

# Systemmedizin

die Forschung hinter der Präzisionsmedizin



Aktuelle Forschung der Systemmedizin in Deutschland



**e:Med**  
SYSTEMS MEDICINE



BEFÖRDERT VOM

Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# Inhalt

## HINTERGRUND DER PRÄZISIONSMEDIZIN

Inhalt .....	03
Der Bauplan des Lebens .....	04
Evolution der traditionellen Medizin zur Präzisionsmedizin .....	06
Systemmedizin - Forschung im Herzen der Präzisionsmedizin .....	08
Systemmedizin - der Weg zur Präzisionsmedizin .....	10
Den Menschen mit System präzise betrachten .....	11
Neue Methoden für Untersuchung von Krankheitsprozessen .....	12
Präzisionsmedizin auf den Punkt gebracht .....	13
Big Data nutzbar machen .....	14
Künstliche Intelligenz in der Biomedizinischen Forschung .....	15
Ethische Aspekte .....	16
Tierversuche .....	17
Interdisziplinäre Zusammenarbeit von Expert_innen .....	18
Erfolge und Perspektiven der Systemmedizin .....	19
e:Med - das systemmedizinische Forschungsnetzwerk .....	22
Vernetzung und Nachwuchsförderung sichern den Erfolg von e:Med .....	22
Wissenschaftliche Publikationen - die Währung der Wissenschaft .....	24

## FORSCHUNGSERFOLGE AUS e:MED

Aus dem Takt: Die innere Uhr von Krebszellen ausnutzen .....	26
Blick ins Blut: Präzise Analysen bei Blutkrebs .....	27
Stilles Gespräch der Zellen: Einfluss der Umgebung auf Tumoren .....	28
Hautkrebs im Hirn begegnen: Gehirnmetastasen beim Melanom .....	29
Aus Alt mach Neu: Drug Repurposing für neue Therapien .....	30
Sie verstehen nur Bahnhof? Neue Sprache für Modellierung .....	31
Gegen die Narben des Gewebes: Neue Wege der Fibrose-Forschung .....	32
Das Rätsel von Canavan: Ein Metabolit im Fokus .....	33
Auf Blut und Niere geprüft .....	34
Per App chronische Nierenerkrankungen behandeln .....	35
Herz im Fokus: Genetische Erkenntnisse für zukünftige Therapien .....	36
Versteckte Gefahr: Herzinfarktrisiko nach Lungenentzündung .....	37
Aminosäuren: Neue Ziele für die Therapie .....	38
Strategien für Therapieerfolg: Mikrobiom-Manipulation und Biomarker .....	39
Präziser behandeln: Biomarker als Blick in die Zukunft .....	40
Darm und Gehirn im Dialog .....	41
Alternatives Spleißen: Genetische Schlüsselrolle bei Krankheiten? .....	42
Altern, Schlaganfall und Krebs: Ein komplexes Trio .....	43
Die Geheimnisse der Sucht .....	44
Innovative Ansätze gegen Alkoholsucht .....	45
Die Psyche entschlüsseln: Individualisierte Wege zur Heilung .....	46
Knochenkunst: Maßgeschneiderte Heilung für Diabetiker_innen .....	47
<b>GLOSSAR</b> .....	48
<b>IMPRESSUM</b> .....	50

# Der Bauplan des Lebens

## 1 Organismus

Ein Lebewesen besteht aus einer Vielzahl von Zellen und ihren Produkten. Die Steuerung des Organismus erfolgt über genetische Information, die auf der DNA gespeichert ist.

## 2 Zelle

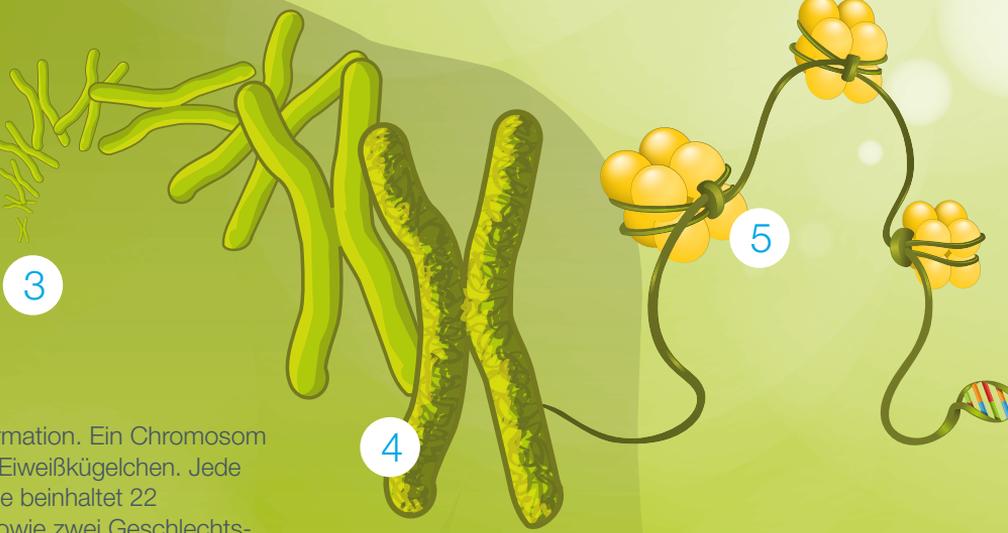
Die Grundeinheit der Lebewesen. Eine Zelle besteht aus einer Zellmembran, die sie zu ihren Nachbarzellen abgrenzt und das Zellplasma umhüllt. Im Plasma liegt der Zellkern.

## 3 Zellkern

Im Zellkern befindet sich die Erbinformation, aufgeteilt auf Chromosomen.

1

2



3

4

5

## 4 Chromosomen

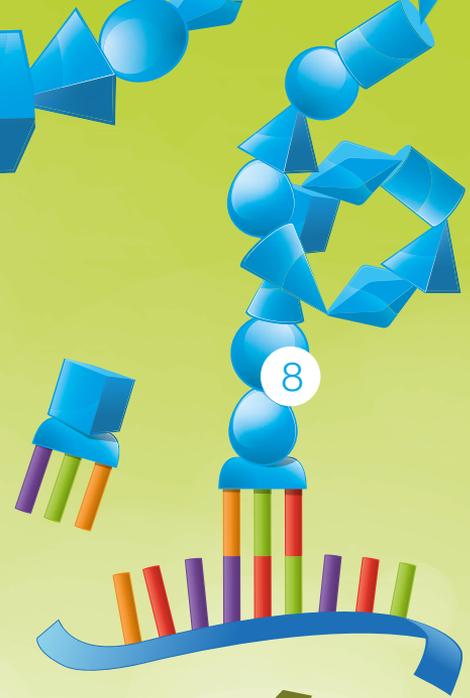
Die Träger der Erbinformation. Ein Chromosom besteht aus DNA und Eiweißkügelchen. Jede menschliche Körperzelle beinhaltet 22 Chromosomenpaare sowie zwei Geschlechtschromosomen, also 46 Chromosomen. Keimzellen besitzen nur einen Satz von 23 Chromosomen, der zum doppelten Chromosomensatz wird, wenn Ei- und Spermienzelle verschmelzen und ein neues Individuum entsteht.

## 5 Histone

Histone sind Proteine, mit denen die DNA im Zellkern zu Nukleosomen gepackt wird. Sie spielen eine zentrale Rolle in der Epigenetik: Chemische Modifikationen an Histonen, die auch durch Umwelteinflüsse entstehen können, beeinflussen die Zugänglichkeit der DNA und somit die Genaktivität in der Zelle.

## 8 Proteine

Proteine sind die grundlegenden Moleküle lebender Zellen. Sie übernehmen im Körper sehr unterschiedliche Aufgaben und sind an allen lebenswichtigen Prozessen beteiligt. Ihre Bausteine sind die Aminosäuren, von denen es insgesamt zwanzig verschiedene gibt. Jede Aminosäure ist in der Erbinformation – der DNA und der RNA – mit einem Drei-Buchstaben-Code verschlüsselt.



## 7 RNA

Abkürzung für Ribonukleinsäure. Wichtige Substanz für die Umsetzung der Erbinformation. Bei der Genexpression wird zunächst mit der doppelsträngigen DNA als Matrize ein einzelsträngiges RNA-Molekül abgelesen. Dieses wandert aus dem Zellkern heraus und dient als Vorlage zur Herstellung von Proteinen. RNAs können auch regulatorische Funktionen haben, indem sie z. B. andere RNAs binden und so verhindern, dass diese in Protein umgesetzt werden.

## 6 DNA

Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure. Ein fadenförmiges, doppelsträngiges Molekül im Kern jeder Zelle. Jedes Chromosom enthält ein DNA-Molekül. Die Reihenfolge von vier Bausteinen, den DNA-Basen, bestimmt die im Erbgut hinterlegte Information. Die gesamte menschliche DNA, also das humane Genom, besteht aus etwa 6,4 Milliarden Basenpaaren, berücksichtigt man den doppelten Chromosomensatz. Circa 1,5 Prozent davon machen unsere eigentlichen Gene aus.





Das Wissen über genetische, molekulare und zelluläre Besonderheiten der individuellen Person ermöglicht Vorhersagen, ob eine bestimmte Therapie wirken kann.

Therapie C



Neue Analysemethoden wie Hochdurchsatz Omics-Analysen auf RNA-, DNA-, Protein-, Metabolismus- oder Mikrobiom-Ebene ermöglichen Vorhersagen über den Krankheitsverlauf und die darauffolgende individuelle Behandlungsstrategie.

- Vorerkrankungen
- Risiko-Profile (z.B.: Rauchen, Übergewicht)
- Demographie
- Sozial-ökonomische Faktoren
- Biomarker



Jede erkrankte Person profitiert von einer auf sie abgestimmten Behandlung

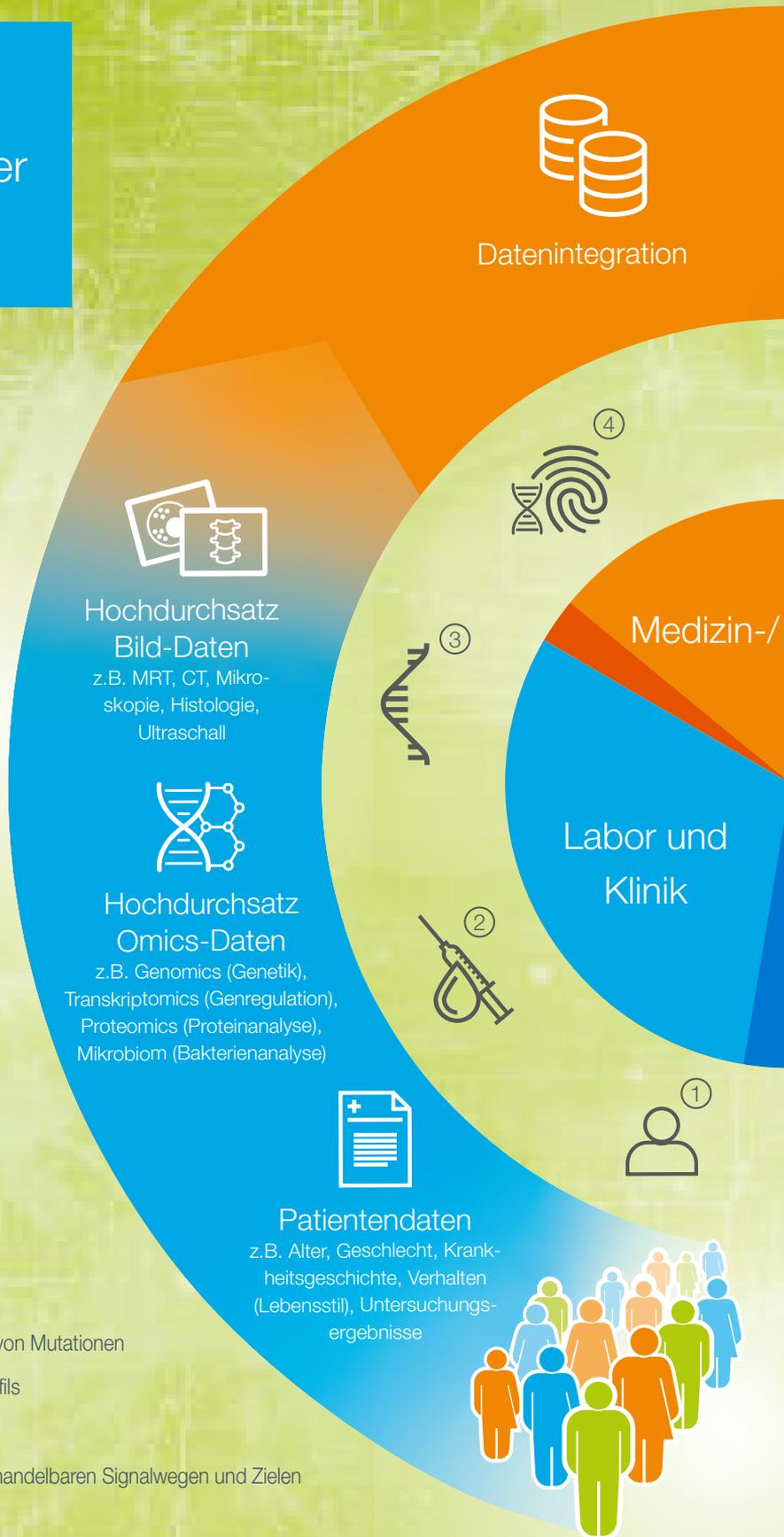
# Systemmedizin - Forschung hinter der Präzisionsmedizin

## Klinik und Labor

In der Klinik werden Patient\_innen identifiziert und Patientendaten erhoben. Mit neuesten Methoden untersuchen Wissenschaftler\_innen im Labor Patientenproben, führen ergänzende Experimente durch und erzeugen informative Daten auf unterschiedlichen Ebenen.

## Beispiel

- ① Patient\_in: Diagnose Blutkrebs
- ② Blutabnahme
- ③ Transkriptomanalysen zur Ermittlung von Mutationen
- ④ Erstellen eines individuellen Tumorprofils
- ⑤ Vergleich mit Krebsdatenbanken
- ⑥ Identifizierung von medikamentös behandelbaren Signalwegen und Zielen
- ⑦ Individuelle Präzisionstherapie





Datenverarbeitung

### Medizin- und Bioinformatik

Die enormen Mengen an Labordaten werden vergleichbar gemacht und anschließend integriert. Danach werden die Daten verarbeitet, so dass weitere Analysen durchgeführt werden können.

⑤



Bioinformatik



Big Data Analysen zur Korrelation & Mustererkennung



Entwicklung von Modellen & Mechanismen zur Analyse



⑦



Künstliche Intelligenz, automatisierte Modellentwicklung



Individualisierte Behandlung



### Präzisionsmedizin für jede\_n Patient\_in

Patienten erhalten individuelle Diagnosen, Prognosen oder Therapieempfehlungen.

### Systemmedizin

Die aufbereiteten Daten werden analysiert und auf spezifische Muster untersucht. Ebenso werden aus diesen Daten Modelle entwickelt, die Vorhersagen ermöglichen. Mit Methoden der künstlichen Intelligenz können daraufhin große Datenmengen automatisiert untersucht und Prognosen, Diagnosen oder Therapieempfehlungen abgeleitet werden.

# Systemmedizin: der Weg zur Präzisionsmedizin

## Was steckt dahinter?

Systemmedizin ist die Übertragung systemorientierter Ansätze in die Medizin, welche die Betrachtung komplexer Zusammenhänge in ihrer Gesamtheit ermöglichen (BMBF 2012). Die Systemmedizin nutzt und verknüpft Patient\_innen-, klinische- und molekularbiologische Daten verschiedener Ebenen, und gewinnt dadurch sukzessive ein Bild ihrer komplexen Zusammenhänge. Die resultierenden umfangreichen Daten werden dann in einem Wechselspiel von Laborexperimenten und Computermodellen analysiert und so integriert, dass der entscheidende Teil dieser Datenflut tatsächlich den Patient\_innen zu Gute kommen kann. Die Systemmedizin kann somit als Voraussetzung für die Präzisionsmedizin und als eine Weiterentwicklung der Systembiologie hin zu medizinischen Fragestellungen gesehen werden. Die systemmedizinische Forschung basiert dabei immer auf der Zusammenarbeit mehrerer Fachrichtungen und verbindet Medizin, Informatik, Biologie, Chemie, Physik sowie Mathematik.





## Den Menschen mit System präzise betrachten

Warum werden manche Menschen ernsthaft krank, und andere bleiben ihr Leben lang gesund? Warum verläuft eine Krankheit bei verschiedenen Menschen so unterschiedlich? Warum wirkt ein Medikament bei einem Menschen optimal, und bei anderen bleibt die Wirkung aus? Die Antwort auf diese Fragen liegt in der komplexen Individualität eines jeden Menschen - und benötigt eine Medizin, die dieser gerecht wird und präzise auf eine Person zugeschnitten ist, personalisierte Medizin.

Den gesunden wie den erkrankten Menschen bis in das feinste Detail zu untersuchen und die Resultate mit viel Computerkapazität zu einem sinnvollen Abbild zu verrechnen, hilft besonders komplexe Erkrankungen zu verstehen und präziser zu behandeln, wie etwa psychiatrische Störungen, Herz-Kreislaufkrankungen, entzündliche Krankheiten und auch Krebs.

Unser genetisches Muster, aber auch Unterschiede in unserer Ernährung, der Umwelt oder dem Lebensstil wirken auf unseren Gesundheitszustand ein. Wie tragen die einzelnen Faktoren zu einer Erkrankung bei und wie kann man sie beeinflussen? Es liegt auf der Hand, dass es bei komplexen Erkrankungen nicht ausreicht, einzelne Faktoren zu betrachten. Erst Untersuchungen des genauen Zusammenspiels und der zeitlichen Abfolge ermöglichen ein tieferes Verständnis von Gesundheit und Krankheit des menschlichen Körpers.

Heute nutzt man das Leistungsvermögen von Computern mit enormer Rechenkapazität, um aus detaillierten Messungen am Menschen komplexe Zusammenhänge zu ermitteln, mechanistische Modelle zu erstellen und diese im Labor auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Hierbei werden unterschiedliche Datenebenen untersucht, die von einfachen klinischen Beobachtungen bis zu komplizierten molekularen Datensätzen reichen. Die Betrachtung ist so präzise, dass die einzelne Fragestellung durch alle physiologischen Ebenen verfolgt wird: von der Molekülbewegung in der einzelnen Zelle über das Organ bis zur Betrachtung

des ganzen Menschen. Die als „Systemmedizin“ bezeichnete Herangehensweise nutzt die dabei erhaltenen Mengen von Daten („Big Data“), indem sie diese intelligent in Bezug setzt, Vorhersagemodelle entwirft und so hilft, innovative Therapie- und Präventionsverfahren zu entwickeln. Eine besondere Kapazität dieses Ansatzes ist das Aufdecken molekularer Gemeinsamkeiten ganz unterschiedlicher Erkrankungen. Der hiermit verbundene Erkenntnisprung kann den Weg zum Nutzen für die Patient\_innen deutlich verkürzen. Die präzisen Analysen erlauben eine weitere Abkürzung zum Menschen. Die detaillierten Untersuchungen können ergeben, dass in zuvor unbekanntem Kontext ein Medikament wirken kann, das bereits zur Behandlung einer anderen Erkrankung zugelassen ist (**Drug Repurposing**) und so den Patient\_innen früher nutzen kann. In e:Med forschen Wissenschaftler\_innen vieler Disziplinen gemeinsam, und haben somit bereits innovative Diagnostikmethoden und neue **Biomarker** zur präziseren Behandlung verschiedenster Erkrankungen entwickelt.



## Neue Methoden für die systematische Untersuchung von Krankheitsprozessen

Es ist eine enorme Herausforderung, die Prozesse im Körper im Detail und in ihrer Dynamik zu verstehen. Dabei ist wichtig, Daten sehr vieler Probanden in die Studien aufzunehmen, um die Komplexität und die Heterogenität von Erkrankungen verlässlich zu erfassen. Als Ausgangsmaterial werden hierfür Gewebeproben oder Blut von Patient\_innen verwendet, Zellkulturen angelegt, Organoiden gezüchtet, oder wenn nötig Tiermodelle entwickelt, die jeweils wichtige Informationen über individuelle Krankheitsprozesse liefern. Mit sogenannten **Omic**-Methoden kann eine große Anzahl an Molekülarten in einer einzigen Probe analysiert werden. Beispielsweise werden hier der Aufbau aller Gene und die Wechselwirkung zwischen Abschnitten des Erbmateriale eines Lebewesens (**Genomics**) erfasst, oder das Muster an Proteinen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt

vorhanden sind (**Proteomics**), sowie das Profil von Stoffwechselprodukten (Metabolomics), oder von Mikroorganismen, die z.B. in unserem Darm leben (Microbiomics). In neueren Technologien zu Einzelzell-Analysen (Single-cell) können sogar in individuellen Zellen verschiedene Arten der Moleküle analysiert werden - und dies parallel in einer hohen Anzahl von Zellen. Für die Analysen werden modernste Geräte verwendet, die diese Vielzahl von Proben parallel bearbeiten und riesige





## Präzisionsmedizin auf den Punkt gebracht

Die personalisierte Medizin berücksichtigt genetische, molekulare und zelluläre Besonderheiten der Person, um die Therapie anhand dieser Eigenschaften auszuwählen und sie auf diese abzustimmen. Sie ergänzt und verfeinert insbesondere die bisherige Diagnostik, und zeigt in immer stärkerem Maße neue Behandlungsansätze auf. Hierbei geht es zunächst weniger darum „maßgeschneiderte“ Medikamente für einzelne Patient\_innen zu entwickeln, sondern vielmehr darum, anhand des Krankheitsprofils Untergruppen von Patient\_innen mit ähnlichen Voraussetzungen zu identifizieren (Stratifizierung). Patient\_innen werden so zu Gruppen zusammengefasst, deren Erkrankung demselben Mechanismus zugrunde liegt, die ähnlich anfällig für eine bestimmte Erkrankung sind, bzw. die voraussichtlich ähnlich auf eine Therapie ansprechen werden.

Inzwischen können auf diese Weise bereits Voraussagen getroffen werden, ob eine bestimmte Therapie bei einem bestimmten Patienten oder einer Patientin sinnvoll erscheint, und in welchem Verhältnis Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei dieser Person stehen. Die Behandlungsmöglichkeiten können durch Ärzt\_innen und Wissenschaftler\_innen der jeweils relevanten Disziplinen in einem molekularen Therapieboard beraten werden, und der individuelle Mensch kann so von einer auf ihn abgestimmten Therapie profitieren. Mit dem heutigen Methodenspektrum und der auch durch e:Med Projekte akkumulierten Fachkenntnis werden viele Fragestellungen so präzise bearbeitet, dass wir von einer „Präzisionsmedizin“ sprechen.

Datensätze im Petabyte-Bereich erzeugen. Erst das intelligente Zusammendenken dieser „Big Data“ erlaubt jene Schlussfolgerungen, die präzise Antworten auf komplexe Fragen geben. Auch neue Methoden der Bildgebung ermöglichen einen tiefen Einblick in Krankheitsprozesse. Die mikroskopische Multiplex-Immunfluoreszenz erlaubt beispielsweise auf Gewebeschnitten bis zu 60 Proteine gleichzeitig mit hoher Qualität zu detektieren, statt ein bis drei. Die funktionelle Magnetresonanztomographie wird zudem besonders in der neurologischen Forschung vermehrt eingesetzt, und liefert wichtige Informationen über aktive Hirnbereiche. In weiteren e:Med Projekten wurden Methoden zur automatisierten Mustererkennung an Gewebeschnitten in der Pathologie entwickelt, die nun einen hohen und präzisen Durchsatz an Proben erlauben. Es gelingt, einzelne Zellen über einen längeren Zeitraum im Mikroskop „live“ zu beobachten und

zu filmen, und sogar die Bewegung von Molekülen in diesen Zellen zu erkunden. Die computer-gestützte Modellierung molekularer Zusammenhänge wurde durch eine Sprache erweitert, die über mehrere Simulationsplattformen eingesetzt wird; gerade dies ist ein großer Fortschritt für die Kooperation in der Systemmedizin. Die Daten der verschiedenen Ebenen werden in der Systemmedizin gemeinsam betrachtet – ideal, um Rückschlüsse auf ihre Interaktionen zu ziehen und schließlich - gleich komplexer Landkarten - Krankheits-Netzwerke der betroffenen Zellen und Moleküle zu erstellen. Mit der Integration von Patient\_innendaten, wie Alter, Geschlecht, Krankheitsverlauf und Therapieerfolg zu den molekularen Informationen ist es möglich, auf die individuelle Ausprägung einer Krankheit zu schließen und die Therapie entsprechend auszurichten.

## Big Data nutzbar machen

Die Mengen von Daten „Big Data“, die einerseits aus Patient\_innenmaterial und –Daten und andererseits aus Resultaten der Laborexperimente entstehen, werden mit informatischen Methoden am Computer integriert, um diese nutzbar zu machen. Dabei reicht es nicht aus, zwei Tabellen zusammenzufügen. Die Natur der Daten aus verschiedenen Quellen ist oftmals sehr unterschiedlich, und zudem enthalten alte Daten andere und oft viel weniger Informationen, als neu erhobene Datensätze. Aufgrund der schier Menge ist ein Konzept für das Datenmanagement enorm wichtig, damit diese Daten sicher und präzise genutzt werden und auch nachhaltig nutzbar bleiben. Wissenschaftler\_innen der Medizin- und Bioinformatik harmonisieren die Daten – machen sie also vergleichbar – und entwickeln semantische Methoden zum automatisierten Textverständnis. Hierbei werden die internationalen FAIR-Prinzipien (dt. auffindbar, zugänglich, interoperabel, wiederverwendbar) als **Leitlinien** für die Beschreibung, Speicherung und Veröffentlichung wissenschaftlicher Daten angewendet.

Basierend auf den erhobenen Daten werden im nächsten Schritt Zusammenhänge ausgelesen, und durch Korrelationen und Mustererkennung Krankheitsmechanismen genauer untersucht. Dadurch werden etwa Krankheiten genauer klassifiziert, Kandidaten für **Biomarker** ermittelt oder der



Anteil genetischer Veranlagung für einzelne Erkrankungen analysiert.

Aus den intelligent kombinierten Daten ist es mit informatischen Methoden möglich, Modelle und Simulationen zu erstellen. Diese können helfen, die optimale Therapiedosis für Patient\_innen zu ermitteln oder zu prognostizieren, wie schwer eine Krankheit verlaufen wird.

Die Erkenntnisse müssen jedoch immer wieder überprüft werden, bevor sie in Patient\_innen angewendet werden. Deswegen werden im Labor und an Patient\_innenproben erneut „Biomarker“ begutachtet, Modelle validiert oder Therapieoptionen an personalisierten Zellkultur- und Organoidmodellen getestet. Führt die Überprüfung wiederholt zu einem für die Menschen günstigen Resultat, gelangen die neuen Forschungsergebnisse Schritt für Schritt meist über klinische Studien in die Praxis.

## Künstliche Intelligenz in der Biomedizinischen Forschung

Der Begriff „**Künstliche Intelligenz**“ (KI), oder auch AI vom Englischen “Artificial Intelligence“, ist derzeit eines der beliebtesten Schlagwörter in den Medien. Doch was genau verbirgt sich dahinter und was treibt eigentlich die KI in der Biomedizin?



In der Präzisionsmedizin sollen Diagnosen und Behandlungen auf die individuelle erkrankte Person abgestimmt werden, so dass Krankheiten frühzeitig diagnostiziert, die Wirksamkeit von Therapien verbessert und Nebenwirkungen minimiert werden. Hierfür ist es notwendig, eine Vielzahl von Informationen zu berücksichtigen, wie beispielsweise den genetischen Hintergrund, demografische Faktoren, den Lebensstil, Umwelteinflüsse, die bisherige Krankheitsgeschichte und Informationen zum aktuellen Gesundheitsstatus wie Laborergebnisse oder bildgebende Diagnostik. Insgesamt hat sich die Biomedizin in den letzten Jahren immer mehr zu einer „Big Data“-Wissenschaft entwickelt, so dass KI in der Zukunft eine große Rolle spielen wird. Sie ist in der Lage, sehr große Mengen an unterschiedlichen Daten miteinander zu verknüpfen und allgemeine gültige Muster zu erkennen, um Vorhersagen und Entscheidungen zu treffen, also zu „lernen“. KI beschreibt die Fähigkeit von Maschinen oder Computersystemen, Aufgaben auszuführen, die normalerweise menschliche Intelligenz erfordern würden. Bekannte Beispiele für KI-Systeme sind

Chatbots, Übersetzungsprogramme oder persönliche Sprachassistenten. Intern nutzt KI häufig Methoden des **maschinellen Lernens** (ML), um basierend auf den verschiedenen beschriebenen Daten Vorhersagen zu treffen. ML wird häufig definiert als Methoden, die aus Daten lernen können, ohne explizit programmiert zu sein. Konkret bedeutet dies, dass ein ML-Modell auf Basis von Trainingsdaten Muster erkennt und Wissen aus diesen Daten ableitet. Nach dem Training ist es wichtig, die Vorhersageleistung des ML-Modells für weitere Individuen oder Patient\_innen zu untersuchen. Hierdurch kann sichergestellt werden, dass das Modell nicht nur die Trainingsdaten gut gelernt hat, sondern auch auf neuen, unbekanntenen Daten gut abschneidet.

KI-Modelle können komplexe Entscheidungen treffen, deren Grundlagen für das ärztliche Fachpersonal und die erkrankte Person schwer nachvollziehbar sein können. Es ist daher wichtig, dass die KI-Systeme in der Lage sind, zu erklären, wie sie zu einer konkreten Vorhersage gekommen sind. Dieses aktuelle Forschungsgebiet ist außerdem eine Grundlage, um die Fairness von KI-Vorhersagen zu bewerten, so dass Ungleichheiten in der Gesundheitsversorgung nicht weiter verstärkt werden.

Insgesamt bietet KI in der Präzisionsmedizin viele interessante Möglichkeiten, das Verständnis und die Behandlung von Erkrankungen zu verbessern. Um das Potenzial voll auszuschöpfen, ist jedoch die enge Zusammenarbeit von Mediziner\_innen und Datenwissenschaftler\_innen notwendig.

**Autorinnen:**

**Prof. Dr. Helena Zacharias (Medizinische Hochschule Hannover) & Prof. Dr. Silke Szymczak (Universität zu Lübeck)**

## Ethische Aspekte

Bei so vielen und zudem sehr privaten Daten ist es außerordentlich wichtig, den Datenschutz zu beachten. Wollen wir diese Informationen frei teilen? Was passiert mit meinen Daten? Erfahre ich die Resultate der Studien? Was kann man aus meinen Daten rauslesen? Kann ich meine Daten wieder zurückziehen? In **Genom-**analysen wird die **DNA** sequenziert und sie enthalten damit Informationen darüber, wie wir aussehen oder ob uns beispielsweise Koriander schmeckt. Aber auch sensible Merkmale wie Krankheitsrisiken, unser biologisches Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit stecken in unserem Erbgut. Beim Umgang mit diesen Daten ist daher besondere Vorsicht geboten. Gleichzeitig stellen die Daten eine riesige Chance für die Forschung dar. Man geht davon aus, dass in nur drei Jahren 70% der Krebserkrankungen mit Hilfe von Genomanalysen diagnostiziert und der Weg zu personalisierten Therapien ermöglicht werden könnte. Auch andere Erkrankungen können von verbesserten und erschwinglichen Sequenziermethoden und der Analyse großer Datenbanken profitieren.



Es ist eine große Herausforderung, diese riesige Menge an wertvollen und persönlichen Informationen nachhaltig zu speichern und zu nutzen. Dafür unterliegen alle klinischen Studien strengen Datenschutzrichtlinien und einem Datenmanagementkonzept. Zu Forschungszwecken erhobene Daten werden in der Regel pseudonymisiert. Selbst einzelne Gensequenzen ermöglichen jedoch prinzipiell die Re-Identifizierung. Genetische Daten sind daher in der Regel nicht öffentlich zugänglich, sondern werden in sicheren Archiven aufbewahrt und nur für berechtigte Forschende unter bestimmten Bedingungen zur Verfügung gestellt. In jedem e:Med Projekt wird der Datenschutz berücksichtigt. Zudem werden in Begleitprojekten spezifische ethische und rechtliche Fragestellungen der Systemmedizin bearbeitet. e:Med Wissenschaftler\_innen sind überdies in einer Projektgruppe zu dem Thema Ethik vernetzt. Alle Vorgänge unterliegen den strengen Richtlinien der europäischen DSGVO (Datenschutzgrundverordnung) und deutschen Datenschutzkonzepten.

**Kann KI die Gesundheitsversorgung revolutionieren?  
Wie entstand das Leben auf der Erde?  
Wie viel Neandertaler steckt in uns?**

**Diese und weitere Fragen  
beantwortet unser Podcast!**

**DER  
CODE  
DES  
LEBENS**



**GHGA** THE GERMAN HUMAN GENOME ARCHIVE

[www.ghga.de/de/codedeslebens](http://www.ghga.de/de/codedeslebens)

## Tierversuche

Können Tierversuche vollständig durch Alternativmethoden ersetzt werden? Was sind eigentlich Tierversuche und warum werden sie durchgeführt? Wer darf sie durchführen und unter welchen Voraussetzungen? Wofür werden die Versuchstiere eingesetzt? Ist der „Mensch auf dem Chip“ (Organchip) eine Alternative?

Eigentlich würde man gern auf Tierversuche verzichten. Das ist durch Computersimulationen oder durch *in vitro* Zell- und Organoid-Kulturen für einige Fragestellungen bereits möglich. Dennoch sind diesen Methoden Grenzen gesetzt, insbesondere wenn komplexe physiologische Zusammenhänge des gesamten Organismus untersucht werden, wie beispielsweise die Wirkungsweise des zentralen Nervensystems, die Verarbeitung von Sinnesreizen oder das Zusammenspiel des Kreislaufsystems. Häufig sind Tierversuche daher gerade für die Erforschung komplexer lebensbedrohlicher Krankheiten unersetzbar – wie Krebs, immunologische oder neurologische Erkrankungen, virale Infektionen bedingt durch HIV oder COVID-19, oder die Alkoholabhängigkeit. Über hundert Institutionen haben sich bereits der „Initiative Transparente Tierversuche“ angeschlossen. Dies ist eine Initiative von „Tierversuche verstehen“ und der Ständigen Senatskommission für tierexperimentelle Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unter Mitwirkung der Allianz der Wissenschaftsorganisationen. Die „Initiative Transparente Tierversuche“ zielt darauf



ab, eine transparente und offene Diskussion zur Forschung mit Tieren weiter voranzutreiben. Der Tierversuch ist als „Eingriff oder Behandlung zu Versuchszwecken an Tieren, wenn sie mit Schmerzen, Leiden oder Schäden für diese Tiere verbunden sein können“ nach dem deutschen Tierschutzgesetz definiert. Tierversuche dienen in den meisten Fällen der Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung. In einigen e:Med Projekten betreffen diese die Untersuchung von komplexen Krankheitsmechanismen.

Die Durchführung von Tierversuchen ist gesetzlich streng reguliert und darf nur von öffentlichen und privaten Forschungsinstitutionen durchgeführt

werden, wenn eine Vielzahl von Grundvoraussetzungen erfüllt ist. Die Genehmigungen hierfür erteilt die zuständige Landesbehörde. In dem Antrag muss der geplante Versuch umfassend wissenschaftlich und ethisch begründet werden. Daneben gibt es auf deutscher und auf EU-Ebene Gesetze, die detailliert



regeln, welche Voraussetzungen für die Haltung und Versorgung der Tiere und für einen Tierversuch erfüllt sein müssen.

Intern an den jeweiligen Forschungseinrichtungen kontrollieren Tierschutzbeauftragte während der Vorbereitung und Durchführung der Experimente, ob die gesetzlichen Auflagen und Bestimmungen eingehalten werden. Jeder Tierversuch wird von unabhängigen Amtstierärzt\_innen und der zuständigen Landesbehörde überwacht.

Dank Organchips können Tierversuche reduziert werden. Immer dort, wo die Reaktionen menschlicher Zellen getestet werden sollen, können sie wichtige Erkenntnisse liefern. Jedoch haben auch

Organchips Limitierungen. Forschungsfragen, die den Gesamtorganismus betreffen, wie beispielsweise das Immunsystem, können damit nicht beantwortet werden. Vor allem in der Grundlagen- und Verhaltensforschung, wie sie zur Erforschung von psychiatrischen Erkrankungen notwendig ist, stößt ein (multi-) Organchip an seine Grenzen. Innovative Methoden werden zukünftig weniger Tierversuche notwendig machen, diese aber nicht vollständig ersetzen können.

Weitere Informationen:

[www.tierversuche-verstehen.de/faq/](http://www.tierversuche-verstehen.de/faq/)



## Interdisziplinäre Zusammenarbeit von Expert\_innen ermöglicht komplexe Forschung

Um die Erforschung so komplexer Zusammenhänge zu ermöglichen, reicht die Expertise allein einer Fachrichtung nicht aus. Erst die Zusammenarbeit von Expert\_innen unterschiedlicher Gebiete ermöglicht ein solch komplexes Großprojekt. Expert\_innen aus Klinik und Praxis identifizieren Patient\_innen mit passendem Profil, sammeln Proben und erkennen klinisch relevante Fragestellungen. Biolog\_innen analysieren die Proben, planen und realisieren Experimente, validieren Biomarker und erstellen personalisierte Zellkultur-

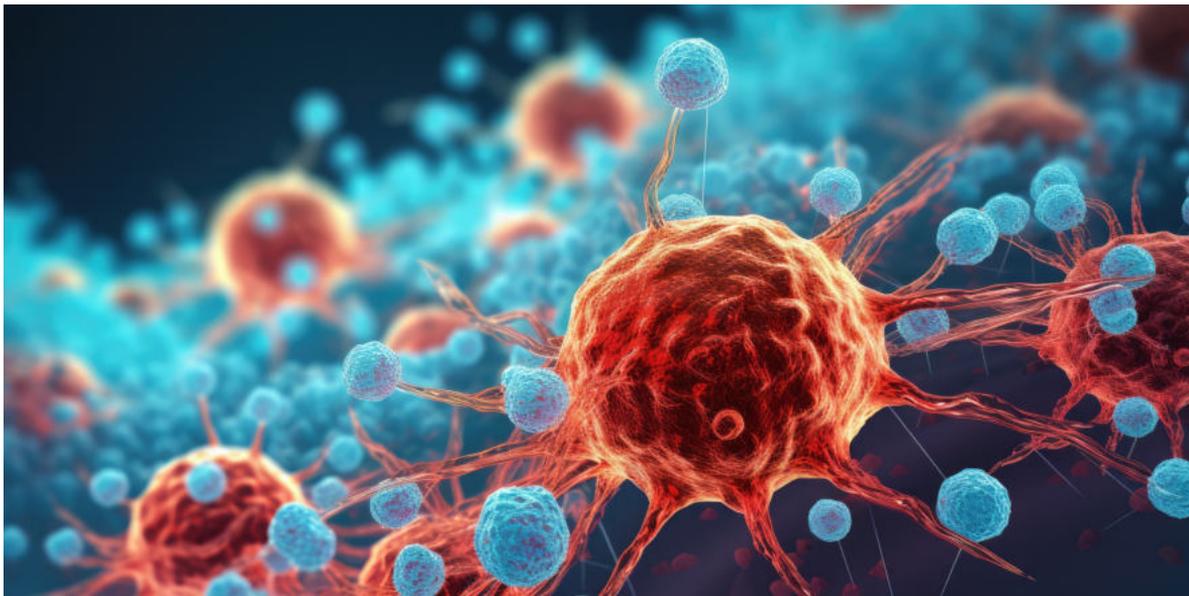
modelle. Chemiker\_innen verfeinern die Synthese von Molekülen und Substanzen, die als Inhibitoren eingesetzt werden und Therapiemöglichkeiten erweitern. Medizin- und Bioinformatiker\_innen sind wichtig, um die im Labor und der Klinik entstandenen Datenmengen zu integrieren und nutzbar zu machen. Mit der Hilfe von Expert\_innen der Mathematik und Physik werden daraus Modelle und Simulationen erstellt, die dann wiederum den Kliniker\_innen helfen, zunehmend präzisere Diagnosen, Therapien und Prognosen zu stellen.

### Krankheitsmechanismen verstehen

Die Systemmedizin hat bereits vielfältige Erfolge zu verzeichnen. Das Verständnis komplexer Krankheitsmechanismen ist dabei die Basis für Prävention und Therapie. Ein Vorreiter in diesem Bereich sind Krebserkrankungen, auch da Erbgutveränderungen in der Krebszelle, die zu bösartigem Wachstum führen, besonders erfolgreich mit den derzeitigen Methoden zu analysieren sind. Die Methoden werden oft spezifisch für eine Fragestellung entwickelt und verfeinert. So wird Blutkrebs mit hierfür adaptierten Single-cell **Transkriptom** Analysen untersucht, ein kostengünstiger Ansatz für die klinische Routine wird entwickelt, Kandidatengene und Signalwege des Melanoms (Hautkrebs) werden entschlüsselt und die Besonderheiten von Melanom-Metastasen im Gehirn werden für Therapieansätze untersucht. Beim Brustkrebs gelingt es, die Therapiewirkung „live“ zu beobachten, um den optimalen Zeitpunkt für die Medikamentengabe zu wählen. Weitere Erkenntnisse werden über die Entstehung von Lungenkrebs und die Rolle der Tumorumgebung für verschiedene Krebstypen erlangt.

### Erkrankungen auf dem Weg der Erkenntnis

Auch für andere Erkrankungen wurden wegweisende Ergebnisse erzielt und oft die Translation in die Klinik eingeleitet. Mit neuen Methoden wie **Einzelzellsequenzierung**, **Proteomics**-Analysen und neusten **Bildgebungstechniken** gelingt es beispielsweise jene Zellen zu identifizieren, die eine Fibrose (Vernarbung des Organs mit Funktionseinbußen, etwa nach einem Herzinfarkt) verursachen. Der hiermit verbundene Therapieansatz wird bereits in einer klinischen Studie geprüft. Chronisch-entzündliche Erkrankungen der Haut und des Darms werden mit systemmedizinischen Methoden seit Jahren detailliert untersucht. Mithilfe der **künstlichen Intelligenz** (KI) wurden über 50 Gene ermittelt, deren Aktivität sich therapeutisch ändert. In aller Munde ist die Bedeutung von besiedelnden Mikroorganismen (**Mikrobiom**) für die Gesundheit. All dies sind neue Therapieziele gegen die quälenden Entzündungen des Darms und der Haut. Entzündliche Prozesse im Gehirn wurden bei Personen mit Alkoholkonsumstörung mittels **Omics**-Analysen entdeckt, und entzündungsmodifizierende



Medikamente können Betroffenen helfen. Seltene Erkrankungen bleiben oft lange unerkannt und deshalb besonders leidvoll für die Betroffenen. Dank neuer Computermodelle gelingt es beispielsweise, die Dynamik kaum messbarer Metaboliten abzuschätzen und Wirkmechanismen zu verstehen. Dies zeigt, wie wichtig der systemmedizinische Ansatz ist.

## Drug Repurposing – verborgene Schätze finden

Die Weiterentwicklung und Nutzung eines bereits zugelassenen Medikamentes oder von Wirkstoffen, die bereits in klinischen Phasen der Erprobung sind und zur Behandlung einer ganz anderen Erkrankung eingesetzt werden, wird als **Drug Repurposing** bezeichnet. Hochpräzise Analysen sind hierfür nötig, wie beispielsweise der quantitativen Molekülinteraktionen, die Untersuchung mehrerer Omics-Ebenen, und die Integration global verfügbaren Vorwissens über erwünschte und unerwünschte Wirkungen etwa durch mechanistische Modelle. Die Systemmedizin ist in ihrer umfassenden Betrachtung und hohen Präzision für das Drug Repurposing als zeit- und kostensparende Abklärung zur Therapie ideal. Um die Forschungsergeb-



nisse aus aller Welt nutzen zu können, wurde eigens eine App zur Literaturrecherche entwickelt. Das „Glückshormon“ Oxytocin wurde als Wirkstoffkandidat gegen den Rückfall bei Alkoholsucht identifiziert. Dies ist ein Beispiel für Drug Repurposing, da Oxytocin seit langem als wehenförderndes Medikament in der Geburtsmedizin zum Einsatz kommt. Hierzu wird gerade eine erste Studie am Menschen durchgeführt. Unter aktiver Bürgerbeteiligung (Citizen Science) mittels eines Computerspiels ist ein e:Med Forschungsteam Wechselwirkungen von Proteinen und Medikamenten auf der Spur, die bereits für andere Erkrankungen zugelassen sind. So sollen die starken Nebenwirkungen eingedämmt werden, die (bestimmte) **Immuntherapien** bei Patient\_innen mit metastasiertem Melanom auflösen.

## Komplex, Komorb, cross disease – knifflige Rästel lösen

Viele der aktuellen Projekte widmen sich einer besonders komplexen Fragestellung, der Komorbidität oder der Untersuchung eines molekularen Mechanismus, der „cross disease“ für ganz unterschiedliche Erkrankungen wichtig ist. Die Verbin-





dungsglieder zwischen Erkrankungen zu erkennen, bedeutet oft einen großen Schritt vorwärts. Ist für eine der Erkrankungen bereits ein Medikament etabliert, kann dies sogar als nächster Sprung vorwärts die Entwicklung therapeutischer und präventiver Maßnahmen beschleunigen. Warum folgt für einige Patient\_innen auf eine Lungenentzündung ein Herzinfarkt, wie es beispielsweise auch nach Covid-19 Erkrankung beobachtet wird? Eine Lungenentzündung kann die Zellen der Blutgefäßwände verändern. Mit KI werden die komplexen Mechanismen an den beiden lebenswichtigen Organen untersucht, um das Risiko zukünftig früh anzuzeigen. So haben unterschiedliche Erkrankungen wie Schizophrenie und chronische Darmerkrankungen doch gemeinsame **Suszeptibilitätsgene**, die also das Risiko erhöhen, die Krankheiten zu entwickeln. Für die komplexe Verbindung von Altern, Schlaganfall und Krebs werden alternd-entzündliche Zellen verdächtigt, die Erkenntnis soll in ein Biomarker-Kit auch zur Präventionsberatung einfließen. Bei schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen sind die biologischen Gründe oft unklar, doch Komorbiditäten, also Begleiterkrankungen wie Typ-2-

Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen deuten auf gemeinsame Mechanismen hin. Genau für diese kniffligen Rätsel sind die interdisziplinären Teams mit modernen multi-Omics Ansätzen optimal ausgestattet.

## Translation - Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Gesundheitsversorgung

Doch wie kann die in der Systemmedizin erarbeitete Kompetenz Patient\_innen erreichen? Die Entwicklung einer App direkt für die klinische Entscheidungsunterstützung zur Therapiewahl hat großes Potential für die ärztliche Anwendung. „Ex-vivo drug testing“ kann vorhersagen, welches Medikament am besten wirkt, beispielsweise um die Behandlungsauswahl für Krebspatient\_innen zu optimieren. Zur Vorhersage und Prävention koronaren Herzerkrankungen wurden hunderte genetischer Varianten identifiziert, die nun in den **Leitlinien** verankert werden sollen. Für chronisch entzündliche Darmerkrankungen wurden Biomarker gefunden, deren Rolle bereits in einer klinischen Studie untersucht wird, und Ärzt\_innen entscheiden in einer molekularen Therapiekonferenz über die Behandlung. Für eine intelligente Hilfe bei Knochenbrüchen können personalisierte Implantate aus 3D-Druck erstellt und so die Empfindlichkeit von Diabetes-Patient\_innen kompensiert werden.

All diese Erfolge zeigen das Potential der Systemmedizin. Viele der verwendeten Techniken und Daten sind so komplex, dass sie durch einzelne Patient\_innen oder die Gesellschaft zunächst nur schwer nachzuvollziehen sind. Unrealistische Hoffnungen, aber auch Ängste können in diesem Spannungsfeld entstehen. Als Forscher\_innen und Ärzt\_innen haben wir deshalb die Aufgabe, die Ziele, Herangehensweisen und Inhalte zu vermitteln. Die Systemmedizin als ein Weg in die Zukunft einer präzisen, auf den Einzelnen zugeschnittenen, Prävention-einbeziehenden Medizin, kann nur gemeinsam begangen werden.

# e:Med das systemmedizinische Forschungsnetzwerk



e:Med ist das deutschlandweite Forschungsprogramm des BMBF zur Systemmedizin.

e:Med forciert die systemorientierte Erforschung von Krankheiten, um verbesserte Prävention, umfassendere Diagnostik und

individuell auf einzelne Patient\_innen angepasste Therapieschemata in der personalisierten Medizin zu ermöglichen. „e:Med“ steht für die elektronische Prozessierung und Integration medizinisch relevanter Daten diverser Wissens Ebenen in der Systemmedizin.

Die Systemmedizin in Deutschland zu etablieren, ist das Ziel der Forschenden, die sich in e:Med zusammengeschlossen haben. So hat e:Med Wissenschaftler\_innen an 40 Kliniken und Universitäten, 28 Großforschungseinrichtungen und 7 Industrieunternehmen in 42 deutschen Städten sowie an 3 Universitäten außerhalb Deutschlands vernetzt. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert e:Med seit 2013 mit 250 Mio. EURO.

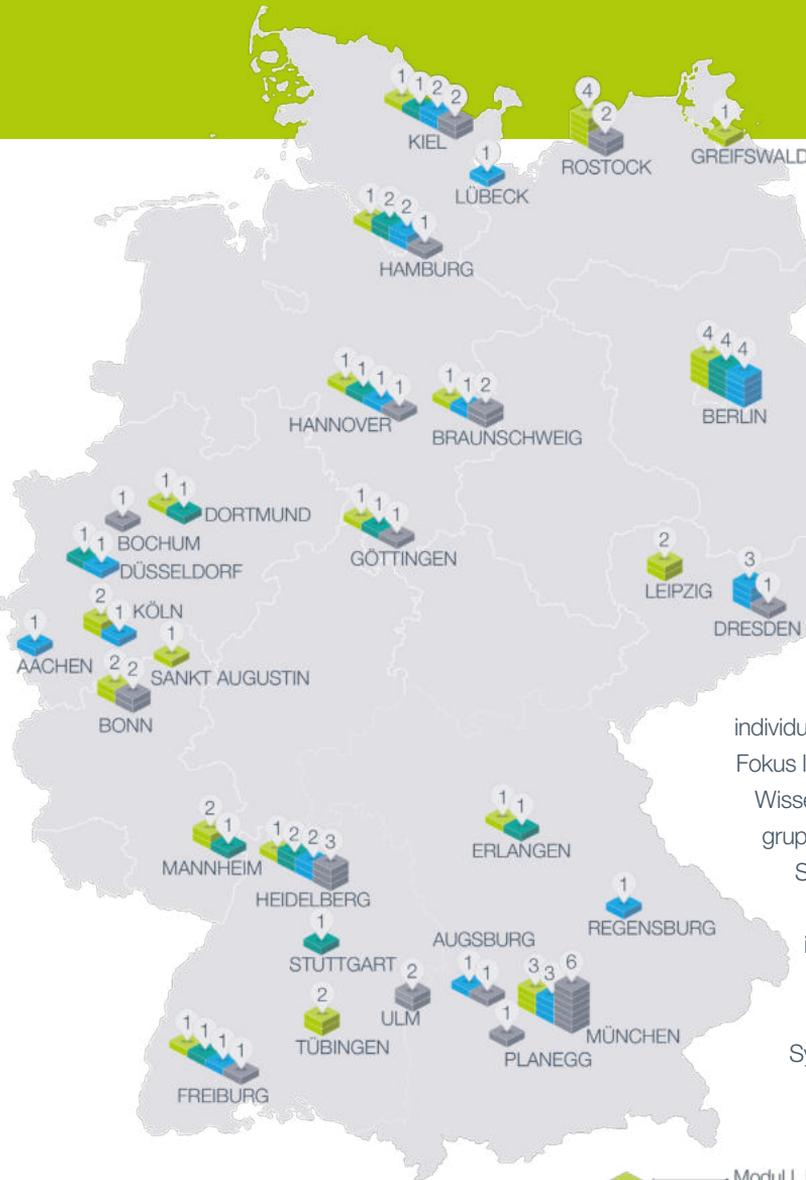


## Vernetzung und Nachwuchsförderung sichern den Erfolg von e:Med

Ein besonderes Merkmal der e:Med Forschungsverbände ist ihre Interdisziplinarität. In jedem Projekt arbeiten viele Forschungsgruppen aus unterschiedlichen Fachrichtungen zusammen. So tüfteln junge Expert\_innen der Informatik, Mathematik, Physik, Chemie, Biologie und Medizin gemeinsam an einer Fragestellung innerhalb ihres Projektes. Der Austausch geht deutlich über die eigenen Projekte hinaus, so dass eine intensive Vernetzung und reger wissenschaftlicher Austausch zwischen den unterschiedlichen Projekten gelebt werden. Hierfür gibt es in e:Med viele Möglichkeiten. Beim jährlichen e:Med Meeting etwa kommen alle e:Med Wissenschaftler\_innen zusammen, lassen sich durch Vorträge von internationalen Systemmediziner\_innen inspirieren, diskutieren eigene Ergebnisse und knüpfen neue Kontakte. Aus den Projekten heraus haben sie die Möglichkeit, internationale Konferenzen zu besuchen und sich mit Forschenden in der ganzen Welt auszutauschen. In den Projektgruppen zu Querschnittsthemen vernetzen sich e:Med-weit Wissenschaftler\_innen, um

sich über bestimmte Methoden und Themen auszutauschen und Aktivitäten zu planen. Ein Schwerpunkt liegt auf der Förderung der jungen Forschenden, die sich im Rahmen des Studiums und dann als Doktorand\_innen und Post-Doktorand\_innen auf medizinisch relevante Forschungsthemen spezialisiert haben, und als wissenschaftlicher Nachwuchs in der e:Med Forschungsgemeinschaft tätig sind. So erhielten über 43% dieser Nachwuchswissenschaftler\_innen durch Ihre Arbeiten eine Professur, während sie über e:Med durch das BMBF gefördert wurden. Häufig wurde hierfür eine Professur der Systemmedizin oder Personalisierten Medizin neu eingerichtet. Angebote für den wissenschaftlichen Nachwuchs stärken die Kompetenz junger Forscher\_innen. In „Summer Schools“, die von e:Med Wissenschaftler\_innen geplant und organisiert werden, experimentieren Doktorand\_innen und Student\_innen in kleinen Gruppen zu spezifischen Inhalten der Systemmedizin. Diese Veranstaltungen sind durch das BMBF gefördert und für die Teilnehmenden kostenlos.

# e:Med vernetzt deutschlandweit



e:Med ist in ganz Deutschland vertreten. Auf dieser Karte sind die Standorte der unterschiedlichen e:Med Projekte dargestellt. In den Vorhaben der **Forschungsverbünde** arbeiten Wissenschaftler\_innen in Forschungseinrichtungen, Universitäten und Universitätskliniken an unterschiedlichen Standorten gemeinsam daran, große systemmedizinische Fragen zu beantworten. Die **Demonstrator**-Projekte sollen den direkten Nutzen und die Anwendbarkeit der Datensätze und Modelle in der individualisierten Medizin belegen. Ein besonderer Fokus liegt auf der **Nachwuchsforschung**. Junge Wissenschaftler\_innen forschen in Nachwuchsgruppen oder in Juniorverbänden an mehreren Standorten. Die Vernetzungsfonds-Projekte bieten Gelegenheit, aktuelle Aktivitäten zur interdisziplinären Vernetzung zu realisieren. Die räumliche und institutionelle Verteilung hat zu der erfolgreichen Etablierung der Systemmedizin in Deutschland beigetragen.



# Wissenschaftliche Publikationen - die Währung der Wissenschaft



## e:Med Erfolge – dokumentiert in Publikationen

Wissenschaftler\_innen veröffentlichen ihre neuen Forschungsergebnisse in Fachzeitschriften. Vor der Veröffentlichung werden die Forschungsberichte zunächst von anderen Wissenschaftler\_innen aus dem gleichen Fachgebiet kritisch beurteilt. Oft müssen die Autor\_innen daraufhin noch zusätzliche Versuche durchführen, die das Ergebnis vervollständigen. Häufig vergeht ein halbes Jahr, bis die Ergebnisse eingearbeitet sind, doch dann wird die Arbeit in einem wissenschaftlichen Journal veröffentlicht und so für die globale Wissenschaftsgemeinschaft verfügbar gemacht. Erst die Vielzahl an Untersuchungen bringt so viele Daten zusammen, wie sie für systemmedizinische Untersuchungen und gesicherte Aussagen nötig sind. Für seltene Erkrankungen gibt es nur global genug Patient\_innen, um überhaupt Aussagen machen zu können.

Warum stehen neue Erkenntnisse nicht gleich im Schulbuch? Jede Publikation fügt nur einige Details hinzu. Das Gesamtbild wird ergänzt – und die Details oft sofort durch Kolleg\_innen im Kontext ihrer Fragestellung geprüft. Dies kann zur Bestätigung führen, aber auch zeigen, dass die Beobachtung nicht bestätigt werden kann. Dieser Prozess hat beispielsweise während der Covid-19 Pandemie die Öffentlichkeit zunächst irritiert. Diese intensive Prüfung ist jedoch ein gewünschter und wichtiger Prozess der Forschung. Damit in Büchern nur sicher bestätigtes Wissen vermittelt wird, werden Ergebnisse meist erst nach Jahren aufgenommen. Ein solcher Prozess sichert die hohe Qualität der Forschung. e:Med Wissenschaftler\_innen haben seit 2014 bereits über 2.350 Artikel in Fachzeitschriften publiziert – und viele weitere Artikel sind in Vorbereitung.



What's Next ???



# Systemmedizin

## Forschungserfolge aus e:Med

### Aus dem Takt: Die innere Uhr von Krebszellen ausnutzen

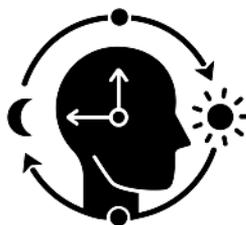
© e:Med DeepLTNBC

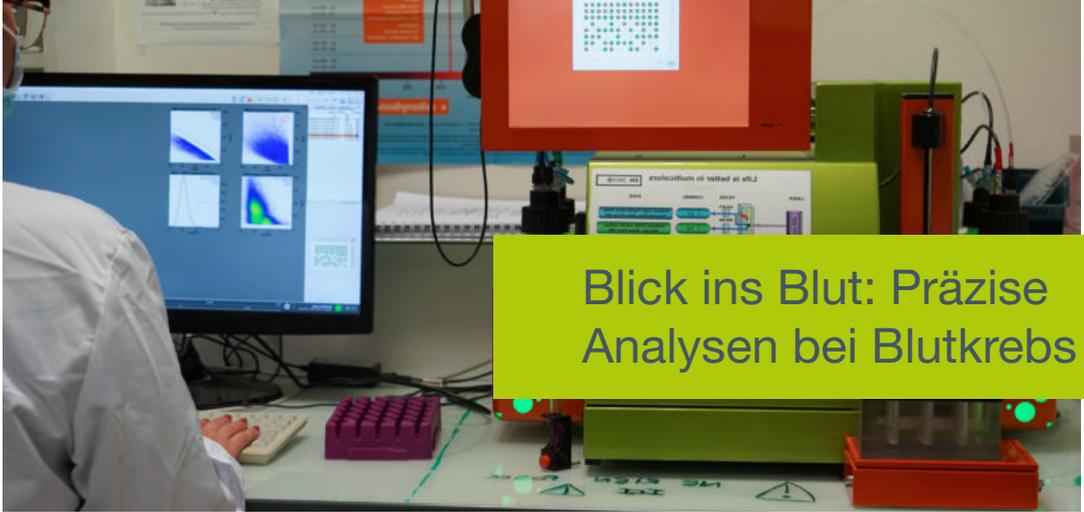
Jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, der häufigsten Krebsart bei Frauen. Viele dieser Tumoren sind gut behandelbar, vor allem, wenn sie früh erkannt werden. Allerdings gibt es für den aggressivsten **Subtyp**, den tripelnegativen Brustkrebs, der etwa 10% der Tumoren ausmacht, immer noch vergleichsweise wenige Therapieoptionen. Zudem gibt es derzeit keine Möglichkeit vorherzusagen, welche Patient\_innen von bestimmten Therapien profitieren werden -und welche nicht. Das führt dazu, dass einige Patient\_innen eine nicht optimale Therapie mit vielen Nebenwirkungen erhalten.

Dr. Stefan Florian (Charité Berlin), Dr. Adrián Granada (Charité Berlin) und Prof. Dr. Katarzyna Bozek (Universität zu Köln) erkannten, dass Brustkrebszellen, ähnlich wie gesunde Körperzellen, einen internen zirkadianen Rhythmus haben. Die zirkadiane Uhr eines Organismus hat die Fähigkeit, physiologische Vorgänge wie z.B. den Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen auf eine Periodenlänge von etwa 24 Stunden zu synchronisieren. Im Gegensatz zu gesunden Zellen haben einige Tumorzellen jedoch eine nachlässigere und schwächere innere Uhr und ticken nicht immer mit einer Tageslänge von 24 Stunden, sondern verkürzen oder verlängern diese je nach Art des Tumors. Dies wirkt sich auch auf die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Krebsmedikamenten aus, die je nach Tageszeit, in der sich die jeweiligen Zellen befinden stärker oder schwächer ist.

Genau dort setzt das Forscherteam an und entwickelt ein Screening Modell durch eine experimentelle und computergestützte Methode, um die optimale Tageszeit für verschiedene Medikamente und Tumorzellen von Brustkrebspatient\_innen herauszufinden. Statt wie bisher üblich nur wenige Tumormarker zu überprüfen, charakterisieren die Forschenden den Tumor und seine Umgebung vor und nach der Therapie über einen Zeitraum möglichst umfassend auf verschiedenen Ebenen (**RNA-Moleküle**, Proteine und Tumormorphologie auf mikroskopischer Ebene). Hierfür nutzen sie neuste Technologien wie die mikroskopische Multiplex-Immunfluoreszenz, die es ermöglicht, auf Gewebeschnitten bis zu 60 Proteine gleichzeitig zu detektieren. Langzeit-Hochdurchsatz-Mikroskopie-Aufnahmen von lebenden Zellen ermöglichen die Wirkung von Medikamenten auf Krebszellen „live“ zu beobachten. Die Forscher\_innen generieren so eine große Menge komplexer multidimensionaler Datensätze. Durch Einsatz von **Machine learning**-basierten Ansätzen und **mathematischen Modellierungen** ziehen sie die relevanten Informationen aus den Daten.

Das Forscherteam hofft, mit dem Ansatz den optimalen Zeitpunkt für Krebstherapien herauszufinden, an dem die Krebszellen am empfindlichsten sind, die gesunden Körperzellen jedoch weniger anfällig auf die Therapie reagieren. Die Wirksamkeit der Therapie soll so erhöht und die Nebenwirkungen verringert werden.

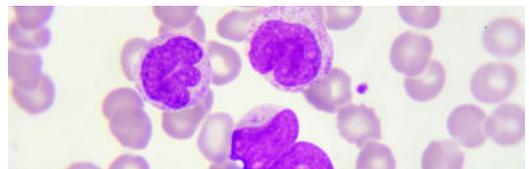




## Blick ins Blut: Präzise Analysen bei Blutkrebs

Was bedeutet es eigentlich, unter Blutkrebs zu leiden und welche Behandlungen gibt es dagegen? Das Blut eines gesunden Menschen enthält verschiedene Arten von Zellen: rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen. Die weißen Blutkörperchen - die Immunzellen - umfassen tatsächlich viele verschiedene Zelltypen. Hat man Blutkrebs, entwickeln sich die **Vorläuferzellen** der weißen Blutzellen nicht zu voll funktionsfähigen Zellen weiter, sondern bleiben in einem unreifen Stadium ihrer Entwicklung stehen und vermehren sich in diesem unkontrolliert. Das Blut wird buchstäblich von weißen Blutkörperchen überschwemmt, dem Kennzeichen der Leukämie, was wörtlich „weißes Blut“ bedeutet. Um diese Zellen gezielt auszuschalten, muss man sie von gesunden Blutzellen unterscheiden können – hierfür ist eine genaue Analyse entscheidend. Wissenschaftler\_innen des Forschungsverbundes unter Leitung von Dr. Simon Haas (BIH, Berlin) ist es gelungen, die Entwicklung weißer Blutkörperchen aus blutbildenden **Stammzellen** detailliert nachzuvollziehen, indem sie zwei Forschungsmethoden miteinander kombinieren: den Nachweis von Eiweißmolekülen (Proteinen) auf der Zelloberfläche und die Analyse der Genaktivität im Inneren der Zelle auf **RNA**-Ebene. Die Durchflusszytometrie-Analyse zur Unterscheidung von Blutzellen anhand ihrer Proteine auf der Zelloberfläche mit Hilfe von **Antikörpern** ist eine schnelle, aber nicht sehr präzise Standardmethode. Der Einsatz der Einzelzell-**Transkriptom**analyse ermöglicht eine viel genauere Analyse des Blut- und Immunsystems,

da sie Anzahl und Zusammensetzung der RNA-Moleküle in jeder einzelnen Zelle misst – und diese für jeden Zelltyp entscheidend sind. So gelingt es dem Forschungsteam, die Zellen in ihren verschiedenen Entwicklungsstadien zu identifizieren. Das ist ein entscheidender Schritt für ein besseres Verständnis von Blutkrebs. Auch das Verständnis des Alterungsprozesses von Blutzellen wird hierdurch vertieft. Doch für den klinischen Alltag sind Einzelzellansätze noch viel zu zeitaufwändig und zu teuer. Die Wissenschaftler\_innen haben einen Weg gefunden, dieses Problem zu lösen: Sie nutzen die großen Datenmengen, die aus Einzelzellanalysen entstehen, um daraus leistungsfähigere Durchflusszytometrie-Methoden zu entwickeln, die in naher Zukunft auch in klinischen Routinen eingesetzt werden können.



Mit dieser neuen Analysemethode können die Wissenschaftler\_innen gleichzeitig Informationen über Tausende von Einzelzellen aus Blut und Knochenmark erfassen und so die unterschiedlichen Entwicklungsstadien der diversen Zelltypen bei Blutkrebs eindeutig identifizieren. Gegen die spezifischen Angriffspunkte von Blutkrebszellen, die sie hierbei entdecken, sollen Therapieansätze entwickelt werden, die letztendlich eine Heilung der Erkrankung ermöglichen.



## Stilles Gespräch der Zellen: Einfluss der Umgebung auf Tumoren

Die Umwelt eines Menschen und sein Lebensstil haben großen Einfluss auf die Entstehung von Krebs. Zigarettenrauch ist einer der bekanntesten Risikofaktoren für die Krebsentstehung, aber auch chronische Entzündungsprozesse durch zum Beispiel Adipositas sowie bestimmte Krankheitserreger können diese Erkrankung begünstigen. Ebenso können nicht nur die externe, sondern auch die direkte Mikroumgebung, wie die Interaktion von Tumorzellen mit Zellen des Immunsystems und anderen Zellen in ihrer unmittelbaren Umgebung, für die Krebsentstehung und das Wachstum von großer Bedeutung sein. In den vergangenen Jahren sind große Fortschritte in der Erforschung von Prozessen innerhalb der Krebszellen gemacht worden - die Interaktionen von Tumorzellen mit ihrer Umgebung sind bisher aber wenig verstanden und daher auch in Therapien kaum genutzt.

In dem Forschungsprojekt um Professor Dr. Roman Thomas (Universität zu Köln) werden die molekularen Grundlagen der Interaktion von Tumorzellen und ihrer Mikroumgebung analysiert und das darin liegende Potenzial für neue Therapieansätze ermittelt. Insbesondere werden **Immuntherapien** erforscht, die auf eine Hemmung der Interaktion zwischen Tumorzellen und Immunzellen abzielen, um so zu verhindern, dass sich Tumorzellen den Abwehrmechanismen des Immunsystems entziehen. Dabei analysiert der Forschungsverbund die Forschungsdaten auch im Hinblick auf **Komorbiditäten**, also auf zwei oder mehrere Krankheiten, unter denen individuelle Patient\_innen gleichzeitig leiden können. Die Forschenden stellen die Frage, welche Gemeinsamkeiten beispielsweise rauch-

bedingte chronische Entzündungen in der Lunge oder Entzündungsprozesse bei Übergewicht mit der Entstehung von Lungenkrebs zu tun haben. Der Einfluss dieser Komorbiditäten auf die Mikroumgebung des Tumors ist für die Wirkung von Immuntherapien besonders relevant.

Expert\_innen aus den Bereichen Krebsgenomik, Immunologie, Stoffwechselbiologie und Computerbiologie arbeiten zusammen, um die Interaktion zwischen Genveränderungen und dem Stoffwechselzustand in Krebszellen und den Entzündungen in der Umgebung zu charakterisieren. Daraus werden Modelle zu Tumorentstehung und Tumorwachstum abgeleitet. Die Wissenschaftler\_innen zeigen so beispielsweise, wie eine bestimmte Kombinationstherapie aus Inhibitoren und Antagonisten von Signalwegen in den Krebszellen und deren Mikroumgebung Wirkung zeigt – und dies sogar bei unterschiedlichen Krebsarten.

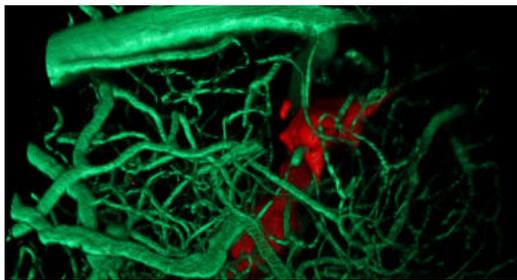
Diese Erkenntnisse werden dazu dienen, neue Strategien für einen kombinierten therapeutischen Ansatz zur Verbesserung der Tumorkontrolle bei Lungenkrebs abzuleiten. In Zukunft soll ein Interaktionsmodell zwischen Entzündung und Tumorzellen entwickelt werden, mit dem Ziel, individuell zugeschnittene Therapien für Patienten zu ermöglichen.





## Hautkrebs im Hirn begegnen: Gehirnmetastasen beim Melanom

Die Behandlung von Patient\_innen mit metastasiertem Hautkrebs (Melanom) hat sich in den letzten Jahren stark verbessert. Jedoch stellen Melanomzellen, die in das Gehirn einwandern und dort Metastasen bilden noch immer eine enorme therapeutische Herausforderung dar. Welche molekularen und immunologischen Veränderungen sind Angriffspunkte für eine erfolgreiche Therapie solcher Melanom-Hirnmetastasen?



© e:Med MelBrainSys. Intravitalmikroskopie einer Melanom-Hirnmetastase, die in einem Mäusegehirn wächst. Hirngefäße in grün, Krebszellen in rot

Diese Frage stellt der Forschungsverbund unter der Leitung von Dr. Dana Westphal und PD Dr. Michael Seifert (TU Dresden). Die Wissenschaftler\_innen vergleichen Metastasen des Melanoms im Gehirn mit Metastasen in anderen Organen, um gezielt Gene und zelluläre Signalwege zu identifizieren, die nur in den Hirnmetastasen verändert sind oder nur dort anders reguliert werden. Die meisten dieser Gene agieren in Signalwegen, die für Wachstum, Überleben und Migration von Tumorzellen sowie für die Unterdrückung des Immunsystems verantwortlich sind. Die Idee ist nun, durch gezielte Hemmung dieser Gene oder Signalwege das Wachstum von Hirnmetastasen zu reduzieren. Solche Erkenntnisse

sind entscheidend, um neue potenzielle Ansatzpunkte für die Entwicklung von Therapien zu finden. Allerdings muss in einem zweiten Schritt zunächst geprüft werden, ob die gefundenen potenziellen Angriffspunkte tatsächlich das Wachstum von Melanommetastasen im Gehirn fördern. Die Wissenschaftler\_innen führen Experimente durch, in denen sie testen, ob diese Gene und Signalwege medikamentös behandelt werden können und wie sich dies auf das Wachstum der Tumorzellen in einer Zellkulturschale und in Mausmodellen auswirkt. Tatsächlich haben sie mittels bioinformatischer Analysen bereits **epigenetisch** regulierte Gene identifiziert, die sich zwischen Melanommetastasen im Gehirn und Melanommetastasen in anderen Organen unterscheiden. Darüber hinaus gibt es erste deutliche Hinweise darauf, dass sich die Melanommetastasen an die Hirnumgebung anpassen und dies ihr Wachstum begünstigt. Erfreulicherweise zeigen erste Versuche, die veränderten Signalwege mittels therapeutischer Ansätze zu beeinflussen, eine deutliche Reduktion des Wachstums von Melanomzelllinien und Melanomen in Maushirnen. In naher Zukunft will das Forschungsteam die vielversprechendsten Kandidatengene und Signalwege, die spezifisch in Melanom-Hirnmetastasen verändert sind, experimentell validieren. Dies bietet perspektivisch vielleicht eine Grundlage für zukünftige klinische Phase-I-Studien an Patient\_innen, um neue Hirn-spezifische Therapien zu etablieren. Zusätzlich könnte zukünftig der gezielte Einsatz von Single-Cell-Analysen noch genauere Einblicke in die Entwicklung von Hirnmetastasen und deren Veränderung während einer Therapie erbringen.



## Aus Alt mach Neu: Drug Repurposing für neue Therapien

Das Melanom ist der häufigste und gefährlichste Hautkrebs und wird in der Regel mit langer, ungeschützter Sonneneinstrahlung in Verbindung gebracht. Immuntherapien wie der Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) erzielen vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von Hautkrebs. Beim metastasierten Melanom, der zur aggressivsten Variante des Hautkrebses zählt und auch andere Körpergewebe befällt, reagieren bis zu 60% der Betroffenen positiv auf die Immuntherapien mit ICIs. Dennoch profitieren vier von zehn Patient\_innen nicht von der Therapie und andere zeigen zum Teil starke bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Professor Dr. Julio Vera-González (Universitätsklinikum Erlangen) und sein Team haben sich zum Ziel gesetzt, zusätzliche Medikamente und Therapien zu finden, die mit ICI kombiniert werden können, um die Zahl der Patient\_innen zu erhöhen, die von der Therapie profitieren. Dafür wenden die Forschenden Drug Repurposing an. Das heißt, sie verwenden für die Krebstherapie bei Melanompatient\_innen ein Medikament, das bereits gegen eine andere Krankheit zugelassen ist. Ein typischer Grund für Therapieresistenz von Krebszellen sind tumorzell-spezifische Mechanismen



zur Umgehung der körpereigenen Immunabwehr sowie der Abwehr von Immuntherapien. Daher konzentrieren sich die Wissenschaftler\_

innen speziell auf Medikamente, die genau jene molekularen Mechanismen in Melanomzellen neutralisieren. Durch RNA-Sequenzierung von Tumorproben ermittelt das Forschungsteam den genetischen Code des Tumors. So findet es jene Mechanismen, die Krebszellen in den Immunzellen manipulieren, um den ICIs entgegenzuwirken. Mithilfe von Algorithmen der künstlichen Intelligenz und biochemischen Netzwerksimulationen werden die Proteine ausgewählt, gegen die man vorgehen kann, um eben diese Mechanismen auszuschalten. Durch 3D-Molekularsimulationen wird schließlich ein Medikament gesucht, das mit dem Zielprotein interagiert. Um alle Wechselwirkungen von Proteinen und Medikamenten zu simulieren, braucht man eine enorme Kapazität an Computerleistung. Das Team löst dieses Problem durch die aktive Beteiligung von Bürger\_innen an der Wissenschaft. Zusammen mit dem Softwareunternehmen Thera Bytes entwickeln sie das Computerspiel *Zombie Cure Lab*. Dort haben die Spieler\_innen die Möglichkeit, an der Forschung mitzuwirken, indem sie Protein-Medikament-Simulationen erstellen. Bis zu 2,5 Mio. Simulationen konnten so bereits generiert werden. Diese Simulationen zielen zunächst auf Proteine ab, die für Krebszellen und Immunzellen bei einer seltenen und schlecht behandelbaren Art von Melanom im Auge, dem Aderhautmelanom, relevant sind. Im Erfolgsfall bringen das Spiel und die Forschung eine Liste von Medikamenten hervor, die Betroffene für ICIs sensibilisieren, beziehungsweise Medikamente, die als alternative Behandlung gegen den Krebs benutzt werden.

# Sie verstehen nur Bahnhof? Neue Sprache für benutzer- freundliche Modellierung

Große Fragen der Biologie und der Medizin sind noch ungelöst: Wie kann ein Embryo zu einem Erwachsenen heranwachsen und dieses Wachstum im richtigen Alter einstellen, während im Falle von Krebs das Gewebewachstum zu einem Tumor führt? Solche Rätsel verlangen von den Forscher\_innen, dass sie die Dynamik von Prozessen und die Kopplung ihrer Komponenten in Betracht ziehen. Nur so kann das Verhalten des Systems Gewebe verstanden werden. Computervermodelle von interagierenden Zellen in Geweben und Organen sind nötig, um die zugrundeliegenden Mechanismen aufzudecken. Bisher mussten diese Modelle aufwendig programmiert werden und die jeweiligen Rechenmodelle waren dadurch mit ihrer Simulationsplattform verweben. Daher sind Modelle aus unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen Simulationsplattformen nicht kompatibel und können nicht zusammen genutzt werden, was die weitere Forschung behindert.

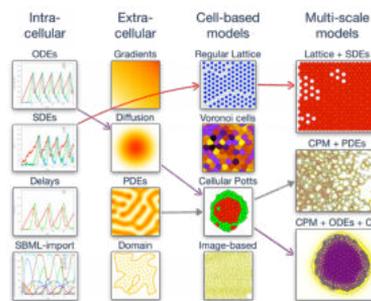
Die Wissenschaftler\_innen unter Leitung von Dr. Lutz Bruschi (TU Dresden), PD Dr. Wolfgang Müller (HITS GmbH, Heidelberg) und Dr. Haralampos Hatzikirou (TU Dresden) haben sich zusammengeschlossen, um dieses Problem anzugehen. Ihr Ziel ist es, eine Software zu entwickeln, welche die Kopplung und Erweiterung von computergestützten Gewebemodellen über unterschiedliche Simulationsplattformen hinweg ermöglicht. Zu diesem Zweck haben sie *MorpheusML* entwickelt, eine neue

Sprache, die Symbole, Vokabular und Syntax zur Beschreibung der Dynamik von Gewebemodellen bereitstellt. *MorpheusML* hat die gleiche Bedeutung für ein Modell in unterschiedlichen Simulationsplattformen wie HTML für eine Website in unterschiedlichen Browsern - sie definiert den Inhalt. Wissenschaftler\_innen können mit dieser Sprache arbeiten, um Simulationsplattformen zu nutzen, sogar ohne Programmierkenntnisse zu benötigen. So können die Computervermodelle kooperativ und unabhängig von einer besonderen Simulationsplattform entwickelt werden. Dies ist ein großartiger Fortschritt für die Zusammenarbeit in der Wissenschaftsgemeinschaft.

„Die Entwicklung von mechanistisch basierten Therapieansätzen, die durch unsere Arbeit ermöglicht wird, kann die Präzisionsmedizin in allen klinischen Bereichen voranbringen“, erklärt Dr. Lutz Bruschi. Ein Beispiel hierfür ist die Entwicklung von

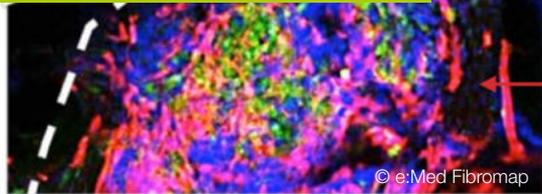
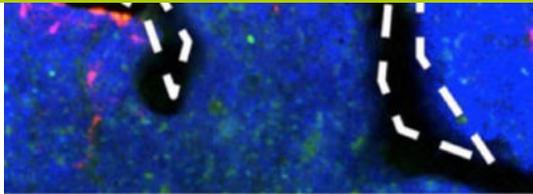
personalisierten Therapien für bestimmte Krebsarten. Durch die Simulation des Tumorzustands und der Interaktion mit dem umgebenden Gewebe können die Forscher\_innen vorhersagen, wie eine Behandlung bei einzelnen Patient\_innen wirken wird. Dadurch können Behandlungen auf die Merkmale des individuellen Tumors und

Patient\_in zugeschnitten werden, um bei geringeren Nebenwirkungen eine höhere Wirksamkeit zu erlangen.



© e:Med MulticellML Die Sprache MorpheusML ermöglicht es, verschiedene Modellkomponenten frei zu kombinieren und komplexere Modelle zu erstellen

# Gegen die Narben des Gewebes: Neue Wege der Fibrose-Forschung



Fibrose ist ein bedeutender pathologischer Prozess, der die ungewöhnliche Ansammlung von übermäßigem Bindegewebe in verschiedenen Organen und Geweben des Körpers beschreibt. Diese unnatürliche Ablagerung von Kollagen und anderen extrazellulären Matrixkomponenten führt zu einer schrittweisen Verhärtung und Verdichtung des betroffenen Gewebes. Beispielsweise füllen **Fibroblasten** den Platz der abgestorbenen Herzzellen nach einem Herzinfarkt aus, um eine Herzruptur zu verhindern. Eine übermäßige Vernarbung (Fibrose) ist jedoch schädlich für die Herzfunktion. In der Wissenschaft ist bekannt, dass Myofibroblasten die Fibrose-verursachende Zellen sind. Sie füllen den Raum zwischen den Zellen mit weit mehr Matrixmaterial als nötig – dadurch werden die umgebenden Zellen bedrängt und deren Organfunktion eingeschränkt. Was aber löst die Fibrose aus und wie kann man deren Bildung verringern?



Um diese Fragen anzugehen, erforscht der Forschungsverbund unter Leitung von Professor

Dr. Ivan Costa (RWTH Aachen) die Fibrose in mehreren Geweben mit kombinierten modernsten molekularen Technologien, wie **Einzelzellsequenzierung** und **Proteomics**-Analysen gekoppelt mit neusten **Bildgebungstechniken**, um mehrere biomolekulare Strukturen gleichzeitig in einem Gewebeschnitt oder einer Zelle visualisieren zu können. Ziel ist die Erstellung einer räumlichen Karte von fibrotischem Gewebe, um zelluläre und

molekulare Interaktionen im Zusammenhang mit der Aktivierung von Myofibroblasten zu untersuchen. So ist es dem Team um Professor Dr. Rafael Krammann (RWTH Aachen) gelungen einen Zelltyp des Immunsystems zu charakterisieren, der gehäuft in Geweberegionen mit Narbenbildung bei Herzinfarkten auftritt. Derzeit wird untersucht wie man diesen Zelltyp therapeutisch modulieren kann, um eine Reduktion der Fibrose in diesen Geweben herbeizuführen. Zusätzlich analysiert das Team die Zellkommunikation von Zellen im Gewebe bei Knochenmarksfibrose. Diese Fibrose entsteht aufgrund erworbener genetischer Veränderungen in blutbildenden Zellen. Die Forschungsergebnisse zeigen, dass die Kommunikation zwischen verschiedenen Zelltypen im Knochenmark wichtige Einblicke in die Entstehung von Fibrose liefert. Diese Kommunikation steigt durch die erhöhte Expression von Alarminen, die normalerweise im gesunden Gewebe nicht vorhanden sind. Alarmine dienen als frühe Anzeichen von Fibrose. Die Anwendung von Tasquinimod, einem Alarmin-Hemmer, reduziert die Knochenmarksfibrose in Mäusen. Eine klinische Studie unter Leitung von Professorin Dr. Rebekka Schneider (RWTH Aachen) zur Übertragung dieser Erkenntnisse auf Patient\_innen ist derzeit im Gange, was nicht nur Einblicke in die Fibrose-Entstehung bietet, sondern auch Therapiemöglichkeiten aufzeigt. Es ist notwendig, neue Therapieansätze für Menschen mit Fibrose-Erkrankungen zu entwickeln, da diese Art von Erkrankungen über viele Jahre hinweg vernachlässigt wurde und so zu einer bedeutenden therapeutischen Lücke führte, die eine wachsende Belastung für das Gesundheitssystem darstellt.



## Das Rätsel von Canavan: Ein Metabolit im Fokus

Die Canavan-Krankheit (CD) ist eine seltene genetische Stoffwechselstörung, bei der sich das Gehirn in ein schwammiges Gewebe verwandelt. Die Betroffenen haben eine Mutation im ASPA-Gen, das für das Enzym Aspartoacylase kodiert. Infolgedessen sammelt sich ein Metabolit namens N-Acetylaspartat (NAA) im Gehirn dieser Personen an. Die Betroffenen leiden unter Neurodegeneration, dem Zusammenbruch von Nervenzellen, Schmerzen und einem kurzen Leben (meist bis 10 Jahre). Die an CD erkrankten Kinder sind nie in der Lage, aufrecht zu sitzen, zu gehen oder zu sprechen. Bislang gibt es noch keine Heilung für CD. Daher erhalten die Patient\_innen nur eine palliative Therapie, um die Symptome zu lindern. Um eine Behandlung gegen die CD zu entwickeln, sind Kenntnisse über den NAA-Stoffwechsel erforderlich. Trotz seiner hohen Konzentration im Gehirn ist die physiologische Rolle von NAA nur unzureichend bekannt. Wo in der Zelle wird NAA synthetisiert? Wozu wird NAA überhaupt gebildet und wie abgebaut? Wie wird der NAA Abbau gesteuert? Wann ist NAA notwendig, wann ist es schädlich?



Um Antworten zu finden, haben Forscher\_innen um Dr. Annette Bley (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf), Dr. Andre Wegner (Technische Universität Braunschweig) und Dr. Daniel Weindl, (Helmholtz Zentrum München), Proben von

Patient\_innen gesammelt, Experimente durchgeführt und Computermodelle erstellt, um die Rolle von NAA in Stoffwechsel- und Signalprozessen zu verstehen. Sie analysieren Bioproben wie Plasma, Urin und **Fibroblasten** mit Hilfe der **Massenspektrometrie**, um herauszufinden, welche und wie viele Moleküle in der Probe vorhanden sind. Um zu verfolgen, wo sich NAA im Körper aufhält, setzten sie **stabile Isotope** ein. Mit diesen können Stoffwechselprodukte markiert werden, die im Körper durch enzymatische Reaktionen abgebaut oder umgewandelt werden. Indem man ihren Weg im Stoffwechsel verfolgt, erfährt man beispielsweise, was mit Glukose in der Zelle geschieht und wohin die Endprodukte gelangen. Neue Computermodelle ermöglichen dem Team zudem, die Dynamik kaum messbarer Metaboliten abzuschätzen. „Bislang haben wir herausgefunden, dass NAA entgegen der gängigen Auffassung nicht im **Mitochondrium** synthetisiert wird“, erläutert Andre Wegner, „und das obwohl es für den mitochondrialen Stoffwechsel von großer Bedeutung ist und einen erheblichen Einfluss auf die Mechanismen der zellulären Energieproduktion hat. Dieser Prozess ist besonders wichtig in Geweben mit hohem Energiebedarf, wie beispielsweise im Gehirn, in den Muskeln und in den Nieren“. Der systemische Ansatz ermöglicht den Wissenschaftler\_innen, verschiedene Datenebenen zu integrieren und den Stoffwechselweg in seiner Gesamtheit zu betrachten. Dies ist ganz entscheidend, um die molekularen Wechselwirkungen zu finden, an denen eine Therapie gegen CD und andere Krankheiten, bei denen NAA eine wichtige Rolle spielt, ansetzen kann.

A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs against a blurred background of blue and purple hues. A green horizontal bar is overlaid on the top left of the image, containing the title text.

## Auf Blut und Niere geprüft

Die Nieren sind lebenswichtige Organe, sie sind für die Reinigung des Blutes zuständig und beeinflussen viele andere Körperfunktionen wie die Regulation des Blutdrucks und des Salzhaushalts. In Deutschland leiden mehr als 100.000 Personen an chronischen Nierenerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium. Als Folge ihrer Erkrankung entwickeln die Betroffenen eine lebensgefährliche Anämie. Sie haben einen Mangel an **Hämoglobin**-haltigen roten Blutkörperchen in ihrem Blut, wodurch weniger Sauerstoff aus der Lunge in den Körper transportiert wird. So fehlt den Betroffenen die Energie, die sie für Ihre täglichen Aktivitäten brauchen und sie fühlen sich schwach und müde. Die Behandlung der Anämie erfolgt durch die Gabe von *Erythropoiesis-Stimulating Agents* (ESAs). Dazu gehört das **Hormon Erythropoetin** (Epo) und Abwandlungen dieses Hormons, welche die Bildung neuer roter Blutkörperchen anregen. Eine große Herausforderung bei der Behandlung von Anämien mit ESAs ist die Stabilisierung der Mengen von roten Blutkörperchen. Es gibt keine Indikatoren, wie gut eine Person auf die Behandlung ansprechen wird. Bisher werden bei der ESA-Behandlung individuelle Unterschiede der zu behandelnden Personen nicht berücksichtigt. Somit kann die ESA-Dosis zu hoch oder zu niedrig für die individuelle Person ausfallen. Als Folge treten starke Schwankungen in der Anzahl roter Blutkörperchen auf, die das Risiko für Komplikationen wie Thrombose, Schlaganfall und Herzinfarkt deutlich erhöhen. Es besteht ein großer Bedarf an der Entwicklung neuer Methoden, um die

Behandlung individueller Personen mit chronischer Nierenerkrankung zu optimieren. Das Forschungsteam um Professor Dr. Jens Timmer (Universität Freiburg) erkannte, dass bestimmte Faktoren Aufschluss darüber geben können, wie individuelle Patient\_innen auf die ESA-Behandlung ansprechen. Diese Faktoren sind die Anzahl geeigneter **Vorläuferzellen** von roten Blutkörperchen im Knochenmark und die Lebenszeit der roten Blutkörperchen im Blut der Patient\_innen. Dem Team ist es gelungen, aus der Interaktion des Hormons Epo mit seinem Zelloberflächenrezeptor EpoR ein Reaktionsnetzwerk zu erstellen und es in ein System aus gewöhnlichen Differenzialgleichungen, also in ein **mathematisches Modell** zu übersetzen. Die daraus zu entwickelnde Medizinprodukt-Software soll basierend auf den vorliegenden klinischen Daten einer erkrankten Person den zukünftigen Anämie-Verlauf vorhersagen und den behandelnden Ärzt\_innen eine optimale und sichere Therapieempfehlung für die Behandlung mit ESAs vorschlagen. Die Lebensqualität von Personen mit chronischer Nierenerkrankung würde dadurch erheblich verbessert und das Risiko für Komplikationen wie Thrombose oder Herzinfarkt als Folge einer suboptimalen Therapie minimiert. In den nächsten zwei Jahren will das Forschungsteam prüfen, wie die Medizinprodukt-Software in den klinischen Alltag integriert werden kann. Daran anschließend soll der Mehrwert des mathematischen Modells gegenüber der gängigen „**One-fits-all**“ Therapie in einer klinischen Studie erprobt werden.



## Per App chronische Nierenerkrankungen behandeln

Eines der am meisten belasteten Organe unseres Körpers ist die Niere. Diese „Waschmaschine des Körpers“ arbeitet hart, um permanent unser gesamtes Blut zu filtern und Abfallprodukte auszuscheiden. Ihr reibungsloses Funktionieren ist für die Körperbalance unerlässlich, sonst leidet das gesamte System. Leider ist die chronische Nierenerkrankung (CKD) eine der häufigsten chronischen Krankheiten weltweit und so leidet einer von zehn Menschen an CKD. Dafür gibt es viele Gründe, neben Genetik und Alter auch Begleiterkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes sowie die Einnahme von Medikamenten. Der Verlauf der CKD ist bei jedem Menschen spezifisch. Für die Ärzt\_innen ist es deshalb eine große Herausforderung, die beste Behandlung für ihre Patient\_innen zu finden.

„Genau deshalb entwickeln wir eine App, die Chronic Kidney Disease Nephrologist's App, kurz CKDNapp“, berichtet Professorin Dr. Helena Zacharias (MH Hannover). „Mit meinen Forschungspartner\_innen erarbeiten wir die CKDNapp als klinisches Entscheidungsunterstützungssystem, das Nephrolog\_innen bei der personalisierten Behandlung von CKD-Patient\_innen unterstützen kann.“

Die Wissenschaftler\_innen sammelten über einen Zeitraum von 10 Jahren Daten von 5.000 CKD-Patient\_innen. Sie erstellen daraus Datensätze mit

definierten Variablen wie Medikamenteneinnahme, demografische Informationen, Lebensstil und Familienanamnese. Um die Datenformen auf mehreren Ebenen umfassend zu integrieren, entwickelten sie eigens neue KI-basierte Methoden, beispielsweise sogenannte probabilistische grafische Modelle. „Die mit Hilfe der KI integrierten Daten analysieren wir anschließend und ermitteln so Biomarker als Anhaltspunkte, die Ärzt\_innen bei der Diagnose helfen oder sogar zur Entwicklung von Medikamenten beitragen können“, erläutert Professorin Dr. Helena Zacharias .

Inzwischen ist sogar eine Risikovorhersage für jede\_n Patient\_in im klinischen Alltag möglich, denn aufbauend auf ihrer Forschung hat das Team auch hierzu ein mathematisches Modell entwickelt. Dieses basiert auf sechs Routineparametern und ermöglicht eine genauere Vorhersage des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, als es bisher möglich war und kann so lebensbedrohliches Nierenversagen verhindern.



Die CKDNapp ermöglicht somit eine personalisierte medizinische Behandlung und Vorhersage des

Krankheitsverlaufs von CKD-Patient\_innen. Die Ärzt\_innen haben so datenbasierte Unterstützung bei der Wahl der Behandlung und Möglichkeiten, den Verfall der Nieren frühzeitig zu erkennen und notwendige Behandlungsschritte einzuleiten.

# Herz im Fokus: Genetische Erkenntnisse für zukünftige Therapien



Verengungen jener Blutgefäße, die das Herz mit Sauerstoff versorgen, werden als koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet und können von Beschwerden wie Brustenge bis hin zum Herzinfarkt führen. Auch der Schlaganfall wird durch eine verminderte Blutversorgung der Nervenzellen im Gehirn ausgelöst. Beiden Erkrankungen liegt häufig eine Verkalkung der arteriellen Blutgefäße zu Grunde. Als das Forschungsprojekt vor einigen Jahren begann, war zwar bekannt, dass der Herzinfarkt zum Teil auch durch erbliche Faktoren begünstigt wird, allerdings waren die zugrundeliegenden Genveränderungen unklar. So galt es, die genauen molekularen Ursachen bei der Entstehung der koronaren Herzkrankung besser zu entschlüsseln.

Der Forschungsverbund unter Leitung von Professor Dr. Heribert Schunkert (Deutsches Herzzentrum München) hat in diesem Prozess nicht nur erkannt, dass der KHK genetische Risiken zugrunde liegen, sondern bereits eine Vielzahl identifiziert. Das Ziel ist dabei, diese Erkrankung mittels Tests frühzeitig und besser zu erkennen und so rechtzeitig und spezifisch therapeutisch eingreifen zu können.

Inzwischen ist es möglich, das menschliche **Genom** genauestens und individuell zu kartieren. Die Möglichkeiten der **Genotypisierung**, beispielsweise per **Sequenzierung**, haben es erlaubt, Hunderte genetische Varianten zu identifizieren, die in Summe eine ganz wesentliche Rolle für die Entste-

hung von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankung spielen. Die genauere Kenntnis der molekularen Ursachen der koronaren Herzkrankung erlaubt es nun, gezielter Medikamente zu entwickeln und die Erkrankung besser vorherzusagen. Durch den systemmedizinischen Ansatz der computergestützten und **mathematischen Modellierung** werden die zugrundeliegenden



Mechanismen besser verstanden. Wesentliche Komponenten dieses Ansatzes sind umfangreiche

**Omics**-Datensätze, die eine Vielzahl von Faktoren erfassen, wie Millionen von **DNA**-Markern oder die Konzentrationen der genetischen Botenstoffe (**mRNA**) sowie die daraus gebildeten Proteine. Alle diese Faktoren können mit dem Lebensstil in komplexe Interaktionen treten. Die Erfassung dieser Zusammenhänge ist nur möglich durch Nutzung moderner bioinformatischer Techniken in Zusammenarbeit mit internationalen Teams der Spitzenforschung aus klinisch tätigen Ärzt\_innen, Epidemiolog\_innen, Molekularbiolog\_innen und Bioinformatiker\_innen. Die Ergebnisse des Forschungsverbundes sollen nun in den **Leitlinien** zur Vorhersage und Prävention der koronaren Herzkrankung verankert werden.



## Versteckte Gefahr: Herzinfarktrisiko nach Lungenentzündung

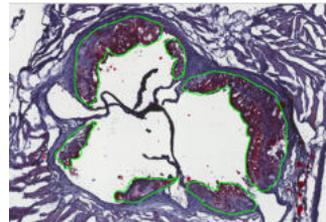
Wer erinnert sich nicht an die „Corona-Zeit“? Lungeninfektionen machten Betroffene anfällig für Herzinfarkte. Dies hat nach der Pandemie noch mehr an Bedeutung gewonnen, da Covid-19-Erkrankte im ersten Jahr ein erhöhtes Risiko aufweisen, einen Herzinfarkt zu erleiden. Eine Gruppe von Forscher\_innen unter der Leitung von Professor Dr. Martin Witzernath (Charité, Berlin) und Professor Dr. Markus Scholz (Universität Leipzig) setzt nun ihre Expertise ein, um zu erkunden, warum dies geschieht und ob und wie diese kritische Nachwirkung verhindert werden kann.

Das Blut ist ständig im Fluss und so ist es das Blutgefäßsystem. Fortlaufend treten kleine Schädigungen auf, die der Körper normalerweise reparieren kann. Eine Lungenentzündung jedoch verändert die Zellen der Blutgefäßwände. Sie verlieren ihre Widerstandsfähigkeit und ihre Selbstheilungskräfte und können Verletzungen nicht ausreichend kompensieren. Diese Verletzungen sind Ausgangspunkte für Gefäßverkalkungen und erhöhen das Risiko für einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall. Um den molekularen Mechanismus hinter dem Wechselspiel dieser beiden Krankheiten zu verstehen, verfolgt das Forschungsteam einen systemmedizinischen Ansatz. Für die Untersuchung dieser lebensentscheidenden Organe verwenden die Forscher\_innen sowohl Proben von Erkrankten, als auch Tiermodellen. Die Analyse der Funktion bis auf die Ebene der einzelnen Zellen und ihrer Kommunikation gelingt mit neuen bioinformatischen Messtechniken. Um die Erkenntnisse aus den Tier-

versuchen auf den Menschen zu übertragen, hat das Wissenschaftlerteam neue Methoden der **künstlichen Intelligenz (KI)** eingesetzt und weiterentwickelt. Das Team hat bereits große Datenmengen erhoben und diese mittels neuester bioinformatischer Analysemethoden ausgewertet und in Zusammenhang gebracht. Die enormen Datensätze und deren profunde Analyse sind die Voraussetzung für stichhaltige Schlussfolgerungen. So gelang es bereits, **mathematische Modelle** des Krankheitsprozesses zu entwickeln, um Vorhersagen zu

ermöglichen.

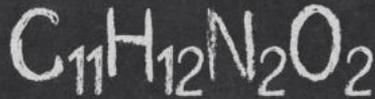
„Wir erwarten, neue **Biomarker** im Blut der Patientinnen und Patienten zu finden, die ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall



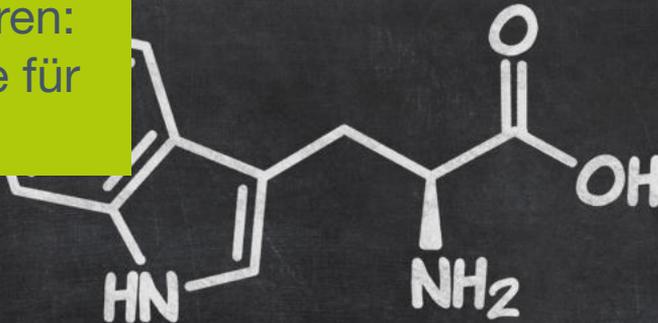
© Lars Mundhenk/Florian Bartenschlager/Achim D. Gruber, FU Berlin; Querschnitt durch eine Mauseorta, grün umrandet dargestellt Gefäßverkalkungen

nach der Lungenentzündung anzeigen“, erläutert Professor Dr. Markus Scholz. „Insbesondere suchen wir Möglichkeiten, den Krankheitsprozess durch geeignete Medikamente zu unterbrechen oder doch zumindest abzuschwächen.“ Zukünftig könnten dann Patienten nach einer Lungenentzündung auf diese Biomarker untersucht und gegebenenfalls prophylaktisch mit diesen Medikamenten behandelt werden, um das Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt zu senken.

# Tryptophan



## Aminosäuren: Neue Ziele für Therapien



Entzündliche Systemerkrankungen, wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), sind schwerwiegende Beeinträchtigungen der Lebensqualität von Patient\_innen und ein wachsendes medizinisches Problem industrialisierter Gesellschaften. Sie betreffen häufig jüngere Menschen, die sich in der Ausbildung oder früh im Arbeitsleben befinden und führen zu einem erheblichen Leidensdruck und Verlust von Lebensqualität. Die Krankheitsursachen sind nur unzureichend verstanden und auch die symptomatische Behandlung Bedarf weiterer Forschung. Bei CED erreichen auch mit modernen Therapien nur ein Drittel der Patient\_innen eine klinische Remission, sprich eine Rückbildung der Krankheit. Die Suche nach wirksamen Behandlungs- und Präventionsansätzen für diese Erkrankungen ist von großer Bedeutung, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und die Gesundheitskosten zu reduzieren. Es ist bekannt, dass chronische Darmentzündungen mit starken Veränderungen des **Metabolismus**, also des Stoffwechsels, verbunden sind. So zeigen CED Patient\_innen beispielsweise eine verringerte Konzentration der essentiellen Aminosäure Tryptophan. Jedoch ist noch nicht verstanden, wie diese Veränderung zustande kommt, inwieweit sie die Krankheit verursacht oder den Verlauf beeinflusst. Professor Dr. Konrad Aden (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus

Kiel) untersucht mit seinem Team den Tryptophan-Metabolismus bei Patient\_innen mit CED mit dem Ziel, diese Änderungen als neues Diagnostikenelement einzusetzen, beispielsweise zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs.

Das Forschungsteam untersucht hierfür Darmbiopsien und Blut von CED-Patient\_innen. Mittels einer **Transkriptomanalyse** analysieren die Wissenschaftler\_innen die **Expression** der Gene des Tryptophanstoffwechsels. Zusätzliche Erkenntnisse zeigt eine metabolische Untersuchung mittels **Massenspektrometrie**. Diese Analysen zeigen, dass Veränderungen des Tryptophan-Stoffwechsels bei CED und auch einer Vielzahl weiterer chronisch entzündlicher Systemerkrankungen auftreten. Die verringerte Konzentration von Tryptophan wird durch einen verstärkten Abbau der Aminosäure Tryptophan verursacht. Man kann somit über den Tryptophan-Verbrauch Rückschlüsse auf den individuellen Krankheitsverlauf der Patienten ziehen. Um diese Erkenntnisse in die Praxis zu bringen, entwickeln die Wissenschaftler\_innen gerade einen Bluttest zur Erfassung des individuellen Tryptophan-Metabolismus. Dieser Test soll ein personalisiertes Bild vom Ausmaß des Tryptophan-Verbrauchs geben und dadurch zu einer erheblichen Verbesserung der Diagnostik von Patient\_innen mit chronisch entzündlichen Systemerkrankungen führen.



## Strategien für Therapieerfolg: Mikrobiom-Manipulation und Biomarker

Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen sind Abwehrreaktionen des Immunsystems aus dem Gleichgewicht geraten und oft greifen die Immunzellen den eigenen Körper an. Zwei häufige chronische Entzündungskrankheiten sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) und Psoriasis, besser bekannt als Schuppenflechte. Während sich bei Psoriasis gerötete, silbrig schuppelige Areale auf der Haut bilden, sind bei CED-Betroffenen Teile der Darmschleimhaut entzündlich verändert, was von blutigem Durchfall und Schmerzen begleitet wird. Trotz der unterschiedlichen Ausprägung zeigen beide Erkrankungen Ähnlichkeiten auf molekularer Ebene, weshalb ähnliche Therapien eingesetzt werden. Mehr als die Hälfte dieser Patient\_innen benötigt eine komplexe Therapie, die das Immunsystem unterdrückt, um die Erkrankungen ausreichend kontrollieren zu können. Hierzu steht seit einigen Jahren eine Vielzahl zielgerichteter Therapieformen zur Verfügung, wie eine **Antikörper**-Therapie, die sich gegen Entzündungsbotenstoffe des Immunsystems richtet. Obwohl diese Therapien zu einer erheblichen Verbesserung der Symptomatik bei den Patient\_innen führt, ist eine langfristige Besserung nur bei einem Drittel zu beobachten. Warum reagieren also manche Patient\_innen besser auf die Behandlung als andere?

Genau an diesem Punkt setzt das Forschungsteam um Professor Dr. Philip Rosenstiel vom UKSH in Kiel an. Die Wissenschaftler\_innen untersuchen,



wie sich Entzündungsreaktionen im Körper der Erkrankten durch diese zielgerichteten Therapien verändern, wie beispielsweise nach Gabe von **anti-TNF** Antikörpern. Hierzu analysieren sie die Entzündungsreaktionen in Blut, Gewebe und Stuhl der Patient\_innen mittels unterschiedlicher molekularer Techniken. Durch Analyse von Stuhlproben zeigt das Forschungsteam, dass Patient\_innen mit

bestimmten **Mikrobiom**-Zusammensetzungen und Stoffwechselprodukten im Darm besser auf die Antikörper-Therapie ansprechen, als Patient\_innen ohne diese Bakterien. Durch

therapeutische Manipulation des Darmmikrobioms kann der Verlauf der Antikörper-Therapie verbessert und ein langfristiger Therapieerfolg erzielt werden. Weitere Untersuchungen zeigen, dass nach einer Antikörper-Therapie gegen den Entzündungsstoff TNF die Genaktivität in den Abwehrzellen des Immunsystems im Blut der Betroffenen verändert ist. Mithilfe von **künstlicher Intelligenz** konnten etwa 50 Gene ermittelt werden, die durch die Therapie eine Veränderung in der **Genexpression** und/oder **Epigenetik** aufweisen. Diese Gene haben das Potenzial, als **Biomarker** eingesetzt zu werden, um frühzeitig den Erfolg einer Behandlung anzuzeigen oder einen Therapiewechsel zu unterstützen. Klinische Werkzeuge, wie diese spezifischen Biomarker für CED und Psoriasis, werden dringend benötigt, um den Erfolg einer Therapie vorherzusagen und daraufhin die für den einzelnen Erkrankten wirksamste Therapie auszuwählen.



## Präziser behandeln: Biomarker als Blick in die Zukunft

Der Alltag von Betroffenen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist geprägt durch Bauchschmerzen, Durchfall und Erschöpfung. Während manche Betroffenen nur mäßige Beschwerden haben, leiden andere an starken Entzündungen des Darms, was die Lebensqualität enorm einschränkt. CED treten meistens in wiederkehrenden Schüben auf, oder sogar dauerhaft. Die beiden häufigsten Vertreter dieser Krankheit sind *Morbus Crohn* und *Colitis Ulcerosa*. Bisher ist nicht klar, welche Ursachen solche Erkrankungen haben. Man geht davon aus, dass genetische Faktoren eine Rolle spielen, aber auch viele Faktoren im Lebensstil von Industriegesellschaften in der Entfaltung der Entzündung wichtig sind. Leider sind diese Erkrankungen nicht heilbar, jedoch bieten **Immuntherapien** die Möglichkeit, die Entzündungen einzudämmen und somit auch lebensbedrohliche Zustände zu verhindern. Eine Steigerung des Therapieerfolges ist jedoch dringend notwendig, da auch die neusten, sehr teuren **Biologika** die Krankheit nur bei 30-50 % der Betroffenen zu einer teilweisen Beruhigung bringen. In den letzten Jahren wurden im Bereich der CED verschiedene **Biomarker** gefunden, anhand derer man den potenziellen Verlauf der Krankheit unter Therapie vorhersagen kann. Entscheidende Erfolge haben hierbei die Forschungsteams um Professor Dr. Stefan Schreiber (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel) erzielt. Nun untersuchen und erproben die Teams die Verlässlichkeit dieser Biomarker und der daraus folgenden

Therapiemöglichkeiten in einer kleinen klinischen Studie. Die eine Hälfte der Probanden wird mit den normal üblichen Standardtherapien behandelt. Die andere Hälfte erhält eine optimierte individualisierte Therapie, die auf einem Biomarker Screening basiert. Die Biomarker werden hierfür beispielsweise auf **RNA**- und Protein-Ebene im Blut, Gewebe oder Stuhl charakterisiert. Je nachdem welche Biomarker die erkrankte Person aufweist, werden die Therapiemöglichkeiten individuell angepasst. Alle medizinischen Entscheidungen werden im Rahmen einer molekularen Therapiekonferenz gemeinsam von den Ärztinnen und Ärzten diskutiert und beschlossen. Anschließend wird der langfristige Therapieerfolg beider Ansätze miteinander verglichen.



Das Forschungsteam bekommt durch die laufende Studie einen besseren Einblick in die Optimierung der Therapien bei CED. Bedeuten die Ergebnisse einen Nutzen für die Betroffenen, können sie unmittelbar in die Klinik übertragen werden. Hier kann die individuelle zugeschnittene Therapie zu einem besseren Gesundheitszustand der Betroffenen führen und dabei sogar die Behandlungskosten erheblich reduzieren.



## Darm und Gehirn im Dialog

Wer hat das nicht schon mal erlebt, ein aufregender Termin steht an, und dann meldet sich auch noch der Darm...

Die Darm-Hirn-Achse ist ein biologisches Konzept, das die Kommunikation und Wechselwirkung zwischen dem Darm und dem Gehirn beschreibt. Es umfasst vielfältige biochemische, hormonelle, immunologische und neuronale Signale, die zwischen diesen beiden Systemen ausgetauscht werden. Die Forschung hat gezeigt, dass es komplexe Wechselwirkungen zwischen dem Darm und dem Gehirn gibt, die sowohl die physische als auch die emotionale Gesundheit beeinflussen. Der Darm enthält eine große Anzahl von Mikroorganismen, die als **Darmmikrobiom** bekannt sind und eine wichtige Rolle für die Verdauung und die Aufrechterhaltung des Immunsystems spielen. Diese Mikroorganismen produzieren auch bioaktive Verbindungen, die das Gehirn beeinflussen können. Umgekehrt können Gehirnaktivitäten wie Stress und Emotionen den Darm beeinflussen und Verdauungsprobleme auslösen. Somit hat die Darm-Hirn-Achse Auswirkungen auf neurologische



Erkrankungen und psychische Gesundheitszustände. Betrachtet man das

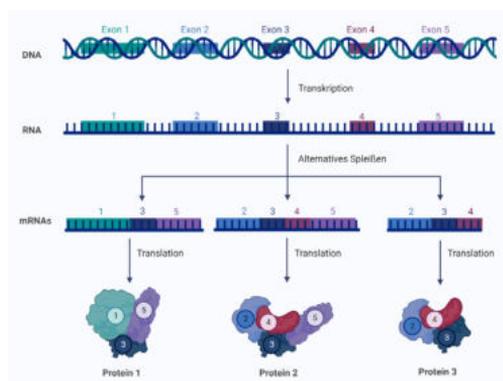
**Genom**, zeigen Chronische Darmerkrankungen (CED), wie beispielsweise Colitis ulcerosa, und psychische Erkrankungen, wie Schizophrenie, durchaus

Ähnlichkeiten. Um dies genauer zu untersuchen, kombinieren Forscher ihre Expertise in einem Verbundprojekt unter Leitung von Professor Dr. David Ellinghaus (Universität Kiel), Professor Dr. Markus Nöthen (Universität Bonn) und Professor Dr. Olaf Wolkenhauer (Universität Rostock). Ihr Ziel ist es, gemeinsame ursächliche Gene zu identifizieren und die **Genexpressionsmuster** der beiden Krankheitsbilder zu vergleichen. In einer Studie schätzen sie hierfür die Expression aller Gene mit hoher Genauigkeit ab und untersuchen sie in Verbindung mit genetischen Risikofaktoren. In einer groß angelegten systematischen Analyse und umfassender systemmedizinischer Modellierung von Genom- und **Transkriptom**-Daten haben sie aus rund 15.000 Genen 3 Gene als gemeinsame **Suszeptibilitätsgene** identifiziert. Dies sind jene Gene, die eine genetische Veranlagung für das erhöhte Risiko der Entwicklung bestimmter Krankheiten anzeigen.

Die nachfolgende Analyse von **Sequenzierungsdaten** von Gewebe und **RNA** einzelner Zellen weist auf eine Verbindung zur Darm-Hirn-Achse hin. Beispielsweise ist das Gen *PPP3CA*, welches ein Zielprotein für Calcineurin-Inhibitoren bei schwer zu behandelnder Colitis ulcerosa ist, am stärksten in Neuronen sowie in Zellen des Dickdarms und des Enddarms exprimiert. Alle drei Gene sind hoch interessante Zielgene für weitere funktionelle Analysen der Darm-Hirn-Achse. In neuen Studien wird nun untersucht, inwieweit sich der neu entdeckte Zusammenhang auch auf der Ebene der Proteine widerspiegelt.

# Alternatives Spleißen: Genetische Schlüsselrolle bei Krankheiten?

Alternatives Spleißen (AS) ist ein biologischer Prozess in der Zelle, durch den aus derselben DNA-Sequenz eines Gens verschiedene Transkripte (RNA-Moleküle) und letztendlich unterschiedliche Proteine, sogenannte Isoformen, gebildet werden können. In den meisten Studien wird zwischen den verschiedenen Transkripten und Isoformen nicht unterschieden. Dadurch ist die Bedeutung von AS für die Entstehung von verschiedenen Krankheitsbildern derzeit noch unzureichend erforscht.



© e:Med Sys\_CARE. Alternatives Spleißen: Bildung von verschiedenen Protein-Isoformen

Genau dort setzt der Forschungsverbund unter Leitung von Professor Dr. Jan Baumbach (Universität Hamburg) an. Das Gesamtziel des Verbundes ist es, die Bedeutung von AS am Beispiel von Entstehung und Verlauf zwei schwerer Erkrankungen zu untersuchen: Dilatative Kardiomyopathie (DCM) und Hypertensive Nephropathie (HN). Bei DCM handelt es sich um eine krankhafte Erweiterung des Herzmuskels, bei HN entwickeln Betroffene infolge von Bluthochdruck eine entzündungsfreie Nierenerkrankung. DCM und HN sind zwei heterogene Erkrankungen, die derzeit nur phänotypisch, also über ihre Symptome, definiert werden. Um Krankheiten jedoch zielgerichtet therapieren zu können, sollte man sich die molekularen

Zusammenhänge genauer anschauen. Zu diesem Zweck haben die Wissenschaftler\_innen Zugriff auf einen großen bestehenden Datensatz aus molekularen und klinischen Daten von Patient\_innen, die an DCM oder HN leiden. Dabei liegt der Fokus der Wissenschaftler\_innen besonders auf Transkripten, die bei den erkrankten Personen signifikant häufiger oder seltener vorkommen, als bei gesunden Personen. Bei den Analysen wird das Wissen biomedizinischer Forschung und klinischer Praxis bioinformatisch gebündelt, um umfangreiche Multi-Omics-Daten auf ihre molekularen Interaktionen zu untersuchen und so die Entwicklung innovativer Methoden zur Netzwerkanalyse voranzubringen. Kombiniert mit molekularbiologischem Vorwissen ermöglichen die hier neu entwickelten, bioinformatischen Analysemethoden die Aufdeckung krankheitsrelevanter, bisher nicht erfasster Änderungen im AS. Auch können die neuen Methoden Teil von Screening-Tools und klinischen Diagnoseprogrammen werden. Die Ergebnisse und neu entwickelten Methoden aus der AS-Forschung haben ein hohes Potential für die Transkriptom-basierte Diagnostik, sowie für die Transkriptom-basierte Therapie. Beispielsweise lassen sich synthetisch gezielt Antisense-Oligonukleotide herstellen, deren Gensequenz komplementär zu der RNA-Sequenz des Ziel-Transkriptoms ist und so spezifisch diese Transkript-Varianten blockieren. Insbesondere die Anwendung von Antisense-Oligonukleotiden in der Therapie setzt jedoch ein detailliertes Verständnis sowohl der anvisierten AS-Veränderungen als auch deren weitreichende Auswirkungen in der Zelle voraus. Darum verfolgt ein interdisziplinäres Team aus Hamburg, Greifswald und dem Saarland weiter seinen vielversprechenden Weg, die Auswirkungen von AS zu untersuchen und das Wissen für die Entwicklung von personalisierten Therapien zu nutzen.



## Altern, Schlaganfall und Krebs: Ein komplexes Trio

Obwohl die Ursachen von weitverbreiteten Krankheiten wie Schlaganfall oder Krebserkrankungen komplex sind, haben sie eine Gemeinsamkeit: das Auftreten dieser Krankheiten kommt gehäuft bei älteren Personen vor. Im Laufe des Alterns treten zelluläre Veränderungen im Körper auf, die zu Krankheiten führen können. Eine dieser Veränderungen ist die zelluläre Seneszenz, wo Zellen aufgrund von Schäden oder Stress nicht mehr teilungsfähig sind und eine veränderte **Genexpression** sowie die Freisetzung von entzündungsfördernden Molekülen aufweisen. Seneszenz steht in Verbindung mit verschiedenen Erkrankungen, darunter auch Krebserkrankungen und Schlaganfall.

Das Ziel des Forschungsverbundes von Professor Dr. Georg Fuellen (Universitätsmedizin Rostock) ist es, die Verbindung von seneszent-entzündlichen Zellen und der Entstehung und Entwicklung dieser beiden Krankheiten zu erforschen. Die Hypothese des Forschungsteams ist, dass die Anwesenheit von seneszent-entzündlichen Zellen die Verschlechterung des Gesundheitszustands der Patient\_innen nach Krebserkrankungen und Schlaganfall verstärken. Um seneszenz-bezogene Genexpressionsmuster zu identifizieren und interpretieren, entwickeln die Wissenschaftler\_innen ein **Biomarker**-Kit. Durch die Analyse von Genexpressions- und Proteindaten aus menschlichen Blut sowie Blut und Gewebe von Mäusen, leiten sie mithilfe der Bioinformatik Proteinexpression und Signalweg-Aktivierungen ab. Dies ermöglicht einen optimierten Input für **maschinelles Lernen** zur Identifizierung der besten Biomarker. Um Rückschlüsse auf menschliches Gewebe zu ziehen, für

welches man keine Gewebeproben nehmen kann, wie beispielsweise das Gehirn, prüfen die Wissenschaftler\_innen die Anwendbarkeit von Mausdaten. Hierbei nutzen sie modernste Methoden des **transfer learning** und **deep learning** aus dem Bereich der **künstlichen Intelligenz (KI)** und entwickeln diese weiter.

Die Ergebnisse einer Lebensmittelstudie deuten darauf hin, dass eine Ernährung mit polyphenolreichen Lebensmitteln, wie beispielsweise Erdbeeren, den Körper stimuliert, seneszente Zellen zu entfernen. Polyphenole sind natürliche chemische Verbindungen in Pflanzen, viele davon mit anti-entzündlichen gesundheitsfördernden Eigenschaften. Einige Polyphenole wirken auch gegen seneszente Zellen. Mit Hilfe des entwickelten Biomarker-Kits können dann die Personen identifiziert werden, die beispielsweise von einer polyphenolreichen Ernährung profitieren, um einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustands entgegenzuwirken. Somit soll das Biomarker-Kit dabei helfen, zu einer präzisen, frühen und individuellen Diagnose, Prognose und letztlich Therapie für Bauchspeicheldrüsenkrebs und ischämischen Schlaganfall beizutragen.





## Die Geheimnisse der Sucht

Suchterkrankungen zeichnen sich durch einen unkontrollierten und zwanghaften Konsum von Substanzen aus - legalen und illegalen. Schafft man es, die Sucht zu überwinden, kommt es selbst nach langjähriger Abstinenz häufig zu Rückfällen. Inzwischen hat man herausgefunden, dass Veränderungen in neuronalen Schaltkreisen im Gehirn vermutlich bei der Entstehung von Suchterkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Bisher fehlt jedoch ein umfassendes Verständnis dafür, welche biologischen Prozesse zur Entstehung einer Suchterkrankung beitragen und welche Zelltypen besonders davon betroffen sind - denn nicht jeder Konsum führt zur Sucht. Ohne dieses Wissen ist es sehr schwierig, gezielt neue Therapien und medikamentöse Behandlungen für Suchterkrankungen zu entwickeln. Das Ziel des Forschungsteams um Professor Dr. Rainer Spanagel (ZI Mannheim) ist es, die molekularen Veränderungen bei Suchterkrankungen besser zu verstehen, um Patient\_innen erfolgreiche, individuelle Behandlungsansätze anbieten zu können. Durch **Multi-Omics** Analysen untersuchen die Wissenschaftler\_innen verschiedene **genomweite** Prozesse, wie beispielsweise **DNA Methylierung** und **Genexpression** im Gehirn und Blut der Patient\_innen. Da das Gehirn als das wichtigste Organ bei der Entstehung einer Suchterkrankung gilt, wird ein Großteil der Studie in postmortalem Gehirngewebe durchgeführt. Im Blut und Speichel von Patient\_innen werden

zusätzlich weitere **Biomarker** von Suchterkrankungen identifiziert, die für die klinische Testung wichtig werden können. Um die Krankheitsmechanismen besser zu verstehen und herauszufinden, von welchem Zelltyp die Befunde stammen, wenden die Wissenschaftler\_innen zusätzliche Omics-Analysen auf Einzelzellebene an. So zeigen die Forschenden, dass beispielsweise im Gehirn von Personen mit Alkoholkonsumstörung (AKS) Gene exprimiert werden, die auf erhöhte entzündliche Prozesse hinweisen. Da davon auszugehen ist, dass Personen mit AKS organübergreifend erhöhte Entzündungsparameter aufweisen, kann sich eine Behandlung mit entzündungsmodifizierenden Medikamenten positiv auf die Gesundheit von Betroffenen auswirken. Das Forschungsteam ist mit seiner Analysetechnik in der Lage, die molekularen Veränderungen bei Suchterkrankungen auf die Aktion von einzelnen oder mehreren Genen zurückzuführen. Dadurch können neue therapeutische Targets identifiziert werden. Die Produkte dieser Gene (**RNA** und Protein) können gezielt mittels eines Medikaments verändert werden, um neue Medikamente zur Behandlung von Suchterkrankungen zu entwickeln.





## Innovative Ansätze gegen Alkoholsucht

Alkoholsucht ist ein weit verbreitetes Problem. In Europa sind schätzungsweise 23 Millionen Menschen alkoholabhängig. Die Folgen für die Lebensqualität und Gesundheit der Betroffenen sind verheerend: Allein in Deutschland sterben jeden Tag mehr als 200 Menschen wegen übermäßigem Alkoholkonsum. Dabei leidet nicht nur die Leber. Auch Krankheiten wie Depression und verschiedene Krebserkrankungen treten gehäuft auf. Leider sind spezielle Therapieeinrichtungen häufig überfüllt. Man geht deshalb von einer riesigen Behandlungslücke aus.

Das Forschungsprojekt unter der Leitung von Professor Dr. Rainer Spanagel (ZI, Mannheim) sucht daher nach einem Wirkstoff, mit dem Alkoholsucht erfolgreich und vor allem nachhaltig behandelt werden kann. Das Hauptziel der Therapie ist es, Rückfälle zu vermeiden. Auf dem deutschen Markt stehen hierfür bislang drei Medikamente zur Verfügung. Diese sind jedoch nur begrenzt wirksam, da sie lediglich bei einem von insgesamt zehn Betroffenen anschlagen. Es ist daher dringend notwendig, möglichst schnell neue und bessere Medikamente zur Behandlung von Patient\_innen mit einer Alkoholkonsumstörung zu finden.

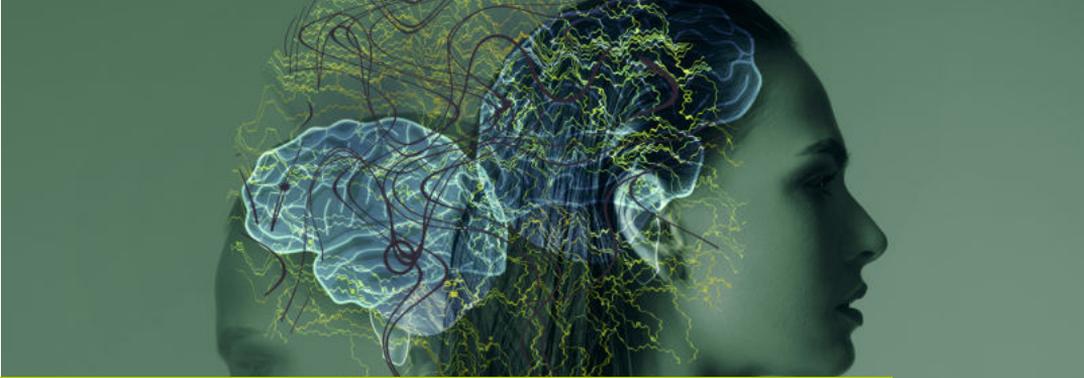
Mit Hilfe von **Genexpression**analysen von Hirngewebe verstorbener Patient\_innen identifizieren die Wissenschaftler\_innen den Oxytocinrezeptor als aussichtsreiches Target. Der Wirkstoff-Kandidaten Oxytocin, welcher an den Rezeptor bindet, regelt eine Vielzahl von physiologischen Prozessen. Der ent-

scheidende Vorteil hierbei ist, dass Oxytocin bereits seit langem als wehenförderndes Medikament in der Geburtsmedizin zum Einsatz kommt. Damit handelt es sich um ein Drug Repurposing, also die Weiterentwicklung eines bereits zugelassenen Medikaments zur Behandlung einer anderen Erkrankung. Dem Forschungsteam geht es nun darum, die Wirksamkeit von Oxytocin zu demonstrieren. In präklinischen Studien – hierbei wurde ein Alkoholrückfallmodell bei der alkoholsüchtigen Ratte genutzt – konnte jedoch bei der Anwendung eines Oxytocin-Sprays zunächst nur ein geringer Effekt beobachtet werden. Mit Hilfe eines computergestützten Rückfall-Modells zeigt sich, dass nur die Tiere die bereits vor dem Rückfall ein starkes **Craving** (zwanghaften Alkoholsucherhalten) aufwiesen auf die Oxytocinbehandlung gut ansprachen.

Auf Basis dieser präklinischen Daten soll dieses bioinformatische Tool künftig im klinischen Alltag die individuelle Rückfall-Wahrscheinlichkeit jedes einzelnen Alkoholkranken bestimmen und vorhersagen können, ob das neue Medikament anschlägt. Hierzu wird gerade eine erste Studie am Menschen durchgeführt, die zeigen soll, dass alkoholranke Men-

schen unter realen Bedingungen von **E-Health**-Monitoring-Tools begleitet werden können und dass Oxytocin die Wahrscheinlichkeit von Craving und Rückfällen verringern kann.





## Die Psyche entschlüsseln: Individualisierte Wege zur Heilung

Psychosen und Schizophrenie sind schwerwiegende psychiatrische Störungen, die für die betroffenen Personen meist sehr belastend sind. Diese Störungen werden klinisch identifiziert, aber die biologischen Gründe dafür sind unklar. Die Patient\_innen werden bisher weitgehend nach einem **one-fits-all** Ansatz behandelt, obgleich die Ausprägung ausgesprochen unterschiedlich ist. „Diese große klinische Heterogenität hinsichtlich des Verlaufs, dem Ansprechen auf Behandlung und dem Vorhandensein von Komorbiditäten, also Begleiterkrankungen wie Typ-2-Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bedarf dringend einer individuellen Therapie“, erklärt der Ansprechpartner des Verbundes Dr. Emanuel Schwarz vom Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mannheim. Dies deutet darauf hin, dass mehrere Mechanismen auf molekularer Ebene betroffen sind. Das Forschungsteam zielt darauf, das biologische Wissen über psychiatrische Erkrankungen zu erweitern, um die Behandlung auf jede\_n Patient\_in zuzuschneiden. Dabei soll die Wirkung der Behandlung maximiert und die Nebenwirkungen minimiert werden. Aussagekräftige Ergebnisse sind nur anhand großer Datensätze zu erzielen, die gemeinsam analysiert werden, um ein Gesamtbild zu erlangen. Die Forscher\_innen unter der Leitung von Professor Dr. Andreas Meyer-Lindenberg (Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim) bringen nicht nur ihre Expertise, sondern auch genau dies, große bereits existente Daten-

ressourcen zusammen. Die Daten auf verschiedenen Ebenen (**DNA-Sequenz**, **Genexpression**, **DNA-Methylierung** sowie **Bildgebungsdaten**) sind enorm wichtig, um die biologischen Mechanismen zu ergründen, die zu Psychosen und Schizophrenie führen. Oft liegen diese jedoch geografisch verteilt vor und können nicht einfach in einer zentralen Datenbank zusammengebracht werden. Um diese Daten dennoch gemeinsam zu analysieren, entwickelt das Team Algorithmen aus dem Bereich des föderierten **maschinellen Lernens**, welche die sensitiven Daten sicher nutzen können. Ein wichtiger Bestandteil der Analyse der im Projekt vorhandenen Datenressourcen ist dabei die Berücksichtigung von bereits existierendem Wissen über möglicherweise betroffene biologische Prozesse. Dazu extrahieren die Forscher\_innen in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene, mit den erforschten Störungen assoziierte, Ursache-Wirkungs-Beziehungen und erstellen daraus „Wissensgraphen“. Mit Hilfe dieser Wissensgraphen führen sie Komorbiditätsanalysen durch, womit die Forscher\_innen herauszufinden versuchen, welche molekularen Prozesse bei betroffenen Individuen relevant sind, um so die Grundlage für eine in Zukunft personalisierte Therapie zu schaffen. Somit könnte dies Ärzt\_innen prospektiv helfen, das Wissen über Begleiterkrankungen zu nutzen, um die richtige Behandlung für Patient\_innen mit Schizophrenie oder Psychosen zu wählen.

# Knochenkunst: Maßgeschneiderte Heilung für Diabetiker\_innen

© e:Med SyMBoD

Man sagt, die Zeit heilt alle Wunden. Obwohl dies in den meisten Fällen zutrifft, ist die Heilungszeit bei Jedem unterschiedlich und 10-15% der Knochenbrüche heilen sogar gar nicht. Die Heilungsfähigkeit von Patient\_innen hängt von mehreren Faktoren ab, wie Alter, Lebensstil und chronischen Erkrankungen, beispielsweise Diabetes. Patient\_innen mit Diabetes haben eine verringerte Heilungsfähigkeit, die durch Standardbehandlungen nicht ausreichend kompensiert wird. Darüber hinaus sind die gesamten biologischen Mechanismen, die an diesem Prozess beteiligt sind, noch nicht vollständig geklärt. Welche molekularen Vorgänge sind für die Regeneration von geschädigtem Gewebe verantwortlich? Wie kann bei eingeschränkter Heilungsfähigkeit eine personalisierte Behandlung helfen?

Ein Team von e:Med-Forschenden untersucht die biologischen Ursachen dieses Prozesses und entwickelt unterstützende, personalisierte Materialien für die Geweberegeneration. „Patient\_innen mit eingeschränkter Knochenregenerationsfähigkeit werden mit personalisierten (3D-gedruckten) intelligenten Implantaten versorgt, die die eingeschränkte Blutversorgung wiederherstellen und die zelluläre Selbstorganisation zur Regeneration von Defekten ermöglichen, die sonst nicht heilen“, erklärt Professorin Dr. Sara Checa (Charité Berlin) das Vorgehen. Ihre strategische Partnerschaft bringt Wissenschaftler\_innen aus den Bereichen Molekularbiologie, Medizin, Mathematik, Computermodellierung und Materialwissenschaften zusammen. Das Forschungsteam rekrutiert Patient\_innen mit Knochenbrüchen, die

zudem Diabetes haben und erstellt für sie molekulare Profile aus Blut-, Gewebe- und Wundflüssigkeitsproben. Mit dem Screening auf Metaboliten, RNA- und DNA-Informationen identifiziert das Team Biomarker, die zum Verständnis des Krankheitsverlaufs und der Heilungsfähigkeit der Patient\_innen beitragen. Inzwischen untersuchen die Wissenschaftler\_innen an Diabetes-Mausmodellen die Erfolgsrate der durch die Implantate unterstützten Gewebeheilung.



© e:Med SyMBoD. Ein durch 3D-Drucktechnologie erstelltes Implantat wurde in einen Knochendefekt bei Ratten implantiert. Das gefärbte Gewebe zeigt eine Knochenregeneration (gelb), die durch die Krümmung der Gerüstoberfläche gesteuert wird.

Sie verändern bestimmte Parameter des Gerüsts, wie Zusatzmoleküle, Porengröße, Porosität und Struktur und lernen so mehr über den Verlauf der Knochenheilung. Schließlich erstellen sie ein Vorhersagemodell für die Erfolgsrate der Therapie, indem sie Daten des Organismus gesunder und diabetischer Patient\_innen integrieren. Die Zeit, die Wunden zu heilen, sollte damit auch für Diabetes-Patient\_innen kürzer werden. Diese Forschung hilft, den Mechanismus der Heilung von Knochengewebe weiter aufzuklären und Innovationen der regenerativen Medizin voranzutreiben. Die Ermittlung von Biomarkern und die darauf entwickelten Vorhersagemodelle erleichtern Entscheidungen in der medizinischen Praxis und ermöglichen Präzisionsmedizin.

# GLOSSAR

- Antikörper** Proteine des Immunsystems, die als Reaktion auf bestimmte Stoffe/Erreger gebildet werden und eine Immunantwort vermitteln
- Bildgebungsdaten** Informationen, die mit Hilfe medizinischer Verfahren, wie Mikroskopie, Röntgen, MRT oder CT, erfasst und dargestellt werden, um den inneren Zustand von Organen oder Geweben sichtbar zu machen
- Bildgebungstechniken** Verfahren wie Mikroskopie, Röntgen-aufnahmen, Ultraschall, MRT oder CT-Scans
- Biologika** Medikamente, die auf biologisch hergestellten Substanzen basieren, wie Proteinen, Zellen oder Antikörpern
- Biomarker** Biologische Substanzen, die als Indikatoren für bestimmte biologische Prozesse dienen
- Craving** starkes Verlangen oder den Drang nach etwas Bestimmtem, insbesondere in Bezug auf Essen und Substanzen
- Deep Learning** Teilbereich der künstlichen Intelligenz, der komplexe Muster in Daten durch mehrschichtige neuronale Netzwerke erkennt und nutzt
- DNA** Desoxyribonukleinsäure, genetisches Molekül im Zellkern, das die genetische Information in Zellen trägt und aus Nucleotiden besteht
- e-Health** Nutzung von digitalen Technologien und Informations- und Kommunikationstechnologien zur Verbesserung und Unterstützung von Gesundheitsdiensten, Diagnose, Behandlung und Prävention von Krankheiten
- Einzelzellsequenzierung** Technik in der Genomik, bei der das genetische Material in einer einzelnen Zelle analysiert wird
- Epigenetik** Mechanismen der DNA-Regulation, welche die Aktivität von Genen beeinflussen, ohne die DNA-Sequenz zu verändern
- Expression** siehe Genexpression
- Fibroblast** spezialisierte Zelle des Bindegewebes, die für die Produktion von Kollagen und anderen strukturellen Proteinen verantwortlich ist
- Genexpression** Prozesse vom Ablesen des Gens bis zur Synthese des Proteins
- Genom** Gesamtheit aller Gene eines Individuums
- Genomics** Untersuchung des gesamten Genoms eines Organismus, um Erkenntnisse über seine genetische Ausstattung und mögliche Gesundheitsimplikationen zu erhalten
- Genotypisierung** Bestimmung der genetischen Zusammensetzung eines Organismus.
- Hämoglobin** Blutprotein, das Sauerstoff transportiert
- Hormon** körpereigenes chemisches Signal, das verschiedene biologische Prozesse steuert
- in vitro** Experimente oder Prozesse, die außerhalb des lebenden Organismus, typischerweise in einem Labor, durchgeführt werden
- Immun-Checkpoint-Inhibitor** Medikament, welches das Immunsystem aktiviert, indem es spezifische Immunregulationspunkte blockiert, um Krebszellen zu bekämpfen
- Immuntherapien** medizinische Ansätze, bei denen das Immunsystem des Körpers moduliert wird, um Krankheiten zu behandeln, indem es die körpereigene Immunantwort verstärkt
- Künstliche Intelligenz (KI)** Computerprogramme, die in der Lage sind, Aufgaben auszuführen, die typischerweise menschliche Intelligenz erfordern, wie Lernen, Schlussfolgern, Problemlösen und Entscheidungsfindung
- Leitlinien** systematisch entwickelte Empfehlungen für die Behandlung spezifischer Erkrankungen, die auf dem aktuellen Stand der Forschung beruhen

- Machine Learning** Bereich aus der KI, ermöglicht Computern, aus Daten zu lernen, Muster zu erkennen und Aufgaben zu automatisieren, ohne explizite Programmierung
- Massenspektrometrie** analytische Technik zur Messung der Masse und Struktur von Molekülen
- Mathematische Modellierung** erstellt mit mathematischen Ausdrücken vereinfachte Abbilder realer Systeme
- Metabolismus** biochemische Prozess, bei dem der Körper Nährstoffe abbaut, um Energie zu erzeugen und lebenswichtige Moleküle aufzubauen
- Methylierung** Hinzufügung von Methylgruppen an Moleküle oder DNA, beeinflusst die Genexpression und biologische Prozesse
- Mikrobiom** Gesamtheit der im Darm lebenden Mikroorganismen
- Mitochondrien** "Kraftwerke der Zellen", Zellorganellen, die unter anderem für die Produktion von ATP und damit den Energiehaushalt der Zelle verantwortlich sind
- Multiskalar** Auf mehreren Ebenen
- Mutationen** Spontan oder gentechnisch induziert auftretende, dauerhafte Veränderung des Erbgutes
- Multi-Omics** integrierte Analyse von mehreren molekularen Datenebenen (z.B. Genomik, Proteomik, Metabolomik) für ein umfassenderes Verständnis biologischer Systeme.
- Omics** siehe Multi-Omics
- one-fits-all** bedeutet universell anwendbar oder passend für alle
- Proteomics** Analyse von Proteinen in einer biologischen Probe, um Einblicke in ihre Strukturen, Funktionen, Wechselwirkungen und Expressionsmuster zu gewinnen
- Proteom** Gesamtheit aller Proteine zu einem Zeitpunkt
- RNA** Ribonukleinsäure, unter anderem Zwischenstufe auf dem Weg von der DNA zum Protein
- Sequenzierung** Analyse der Basenabfolge von DNA oder auch RNA
- Stabile Isotope** nicht-radioaktive Formen von Elementen mit gleicher Protonenzahl, aber unterschiedlicher Neutronenzahl im Atomkern
- Stammzellen** haben das Potenzial, sich in verschiedene Zelltypen zu entwickeln und sich selbst zu erneuern
- Subtyp** Unterkategorie innerhalb einer allgemeinen Gruppe, die sich in bestimmten Eigenschaften oder Merkmalen von anderen Mitgliedern derselben Gruppe unterscheidet
- Subtyp** Untergruppe, bspw. Tumor mit einer bestimmten Mutationskombination bei einer Krebsart
- Suszeptibilitätsgene** Gene, die eine genetische Veranlagung für das erhöhte Risiko der Entwicklung bestimmter Krankheiten anzeigen
- TNF** steht für Tumor-Nekrose-Faktor, ein Protein, das eine entscheidende Rolle bei Entzündungsprozessen im Körper spielt
- Transfer Learning** bezieht sich auf die Nutzung bereits gelernter Informationen von einer Aufgabe für eine verwandte Aufgabe, um die Modellleistung zu verbessern und die Trainingszeit zu verkürzen
- Transkriptom** Gesamtheit aller aktiven (in mRNA) abgelesenen Gene zu einem Zeitpunkt
- Vorläuferzellen** unreife Zellen, die das Potenzial haben, sich in spezialisierte Zelltypen zu differenzieren und bilden damit einen wichtigen Bestandteil der Gewebeerneuerung und -regeneration im Körper

# Impressum

## Herausgeber

e:Med Geschäftsstelle  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum  
Dr. Silke Argo  
Dr. Ann-Cathrin Hofer  
Dr. Asli Kayserili  
Dr. Lioba Courth  
Iris Nath  
Im Neuenheimer Feld 581, V025  
69120 Heidelberg  
[www.sys-med.de](http://www.sys-med.de)

## Layout

e:Med Geschäftsstelle, DER PUNKT gmbh  
Werbeagentur für Design & Lösung  
[www.derpunkt.de](http://www.derpunkt.de)

## Fotografien/Abbildungen/Grafiken

Die Bildrechte aller Abbildungen liegen, sofern nicht anders angegeben, bei e:Med Wissenschaftler\_innen. Zudem wurden Bildmaterialien von Adobe Stock verwendet.

## Druck

Baier GmbH, Heidelberg  
[www.baier.de](http://www.baier.de)

Diese Broschüre erscheint zu der öffentlichen Veranstaltung „Explore Precision Medicine“ am 9.10.2023. Sie wird unentgeltlich abgegeben.

e:Med wird mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei e:Med.