das liegt einerseits im Wesen der Grundlagenarbeit begründet, andererseits an den unterschiedlichen „Kulturen“ der beteiligten Experten: Ärztinnen und Ärzte wollen Menschen helfen; in der Forschung geht es um Veröffentlichungen und Anerkennung durch „Peers“. Der Brückenschlag zwischen diesen Kulturen ist Ziel des im Juni 2013 feierlich eröffneten Berliner Instituts für Gesundheitsforschung (BIG oder BIH – Berlin Institute of Health). Dessen Mission lässt sich mit den Begrif-

fen „translationale Medizin“ und – als besonderes Charakteristikum – „Systemmedizin“ auf den Punkt bringen.

Das BIH will mit seiner systemmedizinischen Konzeption zu einem Paradigmenwechsel beitragen, der sich seit einiger Zeit abzeichnet: Was früher als eine (häufige) Krankheit galt, etwa Darmkrebs, erweist sich heute als eine ganze Reihe verschiedener (seltener) Krankheiten mit spezifischen Ursachen. Umgekehrt zeigt sich, dass ein molekularer Mechanismus an sehr unterschiedlichen Erkrankungen beteiligt sein kann: So haben Stoffwechselkrankheiten, Krebs oder Herz-Kreislaufferkran-



Bei der Eröffnung des Berliner Instituts für Gesundheitsforschung (BIG): Charité-Vorstandsvorsitzender Prof. Karl Max Einhäupl, Staatssekretär Dr. Georg Schütte, BIG-Vorstandsvorsitzender Prof. Ernst Rietschel, Bundesforschungsministerin Prof. Johanna Wanka, MDC-Stiftungsvorstand Prof. Walter Rosenthal, Charité-Forschungsdekanin Prof. Annette Grüters-Kieslich (v.l.) (Foto: D. Ausserhofer/BIG).

kungen oft eine entzündliche Komponente gemeinsam. Wer diese in den Griff bekommt, kann zur Therapie dieser Leiden beitragen.

Je nach genetischer Disposition oder molekularen Ursachen lassen sich Patienten heute viel genauer einer Kohorte zuordnen. Damit steigen die Erfolgsaussichten von Therapien. In Publikumsmedien ist oft von personalisierter Medizin die Rede, besser wäre es, von Präzisionsmedizin oder Systemmedizin zu sprechen.

Auf Projektbasis gibt es die Zusammenarbeit von Grundlagenforschung und Medizin seit langem. Was in Deutschland jedoch bislang fehlte, war eine breit angelegte, Krankheits-übergreifende Institution für translationale Medizin. Darin arbeiten Ärztinnen und Ärzte gemeinsam mit Grundlagenforschern: Sie nutzen modernste Technik (Proteomics, Metabolomics etc.) und haben Zugang zu vielen Patienten, um valide Daten zu gewinnen.

All dies ist in beinahe idealtypischer Weise durch die Kooperation des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin gegeben. Rund eine dreiviertel Million Patienten behandelt die Charité jedes Jahr ambulant und stationär. Sie ist das größte Universitätsklinikum Europas mit einer sehr starken klinischen Forschung. Auf der anderen Seite erarbeiten die rund 65 eigenständigen Arbeitsgruppen am MDC seit gut zwanzig Jahren grundlegende Erkenntnisse zur Genetik und Molekularbiologie, die international viel beachtet werden. Im Ranking des Informationsdienstleisters Thomson Reuters, das auf den Publikationen der Jahre 2000 bis 2009 basiert, ist das MDC als einziges deutsches Zentrum unter den besten 20 Einrichtungen der Welt und europaweit auf Platz 4.

Seit seiner Gründung 1992 kooperiert das MDC mit der Charité, und seit 2007 betreiben beide das Experimental and Clinical Research Center. Doch die jetzige institutionelle Kooperation, die unter dem Dach einer Körperschaft des öffentlichen

Rechts stattfinden wird, hebt die Zusammenarbeit auf eine neue Ebene. In den nächsten fünf Jahren soll ein gemeinsamer Translationsraum entstehen, der mit mehr als 300 Millionen Euro bis zum Jahre 2018 ausgestattet sein wird. Das Geld soll unter anderem in klinische Forschungseinrichtungen (Clinical Research Units) fließen, in denen Ärzte und Forscher unter einem Dach zusammenarbeiten, sowie in die Förderung exzellenter, translationaler Forschung. Gefördert werden sollen außerdem Berufungen, Doktorandenschulen sowie die Infrastruktur, zum Beispiel Geräte für „omics“-Technologien, Bioinformatik und Biobanken. Mit den ersten Calls ist im Herbst 2013 zu rechnen.

Kontakt:



Dr. Nicola Isendahl
Berlin Institute of Health BIH
isendahl@bihealth.de



Josef Zens
Leiter der Abteilung Kommunikation
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare
Medizin
Berlin-Buch
Josef.Zens@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de

systembiologie in der klinischen wirkstoffentwicklung

Systembiologie und Systempharmakologie bei Bayer Technology Services GmbH

von Lars Kuepfer, Thomas Eissing, Linus Görlitz, Stefan Willmann und Andreas Schuppert

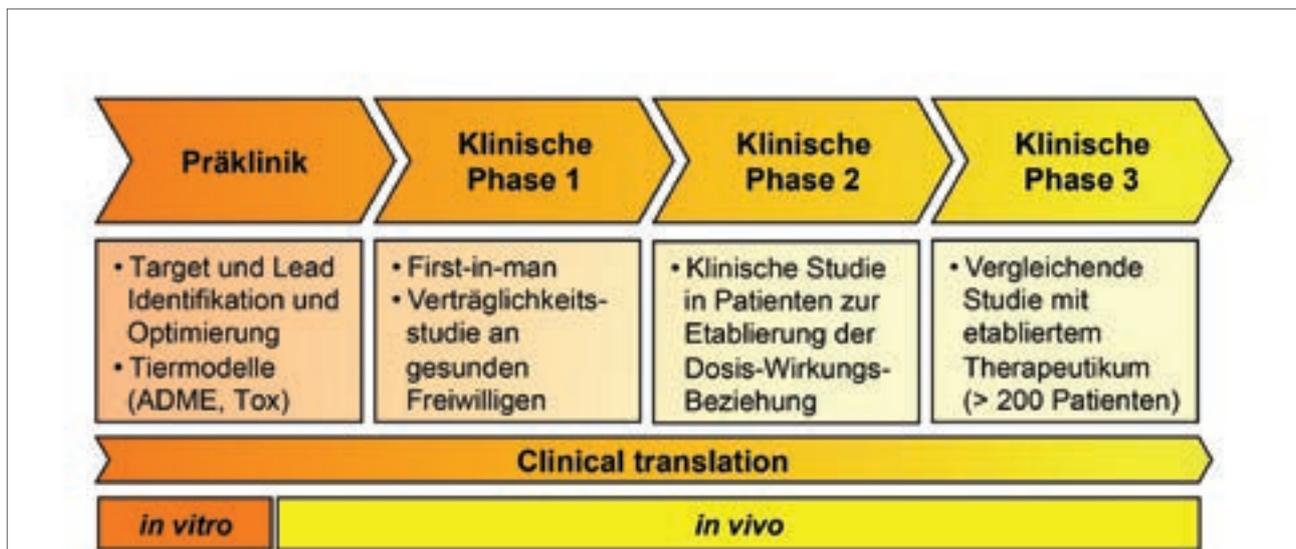
Pharmazeutische Firmen müssen die Entwicklung neuer Wirkstoffkandidaten auf eine rationale Basis stellen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patienten gezielt zu optimieren und Entscheidungsprozesse zu unterstützen. Die Anwendung neuer, erklärender Ansätze sowie die klinischen Umsetzung des so erworbenen mechanistischen Verständnisses, die sogenannte klinische Translation, ist daher in der Pharmaforschung von großer Bedeutung.

Systembiologie in einem industriellen Umfeld

Die Entwicklungskosten für neue Medikamente bis zur Markteinführung betragen momentan mehr als 1 Milliarde Euro, wobei diese Kosten über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren akkumu-

lieren. Daher ist es wichtig, möglichst früh die Auswirkung von experimentellen Ergebnissen hinsichtlich der späteren Phasen der klinischen Entwicklung einschätzen zu können (Abb. 1). Dies ist das primäre Ziel mechanistischer computergestützter Modelle in der pharmazeutischen Industrie, die eine Plattform zur Integration und Analyse experimenteller Daten bieten. Bayer Technology Services GmbH, im Folgenden kurz Bayer genannt, arbeitet seit über 10 Jahren auf dem Gebiet der biologischen Modellierung. Seit 2007 gibt es eine eigene Bayer-Arbeitsgruppe für Systembiologie, die unter anderem die Arbeit der Teilkonzerne in der Arzneimittelforschung (Bayer HealthCare) sowie dem Pflanzenschutz (Bayer CropScience) unterstützt. Ein Schwerpunkt der Systembiologie bei Bayer liegt auf pharmazeutischen und klinischen Anwendungen. Für die Beurteilung der Effektivität von

Abbildung 1: Phasen der (prä-)klinischen Entwicklung eines neuen Wirkstoffs



ADME: Adsorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion; Tox: Bestimmung der Toxizität

Wirkstoffen werden häufig Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) eines Wirkstoffs als kausale Hilfsgrößen verwendet. Die Verteilung und der Abbau von Medikamenten werden dabei mit Physiologie-basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modellen simuliert. Getrieben durch die Anforderungen in zahlreichen Anwendungsprojekten ist so eine eigene Softwareplattform entstanden, mit der Substanz-spezifische PBPK/PD Modelle effizient entwickelt werden können. In den vergangenen Jahren war Bayer darüber hinaus an mehreren BMBF-geförderten Projekten im Bereich Systembiologie beteiligt. Die verschiedenen Arbeitsgebiete bei Bayer im Bereich der angewandten Systembiologie werden im Folgenden vorgestellt.

Pharmakokinetische Modellierung

Die Pharmakokinetik beschreibt allgemein die Verteilung und den Abbau (bio-)chemischer Substanzen auf Ganzkörperebene. Für die Modellierung der PK arbeitet Bayer mit PBPK-Modellen, die die verschiedenen Prozesse im Körper mechanistisch abbilden. So kann einerseits bei der Modellentwicklung auf physiologisches Vorwissen wie Organvolumina oder Blutflüsse zurückgegriffen werden, gleichzeitig bieten die Modelle aber auch eine strukturelle Plattform zur Integration von experimentellen Ergebnissen. Diese können von Omics-Daten aus zellulären Assays bis hin zu Plasmaspiegeln in Patienten reichen. So entwickelte Bayer für das BMBF-Projekt QuantLiver beispielsweise eine Genexpressionsdatenbank, die zur Abschätzung der Verfügbarkeit von Proteinen in PBPK-Modellen benutzt werden kann.

Eine weitere wichtige Eigenschaft von PBPK-Modellierung ist modell- und damit wissensbasierte Extrapolationen auf spezielle Patientengruppen. So erlaubt die Kombination (altersabhängiger) Anatomie, Physiologie und Ontogenie die Implementierung von Modellen, die den Unterschied zwischen speziellen Patientengruppen mechanistisch abbilden. Schon 2006 hat Bayer Arbeitsabläufe entwickelt und vorgestellt, die, basierend auf einem adulten PBPK-Modell, die Vorhersage der PK eines Wirkstoffs in Kindern und somit eine effiziente Studienplanung erlauben – ein Vorgehen, das mittlerweile von den Zulassungsbehörden wie der amerikanischen FDA empfohlen wird (Abb. 2). Auch in der

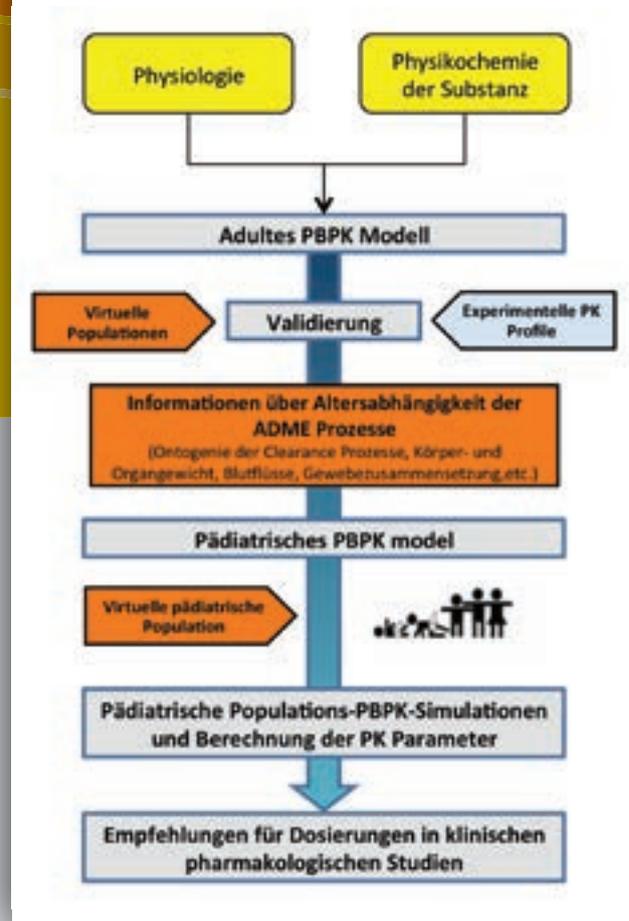


Abbildung 2: Pädiatrische Skalierung

Der Workflow zeigt, wie basierend auf einem adulten PBPK-Modell Dosierungsempfehlungen für pharmakologische Studien bei Kindern gemacht werden können (Grafik: Bayer Technology Services GmbH).

Pharmakogenomik werden PBPK-Modelle zur Extrapolation auf Subpopulationen benutzt. Ein von Bayer entwickeltes Modell, das Populationen des Enzyms CYP2D6 mechanistisch beschreibt, wurde unter anderem zur Bestimmung eines Nomogramms zur Ermittlung sicherer Codein-Dosierungen bei stillenden Müttern benutzt (Willmann *et al.*, 2010). In einem Folgeprojekt wurde mit der gleichen virtuellen Populationen die Genotyp-abhängige Exposition von Tamoxifen und seinem aktiven Metaboliten Endoxifen untersucht und so eine optimierte Kombinationstherapie entwickelt (Dickschen *et al.*, 2012).

PBPK-Modelle können auch für die Modell-basierte Abschätzung von Nebenwirkungen in bestimmten Patientengruppen angewendet werden. So wurde im Rahmen des BMBF-Projektes Virtual Liver ein Arbeitsablauf entwickelt, bei dem simulierte Organ-Konzentrationen eines Wirkstoffs zusammen mit *in vitro*-Messungen zur Herleitung eines quantitativen Toxizitäts-Markers benutzt werden (Lippert *et al.*, 2012). Durch Korrelation mit klinischen Daten aus Referenz-Patientengruppen kann so das Auftreten von Nebenwirkungen in spezifischen Patientengruppen vorhergesagt werden.

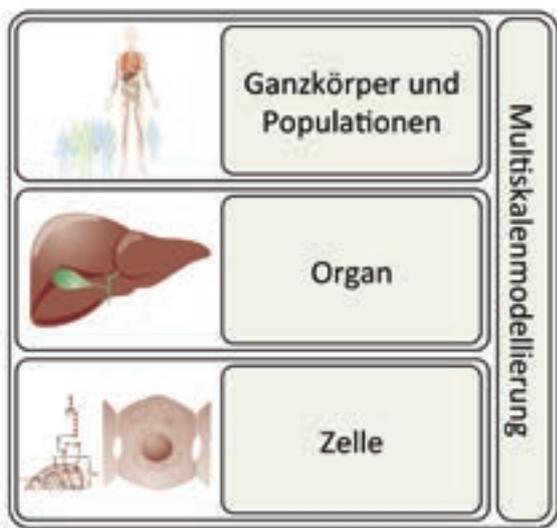


Abbildung 3: Multiskalenmodellierung

In einem PBPK/PD-Modell werden verschiedene Ebenen biologischer Simulation simultan dargestellt und simuliert (Grafik: Bayer Technology Services GmbH).

Pharmakodynamische Modellierung

Die Pharmakodynamik beschäftigt sich allgemein mit der Wirkung eines Wirkstoffs im Körper. Die PD hängt dabei direkt von der PK ab, so dass eine integrierte Betrachtung in einem sogenannten PK/PD-Modell oft naheliegend ist. In Physiologie-basierten Modellen ist diese Integration relativ leicht zu implementieren, da entsprechende molekulare Vorgänge, in denen die beiden Modellebenen miteinander interagieren, bereits mechanistisch abgebildet werden (Eissing *et al.*, 2010) (Abb. 3). Eine wichtige Anwendung für derartige PK/PD-Modelle ist die Behandlung von Krebserkrankungen mit neuartigen Proteintherapeutika. So wurde in dem BMBF-Projekt FORSYS-Partner das bestehende PBPK-Verteilungsmodell zur PK-Simulation kleiner Moleküle für Makromoleküle erweitert. Damit können onkologische Fragestellungen wie die Zielmolekül-vermittelte Anreicherung oder Elimination von Antikörper-Wirksubstanz-Konjugaten analysiert werden.

Ein weiteres Beispiel für integrierte PBPK/PD-Modelle ist die Modellierung der Insulingabe bei Diabetikern, die u. a. im Rahmen des EU-geförderten Projektes REACTION simuliert wird. Hier werden PBPK-Modelle für Glukose, Insulin und Glukagon über ihre PD-Effekte miteinander verbunden. Die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor wirkt sich nicht nur auf die Elimination von Insulin aus (PK), sondern vermittelt auch die Effekte (PD) wie Glukose-Aufnahme und Metabolisierung. Das Modell erlaubt eine integrierte Betrachtung relevanter molekularer und physiologischer Vorgänge und kann somit zu diversen Zeitpunkten in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung neuer oraler Antidiabetika eingesetzt werden.

Das Blutkoagulationsmodell von Bayer ist ein Beispiel für ein PK/PD-Modell mit klarem Fokus auf dem PD-Teil. Es enthält nur eine vereinfachte PK-Modellbeschreibung, bildet dafür aber die komplexe Biochemie rund um die Blutkoagulationskaskade sehr detailliert ab. Die Kombination simulierter molekularer Koagulationsmarker und statistischer Verfahren zur Korrelation mit klinischen Endpunkten erlaubt die Nutzen-Risiko-Bewertung verschiedenster Szenarien und Medikamente. Das Modell kann so für bestimmte Indikationen optimale Dosen eines Blutkoagulationshemmers vorhersagen.

Statistische Modellierung

Nicht immer erlaubt die experimentelle Datenlage oder das bestehende physiologische Verständnis die Entwicklung mechanistischer Modelle zur Vorhersage der therapeutischen Wirksamkeit im Patienten auf Basis von Drug-Target-Wechselwirkungen. Insbesondere die zelluläre Regulation als Antwort auf den medikamentösen Stress und die heterogene Umgebung der Zellen ist in ihrer Auswirkung auf die langfristige therapeutische Wirksamkeit noch unzureichend modellierbar. Daher werden zur Unterstützung der mechanistischen Modellierung systematisch auch datengetriebene Verfahren eingesetzt, die Daten aus Omics- und Sequenzierungs-Technologien mit Hilfe von Maschinenlernverfahren zur Modellbildung verwenden. Hierdurch kann beispielsweise die Suche nach Biomarkern signifikant unterstützt werden. Da diese in der Regel für das Monitoring eingesetzt werden, reicht hierfür schon die Identifizierung von sensitiven und spezifischen Korrelationen aus. Gegebenenfalls kann die Biomarkerforschung auch durch Integration mechanistische Ansätze unterstützt werden, so dass eine deutliche Verbesserung der Vorhersagen erreicht werden kann.

Ein Beispiel für die direkte Verknüpfung von statistischen Methoden mit mechanistischen Modellen sind Bayessche PBPK-Modelle. Mit Hilfe von Markov Chain Monte Carlo Algorithmen wird hier die interindividuelle Variabilität zwischen Patienten quantifiziert und im Parameterraum von PBPK-Modellen entsprechend abgebildet (Krauss *et al.*, 2013). Ohne weitere Vorinformationen konnten so homogene Patientenpopulationen in einer klinischen Studie zu Pravastatin identifiziert werden, die jeweils einem speziellen Genotyp des Lebertransporters OATP1B1 zugeordnet werden konnten.

Ausblick

Bei Bayer wurde das Themengebiet Computational Systems Biology in den vergangenen Jahren kontinuierlich ausgebaut und umfasst heute die Gruppen für Systembiologie und Systempharmakologie sowie die Gruppe zur Modellierung komplexer Systeme. Die hier vorgestellten Beispiele zeigen, wie modellgetriebene Ansätze die verschiedenen Phasen der Arzneimittelentwicklung in der Präklinik und der Klinik gezielt unterstützen können.

Allgemein ist die Extrapolation zu speziellen Populationen wie Kindern, Kranken oder älteren Patienten eine wichtige Anwendung der PBPK-Modellierung. PK/PD-Modelle ermöglichen eine gleichzeitige Simulation der Konzentrationen im Zielgewebe sowie der resultierenden therapeutischen Antwort. Die vorgestellten Beispiele aus dem Bereich der Pharmakogenomik sind erste Anwendungen von mechanistischen Computermodellen in der personalisierten Medizin, die in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen wird, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis für jeden Patienten weiter zu optimieren. Modellgestützte Methoden werden daher eine zunehmend wichtigere Rolle bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe spielen, da sie eine rationale Umsetzung von vorhandenem Wissen in die Klinik erlauben.

Steckbrief Bayer Technology Services GmbH:

Bayer Technology Services (BTS) ist ein Technologieunternehmen für Prozesse und Anlagen der chemisch-pharmazeutischen Industrie mit 2.700 Mitarbeitern in 10 Ländern. Die drei Gruppen für Systembiologie, Systempharmakologie sowie die Gruppe zur Modellierung komplexer Systeme arbeiten vor allem für die Tochterunternehmen Bayer HealthCare sowie Bayer CropScience, sind aber auch im externen Markt aktiv. Ein Schwerpunkt der Systembiologie bei Bayer liegt in der Unterstützung der Entwicklung neuer Wirkstoffe in der Präklinik sowie der Klinik.

Referenzen:

- Dickschen K *et al.* (2012) Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Tamoxifen and its Metabolites in Women of Different CYP2D6 Phenotypes Provides New Insight into the Tamoxifen Mass Balance. *Front Pharmacol.* 2012; 3:92
- Eissing T *et al.* (2011) A computational systems biology software platform for multiscale modeling and simulation: integrating whole-body physiology, disease biology, and molecular reaction networks. *Front Physiol.* 2:4
- Krauss M *et al.* (2013) Using Bayesian-PBPK modeling for assessment of inter-individual variability and subgroup stratification. *In Silico Pharmacol.*
- Lippert J *et al.* (2012) A Mechanistic, Model-Based Approach to Safety Assessment in Clinical Development. *CPT:PSP.* 1: e13
- Willmann S *et al.* (2009) Risk to the breast-fed neonate from codeine treatment to the mother: a quantitative mechanistic modeling study. *Clin Pharmacol Ther.* 86(6)

Kontakt:



Dr. Lars Kuepfer

Computational Systems Biology
Bayer Technology Services GmbH
Leverkusen

Institute of Applied Microbiology
RWTH Aachen
lars.kuepfer@bayer.com



Prof. Dr. Andreas Schuppert

Computational Systems Biology
Bayer Technology Services GmbH
Leverkusen

Institute for Advanced Study in
Computational Engineering Sciences
RWTH Aachen
andreas.schuppert@bayer.com

www.systems-biology.com

ICGC MMML-Seq

Auf Fehlersuche im Genom von malignen Keimzentrums-B-Zell-Lymphomen

von Ole Ammerpohl und Reiner Siebert für das ICGC MMML-Seq

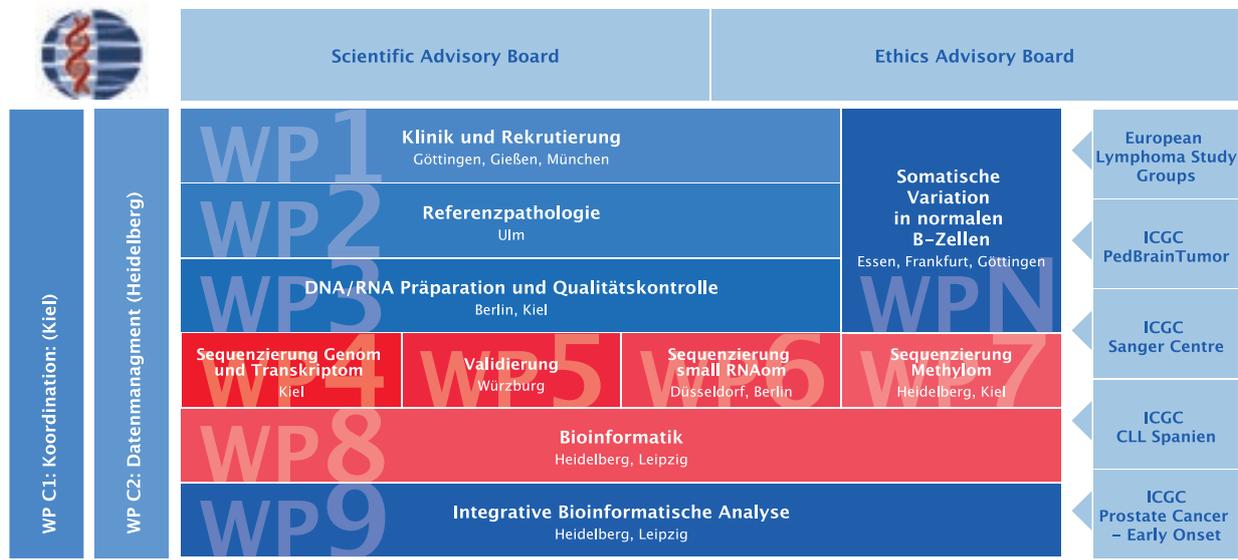
Die Entstehung maligner Tumoren ist letztlich immer auf Veränderungen im Genom und wohl auch Epigenom der Zellen zurückzuführen. Durch diese Veränderungen entziehen sich die Tumorzellen den Kontrollmechanismen, die z. B. das Zellwachstum regulieren. Ein maligner Tumor ist daher auch immer eine „genetische Erkrankung“. Zum besseren Verständnis der Ursachen der Tumorentstehung und als Grundlage für eine spezifischere Diagnostik und Therapie kann folglich die Charakterisierung der Veränderungen im Erbgut von Tumorzellen entscheidend beitragen. Die Entwicklung von Hochdurchsatz-Sequenzierungs-Technologien zu Beginn dieses Jahrhunderts hat es möglich gemacht, komplette Genome und wesentliche Teile von Epigenomen innerhalb von Wochen- oder Monats-Zeiträumen zu analysieren und so einen vollständigen Überblick über die genetischen und epigenetischen Veränderungen zu erhalten, welche Krebszellen von normalen Zellen unterscheiden.

Das Internationale Krebsgenomkonsortium (*International Cancer Genome Consortium*, ICGC) hat sich dem Ziel verschrieben, jeweils die vollständigen Genome von 500 Tumoren und korrespondierenden Normalkontrollen der 50 klinisch häufigsten und ökonomisch relevantesten Tumorentitäten zu analysieren. So sollen sowohl für eine Entität charakteristische als auch bei verschiedenen Tumorentitäten gemeinsame Veränderungen identifiziert werden. Zu den drei deutschen Beiträgen zum ICGC, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert werden, gehört das ICGC **Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas by DNA Sequencing** (ICGC MMML-Seq). Im Rahmen dieses Konsortiums werden Keimzentrums B-Zell Lymphome molekular charakterisiert. Die Tumorzellen dieser Lymphome zeigen Eigenschaften wie sie für B-Lymphozyten typisch sind, die sich in der Differenzierung im Keimzentrum befinden oder dieses gerade durchlaufen haben. Zu diesen Keimzentrums-B-Zell-Lymphomen gehören die folliculären Lymphome, die diffusen großzelligen B-Zell Lymphome und die Burkitt-Lymphome. Erstere sind die beiden häufigsten B-Zell-Lymphome im Erwach-

Der Forschungsverbund ICGC MMML-Seq



Foto: ICGC MMML-Seq



Seit Anfang 2011 haben sich im aktiven interdisziplinären Forschungsverbund ICGC MMML-Seq im Bereich der Lymphomforschung und Genomanalyse tätige Arbeitsgruppen u.a. der Universitäten Berlin, Düsseldorf, Essen, Frankfurt, Gießen, Göttingen, Kiel, Leipzig, München, Ulm und Würzburg sowie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Europäischen Labors für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg zusammengeschlossen. Ihr Ziel ist es, mit der Kartierung von somatischen genetischen Veränderungen in den Tumorzellen auf Einzelbasenniveau zu neuen Strategien für die Diagnose, Risikostratifizierung und Therapieplanung von Keimzentrums-B-Zelllymphomen und somit zur optimalen Behandlung der betroffenen Patienten beizutragen (Organigramm: ICGC MMML-Seq).

senenalter, letztere die beiden häufigsten B-Zell-Lymphome im Kindesalter. Im Rahmen des ICGC MMML-Seq soll das komplette Genom von bis zu 250 gut charakterisierten Lymphomen sowie den korrespondierenden Keimbahnkontrollen sequenziert werden. Ergänzt werden diese Daten durch die Sequenzierung des Transkriptoms, des small RNAoms sowie von ausgewählten DNA-Methylomen. Dadurch werden die genetischen Daten durch Informationen zur Aktivität und Kontrolle der Genexpression ergänzt, was für das Verständnis der Lymphompathogene essentiell ist. Während sich andere Konsortien zu Keimzentrums-B-Zell-Lymphomen im Wesentlichen auf die Sequenzierung kodierender DNA-Sequenzen (Exom- und Transkriptom-Sequenzierung) fokussieren, analysiert das ICGC MMML-Seq Konsortium das gesamte Genom der Tumorzellen. Diese Strategie, gemeinsam mit der parallelen Analyse von Transkriptom und Methylom, ermöglicht es, Alterationen in regulatorischen Elementen, Kontrollmechanismen und Interaktionen im Genom zu erfassen, die wesentlich zur Ausprägung der Krankheit beitragen. Das BMBF hat hierzu Mittel in Höhe von 8,7 Mio. Euro zugesagt.

Das ICGC MMML-Seq Konsortium steht in einer langjährigen Tradition einer intensiven und sehr erfolgreichen interdisziplinären Zusammenarbeit in der deutschen Lymphomforschung. Es ist aus dem Verbundprojekt „Molekulare Mechanismen bei Malignen Lymphomen“ (MMML) hervorgegangen, welches die Deutsche Krebshilfe in den Jahren 2003 bis 2011 gefördert hat. In dieser Zeit konnte das MMML bereits wegweisende Beiträge zur Charakterisierung von Keimzentrums B-Zell-Lymphomen liefern, so z.B. die molekulare Definition des Burkitt-Lymphoms und die prognostische Bedeutung von MYC-Translokationen in nicht-Burkitt-Lymphomen (Hummel *et al.*, 2006; Klapper *et al.*, 2008), die Identifizierung von IRF4-Translokation-positiven Lymphomen als neue

Entität (Salaverria *et al.*, 2011) oder die Assoziation biologischer Variablen mit dem Alter bei Diagnose (Klapper *et al.*, 2012). Eine Reihe der vom MMML erhobenen Befunde haben inzwischen Eingang in die Klassifikation der Lymphome (Swerdlow *et al.*, 2008) bzw. in die klinische Betreuung der Patienten gefunden. Dabei erleichtert die enge Kooperation mit den klinischen Studiengruppen zur Behandlung z.B. hochmaligner B-Zell-Lymphome des Kindesalters (BFM-NHL) oder des Erwachsenenalters (DSHNHL) die schnelle Translation der molekularen Befunde in die Klinik. Eher grundlagenwissenschaftlich orientierte, aus dem MMML bzw. ICGC MMML-Seq hervorgehende systembiologische Fragen werden in dem vom BMBF geförderten Netzwerk „MMML-MYC-SYS“ zu MYC-positiven Lymphomen weiter bearbeitet.

Bereits nach einer Laufzeit von etwas mehr als einem Jahr des auf 5 Jahre ausgelegten Projektes konnte das ICGC MMML-Seq Konsortium die ersten Daten über Lymphom-Genome publizieren, speziell über wiederkehrende Mutationen in Burkitt-Lymphomen (Richter *et al.*, 2012). In der Fachzeitschrift *Nature Genetics* veröffentlichte das ICGC MMML-Seq, dass Burkitt-Lymphome im Vergleich zu den Keimbahn-Kontrollen bis zu über 5.700 Mutationen tragen (Abb. 1). Insgesamt 119 Mutationen hatten eine Bedeutung für die Aminosäureabfolge in Proteinen. Zur Validierung wurden ausgewählte Gene mittels klassischer Sanger-Sequenzierung in 100 Lymphomen, die im Rahmen des MMML umfassend molekular charakterisiert waren, validiert. Interessanterweise ergab sich, dass 68% aller untersuchten Burkitt-Lymphome Mutationen im ID3-Gen (*inhibitor of DNA-binding 3*) trugen (Abb. 2). Diese Mutationen scheinen charakteristisch für Burkitt-Lymphome zu sein, da sie in anderen Lymphomentitäten

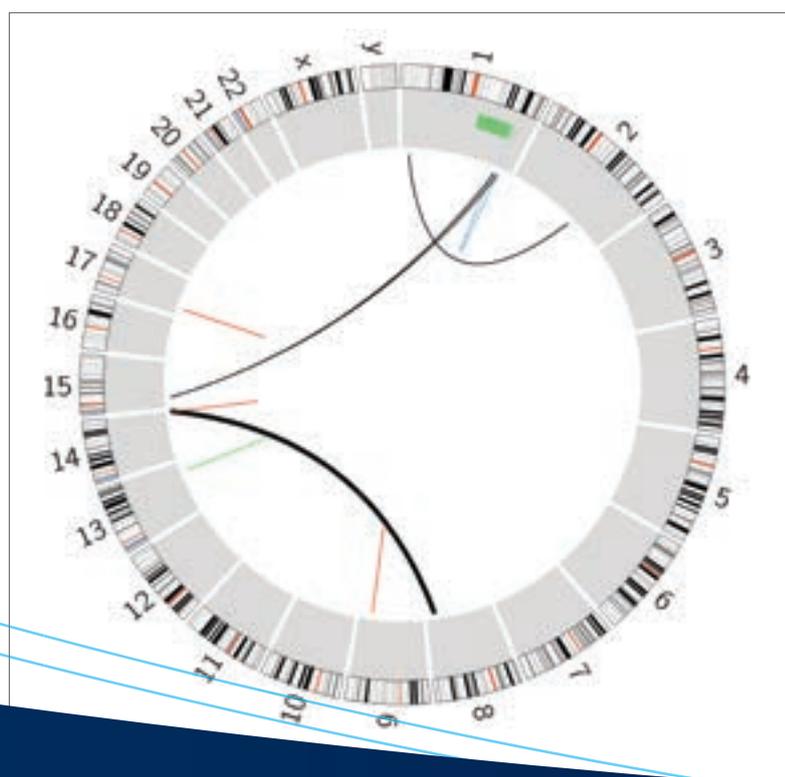
bislang nicht nachgewiesen werden konnten (Richter *et al.*, 2012). Mutationen im *ID3*-Gen stellen damit einen vielversprechenden neuen diagnostischen Marker zur Differenzierung von Burkitt und nicht-Burkitt-Lymphomen dar. Zudem könnte *ID3* entweder direkt oder durch die Beeinflussung von Interaktionspartnern ein mögliches therapeutisches Ziel darstellen.

Die ausgewerteten Datensätze werden gemäß der Grundidee und der Richtlinien des ICGC in Datenbanken für Forscher entsprechend definierter Regularien frei und kostenlos zur Verfügung gestellt. International ist das ICGC MMML-Seq in intensive Kooperationen mit dem spanischen ICGC CLL Projekt eingebunden, das sich mit der Erforschung einer anderen Klasse von B-Zell Neoplasien, den chronischen lymphatischen Leukämien, befasst. Darüber hinaus werden mit den anderen deutschen, wie dem ICGC PedBrain-Projekt, und internationalen ICGC Projekten (insbesondere am Sanger Centre in England) Tumor-Entitäten-übergreifende Analysen durchgeführt, deren erste Ergebnisse in Kürze publiziert werden. Schließlich ist das ICGC MMML-Seq

Mitglied des durch die Europäische Union mit etwa 30 Mio. Euro geförderten „high-impact“-Projektes BLUEPRINT. BLUEPRINT ist Teil des Internationalen Humanen Epigenom-Konsortiums (IHEC), in dem analog zum ICGC nach standardisierten Verfahren „Referenz-Epigenome“ von verschiedenen Zell-Populationen des Blutes erhoben werden. Das ICGC MMML-Seq ist über seinen Koordinator federführend in das Arbeitspaket zu normalen und neoplastischen B- und T-Zellen des BLUEPRINT involviert.

Nach erst zwei Jahren der fünfjährigen Gesamtlaufzeit kann das ICGC MMML-Seq bereits eine sehr positive Zwischenbilanz ziehen. Obwohl erst ein Teil des zu erwartenden Gesamtdatensatzes zur Verfügung steht, haben sich schon ganz neuartige Einblicke in die Pathogenese dieser Lymphome ergeben und mit *ID3* wurde ein erster potentieller Biomarker für die Diagnostik identifiziert. Somit kann das ICGC MMML-Seq bereits jetzt erfolgreiche Schritte in in Richtung seines Ziels vorweisen, die Diagnose, Therapie und letztlich auch die Prognose der Patienten mit malignen Lymphome in der Zukunft weiter zu verbessern.

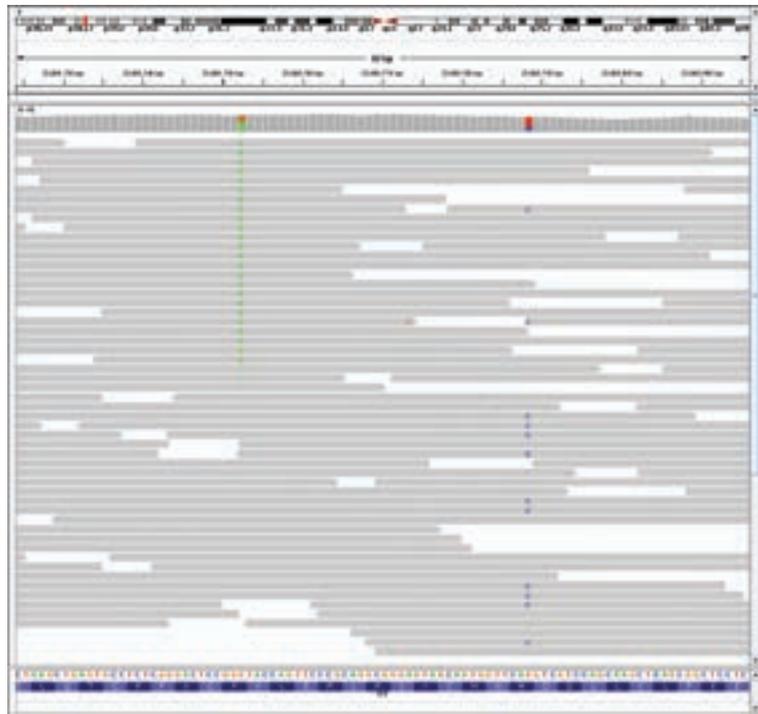
Abbildung 1: Veränderungen im Genom eines Burkitt-Lymphoms



Neben der sogenannten Burkitt-Translokation zwischen Chromosom 8 und Chromosom 14 (dicke schwarze Linie) weist das Genom weitere Veränderungen auf: Material wird zwischen zwei Chromosomen ausgetauscht (Translokation: schwarz), umgedreht (Inversion: blau), zusätzlich eingeschoben (Insertion: grün) oder entfernt (Deletion: rot) (Grafik: M. Schlesner).

Abbildung 2: Mutationen innerhalb des ID3-Gens bei einem Burkitt Lymphom

Oben im Bild: schematische Darstellung des humanen Chromosoms 1, auf dem das ID3-Gen (rote Markierung) lokalisiert ist, darunter die Position in Basenpaaren. Summation der Basen pro Position: grau = Referenzsequenz (normal), farbig eingefärbt: Positionen mit Mutationen (links G>A, rechts T>C). Die Aufschlüsselung der einzelnen DNA-Moleküle (grau Balken) zeigt, dass die Mutationen auf den beiden unterschiedlichen Chromosomen 1 liegt. Unten im Bild: Referenz DNA- und Protein-Sequenz des ID3.IGV (Grafik: M. Schlesner).



Steckbrief Forschungsprojekt:

Im ICGC MMML-Seq Konsortium arbeiten Mediziner und Naturwissenschaftler unterschiedlicher Fachgebiete mit Experten auf dem Gebiet der Datenanalyse und Bioinformatik zusammen. An dem vom Institut für Humangenetik der Universität Kiel koordinierten Projekt sind Wissenschaftler aus Berlin, Düsseldorf, Essen, Frankfurt, Gießen, Göttingen, Heidelberg (DKFZ und EMBL), Kiel, Leipzig, München, Münster, Ulm und Würzburg beteiligt. Unterstützt werden die Forscher deutschlandweit durch lokale Kliniken sowie niedergelassene Ärzte. Nur durch diese deutschlandweite Unterstützung zahlreicher Kliniken und insbesondere die Mitwirkung der betroffenen Patienten, die der Teilnahme an den Untersuchungen des ICGC MMML-Seq zustimmen, ist sichergestellt, dass ausreichend Daten für repräsentative und integrative Analysen unter Berücksichtigung der biologischen und klinischen Befunde erhoben werden können.

Referenzen:

Hummel M, *et al.* (2006) A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med.* 354(23), 2419-30.
Klapper W, *et al.* (2012) Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 119(8), 1882-7.
Klapper W, *et al.* (2008) Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials. *Blood* 112(4), 1374-81.
Klapper W, *et al.* (2008) Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized

trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia* 22(12), 2226-9.

Richter J, *et al.* (2012) Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nat Genet.* 44(12), 1316-20.

Salaverria I, *et al.* (2011) Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood* 118(1), 139-47.

Swerdlow, S.H., *et al.* (2008) IARC WHO Classification of Tumours, No 2. IARC

Kontakt:

Prof. Dr. Ole Ammerpohl

Institut für Humangenetik
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel &
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
oammerpohl@medgen.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Reiner Siebert

Sprecher ICGC MMML-Seq
Institut für Humangenetik
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel &
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
rsiebert@medgen.uni-kiel.de

www.uni-kiel.de/medgen/

CASyM und der Weg zur Systemmedizin

Entwicklung einer Roadmap zur Implementierung der Systemmedizin in Europa

von Marc Kirschner

Was ist CASyM?

Unter dem Titel CASyM (Coordinating Action Systems Medicine) entwickelt ein europäisches Konsortium seit November 2012 ein strategisches Konzept (Roadmap) zur Implementierung der Systemmedizin in Europa. Gefördert wird das Vorhaben von der Europäischen Kommission im 7. EU-Forschungsrahmenprogramm. Mit 22 Partnern aus elf europäischen Ländern vereinigt CASyM umfassende Expertise aus Wissenschaftsorganisationen und Hochschulen, Industrie und Pharmafirmen/KMU sowie Förderorganisationen und Projektträgern. Koordinator des Konsortiums ist der Projektträger Jülich (PtJ).

Das Konzept von CASyM ist integrativ, wobei die geplante Roadmap die Erfahrungen anderer Initiativen und Projekte bündelt, Doppelungen vermeidet und wechselseitige Positionen stärkt. Bei diesem Prozess werden alle relevanten Akteure und Bereiche gleichermaßen angesprochen.

Die CASyM Roadmap soll sowohl als Leitfaden sowie Orientierungshilfe für eine praktische Umsetzung der Systemmedizin dienen.

Systemmedizin – definieren oder nicht?

Übergeordnetes Ziel der Roadmap ist die nachhaltige Verbesserung der Gesundheit aller, wobei die initialen Zielgruppen Mediziner, Wissenschaftler, Förderorganisationen, Industrie/KMU, sowie Patientenorganisationen darstellen.

Eine detaillierte Definition für Systemmedizin, wie sie das BMBF für die nationale Förderung der Systembiologie vorgegeben hat, wurde bislang nicht vorgenommen. Es findet aber derzeit hierüber eine intensive Diskussion statt. Auf der einen Seite wird eine

genaue Definition von vielen als nicht praktikabel angesehen; andererseits ist sie jedoch notwendig, um das Wesen der Systemmedizin für die relevanten Akteure verständlich zu machen. CASyM hat sich hierbei auf die folgende Arbeitsdefinition der Systemmedizin geeinigt:

Systemmedizin beinhaltet die Implementierung systembiologischer Herangehensweisen innerhalb medizinischer-Konzepte, -Forschung und -Praxis. Hierbei stehen zwei Ansätze im Vordergrund, die wechselseitig/iterativ miteinander in Verbindung sind: (1) Die Entwicklung von Daten-getriebenen mathematischen Modellen, sowie (2) eine Modell-getriebene Arbeitsweise in der klinischen Praxis.

Das übergeordnete Ziel der Systemmedizin ist deshalb eine messbare Verbesserung der Gesundheit von Patienten durch eine System-basierte Herangehensweise in der klinischen Forschung und Praxis.

Über die Anwendung systembiologischer Konzepte innerhalb der Medizin hinaus erfordert die Systemmedizin eine neue Herangehensweise im Umgang mit Erkrankungen und Patienten sowie eine neue Art des Denkens im klinischen Alltag. Ein Beitrag von CASyM wird deshalb sein, dieses Konzept, sowie die dahinterliegende Denkweise für alle relevanten Akteure vom Patienten bis hin zum Kliniker zugänglich zu machen.

Zukunftsperspektive Systemmedizin

Vom Konzept der Systemtheorie, dessen Wurzeln bis in das frühe 20. Jahrhundert reichen, über die moderne Systembiologie bis hin zur Systemmedizin hat ein bedeutender Entwicklungsprozess stattgefunden. System-orientierte Forschungsansätze tragen heute in hohem Maße dazu bei, die Ursachen von Erkrankungen zu erkennen und eröffnen neue Perspektiven zur Vermeidung und Heilung. Ganzheitliche Ansätze, die Erkenntnisse moderner „Omics“-Technologien sowie mathematische Modellierung und Simulation integrieren, ermöglichen neue effektive und maßgeschneiderte Behandlungskonzepte, eine spezifische Früherkennung und Prävention oder eine rationale Medikamentenentwicklung. Diese Forschungsansätze bilden die Grundlage der Systemmedizin, die



den Patienten in den Mittelpunkt stellt. Daneben integriert sie verschiedene krankheitsrelevante Faktoren und bietet Therapieansätze für Multimorbiditäten. Die Systemmedizin gilt daher auch als Schlüssel zu einer modernen Medizin, deren Vorzeichen personalisiert, präventiv, prädiktiv sowie partizipierend sind und die unter dem Begriff der 4P-Medizin zusammengefasst werden kann.

Was macht CASyM?

Da der Begriff der Systemmedizin von unterschiedlichen Gruppen verschieden interpretiert und im Sprachgebrauch unterschiedlich benutzt wird, liegt eine besondere Herausforderung für CASyM unter anderem darin, die Grundlage für ein gemeinschaftliches Verständnis aller relevanten Mitspieler für das tatsächliche Wesen der Systemmedizin zu schaffen.

Deshalb ist es eine zentrale Aufgabe von CASyM, ein übergeordnetes Konzept der Systemmedizin zu entwickeln, wobei alle relevanten Bereiche von der klinischen Medizin über klinische Studien und Volksgesundheit bis hin zum Datenmanagement und der mathematischen Modellierung integriert werden.

CASyM wird so die Grundlage für ein gesamteuropäisches Paradigma der Systemmedizin erstellen. Die folgenden Komponenten stehen hierbei im Vordergrund:

- (1) Integration aller relevanten Akteure
- (2) Identifikation der Bereiche, in denen eine System-basierte Herangehensweise klare medizinische Fragestellungen anspricht, sowie Lösungsansätze für medizinische Probleme liefert
- (3) Entwicklung multidisziplinärer Ausbildungskonzepte für zukünftige Mediziner und Wissenschaftler
- (4) Bewertung relevanter methodischer und technischer Herausforderungen
- (5) Stärkung der Innovationsfähigkeit mit Fokus auf Industrie und KMU
- (6) Analyse von Instrumenten für die Implementierung zukünftiger Forschungsprogramme
- (7) Etablierung einer nachhaltigen europäischen Gemeinschaft der Systemmedizin

Das Konzept von CASyM





Teilnehmer der ersten CASyM-Konferenz im März 2013 in Lyon (Foto: S. Gara, Biovision).

Grundvoraussetzung für die Umsetzung der oben genannten Punkte ist eine offene Netzwerkstruktur, die von allen gleichermaßen genutzt werden kann. In diesem Sinne ist CASyM kein geschlossenes Projekt sondern versucht, im Kontakt zu allen relevanten europäischen Initiativen, Synergien aufzubauen und zu nutzen. CASyM setzt daher konsequent auf Offenheit, Integration, den Abbau kompetitiver Barrieren und eine transparente Kommunikation zwischen den beteiligten Akteuren. Folglich wird die zukünftige europäische Roadmap zur Implementierung der Systemmedizin eine koordinierte, gemeinschaftliche Arbeit aller darstellen.

In den geförderten vier Jahren wird CASyM die methodische und technologische Basis für eine europaweite Umsetzung der Systemmedizin ausloten und ein strategisches Implementierungskonzept erarbeiten. Die entwickelten Strategien und Konzepte sollen schließlich dazu beitragen, die internationale Wettbewerbsfähigkeit Europas zu sichern und eine Führungsrolle bei der Implementierung dieser zukunftsweisenden Disziplin zu übernehmen.

CASyM startete diesen Prozess mit einer Auftaktkonferenz im Rahmen des „Biovision World Forum on Life Sciences“ im März 2013 in Lyon. Zu dieser Veranstaltung wurden Akteure der Medizin, Wissenschaft, Industrie/KMU, sowie Förderorganisationen zu 10 thematisch relevanten und fokussierten Diskussionsrunden eingeladen. Ziel war es, einen Katalog zu erarbeiten, der die zentralen Fragestellungen zu den jeweilig adressierten Themenschwerpunkten hinsichtlich des (1) aktuellen Wissensstands, (2) der Herausforderungen und (3) Möglichkeiten, sowie (4) von Implementierungsstrategien bündelt.

In der Folgekonferenz im Mai 2013 in St Andrews, Schottland, wurde eine Auswahl bedeutsamer Krankheiten und konkreter Fragestellungen aus der klinischen Praxis erarbeitet, für die der systemmedizinische Ansatz einen Entwicklungsschub erwarten

lässt. Zielgruppen dieser Konferenz waren neben praktizierenden Medizinerinnen Patientorganisationen, regulatorische Organisationen sowie Ethikvertreter.

Die Analysen beider Konferenzen, sowie der anschließenden Workshops zur (1) Rolle der „Multiskalen Modellierung“ innerhalb der Systemmedizin (Heidelberg, Juni 2013), zu (2) „Technologischen, sowie ethischen Voraussetzungen bei translationaler Forschung und Systemmedizin“ (Lyon, Juni 2013), aber auch die (3) erste CASyM-Lehrveranstaltung im Rahmen eines „Tutorials“ mit der Vergabe von ECTS Punkten (Ljubljana, Juni 2013) bilden die Basis für die geplante Roadmap.

In den nächsten 3 Jahren wird CASyM weiter am Aufbau des vielversprechenden Forschungsfeldes Systemmedizin arbeiten. Neben der weiteren Vernetzung verschiedener Akteure und Initiativen sowie der Schaffung von Ausbildungsangeboten für junge Wissenschaftler und Ärzte sollen auch Pilotmaßnahmen initialisiert werden, die den Schritt zur Implementierung der Systemmedizin in Europa weiter beschleunigen.

Dokumente zu allen CASyM-Veranstaltungen, sowie weiteres Informationsmaterial kann unter www.casym.eu abgerufen werden. Der Internetauftritt von CASyM beinhaltet ebenfalls einen Blog als Austausch- und persönliche Informationsplattform.

Kontakt:



Dr. Marc Kirschner

Projekträger Jülich

Forschungszentrum Jülich GmbH

Biologische Innovation und Ökonomie (BIO)

Molekulare Lebenswissenschaften (BIO 5)

m.kirschner@fz-juelich.de

www.casym.eu

www.ptj.de

EMBL 2014

Sneak Preview

CONFERENCES

4 - 7 MAR | EMBO Conference Series
Visualizing Biological Data (VizBi)

6 MAR | EMBL-EBI Workshop
SME Bioinformatics Forum

26 - 29 MAR | EMBL Conference
Microglia: Guardians of the Brain

30 APR - 3 MAY | EMBO | EMBL Symposium
Translating Diabetes

7 - 10 MAY | EMBO | EMBL Symposium
Tumour Microenvironment and Signalling

12 - 15 MAY | 10th Annual BioMalPar | EVIMalaR Conference
Biology and Pathology of the Malaria Parasite

18 - 21 MAY | EMBO | EMBL Symposium
**Molecular Machines: Lessons from Integrating
Structure, Biophysics and Chemistry**

28 - 31 MAY | EMBO Conference Series
Microtubules: Structure, Regulation and Functions

23 - 25 JUL | EMBL Conference
Microfluidics 2014

20 - 23 AUG | EMBO Conference Series
Chemical Biology 2014

23 - 26 AUG | 11th EMBL Conference
Transcription and Chromatin

27 - 30 AUG | EMBO | EMBL Symposium
**Epithelia: The Building Blocks of
Multicellularity**

28 SEP - 30 SEP | EMBL Conference
Frontiers in Fungal Systems Biology

5 - 8 OCT | EMBO | EMBL Symposium
The Complex Life of mRNA

9 - 12 OCT | EMBL Conference
**Stem Cells in Cancer and
Regenerative Medicine**

12 - 15 OCT | EMBO Conference Series
**Experimental Approaches to Evolution and
Ecology using Yeast & Other Model Systems**

23 - 25 OCT | The 16th
EMBL PhD Symposium

6 - 7 NOV | 15th EMBL | EMBO Science and Society Conference
Foods are us! On Eating and Becoming

8 - 11 NOV | EMBL Conference
**From Functional Genomics to
Systems Biology**

17 - 20 NOV | EMBO | EMBL Symposium
**Frontiers in Metabolism: From Molecular
Physiology to Systems Medicine**

COURSES

9 - 13 JUN | EMBL-EBI Course
**Networks and Pathways Bioinformatics
for Biologists**

17 - 19 JUN | EMBL Advanced Course
Whole Transcriptome Data Analysis

23 - 27 JUN | EMBL Introductory Course
**Fundamentals of Widefield and Confocal
Microscopy and Imaging**

23 - 27 JUN | Joint Wellcome Trust and EMBL-EBI
Summer School in Bioinformatics

30 JUN - 4 JUL | EMBL-EBI Course
Cancer Genomics

7 - 11 JUL | EMBL Advanced Course
Florescence Imaging Techniques

28 JUL - 1 AUG | EMBL-EBI Course
Genotype to Phenotype Mapping

31 AUG - 9 SEP | EMBL Course
Cryo-Electron Microscopy and 3D Image

8 SEP - 20 SEP | EMBL Course
Microscopy, Modelling and Biophysical Methods

8 - 10 SEP | EMBL-EBI Course
**Metagenomics: Managing, Analysing
and Visualising Data**

19 - 25 SEP | EMBL Course
Single-Cell Gene Expression Analysis

20 - 25 OCT | EMBO Practical Course
**Analysis of High-Throughput
Sequencing Data**

20 - 26 OCT | EMBL Course
**High-Throughput Microscopy for
Systems Biology**

28 - 31 OCT | EMBL-EBI Course
Next Generation Sequencing Workshop

29 - 30 OCT | EMBL Introductory Course
Microinjection into Adherent Cells

10 - 14 NOV | Joint Wellcome Trust and EMBL-EBI Course
Proteomics Bioinformatics

17 - 21 NOV | Joint Wellcome Trust and EMBL-EBI Course
Resources for Computational Drug Discovery

17 - 21 FEB | EMBL-EBI Course
Agricultural-Omics

3 - 6 MAR | EMBL-EBI Course
Next Generation Sequencing Workshop

17 - 21 MAR | EMBO Practical Course
Metabolomics Bioinformatics for Life Scientists

24 - 28 MAR | EMBL-EBI Course
Metagenomic Analysis Pipeline

26 - 27 MAR & 24 - 25 SEPI | EMBL Introductory Course
Transgenic Animals

7 - 11 APR | EMBO Practical Course
**Computational Structural Biology - From Data
to Structure to Function**

11 - 16 MAY | EMBL Course
Bioimage Data Analysis

12 - 16 MAY | EMBL-EBI Course
Advanced RNA-Seq and ChIP-Seq Data Analysis



For full event listing please visit our website
www.embl.org/events

3rd European Conference on Whole Slide Imaging and Analysis

29th – 30th November 2013 | Hamamatsu TIGA Center
BioQuant, Heidelberg University



Overview

Whole Slide Imaging (WSI) is turning biomarker analysis in tissues into a spatial and quantitative discipline. As a key technology it launches the era of digital pathology, generates new spatial data sets in fundamental research, and sets the future standards of biomarker evaluation in routine clinical therapeutic decision making. After two successful past conferences in Heidelberg, the 3rd conference on Whole Slide Imaging serves again as a unique forum welcoming experts working at the crossroad of these disciplines to discuss recent developments. Besides a poster exhibition, a number of free talks are available and we await your submissions.

Topics

- Pathology becoming digital
- Spatial patterns in biomarker development
- Quantitative imaging in oncology
- Novel datasets for systems biology
- Improving clinical studies
- Novel image analysis algorithms
- Transforming clinical routine diagnostics
- The industry perspective: chances and challenges

Registration is now open.
Please submit your abstracts at
www.wsi-conference.com

Confirmed Speakers

Gerd Binnig

Nobel Prize Laureate and CTO Definiens

Michael Grunkin

CEO Visiopharm

Fredrik Ponten

Human Protein Atlas, Uppsala University

Nicolas Wentzensen

Epidemiology, National Cancer Institute (NCI)

Mogens Vyberg

NordiQC, Aalborg University Hospital

Paul van Diest

Pathology Department, UMC Utrecht

Daniel Racoceanu

National University of Singapore and Sorbonne Universities

Sven Lindemann

Merck Serono, Darmstadt

Akiro Saito

NEC Corporation, Tokyo

Florian Markowetz

Cancer Research UK Cambridge Institute

Janke Dittmer

Gilde HealthCare Partners, Utrecht

Peter Schirmacher

Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg

events

3rd European Conference on Whole Slide Imaging and Analysis

29. – 30. November 2013, BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg

Whole Slide Imaging (WSI) transformiert als Grundlage der Medizinischen Systembiologie die Biomarkeranalyse in Geweben in eine quantitative Disziplin. Dies begründet nicht nur die neue Ära der digitalen Pathologie, sondern schafft darüber hinaus eine unverzichtbare quantitative Grundlage für die Medizinische Systembiologie. Erst auf Grundlage dieser Daten kann eine systembiologische Modellierung von Geweben gelingen. Zunehmend werden quantitative Gewebedaten auch Entscheidungsgrundlage für Therapie-Entscheidungen, insbesondere in der Onkologie. Whole Slide Imaging (WSI) generiert hierbei räumliche Biomarkermuster und komplementiert so rein molekulare Analysen. Technologisch ergeben sich hier völlig neue Herausforderungen insbesondere im Bereich der Bildverarbeitung.

Nach zwei erfolgreichen vergangenen Konferenzen zu diesem Thema, bietet die Ende November 2013 in Heidelberg stattfindende 3. Konferenz zum Whole-Slide-Imaging-Verfahren erneut ein einzigartiges Forum für Anwender. Die Arbeiten berühren hierbei ein breites Spektrum von Fachgebieten und sind daher grundsätzlich interdisziplinär ausgerichtet. Teilnehmer kommen aus den Gebieten der Pathologie, Onkologie, Systembiologie, Epidemiologie, Biomarkerforschung und klinischen Studien. Wie in den vergangenen Jahren wird erneut die Möglichkeit der Diskussion mit Industrieunternehmen vor Ort im Rahmen einer Ausstellung geboten. Die Konferenzteilnehmer sind aufgerufen, wissenschaftliche Projekte in Form eines Vortrags oder Posters einzureichen.

Weitere Informationen zu Registrierung und Programm unter:
www.wsi-conference.com

Internationales Symposium Synthetic Biology – from understanding to application

9. – 11. Dezember 2013, DKFZ Heidelberg

Mit dem Symposium „Synthetic Biology – from understanding to application“ veranstaltet die Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie vom 9.-11. Dezember 2013 am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg ihren ersten internationalen Kongress.

Unterstützt wird das seit September 2012 bestehende nationale Forschungskonsortium dabei von seinen wissenschaftlichen Partnern BBAW, BIOSS, DECHEMA, HEiKA, Interreg und SYNMIKRO.

Mit Luke Alphey (Oxford), Michelle Chang (Berkeley), Matthew W. Chang (Singapore), John Glass (JCVI), Jeff Hasty (UCSD), Richard Kitney (London), Vitor Martins dos Santos (Wageningen), Petra Schwille (Martinsried), Luis Serrano (Barcelona), Beatrix Süß (Darmstadt), Ralf Wagner (Regensburg) und Eckard Wimmer (NY) werden etliche internationale Keynote Speaker ihren Weg ins winterliche Heidelberg antreten, um wissenschaftliche Fortschritte in synthetischen viralen, mikrobiellen und Säugerzellsystemen, sowie Anwendungen der Synthetischen Biologie in der biomedizinischen und biotechnologischen Forschung vorzustellen.

Darüber hinaus werden Hans-Jörg Rheinberger (Berlin), Markus Schmidt (Wien) und Roland Jackson (Didcot, UK) über die Implikationen der Synthetischen Biologie in der Gesellschaft sprechen. Ergänzt wird dieser Beitrag im Rahmen des wissenschaftlichen Programms durch einen öffentlichen Abend, an dem namhafte Wissenschaftler in einer Podiumsdiskussion der interessierten Öffentlichkeit Rede und Antwort stehen werden. Begleitet wird das Symposium durch die Ausstellung des BioArts-Projekts *not invented by nature* (siehe auch unter NEWS in dieser Ausgabe).

Weitere Informationen zu Registrierung und Programm unter:
www.synbio-symposium.de

5. SBMC – Conference on Systems Biology of Mammalian Cells - 2014

12. – 14. Mai 2014, Berlin

Vom 12. bis 14. Mai 2014 lädt das *Virtual Liver Network* – nach erfolgreichen Konferenzen in Heidelberg, Dresden, Freiburg und Leipzig – zur 5. SBMC nach Berlin-Dahlem ein. Neben internationalen Experten, die von den aktuellen Entwicklungen in ihren Fachbereichen berichten, bekommen auch junge Wissenschaftler die Möglichkeit ihre Arbeiten vorzustellen.

Die fachlichen Schwerpunkte der Konferenz sind:

- Cutting Edge Experimental Technologies
- Developments in Computational Methodologies

- Advances in Cellular Systems Biology
- Systems Pharmacology & Translational Studies
- Multiscale Modelling
- Biophysics & Bioengineering Approaches

Darüber hinaus wird im Rahmen der Konferenz zum vierten Mal der *MTZ®-Award for Medical Systems Biology* an exzellente Nachwuchswissenschaftler aus der systembiologischen Forschung verliehen (siehe auch unter NEWS in diesem Heft).

Weitere Informationen und die Möglichkeit, sich für Poster und Vorträge zu bewerben, finden Sie unter:

www.sbmc2014.de

International Symposium on

Synthetic Biology

- from understanding to application -

December 9 - 11, 2013

German Cancer Research Center (DKFZ)
Heidelberg, Germany

www.synbio-symposium.de

International Conference on Systems Biology of Human Disease 2014

17. – 19. Juni 2014, Boston, USA

Die „International Conference on Systems Biology of Human Disease 2014“ (SBHD) findet als dreitägige Veranstaltung am 17.-19. Juni 2014 an der Harvard Medical School in Boston, Massachusetts, statt. Der Fokus der Konferenz ist wie immer die Systembiologie in Säugerzellen, vor allem im Hinblick auf Erkrankungen und Therapiemöglichkeiten beim Menschen.

Die SBHD-Konferenzserie existiert nahezu 10 Jahre und alterniert mit der Unterstützung der Schweizer Systembiologie-Initiative SystemsX.ch zwischen Boston und Heidelberg. Die Konferenz bietet einen breiten Überblick über die Anwendung von systembiologischer Forschung in der Medizin und zieht erfahrungsgemäß jedes Jahr mehrere Hundert Teilnehmer aus Industrie und Wissenschaft an. SBHD 2014 deckt Themen wie Netzwerkrekonstruktion, Einzelzell-Transkript- und Proteinanalyse, Messung und Modellierung von drug responses sowie die neuen Methoden zur Untersuchung von komplexen biologischen Systemen ab.

Zahlreiche renommierte Wissenschaftler, wie Olga Troyanskaya (Princeton University), Dirk Drasdo (INRIA/IZBI), Doug Lauffenburger (MIT), Franziska Michor (Dana-Farber Cancer Institute), Bernd Bodenmiller (University of Zurich) und Marian Walhout (UMass Medical School) haben bereits ihre Teilnahme zugesagt (siehe auch Seite 4 in dieser Ausgabe).

Anmeldung und Informationen zur Bewerbung um Vorträge und Posterpräsentationen unter:

www.sbhd2014.org

ICSB 2014 –

The International Systems Biology Conference 2014

14. – 18. September 2014, Melbourne, Australien

Die Konferenzreihe „The International Systems Biology Conference (ICSB)“ wurde im Jahr 2000 in Tokio von der International Society of Systems Biology (ISSB) gegründet und ist die weltweit größte und wichtigste Konferenz der systembiologischen Forschungsgemeinschaft. Die 15. ICSB findet am 14.-18. September 2014 in Melbourne, Australien, statt und setzt damit die Tradition fort, jährlich auf einem anderen Kontinent zum Austausch der systembiologischen Wissenschaft zusammen zu kommen. Im Vordergrund stehen die Bemühungen, die Fachbereiche Biologie, Computer- und Ingenieurwissenschaften, Chemie und biomedizinische Forschung miteinander zu verflechten.

Die kommende ICSB-Konferenz wird unter dem Motto „Systems Biology: The Fifth Element“ stehen und möchte die vielfältigen Facetten, die das Verständnis des Lebens als System umfassen, als einen roten Faden darstellen, der scheinbar unterschiedliche Ansätze vereint.

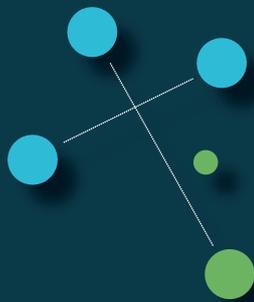
Weitere Details und Informationen auf Seite 90 in dieser Ausgabe sowie unter:

www.icsb14.com

oder per Email :

info@icsb14.com





ICSB 2014

The International Systems Biology Conference

MELBOURNE AUSTRALIA
14–18 SEPTEMBER 2014

**CALL FOR
ABSTRACTS
OPENING
SOON**

The International Systems Biology Conference is being held in Melbourne, Australia in 2014. Join our mailing list at www.icsb14.com to stay connected.

SCIENTIFIC PROGRAM COMMITTEE

Prof Nadia Rosenthal (Chair)

Scientific Director EMBL Australia

Prof Edmund Crampin

Rowden White Chair of Systems and Computational Biology, University of Melbourne, Australia

Prof Roland Eils

Head of eilslabs – Integrative Bioinformatics and Systems Biology, DKFZ Heidelberg and Heidelberg University, Germany

Prof Jian-Feng Feng

Professor Centre for Scientific Computing, University of Warwick, UK

Dr Jing-Dong Han

Director Institutes of Biological Sciences, Shanghai, China

Dr Michael Hucka

Staff Scientist Computing and Mathematical Sciences, California Institute of Technology, USA

Prof Peter Hunter

Director Auckland Bioengineering Institute University of Auckland, NZ

Prof Hiroaki Kitano

Director Systems Biology Institute, Tokyo, Japan

Prof Edda Klipp

Laboratory Head Department of Biology, Theoretical Biophysics, Humboldt-Universität zu Berlin, Germany

Prof Shinya Kuroda

Laboratory Head Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, University of Tokyo, Japan

Dr Nicolas Le Novère

Group Leader European Molecular Biology Laboratory

Dr Thomas Lemberger

Molecular Systems Biology, Germany

Dr Huaiyu Mi

Assistant Professor of Research Keck School of Medicine, University of Southern California, USA

Prof Huck Hui Ng

Acting Executive Director Genome Institute of Singapore, Singapore

Prof Pamela Silver

Laboratory Head Department of Systems Biology, Harvard Medical School, USA

Prof Ian Small

Director Plant Energy Biology ARC Centre of Excellence The University of Western Australia, Australia

Prof Terry Speed

Laboratory Head Walter and Eliza Hall Institute, University of Melbourne, Australia

Assoc Prof Tianhai Tian

Associate Professor Monash University, Australia

Prof Hiroki R Ueda

Group Leader Laboratory for Systems Biology, Riken Center for Developmental Biology, Kobe, Japan

Prof Marc Vidal

Professor Harvard Medical School, USA

Assoc Prof Christine Wells

Group Leader Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, Australia

Prof Emma Whitelaw

Laboratory Head Australian Cancer Research Foundation (ACRF) Centre for Cancer Epigenetics, Queensland Institute of Medical Research, Australia

Prof Marc Wilkins

Professor School of Biotechnology and Biomolecular Sciences, University of New South Wales, Australia

Dr Tingting Zhang

Adjunct Professor Fudan University, Shanghai, China

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



Konferenzbericht

Non-coding RNA in Plants

10. – 12. Juli 2013, Leucorea Wittenberg

An der traditionsreichen Leucorea der Lutherstadt Wittenberg traf sich eine internationale Gruppe von Pflanzenbiologen und Vertretern der Industrie, um aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der „Noncoding RNA in plants“ zu erörtern.

Der nichtcodierende Teil des Transkriptoms, der nicht in Proteine translatiert wird, umfasst die kleinen microRNAs (miRNAs) und small interfering RNAs (siRNAs), die über „gene silencing“ Genexpression regulieren, sowie „lange“ nichtcodierende RNAs, deren Funktion nur ansatzweise bekannt ist. Ein Schwerpunkt des Workshops war der Mechanismus der miRNA-Biogenese. So wurden in den miRNA Vorläufer-Transkripten Introns nachgewiesen, wie sie auch in den protein-codierenden Boten-RNAs vorkommen. Damit muss die Pflanze zwei unterschiedliche Prozessierungsschritte, nämlich das Spleißen und Herausschneiden der miRNAs, koordinieren.

Auch zur miRNA-Funktion wurden neueste Erkenntnisse präsentiert. X. Chen zeigte, dass miRNAs die Translation ihrer Ziel-Transkripte am Endoplasmatischen Retikulum (ER), einem ausgedehnten Membransystem der Zelle, inhibieren. Diese Erkenntnisse weisen dem ER eine bisher unbekannt Funktion in der Genregulation zu.

Die Produktion spezifischer miRNAs ist auch eine Abwehrreaktion der Pflanze gegen Bakterien. L. Navarro zeigte, dass Bakterien im Zuge des Wettrüstens mit der Pflanze Proteine in die Pflanzenzelle einschleusen, die die „silencing“-Maschinerie hemmen, und so die Verteidigung der Pflanze unterlaufen.

Ein weiteres Thema war RNA-vermittelte DNA-Methylierung, bei der zunächst posttranskriptionelles „silencing“ stattfindet, um danach durch kleine RNAs die Transkription der Genbereiche abzuschalten. Dabei werden durch DNA-Methylierung Transposons stillgelegt, um die Genomintegrität zu erhalten. O. Voinnet präsentierte neue Daten, wie die Erkennung eines Retrotransposons erfolgt, damit es dem *de novo* silencing zugeführt werden kann.

Ein weiteres Thema neben der RNA-basierten Regulation war die Entschlüsselung von Netzwerken, durch die RNA-bindende Proteine auf post-transkriptioneller Ebene in die Regulation von Genexpression eingreifen (Köster, Meyer und Staiger). Ein *bottle neck* ist dabei die RNA-Immünpräzipitation, mit der RNAs zusammen mit daran gebundenen Proteinen aus der Pflanze isoliert werden.

Ein weiterer Trend ist das „RNA structurome“. B. Gregory untersucht den Einfluss der RNA-Sekundärstruktur, d. h. ihrer Faltung durch Basenpaarung, auf die globale Expression.

Link zur Tagungshomepage:

www.jacobs-university.de/ncRNA2013



news

Experimentelles Kunstprojekt *not invented by nature*

Die junge Disziplin der synthetischen Biologie, die sich der Standardisierung biologischer Teile zur zielgerichteten Erzeugung von Organismen mit neuen, in der Natur nicht vorkommenden Eigenschaften verschrieben hat, erhält mehr und mehr wissenschaftliche und öffentliche Aufmerksamkeit. Dabei bergen Entdeckungen und Erfindungen im Bereich der synthetischen Biologie ein enormes Potenzial für das Verständnis der belebten Welt und für die Entwicklungen von Prozessen und Produkten für Biotechnologie und Medizin, haben aber auch weitreichende gesellschaftlichen Konsequenzen und Implikationen.

Das BioArts-Projekt *not invented by nature* zielt darauf ab, Künstler in die technologischen Aspekte der synthetischen Biologie einzuführen, um gemeinsame Aspekte für eine kritische Auseinandersetzung der sozialen und kulturellen

Aspekte dieser Disziplin zu beleuchten. Das Projekt ist ein gemeinschaftliches Vorhaben von Prof. Roland Eils (DKFZ und Universität Heidelberg) und Prof. Ursula Damm (Bauhaus Universität Weimar).

Die vier Künstler Howard Boland (www.c-lab.co.uk), Joanna Hoffmann-Dietrich (www.johoffmann.com), Ji Hyun Park (www.jihyunpark.org) und Miguel Santos (www.santosmiguel.com) konnten sich dabei aus einer überwältigenden Anzahl hochkarätiger Bewerbungen gegen die Konkurrenz durchsetzen. Die Künstler wurden während eines vierwöchigen Aufenthaltes im Heidelberger Life Science Lab am DKFZ (www.life-science-lab.org), einer Fördereinrichtung für naturwissenschaftlich begabte Schüler, in die experimentellen Techniken der Laborarbeit eingeführt. Dabei erlernten sie nicht nur grundlegende Techniken in den Bereichen der Molekular- und Mikrobiologie, der Zellbiologie und der Biochemie, sondern erhielten im engen Austausch



Die vier Künstler des BioArts-Projekts und deren Betreuer aus dem DKFZ Heidelberg (v. links n. rechts):

Frank Rösl, Joanna Hoffmann-Dietrich, Rüdiger Arnold, Roland Eils, Julia Ritterfeld, Howard Boland, Miguel Santos, Ursula Damm, Ji Hyun Park
(Foto: Jan Eufinger, DKFZ).

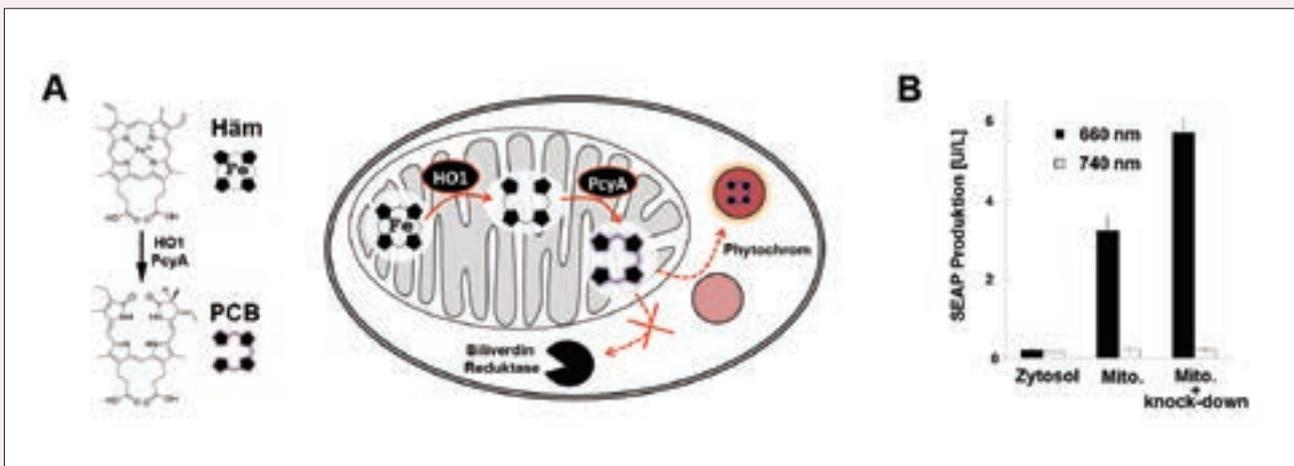
mit Wissenschaftlern des DKFZ und der Universität Heidelberg sowie des iGEM-Teams Heidelberg 2013 Einblicke in den Stand der wissenschaftlichen Forschung als auch der neuesten technologischen Fortschritte. Der Verlauf des Projektes kann im Blog notinventedbynature.org verfolgt werden.

Not invented by nature wird im Dezember 2013 mit einer Ausstellung der im Projekt entwickelten Kunstwerke im BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg zu besichtigen sein. Die Ausstellung ist dem wissenschaftlichen Symposium „Synthetic Biology – from understanding to application“ angegliedert, das vom 9.-11. Dezember 2013 durch die Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie am DKFZ in Heidelberg veranstaltet wird. Nähere Informationen zur Konferenz finden sich unter www.synbio-symposium.de und unter EVENTS in dieser Ausgabe.

Quelle: DKFZ Heidelberg

Phycocyanobilin-Synthese in Säugerzellen für Phytochrom-basierte optogenetische Systeme

Das Forschungsfeld der Optogenetik hat in den letzten Jahren zahlreiche Systeme hervorgebracht, die es erlauben, biologische Systeme mit nicht dagewesener räumlicher und zeitlicher Auflösung zu steuern. Für das Design Rotlicht-induzierbarer Systeme für Säugerzellen wurden Phytochrome aus Pflanzen als Lichtrezeptoren eingesetzt, die das lineare Tetrapyrrol-Chromophor Phycocyanobilin für die Lichtperzeption verwenden. Da Phycocyanobilin von Säugerzellen nicht gebildet wird, muss das verwandte Chromophor Phycocyanobilin (PCB) über das Zellkulturmedium zur Verfügung gestellt werden. Diese exogene PCB-Zugabe ist ein Hindernis für die Anwendung Phytochrom-basierter Systeme in bestimmten Szenarien (z. B. *in-vivo*). Daher wurde nun die Synthese von PCB in Säugerzellen durch *metabolic engineering* realisiert (Müller *et al.*, 2013b). Hierzu wurde der PCB-Biosyntheseweg aus Cyanobakterien, in denen PCB in einer zweistufigen enzymatischen



(A) Schema der PCB-Biosynthese. Die Biosynthese von PCB aus Häm wird in Cyanobakterien von den Enzymen Häm-Oxygenase (HO1) und PCB: Ferredoxin Reduktase (PcyA) katalysiert (links). Für die PCB-Synthese in Säugerzellen wurden beide Enzyme zu der Häm-Quelle in die Mitochondrien lokalisiert. Der Knock-down des PCB-abbauenden Enzyms Biliverdin Reduktase erhöhte zusätzlich die Stabilität von PCB im Zytosol, wo es an Phytochrom ligiert werden kann.

(B) Optimierung der PCB-Biosynthese mit Hilfe eines Rotlicht-induzierbaren Genexpressionssystems. Die Expression der Biosynthese-Enzyme zusammen mit den Komponenten eines Rotlicht-induzierbaren Genexpressionssystems zeigt die Effizienzsteigerung der PCB-Synthese, wenn die Enzyme in den Mitochondrien lokalisiert wurden (Mitte) und wenn zusätzlich die Biliverdin-Reduktaseaktivität durch *knock-down* reduziert wurde (rechts). 660 nm, aktivierendes rotes Licht, 740 nm, inaktivierendes dunkelrotes Licht.

Grafik: K. Müller

Reaktion aus Häm gebildet wird, in Säugerzellen transplantiert. Die PCB-Produktion konnte drastisch optimiert werden, indem zum einen die Enzyme zu der Substratquelle in den Mitochondrien lokalisiert wurden. Zum anderen wurde die Produkt-Stabilität durch den knock-down eines PCB-abbauenden Enzyms gesteigert. Mit diesem Ansatz konnte die Funktionalität eines vor kurzem publizierten Rotlicht-induzierbaren Genexpressionssystems (Müller *et al.*, 2013a) ohne exogene PCB-Zugabe realisiert werden.

Originalpublikationen:

Müller, K., Engesser, R., Timmer, J., Nagy, F., Zurbriggen, M.D., and Weber, W. (2013b). Synthesis of phycocyanobilin in mammalian cells. *Chem Commun (Camb)*, DOI: 10.1039/c3cc45065a.
 Müller, K., Engesser, R., Metzger, S., Schulz, S., Kämpf, M.M., Busacker, M., Steinberg, T., Tomakidi, P., Ehrbar, M., Nagy, F., *et al.* (2013a). A red/far-red light-responsive bi-stable toggle switch to control gene expression in mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 41, e77.

Quelle: Konrad Müller und Winfried Weber, Universität Freiburg

Hypermutation des inaktiven X-Chromosoms tritt bei Krebs häufig auf

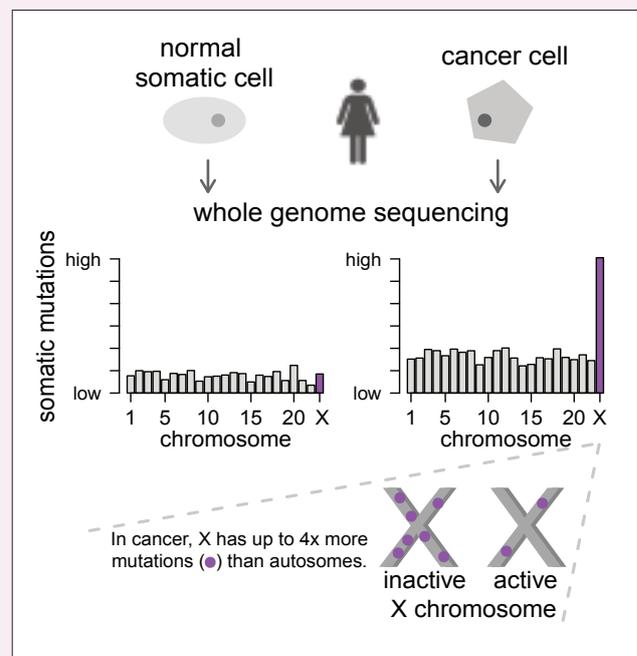
Veränderungen im Erbgut, die sogenannten Mutationen, sind grundlegende Faktoren bei der Entstehung von Krebs. Mutationen werden entweder von den Eltern geerbt oder entstehen im Laufe des Lebens eines Individuums. Letztere Mutationen bezeichnet man als somatisch. Bisher ist nur wenig darüber bekannt, wie sich somatische Mutationen im Erbgut eines Tumors verteilen und wodurch die jeweilige Verteilung entsteht. Als Teil des Internationalen Krebsgenom-Konsortiums (ICGC) untersuchte ein Verbund von Wissenschaftlern unter der Federführung von Prof. Roland Eils am Deutschen Krebsforschungszentrum systematisch das Erbgut von mehr als 400 Tumoren aus 12 unterschiedlichen Krebstypen, darunter verschiedene Gehirntumoren des Kindes- und Erwachsenenalters, sowie Leukämien, Brustkrebs und weitere Tumoren. Die Forscher entdeckten, dass das X-Chromosom von weiblichen Patienten er-

staunlicherweise die meisten somatischen Mutationen anhäuft. Dies geschieht im Durchschnitt doppelt so häufig wie bei den übrigen Chromosomen, in einigen Fällen sogar bis zu viermal mehr. Zudem konnte gezeigt werden, dass diese „Hypermuation des X-Chromosoms“ nur das inaktive X-Chromosom betrifft, weshalb dieses Phänomen auch nicht in männlichen Patienten gefunden werden konnte, aber einen Großteil der weiblichen Tumorzellen betrifft. In gesunden weiblichen somatischen Zellen wurde dieses bisher unbekannte Mutationsmuster nicht gefunden. Die Forscher stellen daher die Hypothese auf, dass die Hypermuation des inaktiven X-Chromosoms aufgrund von Zellstress während der Replikation des Erbguts auftritt und ein Charakteristikum von Krebszellen ist.

Originalpublikation:

Jäger N. *et al.* (2013). Hypermuation of the inactive X chromosome is a frequent event in cancer. *Cell*, 155 1-15, 2013.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.042>

Quelle: DKFZ Heidelberg



In dieser Studie wurden gesunde Zellen und Krebszellen von Frauen sequenziert und anschließend die somatischen Mutationen in beiden Zelltypen analysiert. Die meisten dieser Mutationen sammeln sich auf dem inaktiven X-Chromosom an, jedoch nur in Krebszellen und nicht in gesunden Zellen.

Grafik: N. Jäger

MTZ®-Award for Medical Systems Biology 2014

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



Die **Bewerbungsfrist** für den MTZ®-Award for Medical Systems Biology 2014 endet am **14. Februar 2014**. Der Förderpreis soll junge Wissenschaftler/-innen fördern, die einen hervorragenden Beitrag in der systembiologischen Forschung geleistet haben. Die Preissumme ist teilbar und soll für die drei besten **Doktorarbeiten** vergeben werden. Die feierliche Preisverleihung findet während der 5. Internationalen Konferenz SBMC „Systems Biology of Mammalian Cells“ vom 12.–14. Mai 2014 in Berlin statt.

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

www.mtzstiftung.de, www.systembiologie.de

oder beim Projektträger Jülich, PtJ unter:

www.fz-juelich.de/ptj/systembiologie

Quelle: Projektträger Jülich

systembiologie.de

Das Magazin für systembiologische Forschung in Deutschland – Ausgabe 07, Oktober 2013

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

ISSN 2191-2505

Herausgeber:

systembiologie.de wird herausgegeben von den Geschäftsstellen der Forschungsnetzwerke Helmholtz-Allianz Systembiologie, Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie, Virtual Liver Network und dem Projektträger Jülich.

Redaktion:

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

Redaktionelle Koordination: Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ Heidelberg)

Redaktion:

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

Anschrift:

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

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

Gestalterische Konzeption und Umsetzung:

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

Druck:

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



PEFC zertifiziert

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

Aboservice:

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

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

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

wir über uns

die systembiologie.de-Redaktion stellt sich vor

systembiologie.de möchte die Erfolge der deutschen Systembiologie auf anschauliche Weise einem breiten Publikum zugänglich machen. Erstellt wird das zweimal jährlich auf Deutsch und einmal jährlich auf Englisch erscheinende Magazin gemeinsam durch die Geschäftsstellen der bundesweiten Forschungsnetzwerke Helmholtz-Allianz Systembiologie, Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie, Virtual Liver Network und dem Projekt-

träger Jülich. Finanziert wird das Magazin aus Mitteln der über den Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft getragenen Helmholtz-Allianz Systembiologie und aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF).

Die Redaktionsmitglieder von systembiologie.de (v. links n. rechts):

Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ Heidelberg), Klaus-Peter Michel (PtJ), Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Kai Ludwig (LANGEundPFLANZ, Speyer), Roland Eils (Helmholtz-Allianz Systembiologie und Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie, DKFZ/Universität Heidelberg), Jan Eufinger (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ Heidelberg), Angela Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg), Johannes Bausch (Virtual Liver Network), Gisela Miczka (PtJ), nicht im Bild: Bernhard Gilleßen (PtJ) und Julia Ritzerfeld (Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie, DKFZ Heidelberg).



kontakt

Helmholtz-Allianz Systembiologie

Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie

Koordination: Prof. Dr. Roland Eils

Wissenschaftliches Projektmanagement:

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

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg

Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080

Im Neuenheimer Feld 580; D-69120 Heidelberg

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

www.helmholtz.de/systemsbiology

www.helmholtz.de/syntheticbiology

Virtual Liver Network

Programmdirektor: Dr. Adriano Henney

Wissenschaftliches Projektmanagement: Johannes Bausch

Universität Heidelberg

BioQuant/BQ0018

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

Email: johannes.bausch@virtual-liver.de

www.virtual-liver.de

BioQuant – Universität Heidelberg

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

Prof. Dr. Victor Sourjik

Geschäftsleitung: Dr. Angela Oberthür

Im Neuenheimer Feld 267; D-69120 Heidelberg

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

www.bioquant.uni-heidelberg.de

Projekträger Jülich

Forschungszentrum Jülich GmbH

Biologische Innovation und Ökonomie (BIO)

Molekulare Lebenswissenschaften (BIO 5)

Ansprechpartner:

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

52425 Jülich

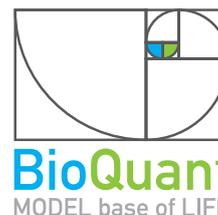
Email: g.miczka@fz-juelich.de, y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de,

b.gillessen@fz-juelich.de

www.ptj.de



Alliance on Systems Biology



International Symposium on

Synthetic Biology

- from understanding to application -

December 9 - 11, 2013

German Cancer Research Center (DKFZ)
Heidelberg, Germany

Organizing Committee:

Roland Eils

German Cancer Research Center, Heidelberg
Heidelberg University

Anke Becker

SYNMIKRO - LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie

Stefan Bräse

HEiKA - Heidelberg-Karlsruhe Research Partnership

Christopher Coenen

Karlsruhe Institute of Technology

Kristian Köchy

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften

Harald König

Karlsruhe Institute of Technology

Ulrike Protzer

Helmholtz-Zentrum München

Michael Reth

BIOSS Centre for Biological Signalling Studies, Freiburg

Uwe Strähle

Karlsruhe Institute of Technology

Wilfried Weber

BIOSS Centre for Biological Signalling Studies, Freiburg
NSB - Interreg, Upper Rhine Network in Synthetic Biology

Wolfgang Wiechert

Research Center Jülich
DECHEMA

Dagmar Wirth

Helmholtz-Zentrum für Infektion Research, Braunschweig

Confirmed Invited Speakers:

Luke Alphey

University of Oxford (UK)

Wolf-Michael Catenhusen

German Ethics Council (Germany)

Matthew W. Chang

National University of Singapore (Singapore)

Michelle Chang

University of California, Berkeley (USA)

John Glass

J. Craig Venter Institute (USA)

Jeff Hasty

University of California, San Diego (USA)

Roland Jackson

Sciencewise - ERC (UK)

Richard Kitney

Imperial College, London (UK)

Vitor Martins dos Santos

Wageningen UR (Netherlands)

Hans-Jörg Rheinberger

MPI for the History of Science, Berlin (Germany)

Markus Schmidt

Biofaction KG, Vienna (Austria)

Petra Schwill

MPI for Biochemistry, Martinsried (Germany)

Luis Serrano

Centre for Genomic Regulation (Spain)

Beatrix Süß

University of Technology, Darmstadt (Germany)

Ralf Wagner

University of Regensburg (Germany)

Eckard Wimmer

Stony Brook University, NY (USA)

www.synbio-symposium.de

Organized by the
Helmholtz Initiative on Synthetic Biology
in cooperation with

