

e:Medium NEWSLETTER

AUSGABE 1 • OKTOBER 2016

Liebe Leserinnen und Leser,

wir freuen uns, Ihnen unser neues e:Medium als Newsletter der e:Med Community vorzustellen. Diese Ausgabe bietet einen Überblick über das systemmedizinische Netzwerk e:Med und bringt Ihnen diesen noch neuen Forschungsansatz näher. Außerdem finden Sie beispielhafte wissenschaftliche Erfolge und neueste Highlights der Systemmedizin in Deutschland. Viel Spaß beim Lesen!

Ihre e:Med Geschäftsstelle



Was ist e:Med?

Das deutschlandweite Forschungsnetzwerk e:Med forciert die systemorientierte Erforschung von Krankheiten, um verbesserte Prävention, umfassendere Diagnostik und individuell angepasste Therapie-schemata in der individualisierten Medizin zu ermöglichen. „e:Med“ steht für die elektronische Prozessierung und Integration medizinisch relevanter Daten diverser Wissensebenen in der Systemmedizin. In e:Med arbeiten Experten unterschiedlicher Fachrichtungen wie Biologen, Mediziner, Computerwissenschaftler und Mathematiker gemeinsam krankheitsübergreifend an unterschiedlichsten Ansätzen zur Systemmedizin. e:Med wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit bis zu 200 Mio. Euro für zunächst acht Jahre gefördert und von den Projektträgern am DLR und am Forschungszentrum Jülich begleitet. Es ist das Ziel von e:Med, ein nachhaltiges Netzwerk der Systemmedizin in Deutschland zu etablieren. So vernetzt es bereits jetzt Wissenschaftler aus 34 Kliniken und Universitäten, 14 Großforschungseinrichtungen und 6 Industrieunternehmen in 33 deutschen Städten sowie an 3 Universitäten außerhalb Deutschlands.

INHALT

e:Med Organisation –
Struktur des deutschlandweiten
Netzwerkes

e:Med Projektgruppen und
Workshops

e:Med Umfrage –
Werkzeuge der Systemmedizin

Highlight:
Verschiedene Krankheiten auf
gemeinsamen Nenner gebracht

Highlight:
Mutationen gehen auf die
Knochen

Highlight:
Rush hour in der Zelle

Neues in e:Med

GEFÖRDERT VOM

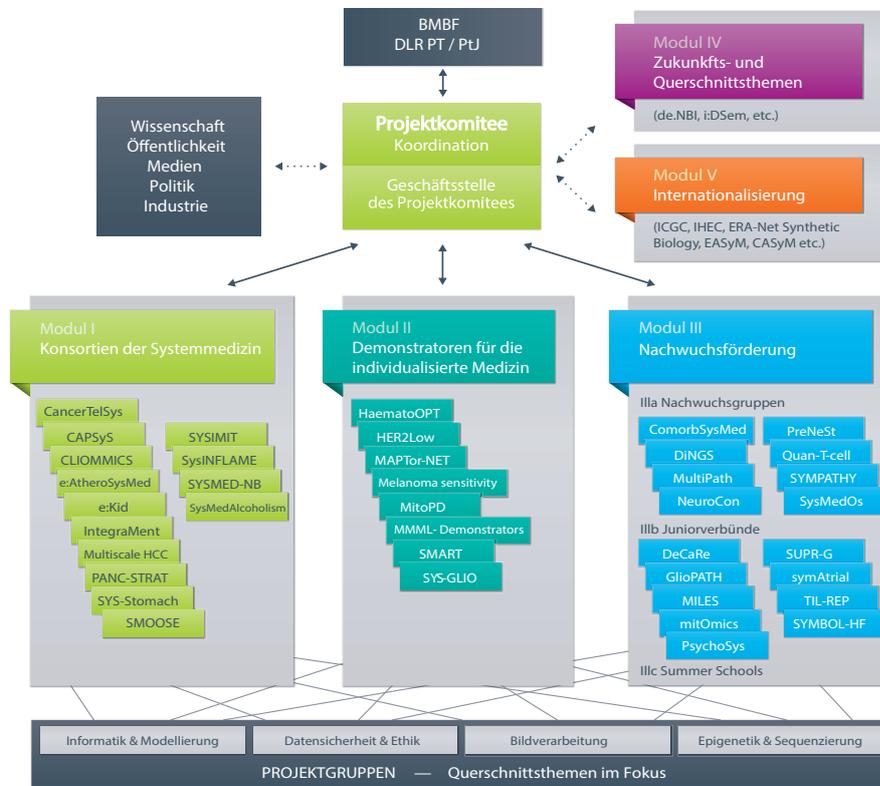


Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

e:Med Struktur

Die vielfältigen e:Med Verbünde sind in unterschiedliche Module zusammengefasst. Die Mitglieder des Projektkomitees werden aus der e:Med Community gewählt und sind die zentralen Akteure der internen übergreifenden Koordination der e:Med-Module I-III. Ihnen zugeordnet ist die Geschäftsstelle als operative

Ebene der Koordination. In den e:Med Projektgruppen vernetzen sich Wissenschaftler aller Module, um relevante Querschnittsthemen zu diskutieren. Die Projektträger im DLR (DLR PT) und am Forschungszentrum Jülich (PtJ) begleiten e:Med im Auftrag des BMBF.



Die Organisationsstruktur von e:Med. Die e:Med Verbünde sind jeweils mit ihrem Akronym aufgeführt.

Demonstratoren

Als „Demonstratoren für die individualisierte Medizin“ sind 8 Pilotprojekte organisiert, die den direkten Nutzen und die Anwendbarkeit der in der Grundlagenforschung entwickelten Datensätze und mathematischen Modelle in der individualisierten Medizin belegen sollen. Die Demonstratoren sind wie die Konsortien in interdisziplinären Verbänden organisiert und haben zum konkreten Ziel, die systemorientierte (Weiter-) Entwicklung

innovativer Methoden und Modelle, die es ermöglichen, existente Datenpools entsprechend aufzubereiten, zu analysieren und miteinander zu vergleichen. Diese Methoden und Modelle sollen in der individualisierten Prävention, Diagnose und Therapie menschlicher Erkrankungen wie verschiedener Krebsarten, Parkinson, Herzinsuffizienz und hämatologischer Erkrankungen direkt eingesetzt werden.

Nachwuchsförderung

Nachwuchsgruppen

8 Nachwuchswissenschaftler setzen im Bereich der systemorientierten medizinischen Forschung an je einer deutschen Forschungsinstitution ein längerfristig konzipiertes eigenes Forschungsvorhaben um. Durch den Aufbau und die Leitung einer Forschungsgruppe erhalten die jungen Wissenschaftler die Möglichkeit, sich unabhängig und fachdisziplinübergreifend eine wissenschaftliche Expertise aufzubauen und sich so in der systemorientierten medizinischen Forschung zu etablieren.

Juniorverbünde

In 9 Juniorverbänden kooperieren junge Wissenschaftler aus den Bereichen Biomedizin, Klinik und Mathematik/Informatik. Mit systemorientierten Forschungsansätzen bearbeiten sie interdisziplinär medizinische Fragestellungen. Dadurch soll der Wissenstransfer zwischen den Disziplinen intensiviert und die informatischen und mathematischen Wissenschaften stärker in die klinische Ausbildung und Forschung integriert werden.

e:Med Projektgruppen

Wie werden Aspekte bearbeitet, an denen Wissenschaftler quer zu ihren spezifischen Themen forschen? Dafür haben sich Wissenschaftler in bisher vier Projektgruppen zu den Themen *Modellierung & Informatik*, *Datensicherheit & Ethik*, *Bildverarbeitung* und *Epigenetik & Sequenzierung* zusammengefunden, in denen sie relevante Themen und aktuelle Entwicklungen diskutieren. Die Mitglieder treffen sich mehrmals jährlich und bearbeiten wichtige Aspekte auch durch Umfragen, die Organisation von spezifischen Workshops oder Veröffentlichungen. In den Projektgruppen befassen sich Wissenschaftler gemeinsam mit systemmedizinischen Herausforderungen und fördern den Austausch und die inhaltsgetriebene Vernetzung innerhalb der e:Med Community, aus denen heraus wieder neue Initiativen entstehen.



Workshops

Wie geht man bei der Veröffentlichung wissenschaftlicher Arbeiten mit den genomischen Patientendaten um, die in Konsortien gemeinsam bearbeitet werden? Diesen und weiteren Fragen haben sich Ethiker, Wissenschaftler und Juristen in einem Workshop gestellt. Bei der Diskussionsrunde, die von der e:Med Projektgruppe *Datensicherheit & Ethik* in Zusammenarbeit mit der TMF organisiert wurde, standen Best-Practice Beispiele aus verschiedenen Konsortien im Mittelpunkt. Rechtliche und ethische Aspekte wurden erörtert und dringende Fragen aus e:Med beantwortet.

Der Umgang mit großen Datensätzen wurde im darauffolgenden Workshop der Projektgruppe *Informatik & Modellierung* von der bioinformatischen Seite beleuchtet. Hier wurden Techniken zu Datenintegration und -management vorgestellt und diskutiert. Aus diesem Workshop entsteht aktuell eine Veröffentlichung zum Thema Datenmanagement, um Wissenschaftlern den Start in neue systemmedizinische Projekte zu erleichtern. Die Workshops fanden im Juni 2016 bei der TMF in Berlin statt.



Konsortien

Die 14 interdisziplinären Konsortien sind die zentrale Maßnahme des e:Med-Förderkonzepts. Hier forschen klinische Arbeitsgruppen, hochdurchsatzorientierte Teams der biomedizinischen Grundlagenforschung sowie Experten für Informationstechnologien an unterschiedlichen Standorten eng zusammen an jeweils einer gemeinsamen krankheitsbezogenen Fragestellung. Untersucht werden verschiedene Krebsarten, neuropsychiatrische Krankheiten sowie entzündliche und kardiovaskuläre Erkrankungen. Ziel ist es, die komplexen molekularen Netzwerke in ihrer Gesamtheit zu verstehen und diese Erkenntnis für die Entwicklung innovativer Verfahren für eine umfassendere Prävention und Diagnostik und für die gezieltere Therapie von Krankheiten einzusetzen.

Worauf zielt die Systemmedizin?

Für Wissenschaftler

Experimentelles Design und Erarbeitung von fundierten und umfassenden Daten (Big Data). Weitere Integration dieser Datenmengen, darauf basierende Computermodelle und wiederum Bestätigung der Daten im Labor.



Für Ärzte

Umfassende und präzise, auch krankheitsübergreifende Diagnosen anhand von Proben individueller Patienten auf Basis des gewonnenen Wissens komplexer Zusammenhänge. Vorschläge für Prävention, Therapieoption und Prognose basierend auf den Daten und computergestützten Modellen der Wissenschaftler.



Für Patienten

Verbesserte Prävention und angepasste Therapiemöglichkeiten unter Berücksichtigung von genetischen, Umwelt- und Verhaltenseinflüssen. Weitblickende Vorhersagen für den individuellen Patienten auf Basis eines enormen Wissensschatzes über die komplexen Zusammenhänge gesundheitlicher Abläufe.



Wissenschaftliche Erfolge

Aus e:Med Projekten sind bereits über 300 wissenschaftliche Publikationen in Fachzeitschriften und als Buchbeiträge oder auch Konferenzartikel erschienen. Darunter sind Veröffentlichungen in hochrangigen Zeitschriften wie Nature, Science und Cell. Die e:Med Wissenschaftler stehen in regem Austausch unterein-

ander. So sind viele Kooperationen entstanden und aus e:Med wurden bereits zwei Jahrestreffen aller Mitglieder und mehrere Workshops organisiert. In der Öffentlichkeit wurde e:Med auf Konferenzen, in Tageszeitungen und auf Fachmessen präsentiert. Hier sind drei Publikationen herausgegriffen.

HIGHLIGHT

Verschiedene Krankheiten auf gemeinsamen Nenner gebracht

Krankheitsübergreifende Analyse zeigt genetische Gründe für das gemeinsame Auftreten entzündlicher Krankheiten

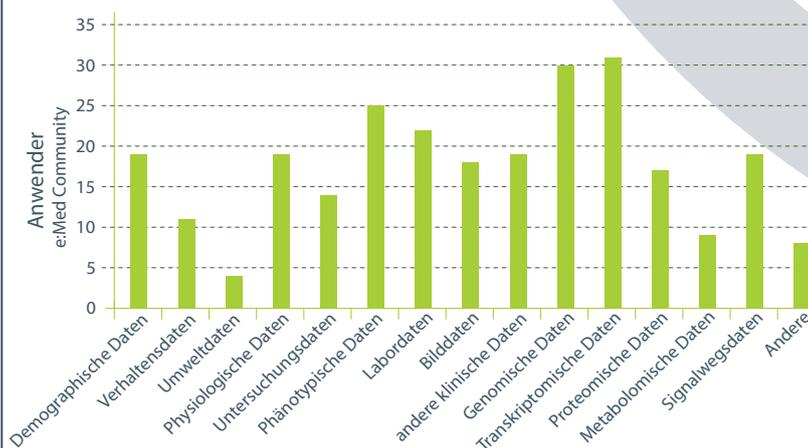
Viele entzündliche Krankheiten treten überraschend häufig gemeinsam auf. Wissenschaftler um Professor Andre Franke und Professor David Ellinghaus im e:Med Konsortium SysINFLAME haben jetzt die genetischen Ursachen dieser chronische Entzündungserkrankungen systemmedizinisch erforscht. Ihre Ergebnisse zeigen, dass gemeinsame, pathologisch veränderte Signalwege die Grundlage für das kollektive Auftreten der untersuchten Krankheiten sind. Das systemmedizinische Studiendesign – die Untersuchung von genetischen Daten großer Kohorten in krankheitsübergreifenden statistischen Analysen – ermöglicht es, die komplexen molekularen Zusammenhänge von verschiedenen Krankheiten besser zu verstehen. Für ihre Experimente haben die Forscher fünf oft zusammen auftretende Krankheiten ausgewählt, die Gelenke, Darm, Leber oder Haut betreffen. Sie untersuchten über 86.000 Proben von Patienten und gesunden Personen durch komplexe analytische Ansätze. Durch diese Methode haben sie 27 neue genetische Assoziationen entdeckt, die diesen untersuchten Erkrankungen gemeinsam zugrunde liegen. Die Forscher zeigten aber auch, dass sich die Krankheiten trotzdem genetisch voneinander abgrenzen lassen. Interessanterweise haben Patienten mit mehreren entzündlichen Erkrankungen eine andere genetische Signatur als Patienten, die nur von einer der

Erkrankungen betroffen sind. Von den untersuchten Krankheiten treten eine entzündliche Lebererkrankung, primär sklerosierende Cholangitis (PSC), und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) besonders häufig gemeinsam auf. Die Patienten haben dann genetische Veränderungen, die für die Kombination PSC-CED typisch sind und sich von Patienten mit ausschließlich CED unterscheiden. Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass die Doppelerkrankung PSC-CED zukünftig anders klassifiziert werden sollte als alleinige CED. Die Wissenschaftler wollen nun weitere Krankheiten und klinische Daten mit einschließen, um ein noch umfassenderes Bild zu erhalten. Dieser Einblick in die Gemeinsamkeiten von Krankheiten kann helfen, neue spezialisierte Therapien zu entwickeln und etablierte Therapien auf andere Krankheiten zu übertragen.

Ellinghaus, D., Jostins, L., Spain, S. L., Cortes, A., Bethune, J., Han, B., ... Franke, A. (2016). Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nature Genetics*, 48(5), 510–518. <https://doi.org/10.1038/ng.3528>



e:Med Umfrage



Werkzeuge der Systemmedizin

Welche Expertisen und Methoden nutzen e:Med Wissenschaftler? Ausgehend von den Projektgruppen 'Informatik & Modellierung' sowie 'Epigenetik & Sequenzierung' zeigte eine online Umfrage innerhalb der e:Med Community, dass die Bandbreite an Methoden und Daten sehr groß ist. Besonders genomische und transkriptomische Daten werden in vielen Projekten verwendet und zur Analyse sind R und Excel häufig genutzte Programme. Die komplette Auswertung und jeweilige Ansprechpartner sind für e:Med Mitglieder im Intranet zugänglich.

Gietzelt, M. et al. 2016. "The Use of Tools, Modelling Methods, Data Types, and Endpoints in Systems Medicine: A Survey on Projects of the German e:Med-Programme." *Studies in Health Technology and Informatics* 228: 670–74. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-678-1-670>

HIGHLIGHT

Mutationen gehen auf die Knochen



Genetische Faktoren sind für Knochenabbau beim multiplen Myelom verantwortlich

Das Multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung der Antikörperproduzierenden Zellen (Plasmazellen) des Knochenmarks. Hierbei vermehren sich übermäßig immer gleiche Zellen im Knochenmark, die große Mengen von Antikörpern oder deren Bruchstücke produzieren. Bei vielen Patienten kommt es dabei zum Abbau der Knochen durch verringerte Aktivität von Zellen, die für den Knochenaufbau zuständig sind und vermehrte Aktivität der knochenabbauenden Zellen. Bisher war nicht bekannt, warum bei einigen Patienten die Knochen angegriffen werden, während die Krankheit bei anderen Patienten einen milderen Verlauf nimmt. Die Therapie muss abhängig von diesem Aspekt der Krankheit gewählt werden, weshalb die Aufklärung der Entstehung dieses Knochenabbaus von großem Interesse ist. e:Med-Wissenschaftler des CLIO-MMICS Konsortiums, Professor Hartmut Goldschmidt, PD Dr. Dirk Hose and Professor Kari Hemminki aus Heidelberg, haben Mutationen

(SNPs) identifiziert, die genomweit stark mit Knochenabbau bei multiplen Myelom assoziiert sind. Die Forscher untersuchten hierfür genomische Daten von Patienten mit multiplen Myelom und berücksichtigten den klinischen Verlauf der Krankheit und das Auftreten des Knochenabbaus. Die neu erkannten Keimbahn-Mutationen liegen auf Chromosom 8 und Chromosom 19. Die Forscher zeigten, dass diese genetischen Risikofaktoren mit Genen verbunden sind, die für den Knochenabbau wichtig sind. Sie zeigen zudem, dass hierbei ein bestimmter molekularer Signalweg (RANK/RANKL/OPG) involviert ist. Der jeweilige Krankheitsverlauf ist somit abhängig von individuellen Keimbahn-Mutationen. Die frühe Prognose des Krankheitsverlaufs ermöglicht ein gezieltes medikamentöses Eingreifen und das Wissen über die Hintergründe des Knochenabbaus eröffnet neue Therapieoptionen.

Johnson, D. C., Weinhold, N., Mitchell, J., Chen, B., Stephens, O. W., Försti, A., ... Morgan, G. J. (2016). Genetic factors influencing the risk of multiple myeloma bone disease. *Leukemia*, 30(4), 883–888. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.342>

HIGHLIGHT

Rush hour in der Zelle



Werkzeug zur kombinierten Analyse von zeitabhängigen „omics“-Daten

Auf dem Weg vom Gen über das Transkript zum Protein können viele Defekte auftreten. Umfangreiche Informationen über die genetische Ausstattung (das Genom), die Aktivität der Gene (das Transkriptom) und die resultierenden Proteine (das Proteom) helfen, die Vorgänge in der Zelle besser zu verstehen und Krankheiten zu erklären. Neue Hochdurchsatz-Technologien ermöglichen die rasche, hochparallele Untersuchung vieler Proben auf diesen Genom-, Transkriptom- und Proteomebenen und erzeugen dabei große Sätze von sogenannten „omics“-Daten. Die Vereinigung und übergreifende Auswertung dieser großen omics-Datensätze birgt bereits eine erhebliche Menge an Information. Wird zusätzlich der Zeitfaktor betrachtet, so lassen sich sogar Rückschlüsse auf den zeitlichen Ablauf der Prozesse in einzelnen Zellen ziehen. Wegen der hohen Dynamik zellulärer Prozesse ist ihr zeitlicher Ablauf von hohem Informationsgehalt. Allerdings ist die zeitliche Analyse eine bioinformatische Herausforderung. Die e:Med Wissenschaftler Astrid Wachter und Professor Tim Beißbarth im Demonstrator-Verbund MMML-Demonstrators haben eine Software entwickelt, die auf der

Statistikplattform R beruht und eine Signalweg-basierte Integration von zeitabhängigen omics-Daten ermöglicht. Mit Hilfe dieser Applikation (pwOmics) haben sie die Signalwege unterhalb des sogenannten EGF-Rezeptors genauer untersucht. Dieser Rezeptor ist für das Wachstum von Zellen enorm wichtig und in vielen Krebserkrankungen überaktiv. Und tatsächlich haben die *in silico*-Ergebnisse der e:Med Forscher experimentelle Erkenntnisse bestätigt und zudem neue Interaktionen vorhergesagt. Dieser systemmedizinische Ansatz ermöglicht es, riesige Datensätze in einem erweiterten Kontext nutzbar zu machen und neue Interaktionen aufzudecken. Zelluläre Prozesse können durch diese Methode zeitlich aufgelöst und somit genauer verstanden werden.

Wachter, A., & Beißbarth, T. (2015). pwOmics: an R package for pathway-based integration of time-series omics data using public database knowledge. *Bioinformatics* (Oxford, England), 31(18), 3072–3074. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv323>

Wachter, A., & Beißbarth, T. (2016). Decoding Cellular Dynamics in Epidermal Growth Factor Signaling Using a New Pathway-Based Integration Approach for Proteomics and Transcriptomics Data. *Frontiers in Genetics*, 6, 351. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00351>

