

Medizinische Systembiologie – MedSys

Mit Mathematik das Wesen von Krankheiten verstehen

BMBF-Initiative soll dazu beitragen, ein zusammenhängendes und besseres Bild komplexer Erkrankungen zu zeichnen

Gene für Diabetes Typ 2, Gene für Fettsucht und Gene für Krebs: Seit der Entschlüsselung des menschlichen Erbguts im Jahr 2001 werden immer mehr dieser Erbbausteine entdeckt, die die Entstehung einer Krankheit zumindest begünstigen. Gerade bei sehr komplexen Erkrankungen wie Krebs, Diabetes und Fettleibigkeit zeigt sich jedoch, dass eine genetische Veranlagung allein nicht unbedingt krankmacht. Sind es also die Proteine, die die entscheidende Rolle bei der Entstehung einer Krankheit spielen? Vielleicht auch Stoffwechselprodukte oder winzige regulatorische Nukleinsäuren?

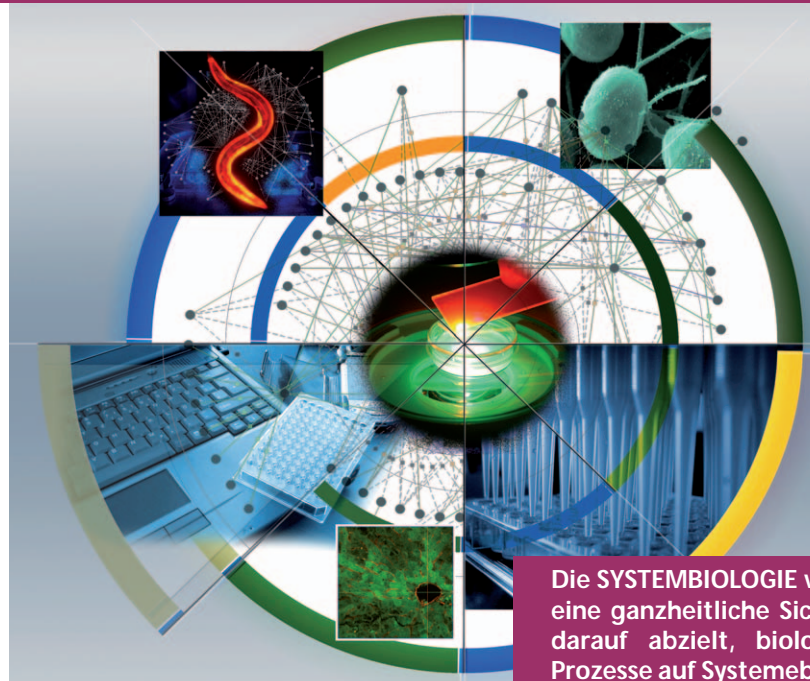
MedSys

Tatsächlich reichen für sich allein genommen weder die Ergebnisse der Proteomik aus, die die Funktion der Proteine untersucht, noch die der Metabolomforschung, die sich auf die Stoffwechselprodukte und ihre Synthese konzentriert, um Entstehung und Verlauf von solchen Erkrankungen zu erklären. Und auch die Genomik, die sich auf den Bauplan der Nukleinsäuren spezialisiert hat, kann das nicht leisten.

Ein Grund ist, dass die Charakterisierung der Gene, Nukleinsäuren, Proteine und Stoffwechselprodukte jeweils nur einen Ausschnitt aus einem komplexen Zusammenspiel unzähliger Faktoren zeigt, zu denen aber unter anderen Umwelteinflüsse und die Lebensweise der Menschen zählen. Selbst Personen mit gleicher genetischer Veranlagung können ganz unterschied-

lich reagieren. So erkrankt Patient A möglicherweise bereits als junger Erwachsener, während bei Patient B das gleiche Leiden erst im Alter oder auch gar nicht auftritt.

Weshalb das so ist, hoffen Forscher jetzt mithilfe des systembiologischen Forschungsansatzes herauszufinden. Die Systembiologie überträgt in einem interdisziplinären
Fortsetzung Seite 2



Die SYSTEMBIOLOGIE vertritt eine ganzheitliche Sicht, die darauf abzielt, biologische Prozesse auf Systemebene zu untersuchen. Dazu wird das komplizierte Netzwerkgeflecht analysiert, das die komplexen biologischen Funktionalitäten abbildet und der Schritt von der qualitativen, beschreibenden zur quantitativen, berechnenden Biologie vollzogen. Bei diesem theoriebasierten Zugang zu den Lebensvorgängen spielt die mathematische Modellierung eine große Rolle. Die Methoden der Systembiologie sollen nun auch zur tieferen Erforschung von Krebs, Diabetes und anderer Leiden eingesetzt werden.

Fortsetzung von Seite 1

und iterativen Ansatz Erkenntnisse aus dem Labor in Computermodelle. Diese sollen im Idealfall Vorhersagen ermöglichen und so einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Krankheitsprozesse liefern. Darüber hinaus unterstützen die Modelle die Entwicklung neuer Medikamente und Therapien.

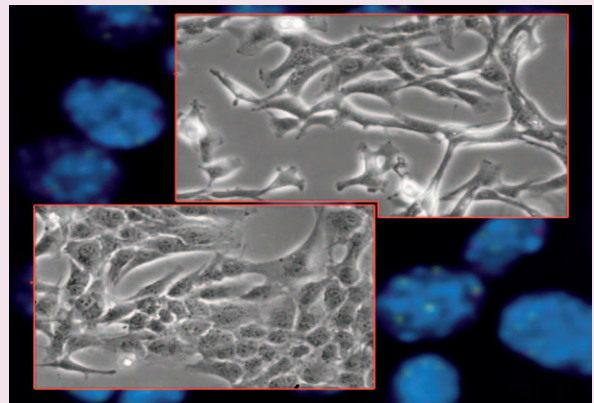
Auch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ist von diesem Ansatz überzeugt und unterstützt zwischen 2009 und 2012 entsprechende Projekte mit insgesamt 40,5 Millionen Euro. Die Förderinitiative „Medizinische Systembiologie – MedSys“ innerhalb des Rahmenprogramms „Biotechnologie – Chancen nutzen und gestalten“ soll dazu beitragen, ein zusammenhängendes und besseres Bild komplexer Erkrankungen zu zeichnen.

Gemeinsam mit den bereits laufenden systembiologischen Fördermaßnahmen HepatoSys, FORSYS, SysMO, QuantPro, SysTec und GerontoSys schafft das Ministerium so einen attraktiven und innovationsfreundlichen Rahmen für die Zusammenarbeit von Industrie und akademischer Forschung.

In 18 Verbundprojekten mit Partnern aus fast dem gesamten Bundesgebiet sowie Österreich sind Wissenschaftler aus den unterschiedlichsten Disziplinen vertreten. Mit ihrer Expertise decken sie das gesamte Spektrum von der klinischen Forschung über die molekulare Analytik bis hin zur mathematischen Modellierung ab. Darüber hinaus werden die Verbünde mit insgesamt 4,5 Millionen Euro von industriellen Partnern – darunter zwei Großunternehmen sowie 17 kleinere und mittlere Unternehmen (KMU) aus dem Bereich Diagnostik, Pharma und Bioinformatik – unterstützt.

Obwohl die Projekte auch inhaltlich eine große Bandbreite zeigen, liegt ein Schwerpunkt von MedSys in der Erforschung von Krebserkrankungen. Mit neun von 18 Projekten nimmt die Tumorforschung daher einen besonderen Stellenwert ein. Bei drei Projekten ist die Immunologie- bzw. Infektionsforschung noch stark vertreten. Ergänzt werden diese Themenfelder durch Projekte aus der Schmerzforschung, der Erforschung von Stoffwechselerkrankungen und Arbeiten zu Biofilmen und chronischen Wunden.

Das gemeinsame Ziel aller Projekte ist, die dynamischen Vorgänge zu analysieren, die letztlich zum Ausbruch einer Krankheit führen und die Ergebnisse für die medizinische und pharmazeutische Forschung sowie Anwendung nutzbar zu machen. □



Mikroskopische Darstellung von menschlichen Darmkrebszellen, wie sie für die experimentellen Analysen verwendet werden. Die Zellen oben sind durch ein aktives „Tumorgen“ (Onkogen) entstanden, die Zellen im unteren Bild sind weitgehend normal.

Die Entwicklung neuer Medikamente hat die Krebstherapie in den vergangenen Jahren einen großen Schritt vorangebracht. Ob die Arzneien, darunter vor allem Antikörper und niedermolekulare Inhibitoren (hemmen oder verzögern Enzymreaktionen), aber tatsächlich wirken, ist von Patient zu Patient verschieden.

Forscher suchen deshalb nach Biomarkern, mit deren Hilfe vorhergesagt werden kann, ob eine Therapie greift oder nicht. Biomarker sind messbare Produkte von Organismen, die als Indikatoren z. B. für Umweltbelastungen oder Krankheiten herangezogen werden können. Solche Marker sind beispielsweise Proteine oder Veränderungen im Erbgut eines Patienten.

Krebsanzeiger gesucht

Ausgerechnet beim Darmkrebs – immerhin die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland – sind bislang jedoch nur solche Biomarker bekannt, die vorhersagen, dass eine Therapie versagt. Solche, die den Erfolg einer Therapie versprechen, gibt es nicht. Wer sie finden will, muss nicht nur wissen, wie eine Krebszelle Informationen weiterleitet. Er muss auch wissen, was geschieht, wenn diese Abläufe durch einen pharmazeutischen Wirkstoff gestört werden.

Wissenschaftler aus insgesamt neun bundesweit tätigen Arbeitsgruppen haben sich deshalb im Konsortium ColoNET zusammengefunden (ColoNET steht für „Systembiologischer Ansatz zur Integration von molekularer Diagnostik und zielgerichteter Therapie beim kolorektalen Karzinom“). Sie wollen ein mathematisches Modell entwickeln, das die Informationsabläufe in einer Darmkrebszelle genau abbildet. Erst dann wird es möglich sein, mehrere Varianten einer Therapie durchzuspielen und Biomarker zu finden, die für eine bestimmte Therapie sprechen.

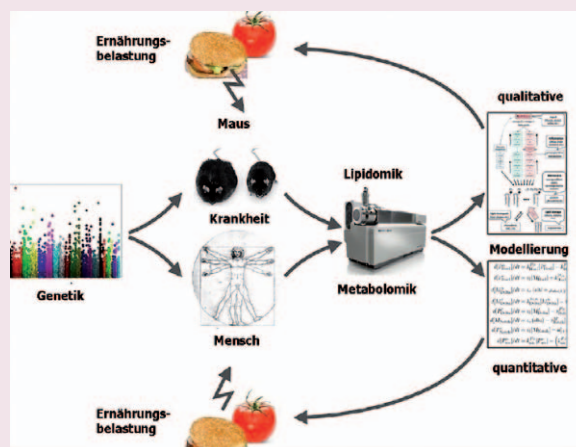
Bis es soweit ist, bündeln die Wissenschaftler zunächst alle verfügbaren Daten und speisen sie in eine Datenbank ein. Ergänzende Versuche an Tumorzelllinien und an Mäusen mit menschlichen Tumortransplantaten sollen darüber hinaus einen Überblick über die zeitlichen Abläufe bei der Informationsübertragung liefern.

Das Risiko zu erkranken, ist im Erbgut des Menschen verankert. So wird eine Volkskrankheit wie Diabetes Typ 2 durch die Veränderbarkeit vieler verschiedener Gene beeinflusst. Ob die Krankheit allerdings ausbricht, darüber entscheidet häufig das Zusammenspiel unterschiedlicher Lebensumstände wie Ernährung und Bewegung, Stress oder Vorerkrankungen. Das sind Faktoren, die sich im menschlichen Stoffwechsel (Metabolismus) widerspiegeln und das sogenannte metabolische Profil eines Menschen beeinflussen.

Stoffwechsel-Porträt

Das metabolische Profil – also eine Momentaufnahme der Stoffwechselprodukte eines Menschen – wollen sich Wissenschaftler im Rahmen des Projekts „SysMBo – Systembiologie der metabolischen Phänotypen“ zunutze machen. Dabei suchen die Forscher jedoch nicht nach Stoffwechselprodukten, die als Antwort auf eine Krankheit gebildet werden. Die Forscher fahnden vielmehr nach den Zusammenhängen der Metaboliten (Stoffwechsel-Zwischenprodukte) untereinander. So könnte ein negativer Effekt durch eine ungesunde Ernährung durch Bewegung aufgehoben werden.

Mangelnde Bewegung könnte beispielsweise auch einen Ernährungsfehler verstärken, der allein nicht zum Ausbruch einer Krankheit geführt hätte. Um diese Verkettung von Umständen



Umweltfaktoren wie die Ernährung wirken sich auf genetisch bedingte Krankheiten aus. Ihr Einfluss wird in Stoffwechselprodukten sichtbar. Systembiologen analysieren und nutzen sie für die Erstellung von Modellen.

besser verstehen zu können, wollen die Forscher herausfinden, ob und wie die Stoffwechselprodukte und ihre Synthese miteinander verknüpft sind. Ihr Ziel ist ein systembiologisches Modell, mit dem sich eines Tages aufgrund des metabolischen Profils sowohl qualitative als auch quantitative Aussagen über das persönliche Erkrankungsrisiko eines Menschen machen lassen.

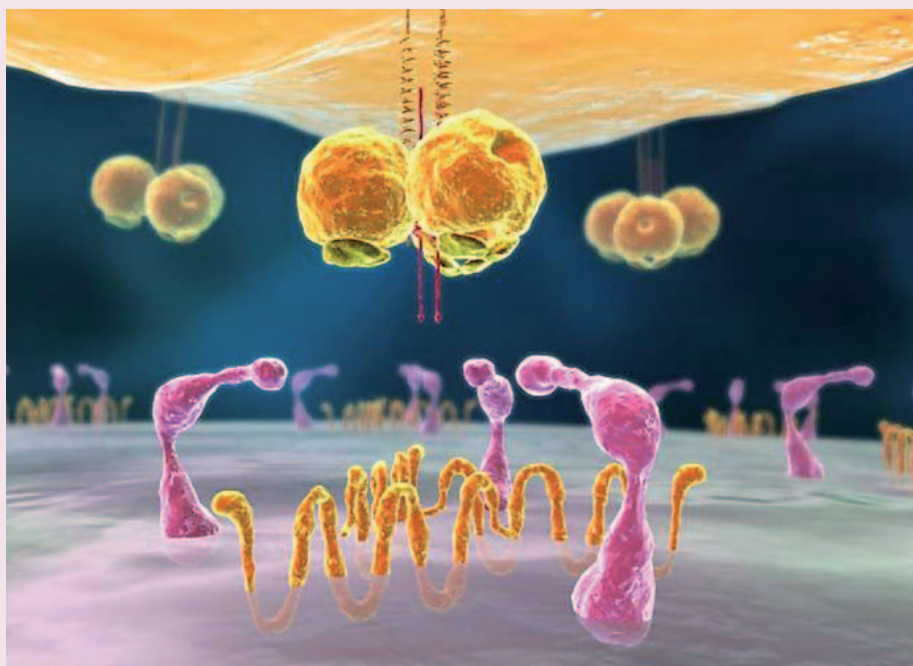
Etwa 33 Millionen Menschen sind weltweit mit dem HI-Virus infiziert, in Deutschland über 63.000. Eine Chance auf Heilung haben sie bislang nicht. Wohl aber auf Linderung: Neue Medikamente hemmen den Eintritt des HI-Virus in die menschliche Wirtszelle, in dem sie Proteine, die dem Virus als Türöffner dienen, blockieren.

Trotzdem ist der Erfolg nicht garantiert, weil das Virus äußerst dynamisch ist. Darüber hinaus hat ein Patient häufig mehrere verschiedene Virenformen im Blut. Je nach Stamm kann das Virus dabei über verschiedene Oberflächenproteine in die Zelle einzudringen. Die verfügbare Medikation dagegen blockiert nur einen bestimmten dieser Türöffner.

HIV-Datenanalyse

Um gezielter gegen das Virus vorgehen zu können, wollen Wissenschaftler im Projekt „Patienten und wirkstoffspezifische Modelle des HIV-Eintritts in eine Zelle“ die Erkenntnisse von Virologen mit den klinischen Analysen von Medizinern in einem mathematischen Modell bündeln. Dabei kombinieren sie die Daten über das Erbgut verschiedener Virenstämme nicht nur mit Therapiedaten aus der Praxis. Sie berücksichtigen in ihrer Software auch das Wissen darüber, welche

Vorgänge beim Eintritt des Virus in eine Zelle entscheidend sind. Mithilfe der neuen Software soll ein Arzt in Zukunft besser in der Lage sein, die Therapie einer HIV-Infektion gezielt auf einen Patienten einzustellen, so die Hoffnung der Verbundforscher.



Die 3D-Grafik zeigt, wie das HI-Virus (oben, gelb) mit seinem Oberflächenprotein (drei gelbe Kugeln an Spiralen hängend) an Oberflächenproteine (drei rosa gefärbte und drei schlangenförmige Moleküle) einer Immunzelle andockt. HIV-Medikamente heften sich an die schlangenförmigen Proteine und blockieren so den Zelleintritt des Virus.

Wertvolle Zusammenarbeit mit Österreich

Die medizinische Systembiologie vereint die Grundlagenforschung mit der medizinischen Anwendung. In Deutschland ist sie in den vergangenen Jahren zu einer eigenständigen Disziplin avanciert. Und auch in Österreich setzt man bereits seit einiger Zeit auf die noch junge Disziplin. Das Alpenland fördert bereits seit Jahren systembiologische Forschung im Rahmen des Österreichischen Genomforschungsprogramms GEN-AU sowie der Projekte des Instituts für medizinische Genomik und Systembiologie (IMGuS). Darüber hinaus sind österreichische Forscher in systembiologische Projekte der EU innerhalb des 6. Forschungsrahmenprogramms eingebunden.

Die österreichische Systembiologie hat sich jedoch noch nicht vollständig von der Bioinformatik abgegrenzt, auch fehlt es an starken industriellen Partnern. Das macht sich vor allem in der medizinischen Systembiologie bemerkbar. „Die biomedizinische Forschung in Österreich ist traditionell stark. Die medizinische Systembiologie ist in Österreich jedoch noch nicht so weit entwickelt“, sagt Nicole Firnberg von der österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft FFG. Das vorhandene Potenzial sei aber vielversprechend.

Das österreichische Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung (BWF) sieht in internationalen Kooperationen eine Chance, den Bereich der medizinischen Systembiologie zu stärken. Aus diesem Grund wurde die entsprechende Ausschreibung thematisch und zeitlich an die deutsche Förderinitiative „Medizinische Systembiologie – MedSys“ gekoppelt.

Der österreichische Anteil an MedSys umfasst zwei Projekte und drei Partner mit einem Gesamtfördervolumen von 760.000 Euro. Deutsche und österreichische Systembiologen begrüßen die enge Abstimmung der beiden Förderinitiativen.

KONTAKTADRESSEN

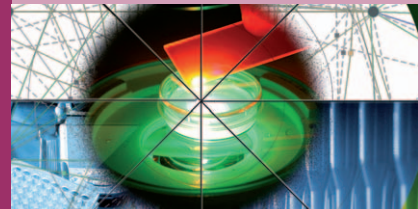
Forschungszentrum Jülich GmbH
Projektträger Jülich (PtJ)
52425 Jülich

Dr. Sigrid Grolle
Tel.: 02461 / 61 8602
s.grolle@fz-juelich.de

Internet:

www.fz-juelich.de/ptj/medsys

Rahmenprogramm Biotechnologie
– Chancen nutzen und gestalten:
www.bmbf.de/pub/rahmenprogramm_biotechnologie.pdf



IMPRESSUM

Herausgeber im Auftrag des BMBF:
Forschungszentrum Jülich GmbH
Projektträger Jülich (PtJ)
PtJ-Außenstelle Berlin
Zimmerstr. 26/27 • 10969 Berlin

Redaktion:
Dr. Michael Ochel (PtJ)
Telefon: 0 30 / 2 01 99 4 57
E-Mail: m.ochel@fz-juelich.de
Info: www.fz-juelich.de/ptj

Texte / Recherche:
Julia Thureau. Texte für Kinder und
Wissenschaft

Fotos:
PtJ (S. 1); Christine Sers, Inst. f. Pathologie, Berlin (S. 2); Karsten Suhre, Inst. f. Bioinformatik und Systembiologie, München (S. 3 oben); Pfizer Pharma GmbH (S. 3 unten)

Lithografie und Druck:
Forschungszentrum Jülich GmbH
Graphische Medien

Stand: März 2010

Gedruckt auf Recyclingpapier

*Dieses Infoblatt wird kostenlos abgegeben
und ist nicht zum Verkauf bestimmt.*