

Tag der personalisierten Medizin 2018



Systemmedizin

Von Big Data zur personalisierten Medizin

Aktuelle Forschung der Systemmedizin in Deutschland



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Eine Initiative des Bundesministeriums
für Bildung und Forschung

Wissenschaftsjahr | 2018

**ARBEITSWELTEN
DER ZUKUNFT**



e:Med
SYSTEMS MEDICINE

Inhalt

GRUSSWORT	03
Unser Genom: Bauplan unseres Lebens.....	04
Personalisierte Medizin: maßgeschneiderte Therapien.....	06
Systemmedizinische Forschung im Schaubild.....	08
Systemmedizin: Der Weg zur personalisierten Therapie.....	10
e:Med Erfolge - dokumentiert in Publikationen.....	16
FORSCHUNGSERFOLGE AUS e:MED	
Neue Therapien gegen Brustkrebs.....	18
Können wir Krebszellen sterblich machen?.....	19
Neuroblastom - Mit Klasse erfolgreich therapieren.....	20
Liquid Biopsies - Analyseverfahren der Zukunft?.....	21
Wie aus einer Blutprobe die passende Therapie ermittelt wird.....	22
Lungenkrebs - mit Mäusen zur personalisierten Therapie.....	23
Neue Ziele gegen Hirntumoren.....	24
Mehr Daten, mehr Chancen! Dem Glioblastom auf der Spur.....	25
Biomarker zur Vorhersage: Wann wirken zielgerichtete Therapien?.....	26
Neue Klassifizierung von Bauchspeicheldrüsenkrebs.....	27
Wie Netzwerke helfen können, seltene Pankreastumoren vorherzusagen.....	28
Systembiologische Analysen zeigen neue Therapiemöglichkeiten.....	29
Von anderen Patienten lernen: Multiples Myelom - Datenbank zur Prognose.....	30
Mit künstlicher Intelligenz passende Therapien ermitteln.....	31
Im Labor die optimale Therapie für Blutkrebs finden.....	32
Fingerabdruck der T-Zelle hilft bei Bekämpfung von Krebs.....	33
Mit Mathematik schweren Verlauf der Lungenentzündung erkennen.....	34
Diagnostische Analyseverfahren durch „Schnappschuss“ des Gewebes.....	35
Nierentransplantation erfolgreicher machen - Therapie personalisieren.....	36
Vorher wissen, wie die Krankheit verläuft - direkt präzise behandeln.....	37
Detektivarbeit im Genom - Diagnose für Seltene Erkrankungen.....	38
Schizophrenie mit mathematischen Modellen verstehen.....	39
Gene und Psyche - komplexe Zusammenhänge aufgedeckt.....	40
Mit Stammzellen die Genetik der Schizophrenie erforschen.....	41
Wie Coenzym Q10 gegen Parkinson helfen kann.....	42
BOLD Signal vereinfacht Analyse von psychiatrischen Erkrankungen.....	43
Gezielter Magnetismus gegen Depressionen.....	44
Stau im Logistikzentrum - Stress im Endoplasmatischen Retikulum.....	45
Würfeln für Profis - Mit Simulation zum Therapie-Erfolg!.....	46
Vor lauter Daten die Informationen nicht mehr sehen?.....	47
Der Adipositas und ihren Begleitern auf der Spur.....	48
Risiko für Herzkrankheiten und Schlaganfall mit Biomarkern erkennen.....	49
Das schwache Herz besser verstehen.....	50
My heart will go on - Herzflimmern früher erkennen.....	51
Mit Zebrafischen Herzschwäche auf die Spur kommen.....	52
Herz-OP simulieren - passende Aortenklappe finden.....	53
GLOSSAR	54
IMPRESSUM	56

Grußwort



© Bundesregierung / Guido Bergmann

Liebe Besucherinnen und Besucher des Tages der personalisierten Medizin,

lange und gesund leben – wer wünscht sich das nicht? Und wenn man eine schwere Krankheit hat – wer wollte da nicht die für sich genau passende, optimale Behandlung bekommen? Forschung trägt dazu bei, diese Wünsche immer besser zu erfüllen. Die Systemmedizin verfolgt hierfür einen zukunftsweisenden Ansatz. Sie hat nicht einzelne Organe oder Krankheitserreger im Visier, sondern betrachtet unseren Körper als Ganzes. Sie erfasst seine komplexen biologischen Vorgänge und analysiert ihr Zusammenspiel in mathematischen Modellen. Dabei arbeiten viele Fachbereiche – insbesondere Medizin, Biologie und Informatik – eng zusammen. So gewinnen wir neuartige Einblicke in den Organismus und können genauer erkennen, wie Krankheiten entstehen und wie man sie heilen oder gar verhindern kann.

Innovative IT-Technik und große Datenmengen – „Big Data“ – werden in der Medizin immer wichtiger. Je mehr Daten und Krankheitsverläufe analysiert werden, desto klarer treten Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten hervor und desto präziser können sie behandelt werden. Maßgeschneiderte Therapien für jede einzelne Person – das ist unsere Vision von der Medizin der Zukunft.

Wir fördern die Forschung auf dem Gebiet der personalisierten Medizin seit 2013 nachhaltig und zielstrebig. Wir unterstützen Forschungsverbände, bauen Infrastrukturen und Nachwuchsgruppen auf und stärken die europäische Zusammenarbeit. Zum Wohl der Menschen gilt es dabei „Big Data“ verantwortungsvoll zu nutzen, Datenschutz und -sicherheit zu wahren.

Ich wünsche Ihnen einen spannenden Tag mit Experimenten zum Anfassen und Mitmachen. Mein Dank gilt den Fachleuten aus Wissenschaft und Medizin, die Sie heute auf einen Ausflug in „ihre“ faszinierende Welt mitnehmen. Ich würde mich freuen, wenn Sie dabei selbst Lust aufs Forschen bekommen – die Systemmedizin bietet jungen Menschen viele interessante Karriereperspektiven.

Anja Karliczek

Mitglied des Deutschen Bundestages

Bundesministerin für Bildung und Forschung

Unser Genom: Bauplan unseres Lebens

1 Organismus

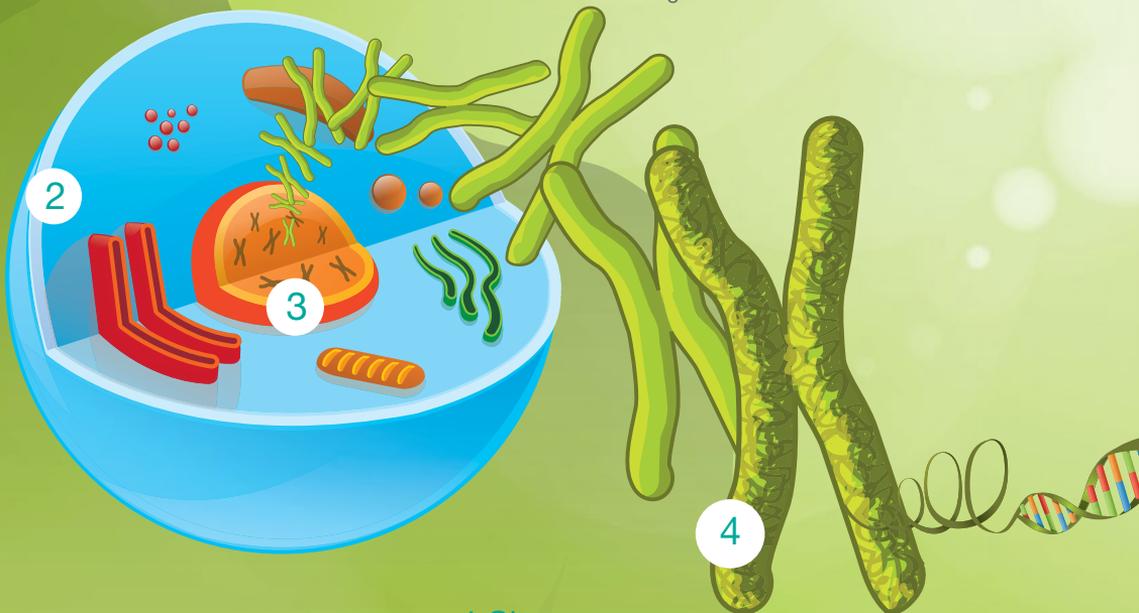
Ein Lebewesen besteht aus einer Vielzahl von Zellen und ihren Produkten. Die Steuerung des Organismus erfolgt über genetische Information, die auf der DNA gespeichert ist.

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. Der Körper eines erwachsenen Menschen besteht aus ca. 100 Billionen Zellen.

3 Zellkern

Im Zellkern befindet sich die Erbinformation, aufgeteilt auf Chromosomen.



4 Chromosomen

Die Träger der Erbinformation. Ein Chromosom besteht aus DNA und Einweißkügeln. 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.



7 Proteine

Proteine sind die grundlegenden Bestandteile 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.

5

5 DNA

Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure. Ein fadenförmiges, doppelsträngiges Molekül im Kern jeder Zelle. Jeder Chromosomenstrang 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.

6

6 RNA

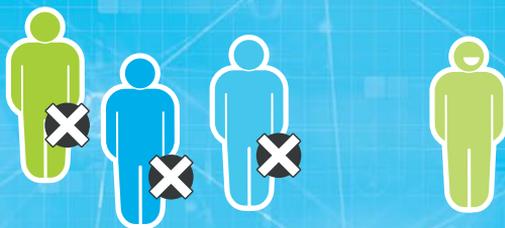
Abkürzung für Ribonukleinsäure. Wichtige Substanz für die Umsetzung der Erbinformation. Bei der Genexpression wird zunächst mit der doppelsträngigen DNA als Matrize ein einzelsträngiges RNA-Molekül abgelesen. Dieses wandert aus dem Zellkern heraus und dient als Vorlage zur Herstellung von Proteinen.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

7

Personalisierte Medizin: maßgeschneiderte Therapien

Genetik & Umwelt

Das Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bestimmt, ob wir gesund oder krank sind.



Ansprechrate

Nur einige Patienten sprechen auf die Therapien an, für die anderen können sogar negative Effekte auftreten.

Vorhersage

Das Wissen über genetische, molekulare und zelluläre Besonderheiten eines Patienten ermöglicht Vorhersagen darüber, ob eine bestimmte Therapie wirken kann.



Neue Analysemethoden

Durch Omics-Analysen oder Biomarker können Untergruppen von Patienten identifiziert werden, bei deren Krankheit derselbe Mechanismus zu Grunde liegt.

Stratifizierung

Jeder Patient profitiert von der personalisierten Medizin

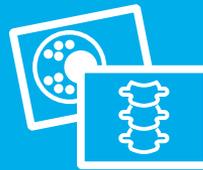
Systemmedizinische Forschung: Big Data von Patienten zur personalisierten Behandlung für Patienten

Labor und Klinik

In der Klinik werden Patienten identifiziert und Patientendaten erhoben. Mit neusten Methoden untersuchen Wissenschaftler im Labor Patientenproben, führen ergänzende Experimente durch und erzeugen informative Daten auf verschiedenen Ebenen.



Datenintegration



Moderne Bild-Daten

z.B. MRT, CT, Mikroskopie,
Histologie, Ultraschall



Hochdurchsatz Omics-Daten

z.B. Genomics (Genetik),
Transcriptomics (Genaktivität),
Proteomics (Proteinanalyse),
Microbiomics (Bakterien-Analyse)



Patientendaten

z.B. Alter, Geschlecht,
Krankheitsgeschichte, Lebensstil,
Untersuchungs-
ergebnisse

Medizin-/

Labor und
Klinik



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.



Datenverarbeitung

Bioinformatik



Big Data Analysen zur Korrelation & Mustererkennung



Entwicklung von Modellen & Mechanismen zur Analyse

System-
medizin



Künstliche Intelligenz, automatisierte Modellentwicklung



Personalisierte Medizin für jeden Patienten

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 personalisierten Therapie

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 Patienten-, klinische- und molekularbiologische Daten verschiedener Ebenen und gewinnt so sukzessive ein Bild der komplexen Zusammenhänge. Die umfangreichen Daten werden dann in einem Wechselspiel von Laborexperimenten und Computermodellen analysiert und so integriert, dass der entscheidende Teil dieser Datenflut tatsächlich dem Patienten zu Gute kommen kann. Die Systemmedizin kann somit als Voraussetzung für die personalisierte Medizin 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 sowie Mathematik.



Den Menschen mit System erfassen

Warum werden manche Menschen ernstlich krank, andere bleiben ihr Leben lang gesund? Warum verläuft eine Krankheit bei verschiedenen Menschen so unterschiedlich? Warum wirkt ein Medikament bei einem Patienten optimal und bei anderen bleibt die Wirkung aus? Die Antwort auf diese Fragen liegt in der komplexen Individualität eines jeden Menschen und einer Medizin, die dieser gerecht wird - der personalisierten 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 auch besonders komplexe Erkrankungen zu verstehen und präziser zu behandeln, wie etwa psychiatrische Störungen, Herz-Kreislaufkrankungen, entzündliche Krankheiten oder 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 als „Systemmedizin“ bezeichnete Herangehensweise nutzt die Mengen von Daten, indem sie diese intelligent in Bezug setzt, Vorhersagemodelle entwirft und so hilft, innovative Therapie- und Präventionsverfahren zu entwickeln. In e:Med forschen Wissenschaftler vieler Disziplinen gemeinsam und haben so bereits innovative Diagnostikmethoden und neue Biomarker zur gezielteren Behandlung verschiedenster Erkrankungen entwickelt.



Neue Methoden für die systematische Untersuchung von Krankheitsprozessen

Es ist eine große Herausforderung, die Prozesse im Körper im Detail und in ihrer Dynamik zu verstehen. Dabei ist wichtig, Daten vieler Probanden in die Studien aufzunehmen, um die Komplexität und die **Heterogenität** von Erkrankungen zu erfassen. Als Ausgangsmaterial werden hierfür Gewebeproben von Patienten verwendet oder auch Zellkulturen sowie Tiermodelle entwickelt, die Informationen über individuelle Krankheitsprozesse liefern. Mit sogenannten **Omics**-Methoden kann die Gesamtheit bestimmter Moleküle zu einem Zeitpunkt in einem definierten Raum (wie Zelle, Organ, Organismus) analysiert werden. Beispielsweise sind das der Funktionszustand der Gesamtheit der

Gene eines Lebewesens (Genomics) oder das Muster aller Proteine, die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden sind (**Proteomics**), das Profil aller Stoffwechselprodukte (Metabolomics) oder von Mikroorganismen, die z.B. in unserem Darm leben (Microbiomics). Hierbei werden für Analysen modernste Geräte verwendet, die eine Vielzahl von Proben parallel bearbeiten und riesige Datensätze im Petabyte-Bereich erzeugen.

Auch neue Methoden der Bildgebung ermöglichen einen tiefen Einblick in Krankheitsprozesse. Beispielsweise wird die funktionelle Magnetresonanztomographie 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 in hohem Durchsatz präzise Analysen erlauben. So gelingt es, 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 Daten der



© PT DLR/BMBF

Personalisierte Medizin auf den Punkt gebracht

Die personalisierte Medizin berücksichtigt genetische, molekulare und zelluläre Besonderheiten des Patienten, um die Therapie anhand dieser Eigenschaften auszuwählen und sie auf diese abzustimmen. Sie ergänzt und verfeinert insbesondere die bisherige Diagnostik und zeigt auch neue Behandlungsansätze auf. Noch geht es weniger darum, „maßgeschneiderte“ Medikamente für einzelne Patienten zu entwickeln, sondern vielmehr darum, Untergruppen von Patienten mit ähnlichen Voraussetzungen zu identifizieren (Stratifizierung). Patienten werden so zu Gruppen zusammengefasst, deren Erkrankung dem selben Mechanismus zugrunde liegt, die ähnlich anfällig für eine bestimmte Erkrankung sind, bzw. die voraussichtlich ähnlich auf eine Therapie ansprechen werden. Auf diese Weise können Voraussagen getroffen werden, ob eine bestimmte Therapie bei einem bestimmten Patienten sinnvoll erscheint und in welchem Verhältnis Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei diesem Patienten stehen. Mit den Ansätzen der Systemmedizin wird personalisierte Medizin möglich gemacht.

© NGFN/BMBF

verschiedenen Ebenen werden in der Systemmedizin gemeinsam betrachtet – ideal, um Rückschlüsse auf ihre Interaktionen zu ziehen und schließlich - gleich komplexen Landkarten - Krankheits-Netzwerke der betroffenen Zellen und Moleküle zu erstellen. Mit der Integration von Patientendaten, wie Alter, Geschlecht, Krankheitsverlauf und Therapieerfolg, ist es möglich, von der molekularen Information 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 Patientenmaterial 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 bieten. Aufgrund der schieren Menge ist ein Konzept zum Datenmanagement enorm wichtig, damit diese Daten sicher genutzt werden und auch nachhaltig nutzbar bleiben. Wissenschaftler der Medizin- und Bioinformatik harmonisieren die Daten – machen sie also vergleichbar – und entwickeln semantische Methoden zum automatisierten Textverständnis.

Auf diesen Daten basierend 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 beispielsweise 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 Patienten zu ermitteln oder zu prognostizieren, wie schwer eine Krankheit verlaufen wird. Die Erkenntnisse müssen jedoch immer wieder überprüft werden, bevor sie bei Patienten angewendet werden. Deswegen werden im Labor und an Patientenproben erneut Biomarker begutachtet, Modelle validiert oder Therapieoptionen an personalisierten Zellkulturmodellen getestet. Führt die Überprüfung wiederholt zu einem für den Patienten günstigen Resultat, gelangen die neuen Forschungsergebnisse meist über klinische Studien Schritt für Schritt in die Praxis.

Ethische Aspekte berücksichtigen

Bei so vielen und zudem sehr privaten Daten ist es außerordentlich wichtig, den Datenschutz zu beachten. Was passiert mit meinen Daten? Erfahre ich die Resultate der Studien und eventuell Nebenbefunde? Kann ich meine Daten wieder zurückziehen? In jedem e:Med Projekt wird der Datenschutz berücksichtigt und in Begleitprojekten werden spezifische ethische und rechtliche Fragenstellungen der Systemmedizin bearbeitet. e:Med Wissenschaftler sind überdies in einer Projektgruppe zu dem Thema Ethik vernetzt. Alle Vorgänge unterliegen den strengen Richtlinien der europäischen DSGVO (Datenschutzgrundverordnung) und deutschen Datenschutzkonzepten.



Zusammenarbeit von Experten ermöglicht komplexe Forschung

Um diese Forschung zu ermöglichen, reicht die Expertise allein einer Fachrichtung nicht. Erst die Zusammenarbeit von Experten unterschiedlicher Gebiete erlaubt ein solch komplexes Großprojekt. Kliniker und Ärzte identifizieren Patienten mit passendem Profil, sammeln Proben und erkennen klinisch relevante Fragestellungen. Biologen analysieren die Proben, planen und realisieren Experimente, validieren Biomarker

und erstellen personalisierte Zellkulturmodelle. Medizin- und Bioinformatiker sind wichtig, um die im Labor und der Klinik entstandenen Datenmengen zu integrieren und nutzbar zu machen. Mit der Hilfe von Mathematikern werden daraus Modelle und Simulationen erstellt, die dann wiederum den Klinikern helfen, zunehmend präzisere Diagnosen, Therapien und Prognosen zu stellen.

Erfolge und Perspektiven der Systemmedizin

Die Möglichkeiten der Systemmedizin sind weitreichend. Erste Erfolge sind bereits zu verzeichnen, etwa beim Verständnis von Krankheitsmechanismen. Ein Vorreiter in diesem Bereich sind Krebserkrankungen, auch da die Erbgutveränderungen, die in der Krebszelle zu bösartigem Wachstum führen, besonders erfolgreich mit den modernen Methoden zu analysieren sind. Die Methoden werden oft spezifisch für eine Fragestellung entwickelt und verfeinert. So wurden die genetischen Muster von kleinzelligem Lungenkrebs, einem besonders tückischen Krebstyp, detaillierter aufgedeckt und dieses Wissen um die Mechanismen bereits in Einzelfällen zur Therapieauswahl genutzt. Weitere e:Med Projekte beschäftigen sich mit der Klassifizierung von Bauchspeicheldrüsenkrebs oder den Problemen der Resistenz bei Chemotherapien und wie diese durch neue Ansätze therapeutisch umgangen werden können. Auch für andere Erkrankungen wurden wegweisende Befunde erhoben. Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen konnte die Bedeutung von besiedelnden Bakterien und deren Stoffwechselwegen genauer aufgeklärt werden, die möglicherweise ein neues Therapieziel gegen die Entzündung

des Darms und der Haut bieten. Bei psychiatrischen Erkrankungen, wie der Depression, ist durch die genaue Beschreibung der genetischen Risikokarte ein tieferes Verständnis von Mechanismen der Erkrankungsentstehung gelungen. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist es nun durch Biomarker möglich, das Risiko von Herzrhythmusstörungen zu erkennen oder auch Herzklappen-Operationen durch Computersimulation zu optimieren. All diese Erfolge zeigen das Potential der Systemmedizin. Viele der verwendeten Techniken und Daten sind so komplex, dass sie durch den einzelnen Patienten oder die Gesellschaft zunächst nur schwer nachzuvollziehen sind. Unrealistische Hoffnungen, aber auch Ängste können in diesem Spannungsfeld entstehen. Als Forscher und Ärzte 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 den Patienten 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 Forscher, die sich in e:Med

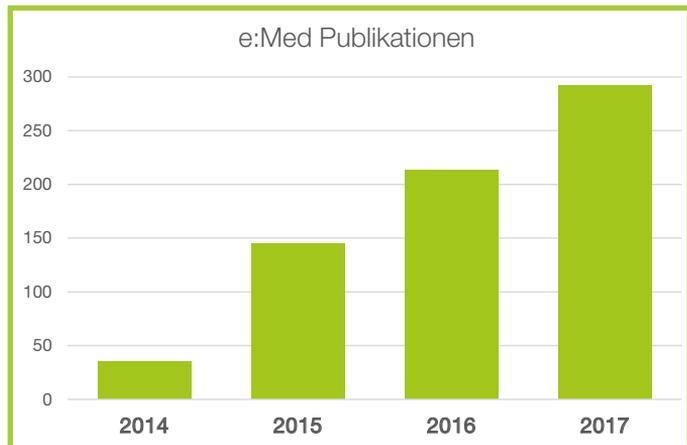
zusammengeschlossen haben. So vernetzt es bereits jetzt Wissenschaftler an 34 Kliniken und Universitäten, 14 Großforschungseinrichtungen und 6 Industrieunternehmen in 33 deutschen Städten sowie an 3 Universitäten außerhalb Deutschlands. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert e:Med mit bis zu 200 Mio. Euro für zunächst acht Jahre.



e:Med Erfolge - dokumentiert in Publikationen

e:Med-geförderte Publikationen

Wissenschaftler veröffentlichen ihre neuen Forschungsergebnisse in Fachzeitschriften. Vor der Veröffentlichung werden die Forschungsberichte zunächst von anderen Wissenschaftlern aus dem gleichen Fachgebiet kritisch beurteilt. Oft müssen die Autoren 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. Ein solcher Prozess sichert die hohe Qualität der Forschung. e:Med Wissenschaftler haben seit 2014 bereits über 900 Artikel in Fachzeitschriften publiziert – und viele weitere Artikel sind in Vorbereitung.



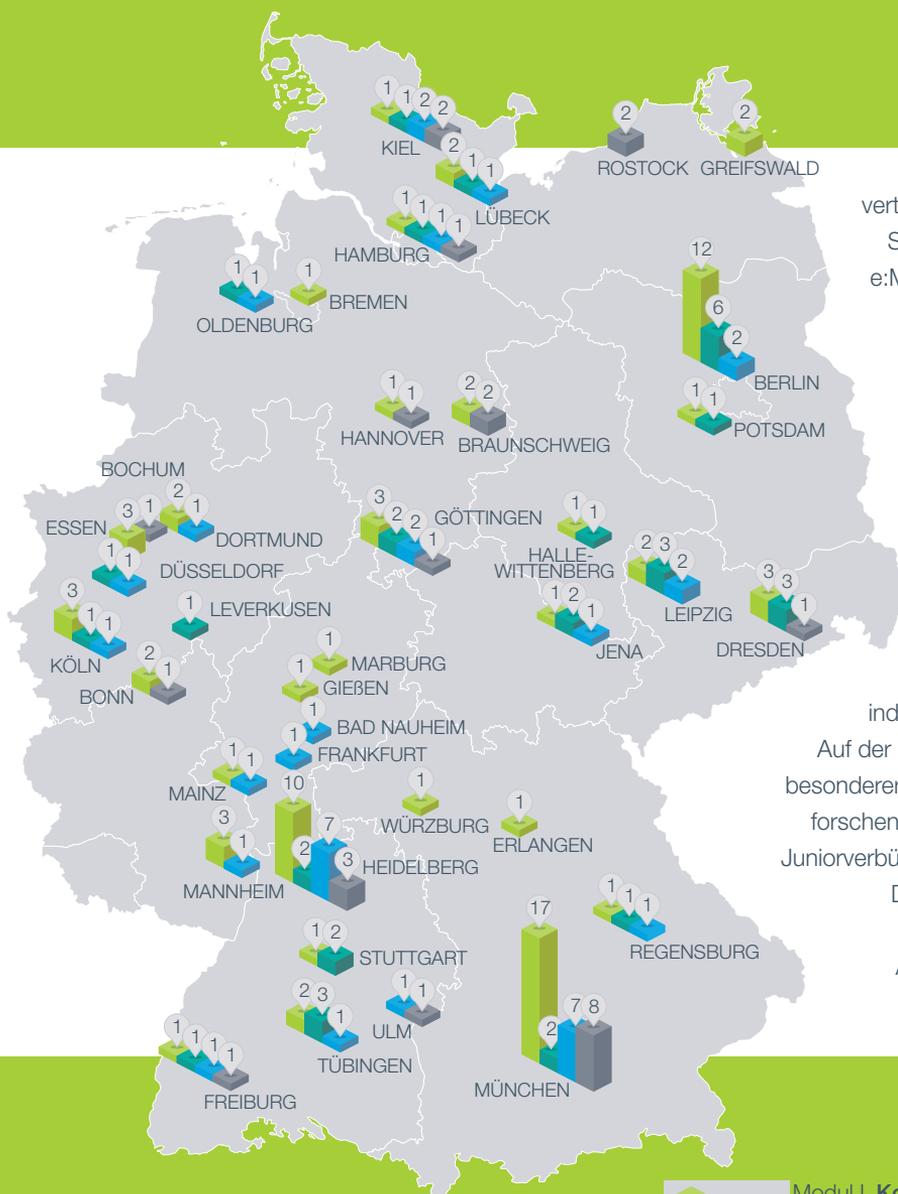
Vernetzung und Nachwuchsförderung sichern den Erfolg von e:Med

Ein besonderes Merkmal der e:Med Forschungsverbünde ist ihre Interdisziplinarität. In jedem Projekt arbeiten viele Forschergruppen und Wissenschaftler aus unterschiedlichen Fachrichtungen zusammen. So tüfteln Informatiker, Biologen und Mediziner 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 zusammen, lassen sich durch Vorträge von internationalen Systemmediziner inspirieren,

diskutieren eigene Ergebnisse und knüpfen neue Kontakte. In Projektgruppen zu Querschnittsthemen vernetzen sich e:Med-weit Wissenschaftler, um sich über bestimmte Methoden und Themen auszutauschen und Aktivitäten zu planen. Angebote für den wissenschaftlichen Nachwuchs stärken die Kompetenz junger Forscher. In „Summer Schools“, die von e:Med Wissenschaftlern geplant und organisiert werden, experimentieren Doktoranden und Studenten in kleinen Gruppen zu spezifischen Inhalten der Systemmedizin. Diese Veranstaltungen sind ebenfalls durch das BMBF gefördert und für die Teilnehmer kostenlos. Informieren Sie sich unter www.sys-med.de/de/nachwuchsforschung/summer-schools/

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 Forschungsverbänden der **Konsortien** arbeiten Wissenschaftler an bis zu 11 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. Auf der **Nachwuchsforschung** liegt ein besonderer Fokus. Junge Wissenschaftler forschen in Nachwuchsgruppen oder in Juniorverbänden an mehreren Standorten. Die Vernetzungsfonds-Projekte bieten Gelegenheit, aktuelle Aktivitäten zur interdisziplinären Vernetzung zu realisieren.



Systemmedizin

Forschungserfolge aus e:Med

Neue Therapien gegen Brustkrebs

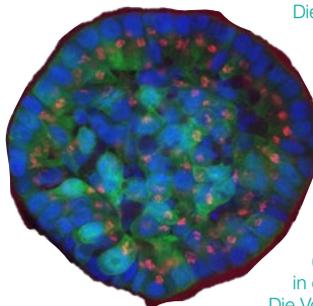
Wenn das komplexe Wechselspiel der Proteine durcheinander gerät, kann dies zu ungebremsster Zellteilung und somit zu Krebs führen. Für erfolgreiche neue Therapien ist ein Verständnis darüber, welche Protein-Interaktionen genau gestört sind, entscheidend. Der Begriff „Brustkrebs“ beschreibt eine ganze Reihe von Erkrankungen, als **Subtypen** bezeichnet, die unterschiedlichen Ursachen und damit auch unterschiedliche Möglichkeiten zur Behandlung haben.

Während einzelne Subtypen relativ erfolgreich mit zielgerichteten Medikamenten therapiert werden können, sind für den sogenannten **triple-negativen Subtyp** (TNBC) des Brustkrebses keine klinischen **Biomarker** und auch keine einheitlichen therapeutischen Angriffspunkte bekannt. Chemotherapie ist daher für diesen Subtyp die erste therapeutische Wahl, obwohl eine große Gruppe von Patientinnen auf diese Therapie nicht anspricht und die Nebenwirkungen dieser Therapien zudem oft gravierend sind. Insbesondere für solche Subtypen suchen Forscher um Professor Dr. Stefan Wiemann aus dem DKFZ in Heidelberg nach neuen therapeutischen Ansätzen, mit denen das Überleben von Patientinnen verbessert werden kann.

Professor Wiemann und sein Team konzentrieren sich hierbei auf eine Familie von Signalproteinen, die in Brustkrebs, aber auch in anderen Tumoren, als relevante Auslöser identifiziert wurden. Bei TNBC war eine Mono-Therapie gegen diese Proteine bisher jedoch nicht erfolgreich. Die Forscher untersuchen daher insbesondere das Zusammenwirken dieser Proteine im Tumorgeschehen, um

Ansätze für Kombinationstherapien aufzudecken. Sie haben ein mathematisches Modell entwickelt, mit dem die Signalvermittlung in verschiedenen Subtypen von Brustkrebs vorhergesagt werden kann. Dieses Modell berücksichtigt den Einfluss verschiedener stimulierender Wachstumsfaktoren, die zunächst im Labor getestet worden waren. Mit Hilfe des Modells gelang es den Wissenschaftlern, neue prognostische Biomarker für die **Stratifizierung** von Brustkrebs zu identifizieren.

Die Forscher wiesen auch nach, dass Zelltypen in der Tumorumgebung nicht nur einen unmittelbaren Einfluss auf den Erfolg der Therapeutika haben, sondern sogar selbst als Ziele von neuen Therapien genutzt werden können. Sie deckten erstmals eine direkte Verknüpfung eines in verschiedenen Tumorerkrankungen entscheidenden **Signalwegs** mit einem bestimmten metabolischen Mechanismus im TNBC-Subtyp auf. Dieser wird nun in weiterführenden Untersuchungen, u.a. auch im Mausmodell, auf die therapeutische Nutzbarkeit hin geprüft.



Immunfluoreszenz einer Brustzell-Linie. Die Zellkerne sind blau angefärbt, rot ist der Golgi-Komplex. Die Zellen am Rand sind polarisiert, die Kerne zeigen jeweils nach außen während der Golgi-Komplex ins Innere „zeigt“. Dies entspricht einer Milchdrüse, die im gesunden Gewebe innen hohl ist und in der die Drüsenzellen Milch (und darin enthaltene Proteine) in das Lumen der Drüse abgeben. Die Veränderungen in den gezeigten Tumorzellen führen dazu, dass diese auch den sonst hohlen Raum ausfüllen.
(© Stefan Wiemann)

Können wir Krebszellen sterblich machen?

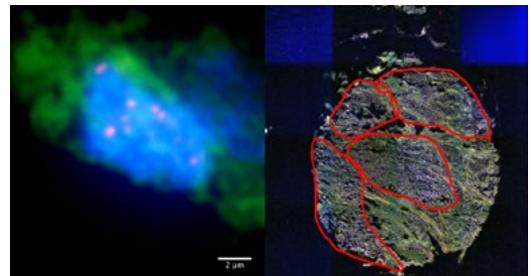
© Manuel Gunkel

Telomere, die Enden linearer Chromosomen, sind der Forschungsgegenstand eines von Professor Dr. Karsten Rippe am DKFZ in Heidelberg koordinierten Forschungsverbundes. Jedes Mal, wenn eine Zelle sich teilt, verkürzen sich ihre Telomere, die damit als eine innere Uhr für das Alter der Zelle fungieren. Sind die Telomere zu kurz, also bei älteren Zellen, kann sich die Zelle nicht mehr teilen und stirbt – so schützt sich der Organismus vor unkontrolliertem Zellwachstum.

Ein Hauptmerkmal von Krebszellen ist ihre Fähigkeit, sich unkontrolliert immer wieder zu teilen und damit zu vermehren. Würden Telomere in Krebszellen durch den natürlichen Teilungszyklus ständig verkürzt, dann würden sie nach einiger Zeit sterben. Krebszellen können sich über diese natürliche Grenze hinweg setzen, indem sie das Enzym Telomerase aktivieren und so dem Zelltod entgehen. Telomerase ist in den normalen Körperzellen nicht aktiv und bleibt nur in Stammzellen angeschaltet, die für Bildung neuer Zellen verantwortlich sind. Bei einigen Krebsarten lässt sich jedoch keine aktive Telomerase nachweisen. Diese Zellen benutzen einen „Plan B“: Sie „missbrauchen“ die fehlgeleitete DNA-Reparatur-Maschinerie der Zellen zur Telomerverlängerung – ein Prozess der in gesunden Körperzellen nicht vorkommt. Die sehr unterschiedlichen Mechanismen, mit denen Tumorzellen ihre Telomere erhalten und sich so unaufhörlich teilen können, lassen sich für die Unterscheidung von einzelnen Tumoruntergruppen in der personalisierten Therapie verwenden. Gleichzeitig eröffnen sie die Möglichkeit, neue

Medikamente zu entwickeln, die auf einen bestimmten Mechanismus der Telomerverlängerung abzielen und gleichzeitig bei verschiedenen Tumorarten wirken können.

Für ihre Analysen integrieren die Wissenschaftler automatisierte Mikroskopieverfahren mit Hochdurchsatzsequenzierungen von **Genom**, **Epigenom** und **Transkriptom** in Netzwerkmodellen, um den jeweils aktiven Telomerverlängerungs-Mechanismus in Patientenproben zu identifizieren. Zudem wird es so möglich vorherzusagen, welche Proteine dafür zentrale Funktionen ausüben, und diese dann als **Biomarker** oder als Ziele für neue Therapien zu verwenden. Besonders spannend daran ist, dass hier ein universeller Mechanismus aufgeklärt und zur Optimierung der Behandlung herangezogen wird, der die Krebszellen sterblich macht.



Gewebeschnitt mit rot markierten Tumorzellen (rechts). Innerhalb der Tumorbereiche werden einzelne Zellen in 3D abgebildet und die Länge sowie Anordnung ihrer Telomere analysiert (links).
(© Manuel Gunkel)

Hintergrundbild: Gewebeschnitte hunderter verschiedener Patientenproben, die zur Hochdurchsatzanalyse auf einem Microarray angeordnet wurden.

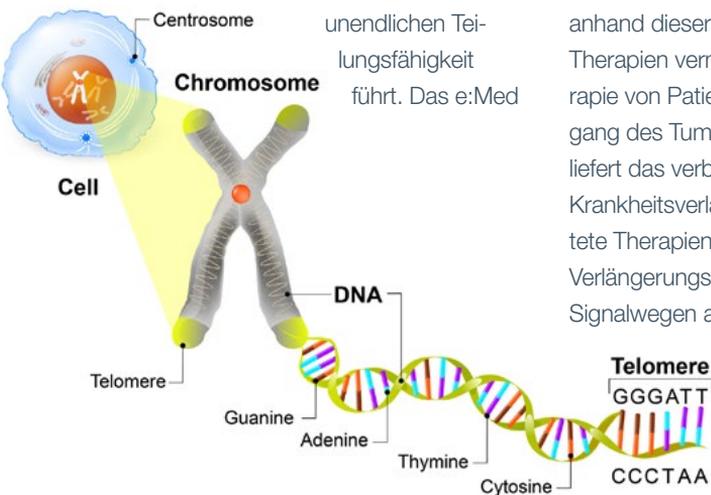
Neuroblastom - Mit Klasse erfolgreich therapieren

Das Neuroblastom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen des Kindesalters. Bei etwa der Hälfte der Fälle ist von einem günstigen Krankheitsverlauf auszugehen, bei dem sich Tumoren und Metastasen ohne Chemo- oder Strahlentherapie zurückbilden. In der anderen Hälfte der Fälle führt die Krankheit dagegen leider immer noch überwiegend zum Tod, trotz intensivster und langwieriger Behandlungen. Wissenschaftler um Professor Dr. Matthias Fischer (Universität zu Köln) haben herausgefunden, dass der entscheidende Unterschied zwischen aggressiv wachsenden und spontan zurückgehenden Neuroblastomen im Vorhandensein von sogenannten **Telomer-Verlängerungsmechanismen** liegt. Telomere sind spezielle Strukturen an den Enden der Chromosomen. In normalen Zellen werden sie bei jeder Zellteilung verkürzt. Ist eine kritische Länge unterschritten, führt der Telomer-Verlust zu Wachstumsstopp oder Zelltod. So schützt sich der Körper vor kranken Zellen. Typisch für Krebszellen ist, dass sie Mechanismen entwickeln, um dem Telomer-Schwund entgegenzuwirken, was zu ihrer

unendlichen Teilungsfähigkeit führt. Das e:Med

Team aus Kinderonkologen, Biologen, Bioinformatikern, Pathologen, Statistikern und Krebsgenetikern hat herausgefunden, dass aggressiv wachsende Neuroblastome immer über Telomer-Verlängerungsmechanismen verfügen. Dagegen lassen sich solche Mechanismen in spontan zurückgehenden Neuroblastomen nie nachweisen. Sie fanden zudem heraus, dass **Mutationen** in weiteren Krebsrelevanten **Signalwegen**, wie dem RAS und dem p53-Signalweg, im Zusammenhang mit Telomer-Verlängerungsmechanismen die Aggressivität des Tumors erheblich steigern und mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Durch Genanalysen der Tumoren einer großen Anzahl von Patienten konnte ein Mutationsprofil der Neuroblastome erstellt werden. Diese Informationen wurden durch **Genexpressions**-Profile der Tumoren und durch Daten zu Telomer-Verlängerungsmechanismen ergänzt. Mit Hilfe von Bioinformatikern wurde so eine **mechanistische Klassifizierung** der Neuroblastome erstellt, welche die unterschiedlichen klinischen Verläufe dieser Erkrankung präzise abbildet. Durch eine exakte Risikobestimmung jedes einzelnen Patienten anhand dieser Klassifikation können inadäquate Therapien vermieden werden, wie eine Übertherapie von Patienten, bei denen ein spontaner Rückgang des Tumors zu erwarten ist. Darüber hinaus liefert das verbesserte Verständnis des molekularen Krankheitsverlaufs konkrete Ansätze für zielgerichtete Therapien, die auf eine Interaktion mit Telomer-Verlängerungsmechanismen und anderen Krebs-Signalwegen abzielen.

Telomere sind DNA-Basenabfolgen am Ende der Chromosomen, die essentiell für das Überleben der Zelle sind und bei jedem Zellteilungsschritt verkürzt werden. Sie dienen so als innere Uhr der Zelle.





Liquid Biopsies – Analysemethode der Zukunft?

Ist eine Tumorzelle gleich eine Tumorzelle? Diese Frage stellen sich auch die e:Med Wissenschaftler um Professor Dr. Angelika Eggert und PD Dr. Hedwig Deubzer (Charité, Berlin), welche sich mit dem Neuroblastom beschäftigen. Das Neuroblastom ist eine besonders aggressiv und häufig tödlich verlaufende Tumorerkrankung, die in unterschiedlichen Geweben und hauptsächlich im Kleinkindalter auftritt. Aktuell werden aus dem Gewebe des Tumors verschiedene **Biomarker** analysiert, woraufhin der junge Patient eine auf den Tumor ausgerichtete Therapie bekommt. Problematisch dabei ist, dass momentan standardmäßig nur eine Probe aus dem Tumor für die Analyse entnommen wird, da man bislang annahm, dass ein Tumor in allen Bereichen gleich ist. Aus den Erkenntnissen der letzten Jahre weiß man jedoch, dass ein Tumor eine extreme, molekulare intratumorale **Heterogenität** aufweist. Das bedeutet, dass zum Beispiel die Zellen aus dem Innerem des Tumors andere **Genmutationen** aufweisen, als die Zellen am äußeren Rand des Tumors. Durch die Analyse von nur einer kleinen Gewebebiopsie des Tumors ist das entstehende Bild der Tumorzusammensetzung nicht vollständig und gibt nur einen Teil der potentiell mit Medikamenten zugänglichen Angriffspunkte wieder.

Die Wissenschaftler versuchen mithilfe der neuesten **Genom**analyse-Techniken herauszufinden, wie sich verschiedene Bereiche innerhalb eines Tumors auf genetischer Ebene unterscheiden und welche Schwachstellen des Tumors sich für eine gerichtete

Therapie neben der eigentlichen Chemotherapie anbieten. Da es im Klinikalltag nicht einfach ist, Proben von den unterschiedlichen Tumorarealen bei jedem Patienten zu sammeln, arbeiten die e:Med Wissenschaftler auch daran, die Tumorerheterogenität auf andere Weise nachzuvollziehen.

Dabei kommen sogenannte „**Liquid Biopsies**“ ins Spiel. In einer Blutprobe des Patienten versucht man, Bestandteile des Tumors zu finden, welche man für eine genetische Analyse heranziehen kann. Dabei spielen besonders die Tumorzellen eine Rolle, welche sich aus dem Tumorverband lösen und über die Blutbahn im Körper des Betroffenen zirkulieren. Diese Zellen stehen im Verdacht, für die Metastasen verantwortlich zu sein und gelten als besonders resistent gegenüber herkömmlich eingesetzten Standardtherapien.



Im Moment werden die Methoden verfeinert, um zu ermöglichen, dass auch mit kleinen Mengen von entnommenem Blut Genanalysen durchgeführt werden können. Eine ideale Vorstellung für die Zukunft wäre, dass man aus einer minimal kleinen Blutprobe, z.B. durch einen Piecks ins Ohrfläppchen, eine genetische Analyse durchführen kann, um so eine Patienten-individuelle und zielgerichtete Therapie zu gestalten.



© PT DLR/BMBF

Wie aus einer Blutprobe die passende Therapie ermittelt wird

Schon eine kleine Menge Blut reicht aus, um die passende Therapie für Krebspatienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Labor zu testen. Ein solches „Liquid Biopsy“-Verfahren haben Wissenschaftler aus dem Team von Professor Dr. Roman Thomas von der Universität zu Köln etabliert und damit einen großen Schritt in Richtung personalisierter Therapie gemacht. Die Forscher isolieren aus einer Blutprobe sogenannte zirkulierende Tumorzellen, also Zellen, die der Primärtumor in der Lunge abgibt. Diese aggressiven Zellen werden in die Flanken der Mäuse transplantiert, die daraufhin einen Tumor bilden. Dieses „Xenograft“ erlaubt die Untersuchung des Tumors in einer natürlichen Mikroumgebung. Die Wissenschaftler analysierten zunächst die gezüchteten Tumoren ganz genau in Bezug auf genetische Veränderungen und die Aktivität der Gene - und stellten eine hohe Ähnlichkeit zwischen den Modelltumoren und den Patiententumoren fest. Der Krankheitsverlauf und die Empfindlichkeit der Modelle gegenüber Chemotherapie stimmen mit dem Ansprechen der Tumoren des Patienten unter Therapie überein.



Vor allem aber kann man an diesen gezüchteten Tumoren auch neue Arzneimittel entwickeln, damit man Lungenkrebs besser bekämpfen kann. Dies ist besonders wichtig, da das kleinzellige Lungenkarzinom eine sehr aggressive Krebsart mit bisher nur geringen Überlebensraten ist. Es gibt aktuell nur wenige Therapieoptionen und die Standard-Chemotherapien bieten längerfristig nur geringe Erfolgsaussichten. Aktuell werden die Modelltumoren in ihrer natürlichen Umgebung genauestens untersucht, um die verschiedenen Abläufe innerhalb des Tumors besser zu verstehen. Es ist zwar auch möglich, aus Tumorbiopsien Modelltumoren zu züchten. Weil Lungengewebe nur schwer erreichbar und das Verletzungsrisiko groß ist, eignen sich Blutproben jedoch besser für den klinischen Einsatz.

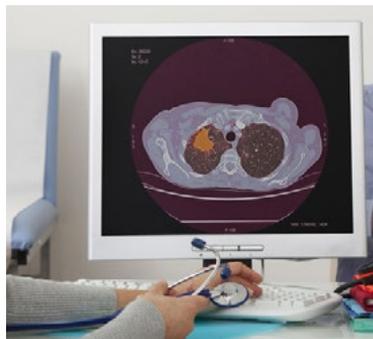
Die personalisierten Tumormodelle bieten viele Möglichkeiten, die Tumoren verschiedener Patienten zu analysieren und die Krankheit in ihren Variationen sowie die Resistenzbildung besser zu verstehen und auf dieser Basis eine wirksamere Behandlung zu ermöglichen.



Lungenkrebs – mit Mäusen zur personalisierten Therapie

Bei einer bestimmten Art von Lungenkrebs, dem kleinzelligen Lungenkarzinom, wirken Chemotherapien zunächst sehr gut. Leider entwickeln die meisten Patienten jedoch sehr schnell Resistenzen gegenüber den Therapien und machen diese somit längerfristig wirkungslos. Trotzdem verwendet man seit 40 Jahren die gleichen Therapieansätze – obwohl die Krankheit bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich verlaufen kann. Um die Krankheit gezielter bekämpfen zu können, ist es wichtig, die krebsspezifischen Angriffspunkte genauer zu verstehen. In enger Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern vom Huntsman Cancer Institute in Utah hat der e:Med Juniorverbund um Professor Dr. Martin Sos von der Universität zu Köln ein gentechnisch verändertes Mausmodell für das kleinzellige Lungenkarzinom entwickelt und eingehend untersucht. Mithilfe dieses Mausmodells haben sie eine neue Kombinationstherapie identifiziert, die bei einer bestimmten genetischen Veränderung effektiver als die klassische Chemotherapie ist. Aus früheren Studien weiß man, dass bei fast allen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom bestimmte Gene, die normalerweise den Krebs unterdrücken, die sogenannten **Tumorsuppressor-Gene** *RB1* und *TP53*, nicht mehr funktionieren. Bei einem Teil der Patienten ist zudem

das **Onkogen** *MYC* ständig angeschaltet, welches das Tumorwachstum fördert. Treten sie zusammen auf, machen diese **Mutationen** den Tumor besonders aggressiv. Die Wissenschaftler haben in Mäusen die Mutationskombination nachgestellt und deckten molekulare Mechanismen der Differenzierung dieser Tumoren auf. Sie erproben nun an diesen neue Therapien. Tatsächlich entwickeln die Mäuse mit diesen Mutationen in kürzester Zeit Tumoren in den Lungen. Dabei bilden sie charakteristische **Biomarker**, welche die Forscher auch in menschlichen Tumoren gefunden hatten. Dieses Mausmodell ist somit sehr gut geeignet, um optimierte Therapien zu entwickeln und anschließend Patienten individuell behandeln zu können. Tests zeigen bereits, dass diese Tumoren sehr gut auf Chemotherapie ansprechen, aber auch extrem schnell Resistenzen entwickeln – wie es auch bei Menschen der Fall ist. Eine zusätzliche Inhibition des Onkogens *MYC* durch einen spezifischen Hemmstoff (Aurora **Kinasehemmer**) verzögert das Tumorwachstum und verbessert die Wirksamkeit der Chemotherapie. Anhand der Biomarker kann man Patienten mit dieser Mutationskombination identifizieren und mit genau dieser kombinierten Therapie behandeln.





Hemmung von Stoffwechsel- und Signalwegen: Neue Ziele gegen Hirntumoren



Glioblastome gehören zu den tödlichsten Hirntumoren, die aggressiv und mit großer Geschwindigkeit wachsen. Betroffene haben eine durchschnittliche Überlebensdauer von nur etwas mehr als einem Jahr. Daran haben auch moderne Therapien bisher nichts geändert. Tumorzellen machen sich bestimmte zelluläre **Signalwege** zunutze, um zu wachsen. Auf diesem Umstand basieren viele Therapien und greifen gezielt in einen solchen Signalweg des Tumors ein, um sein Wachstum zu stoppen. Der Tumor findet jedoch häufig einen alternativen molekularen Weg und wächst weiter. Um das Glioblastom dennoch zu bekämpfen, untersuchen Dr. Christiane Opitz (DKFZ Heidelberg) und ihr Juniorverbund das Wechselspiel zwischen den Signalprozessen und dem Tumorstoffwechsel im Glioblastom. Wenn zusätzlich zu den Signalwegen auch der Stoffwechsel des Tumors als Angriffspunkt für eine Therapie angesteuert wird, so die Hoffnung der Forscher, kann der Tumor der Behandlung nicht so leicht ausweichen. Kombinationstherapien, die in beide Prozesse eingreifen – die Signalprozesse und den Tumorstoffwechsel – könnten also die Effizienz der Therapie verbessern und gleichzeitig die Entstehung von Resistenzen gegen die Therapie verhindern. Im Rahmen des Forschungsprojekts werden experimentelle und Modellierungsansätze kombiniert, um solche Kombinationstherapien zu

entwickeln und zu optimieren. Dafür führen Wissenschaftler um Professor Dr. Kathrin Thedieck (Universität Oldenburg) und Dr. Saskia Trump (UFZ Leipzig) hochsensitive Messungen von Sig-



nalmolekülen und Tumor-Stoffwechselprodukten in Glioblastomproben durch. Aus diesen Ergebnissen

werden Interaktions-Netzwerke der verschiedenen Moleküle abgeleitet. In einem weiteren Schritt entwickeln Modellierer um Dr. Sascha Schäuble (Universität Jena) aus den experimentellen Daten computerunterstützte **mathematische Modelle** und linguistische Analysen, um den komplexen Verknüpfungen zwischen Stoffwechsel und Signalvermittlung in Glioblastomen auf den Grund zu gehen. Dabei identifizierten die Wissenschaftler bereits einige entscheidende Stoffwechselmechanismen, die die Krebsignalnetzwerke antreiben. Es gelang ihnen darüber hinaus, einen neuen Stoffwechselweg aufzudecken, der zur Bösartigkeit von Glioblastomen beiträgt. Gegenwärtig entwickeln sie Substanzen zur Hemmung dieser Prozesse, die dann für Kombinationstherapien eingesetzt werden könnten.



Mehr Daten - mehr Chancen! Dem Glioblastom auf der Spur

© NGFN/BMBF

Die meisten Patienten mit der erschütternden Diagnose Glioblastom sterben innerhalb kurzer Zeit. Mit der etablierten Strahlen- und Chemotherapie lässt sich der Verlauf der Erkrankung meist nur geringfügig aufhalten. Bezeichnend für diesen bösartigen Hirntumor ist seine sehr unterschiedliche Zusammensetzung, die sogenannte **Heterogenität**. Dies bedeutet, dass der Tumor keine Einheit ist, sondern in seinen Bereichen unterschiedliche **Mutationen** vorliegen. Somit sind nicht alle Zellen im Tumor gleich, sondern unterscheiden sich genetisch geringfügig voneinander. Forscher um Professor Dr. Peter Lichter und Dr. David Jones vom DKFZ in Heidelberg untersuchen genau diese genetischen Eigenschaften in der Entwicklung von Glioblastomen, um herauszufinden, welche Veränderungen im Erbgut zum ungehemmten Wachstum der Zellen führen. Bei ihren Analysen fanden die Wissenschaftler in einer Studie mit über 50 Kindern, die an Glioblastomen leiden, auffallend häufig eine zuvor nicht bekannte Veränderung: das **Onkogen MET** war mit anderen Erbgutabschnitten verschmolzen. **MET** ist auf der Zelloberfläche verankert und kann unter anderem mit dem zugelassenen Medikament Crizotinib blockiert werden. In Versuchen an Mäusen mit Glioblastom gelang es den Forschern zu bestätigen, dass die MET-Inhibitoren das Krebswachstum

deutlich verlangsamen. In einem individuellen Heilversuch eines achtjährigen Glioblastom-Patienten mit Crizotinib schrumpfte der Tumor tatsächlich deutlich und die schweren Krankheitssymptome besserten sich – leider aber nur für kurze Zeit. Dies zeigt, dass diese Tumoren aufgrund der heterogenen Zusammensetzung immer wieder einen anderen Weg finden, um ungehemmt weiter zu wachsen. Es zeigt aber auch, dass das Wissen um die genaue Zusammensetzung des Tumors und somit um weitere mögliche Angriffspunkte für Therapien in Zukunft die Heilungschancen erheblich verbessern könnte. Durch Kombination verschiedener Wirkstoffe gegen die jeweils spezifischen Veränderungen können dann wirklich alle Tumorzellen gezielt angegriffen werden. Mit Hilfe von verschiedenen **Omics-Methoden** werten die Wissenschaftler derzeit umfangreiche Tumor-Daten aus, um daraus Modelle zu entwickeln, die Entstehung, Wachstum und Verlauf der Glioblastome sowie Mechanismen der Therapieresistenz abbilden. Diese Modelle können genutzt werden, um eine genauere Diagnose zu erstellen, den klinischen Verlauf vorherzusagen und individualisierte Therapieoptionen zu entwickeln. Auch eine Vorhersage für das Ansprechen auf eine bestimmte (Kombinations-) Therapie sollen diese erlauben.

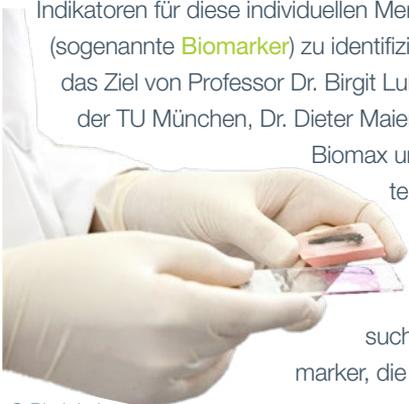
Biomarker zur Vorhersage: Wann wirken zielgerichtete Therapien?



© Birgit Luber

Magenkrebs steht weltweit an fünfter Stelle der häufigsten Krebsarten. Je nach Ausbreitung des Tumors kommen für die Behandlung Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie in Frage, wobei die Überlebensaussichten weiterhin ungünstig sind. Neue Therapien werden daher dringend benötigt. In aktuellen Behandlungen werden **Antikörper** gegen Oberflächenproteine eingesetzt, die auf Tumoren in größerer Anzahl vorkommen, als auf gesunden Zellen. Docken diese Antikörper an solche Proteine an, so werden die Tumorzellen zerstört. Zu derartigen Oberflächenproteinen zählen auch EGFR und HER2. Allerdings reagieren nicht alle Magenkarzinome auf eine solche Antikörper-Behandlung, die sich gegen EGFR oder HER2 richten. Die Wirksamkeit dieser Medikamente hängt vom individuellen genetischen, Umwelt- und Entwicklungshintergrund der Patienten ab.

Indikatoren für diese individuellen Merkmale (sogenannte **Biomarker**) zu identifizieren, ist das Ziel von Professor Dr. Birgit Luber von der TU München, Dr. Dieter Maier von Biomax und weiteren Partnern. Die Wissenschaftler suchen Biomarker, die eine



© Birgit Luber

Vorhersage ermöglichen, wie Patienten auf zielgerichtete Antikörper-Therapien beim Magenkarzinom ansprechen oder ob sie Resistenzen entwickeln werden.

Hierzu arbeiten Forschende aus den Bereichen Mathematik, Biologie und Medizin zusammen. Sie untersuchen, wie das Medikament Trastuzumab, das gegen das Oberflächenprotein HER2 gerichtet ist, genau wirkt und warum das Medikament Cetuximab, das gegen das Oberflächenprotein EGFR gerichtet ist und bei Darmkrebs erfolgreich eingesetzt wird, im Magenkarzinom nicht die gewünschte Wirkung zeigt. Sie überprüfen sämtliche Faktoren im Labor, die das Wachstum von Magenkarzinomen und deren Ansprechen auf eine Behandlung beeinflussen. Die **Signalwege** in den Tumorzellen werden ebenso untersucht wie die spezifischen Unterschiede im Verhalten der Zellen als Reaktion auf die Behandlung. Basierend auf diesen Untersuchungen erstellen sie **mathematische Modelle**, in denen zum einen das Wachstum von Magenkarzinomen abgebildet wird, zum anderen auch deren Ansprechen auf eine Behandlung. Über diese Modelle werden Merkmale der Zellen identifiziert, die für die jeweilige Reaktion charakteristisch sind. Diese werden anschließend im Labor im Zellkulturmodell und anhand klinischer Tumorproben überprüft. Erweisen sich diese Biomarker als verlässlich, können sie eingesetzt werden, damit Patienten möglichst nur dann eine Therapie erhalten, wenn sie davon auch profitieren.

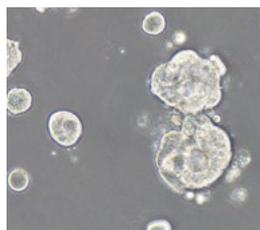


Neue Klassifizierung von Bauchspeicheldrüsenkrebs verhilft zu gezielter Therapie

Menschliche Bauchspeicheldrüsenkrebszellen. Zellkerne sind blau gefärbt. In Tumorzellen lässt sich das Enzym CYP3A5 nachweisen (grün), in gesunden Zellen ist es nicht vorhanden. © Martin Sprick, DKFZ

Warum wirken Chemotherapien bei einzelnen Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreas-karzinom) – bei anderen aber nicht? Warum bilden einige Patienten schnell Resistenzen? Diesen Fragen haben sich Wissenschaftler rund um Dr. Martin Sprick und Professor Dr. Andreas Trumpp vom DKFZ und dem Stammzellinstitut HI-STEM sowie Professor Dr. Roland Eils vom DKFZ, jetzt: Charité Universitätsmedizin Berlin und Berlin Institute of Health (BIH) gestellt und dazu viele dieser Tumoren und die molekularen Ursachen der Therapieresistenzen untersucht. Die unterschiedlichen Erfolge der Chemotherapien weisen darauf hin, dass es verschiedene Tumorgruppen gibt – für die allerdings noch keine Unterscheidungsmerkmale, sogenannte **Biomarker**, bekannt sind. Die Wissenschaftler haben für die Aufklärung dieser Zusammenhänge im Labor das Tumormaterial in speziellen Mausstämmen vermehrt. So können auch geringe Mengen des extrem wertvollen Tumormaterials der Patienten für die Untersuchungen eingesetzt und daraus Zelllinien und **Organoide** erzeugt werden. Diese Organoiden sind Miniaturre in der Zellkultur, die als patientenspezifisches Modell genutzt werden. An diesen Modellen haben die Forscher die Aktivitäten tausender Gene in den unterschiedlichen Tumorgruppen untersucht (**Genexpressions**analysen). Mit statistischen Methoden ist es ihnen gelungen, spezifische Marker für die jeweiligen Tumorgruppen zu identifizieren, die in Gewebeschnitten leicht erkannt werden können. Anhand

dieser Marker können drei Tumorgruppen unterschieden werden, die sich in Prognose und Resistenzbildung voneinander abgrenzen, wodurch eine noch bessere Diagnostik und eine auf den Patienten abgestimmte Behandlung möglich ist. Das hier entwickelte Verfahren zur Klassifizierung von Pankreastumoren wurde bereits an großen Patientengruppen getestet und soll in Zukunft bei der Therapiewahl in der Klinik mit einbezogen werden. In weiteren Versuchen an den etablierten Zelllinien zeigte sich, dass jede Tumorgruppe unterschiedlich auf Chemotherapien reagiert. Eine Tumorgruppe zeigte besonders schnell Resistenzen. Bei genauerer Analyse entdeckten die Forscher, dass Zellen dieser Tumorgruppe verstärkt das Arzneimittel-inaktivierende Enzym **CYP3A5** produzieren, welches normalerweise in der Leber aktiv ist. Die Pankreastumorzellen machen sich dieses Enzym zunutze und bauen damit Medikamente ab, bevor sie überhaupt wirken können und sind so gegen viele derzeit verwendete Krebsmedikamente resistent. Durch die Hemmung dieses Enzyms können die Tumorzellen wieder sensitiv gegen die Chemotherapeutika gemacht werden. Dazu wird bereits eine klinische Studie zur CYP3A5-



Kombinationstherapie bei resistenten Patienten vorbereitet und erreicht somit schon bald die ersten Patienten.

Organoide aus Pankreaskrebszellen
(© Martin Sprick, DKFZ)

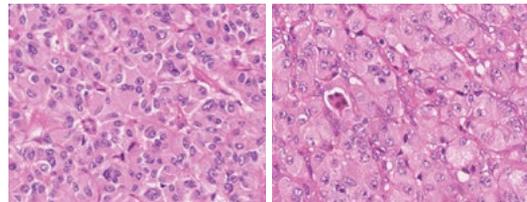


Wie Netzwerke helfen können, seltene Pankreastumoren vorherzusagen

Das Zusammenwirken von Genen und Genprodukten einer Zelle ist ein komplexes Netzwerk von **Signalwegen**, dessen Kenntnis durch weitere Forschung stetig wächst. Innerhalb eines Netzwerkes besteht ein sensibles Gleichgewicht zwischen verschiedenen Komponenten und Veränderungen wirken sich weitreichend aus. So ist es auch bei Krebserkrankungen, bei denen vielfältige Veränderungen letztlich den individuellen Tumor ausmachen. Um die Auswirkungen solcher Veränderungen auf das ganze Netzwerk zu erkennen und statistisch robust charakterisieren zu können, benötigt man enorm viele Daten – Big Data! Die Erforschung von nicht sehr häufig auftretenden Erkrankungen wird oft durch eine dünne Datenlage behindert. Zu solchen Erkrankungen zählen bestimmte Tumoren, die in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) entstehen. Hier fehlen oft ausreichend Patientendaten, um gesicherte Aussagen über das Ansprechen bestimmter Therapien machen zu können.

Der Forschungsverbund von Professor Dr. Christine Sers (Charité Universitätsmedizin Berlin) schafft hier Abhilfe, indem die Wissenschaftler Signalnetzwerke mathematisch modellieren, um den Erfolg von Therapien gegen bösartige Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, genauer neuroendokrine Tumore der Bauchspeicheldrüse, vorherzusagen. Durch moderne molekularbiologische Techniken wie **CRISPR/Cas9** konnten relevante **Mutationen** im Labor simuliert werden. Aus den gewonnenen

Daten erstellen die Wissenschaftler mathematische Modelle von Signalnetzwerken der Pankreastumoren und zeigten so, dass die Verknüpfungen zwischen verschiedenen Signalnetzwerken in den untersuchten Tumorzellen deutlich komplexer sind als vermutet. Um die **mathematischen Modelle** zu überprüfen, wurden die ermittelten Veränderungen der Signalwege experimentell an Zelllinien getestet.



Gewebeschnitte von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (© Christine Sers)

Im nächsten Schritt muss untersucht werden, ob etwa Daten aus dem Blut oder dem Biopsiematerial menschlicher Tumoren ausreichen, um übereinstimmende Therapievorhersagen zu machen. Die anschließende Verknüpfung der experimentellen Analysen der Zelllinien mit denen des humanen Materials ermöglicht schließlich Therapievorhersagen für Patienten. Überraschend entdeckten die Wissenschaftler eine unerwartete Wirkung eines zugelassenen Medikamentes auf Pankreastumoren. Diese Wirkung lässt auf einen wichtigen Mechanismus schließen, der eine erfolgreiche Therapie verhindert. Wenn es gelingt zu verstehen, wie dieser Mechanismus ausgeschaltet werden kann, könnte ein bekanntes, bereits zugelassenes Medikament zukünftig gezielter eingesetzt werden.

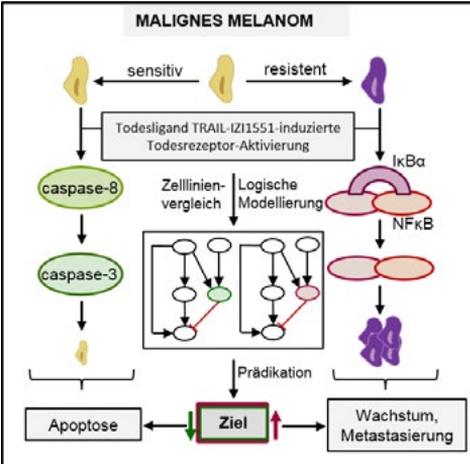


Systembiologische Analysen zeigen neue Therapiemöglichkeiten für Hautkrebs auf

Bösartige Veränderungen der Haut werden als Hautkrebs bezeichnet. Betreffen diese Veränderungen die Pigmentzellen der Haut, spricht man vom malignen Melanom, dem schwarzen Hautkrebs. In den letzten Jahren ist die Anzahl der am malignen Melanom erkrankten Patienten kontinuierlich gestiegen. Übliche Behandlungsmethoden, wie die Behandlung mit **Kinasehemmern**, führen trotz anfänglicher schneller Wirkung leider oft zu einem Tumorrezidiv - also einem Wiederauftreten des Tumors. Kinasen sind Schlüsselenzyme, die eine Vielzahl von Funktionen in den Zellen steuern, wie zum Beispiel das Zellwachstum.

Wissenschaftler um Professor Dr. Dagmar Kulms (Universitätsklinikum Dresden) untersuchen, ob die Aktivierung des programmierten Zelltodes (**Apoptose**) als alternative Behandlungsoption von schwarzem Hautkrebs nützlich sein könnte. Durch den programmierten Zelltod können in einem Organismus gezielt Zellen eliminiert werden, die ein gestörtes oder fehlerhaftes Verhalten aufweisen. Somit ist der programmierte Zelltod besonders wichtig für Entwicklung, Erhaltung und Altern von Organismen. Der von den e:Med Wissenschaftlern neuentwickelte **Todesligand** TRAIL-IZI1551 aktiviert den programmierten Zelltod spezifisch in den Tumorzellen durch Bindung an den Todesrezeptor der zu eliminierenden Krebszelle. Des Weiteren führten die Erkenntnisse aus diesen Studien zu der Entwicklung eines systembiologischen Computermodells namens

FALCON, welches die Analyse und den Vergleich von sensitiven (behandelbaren) und resistenten Krebszellen (wiederauftretende Krebszellen nach Behandlung) ermöglicht. Durch FALCON konnten die Wissenschaftler in wenigen Minuten große Datensätze analysieren und unterschiedliche Modellanalysemethoden testen. So wurden weitere Mechanismen identifiziert, die für das Überleben und die Verbreitung der Krebszellen wichtig sind. Die somit ermittelten sensitiven Knotenpunkte in den Hautkrebszellen könnten als weitere alternative Zielstrukturen für eine personalisierte Therapie dienen, die dem Patienten unnötige Nebenwirkungen durch unwirksame Medikamente erspart.



Zelllinien werden mit dem neuentwickelten Todesliganden TRAIL-IZI1551 behandelt. FALCON ermittelt aus sensitiven (behandelbaren) und resistenten Krebszellen (wiederauftretende Krebszellen nach Behandlung) neue Angriffspunkte für Melanom Therapien. © Demonstratorverbund Melanoma sensitivity



Von anderen Patienten lernen: Multiples Myelom - Datenbank ermöglicht genaue Prognosen

Das Multiple Myelom ist eine bösartige Erkrankung des Knochenmarkes. Plasmazellen teilen sich, was zu Wucherungen im Knochenmark führt. Die anfänglich unspezifischen Symptome wie Knochenschmerzen, Anämie, Nierenfunktionsverschlechterung, Müdigkeit oder Gewichtsverlust führen dazu, dass die Krankheit meist erst spät erkannt wird. Ungefähr 6.500 Patienten erkranken pro Jahr in Deutschland, wobei für die meisten dieser Patienten das Multiple Myelom eine lebensbegrenzende Erkrankung ist. „Trotz der Einführung neuer Medikamente ist eine Verbesserung der Diagnostik und der Therapie dringend notwendig, da die Krankheit sehr unterschiedlich verlaufen kann“, sagt Professor Dr. Hartmut Goldschmidt vom Universitätsklinikum Heidelberg. Dort hat er mit seinem Team eine große Datenbank mit Proben von an Multiplem Myelom erkrankten Patienten aufgebaut, die zudem ständig erweitert wird. Ziel der Wissenschaftler ist es, durch umfassende Analyse dieser Daten neue Prognosefaktoren zu entdecken, die Auskunft über den Verlauf der individuellen Krankheit eines jeden Patienten geben. Dafür haben die Wissenschaftler Zellen aus den Proben der Patienten gesammelt, sowie die RNA und DNA aufgearbeitet und analysiert. Diese enormen Datenmengen wurden im nächsten Schritt durch medizininformatische Tools zusammengeführt. Das ermöglichte den Wissenschaftlern, die molekularen Daten im Zusammenhang mit dem jeweiligen klinischen Krankheitsverlauf zu

untersuchen. Hierfür arbeiten Hämatologen, Epidemiologen, Molekularbiologen, Statistiker und Medizininformatiker Hand in Hand. Gemeinsam haben die Forscher bereits genetische Variationen entdeckt, die mit Komplikationen des Multiplen Myeloms, wie Knochenerkrankungen, einhergehen. In Kürze wird es möglich sein, neue Patienten auch molekulargenetisch zu untersuchen und anhand dieser Ergebnisse aus der Datenbank für jeden zu transplantierenden Patienten einen spezifischen Report zu erstellen, der sowohl mögliche Risiken als auch Prognosen des Krankheitsverlaufes anzeigt. Professor Goldschmidt erklärt, wie dieser Ansatz den Patienten helfen kann: „Wir werden aufgrund der Ergebnisse Hochrisikopatienten in Studien gesondert behandeln. Es ist nun anhand der Datenbank möglich, die Prognose der Patienten zu bestimmen.“ Diese präziseren Prognosen erlauben, die Therapiestärke bei Patienten mit guten Prognosen zu reduzieren und somit die schweren Nebenwirkungen zu vermindern. Diese Prognosebestimmung muss zum Einsatz am Patienten in die Klinik überführt werden.





Mit künstlicher Intelligenz passende Therapien ermitteln

Seit langem arbeiten Forscher daran, die Entstehung und Entwicklung von bösartigen Lymphomen (Lymphknotenkrebs) zu verstehen - Professor Dr. Rainer Spang vom Institut für Funktionelle Genomik der Universität Regensburg ist einer von ihnen. Er untersucht *diffuse large B-cell lymphomas*, eine Lymphomart, die bei etwa zwei Drittel der Patienten geheilt werden kann. Bei etwa einem Drittel gelingt dies jedoch nicht und die Patienten sterben meist an ihrer Krankheit. Woher rührt dieser Unterschied? Könnte die künstliche Intelligenz ein Weg sein vorherzusagen, ob ein Patient auf die Therapie anspricht? Um diese Frage zu beantworten, entwickelten die Wissenschaftler um Professor Spang ein neues Verfahren der künstlichen Intelligenz. Dieses ermöglicht erstmals die verlässliche Identifikation der Patienten, bei denen die herkömmliche Therapie nicht wirkt. Besonders wichtig für die Vorhersage sind dabei Moleküle, die wohl eher Immunzellen entstammen, die den Tumor infiltrieren, als dem Tumor selbst. Systemmedizin setzte hier ein, als die klassische Tumorpathologie mit modernen biotechnologischen Messverfahren und intelligenten Algorithmen kombiniert wurde: Die Pathologie erfasst dabei mit klassischen Methoden das Aussehen des Tumorgewebes und einzelne Parameter die den „Aktivitätsgrad“ der Zellen widerspiegeln; die neueren molekularen Verfahren ergänzen diese

durch hochaufgelöste Parameter (Sequenzdaten). Diese Werte werden dann systemmedizinisch intelligent kombiniert und ausgewertet. Das Lymphomgewebe wird also zunächst auf Systemebene erfasst und dann aus diesen Erkenntnissen (Modellparametern) eine Prognose für das Therapieansprechen destilliert.

Die Arbeit konnte nur in einem wahrhaft interdisziplinären Team gelingen: Hämatologen haben die Patienten behandelt, Chirurgen die Biopsien gewonnen, Pathologen diese aufgearbeitet und molekular charakterisiert, Statistiker, Bioinformatiker und Physiker haben die Daten analysiert und bearbeitet. Zusammen mit Programmierern und Spezialisten im Supercomputing hat dieses Team einen neuen intelligenten Algorithmus implementiert und angewendet. Die Prognosen wurden an die **Biometriker** verschiedener Studiengruppen weitergeleitet. Dort wurden sie mit dem tatsächlichen Therapieansprechen verglichen und das starke prognostische Potential des Tests nachgewiesen.

Durch hochauflösende molekulardiagnostische Methoden, gekoppelt an intelligente Algorithmen, soll in Zukunft vorhergesagt werden, welche Therapie für einen Patienten die bestmögliche Chance auf Heilung bietet. Der Algorithmus mit seiner guten Übertragbarkeit kann dabei eine wichtige Rolle spielen, nicht nur beim Lymphknotenkrebs.



Im Labor die passende Therapie für Blutkrebs finden

Blutkrebs entsteht, wenn sich die weißen Blutkörperchen unkontrolliert teilen und so die Anzahl immer weiter anwächst. Genetische **Mutationen**, die fehlerhafte Proteine bewirken, aber auch Änderungen in molekularen Prozessen sind Gründe für diese Erkrankung. Allerdings gibt es viele Kombinationen von Mutationen und Prozessen, die zu dieser Krebsart führen. Therapien, die nur auf einen Mechanismus abzielen, sind deshalb nicht immer gleich effektiv. Bisher ist es kaum möglich, die Wirkung der Therapie auf einen Patienten vorherzusagen, da es keine eindeutigen Anhaltspunkte gibt.

Die Nachwuchsgruppe um Dr. Sascha Dietrich am Universitätsklinikum Heidelberg untersucht, welches Medikament bei welchen genetischen oder **epigenetischen** Veränderungen am wirksamsten ist.

Von über 200 verschiedenen Blutkrebspatienten haben die Wissenschaftler Zellen auf 63 verschiedene Medikamente außerhalb des Körpers getestet. Das Team aus Medizinern, Biologen, Mathematikern und Informatikern entdeckte dabei eine Vielzahl von molekularen und genetischen Veränderungen in diesen Zellen. Mit mathematischen Modellen verknüpften sie die Datensätze und ermittelten somit die Variationen in den Wirkweisen der Medikamente. Bei mehr als der Hälfte der Medikamenten-Analysen fanden die Wissenschaftler mindestens zwei genetische Veränderungen in den Zellen, die auf bestimmte

Medikamente besonders stark ansprechen. Zudem fanden sie molekulare Veränderungen, die ebenfalls ausschlaggebend für den Therapieerfolg sein können. Diese Veränderungen sollen nun als **Biomarker** eingesetzt werden, anhand der Patienten zukünftig aufgrund einer molekularen Diagnose in Untergruppen eingeteilt werden können. So kann das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf die Medikamente besser vorhergesagt und die Therapie individuell ausgewählt werden.



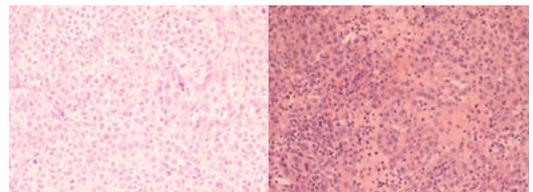
Damit Patienten von genau diesen wissenschaftlichen Erkenntnissen profitieren können, muss das Verfahren für den klinischen Einsatz optimiert werden. Die Integration dieser Tests in den klinischen Alltag folgt dann als nächster Schritt. Es könnte somit bald möglich sein, anhand von Biomarkern die optimale Therapie für die individuellen Blutkrebs-Patienten zu identifizieren und gezielt einzusetzen.



Fingerabdruck der T-Zelle hilft bei Bekämpfung von Krebs

Immuntherapien werden seit einigen Jahren sehr erfolgreich in der Krebstherapie angewendet. Dabei wird das eigene Immunsystem dabei unterstützt, Krebszellen zu erkennen und zu eliminieren. Leider funktioniert die Immunantwort in fortgeschrittenen Krebsstadien oft nicht gut, da Tumorzellen hemmende Stoffe ausschütten können, welche zum Beispiel T-Zellen außer Gefecht setzen. Diese T-Zellen, in der Fachsprache auch **T-Lymphozyten** genannt, gehören zu einer Gruppe von weißen Blutzellen, die beispielsweise Virus-infizierte Zellen erkennen, bekämpfen und uns langfristig gegen erneute Erkrankungen schützen. Bei einem Krebspatienten können diese T-Zellen die Tumorzellen auf ähnliche Weise detektieren und angreifen. Besonders Tumor-infiltrierende T-Zellen (sogenannte TILs) zeigen eine beachtliche Wirksamkeit in der Behandlung von Krebserkrankungen, wie dem schwarzen Hautkrebs. Hierfür werden die T-Zellen, welche den Tumor infiltrieren und dabei bekämpfen, dem Patienten entnommen, im Labor vermehrt und dem Patienten wieder durch eine Infusion verabreicht, um seine Immunantwort gegen den Tumor zu stärken. Der TIL-REP Juniorverbund aus Biologen, Medizinern und Physikern um Dr. Isabel Poschke (DKFZ) erzielt mit seiner Forschung ein besseres Verständnis dieser tumor-spezifischen T-Zellen. Durch moderne Genanalysemethoden, wie der Next-Generation-**Sequenzierung**, konnten die Wissenschaftler am „Fingerabdruck“ der T-Zellen erkennen, ob diese Zellen wahrscheinlich an einer Tumor-reaktiven T-Zell Antwort beteiligt

sind oder nicht. Der Fingerabdruck der T-Zelle ist der sogenannte T-Zellrezeptor (TZR). Jede T-Zelle ist mit einem einzigartigen TZR ausgestattet, den nur sie und ihre durch Teilung entstandenen Tochterzellen besitzen. Durch TZR-Analysen könnte es in Zukunft möglich sein, Tumor-spezifische T-Zellen schnell zu identifizieren und nutzbar zu machen. Aktuell befinden sich zwei klinische Studien in Vorbereitung, in denen insbesondere die TZR-Analyse als möglicher **Biomarker** bei Hautkrebspatienten und Bauchspeicheldrüsenkrebspatienten weiter untersucht werden wird. Darüber hinaus arbeiten die Wissenschaftler daran, durch neuentwickelte **mathematische Modelle** Vorhersagen über das immunologische Verhalten eines Patienten zu treffen. Kennt man beispielsweise den Effekt einzelner Therapien auf das Immunsystem, wie zum Beispiel die Behandlung mit TILs, kann man gezielt optimale Kombinationen oder Reihenfolgen von Behandlungen festlegen. So bleibt es den Patienten erspart, diverse Szenarien ausprobieren zu müssen.



Melanometastase vor (links) und unter (rechts) Therapie mit einem Immun Checkpoint Blocker: Deutlich erkennbar ist die massive Zunahme an Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (kleine dunkle Punkte) bei einer Patientin, die auf diese Therapie hervorragend angesprochen hat
(© Jessical Hassel, Isabel Poschke)



Mit Mathematik schweren Verlauf der Lungenentzündung erkennen und therapieren

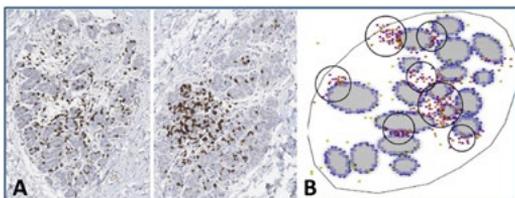
Professor Dr. Markus Löffler (Universität Leipzig) und Prof. Dr. Norbert Suttrop (Charité Berlin) erforschen mit ihren Partnern den Verlauf der Lungenentzündung (Pneumonie) von der Infektion bis hin zur Heilung. Im Fokus stehen insbesondere die schweren Verläufe der Pneumonie, bei denen es zu einem Verlust der schützenden Barriere zwischen Lungenbläschen und Blutgefäßen kommt, die normalerweise das Eindringen von Erregern verhindert. Dabei kann sich die Infektion über die Lunge hinaus im Körper ausbreiten und zu einer Blutvergiftung, auch Sepsis genannt, führen. Das Immunsystem reagiert hierbei mit körperweiten Abwehrmaßnahmen, die zum Versagen der Lunge und anderer lebenswichtiger Organe führen können. Patienten mit einer sehr leichten Pneumonie sind nicht gefährdet. Bei Patienten mit einer mittelschweren Erkrankung kann die Lungenentzündung in einigen Fällen auch zur Sepsis führen – was man bisher jedoch nicht vorhersehen kann. Ziel der Forscher ist es, Patienten mit einem hohen Risiko für eine Barrierestörung möglichst früh zu erkennen, damit rechtzeitig eingegriffen werden kann und so eine Sepsis verhindert wird. Mit Mitteln der Systemmedizin sollen neue Marker aus klinischen und molekularen Daten gefunden, sowie ein besseres Verständnis der Krankheitsmechanismen erreicht werden. Daten und Materialien von Pneumonie-Patienten, die in Biobanken liegen, sind hierfür die Basis ebenso wie Mausmodelle, an denen biologische Mechanismen genauer untersucht werden können. Die Wissenschaftler entwickelten

spezifische mathematische Ansätze, mit deren Hilfe diverse biologische Zusammenhänge in der Pneumonie aufgedeckt wurden. Dabei wurden neue Marker zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs entdeckt, die wiederum Hinweise auf neue Ansatzpunkte für die Therapie geben. In **präklinischen Studien** wurden bereits einige dieser neuen Therapien erprobt. Auf Basis der Ergebnisse entwickelten sie **mathematische Modelle**, welche die Wirkung dieser Ansätze im Zusammenspiel mit bekannten Therapien beschreiben und so deren Einsatz optimieren. Anhand dieser Modelle arbeiten die Forscher daran, den Anfang einer Lungenentzündung zu simulieren. Um die damit verbundenen komplexen Vorgänge zu erfassen, haben sie in einem Hackathon Computerspiele entwickelt, in denen spielerisch verschiedene Szenarien der Pneumonie durchlaufen werden. So können Computerspiele dem wissenschaftlichen Fortschritt nutzen. Die Forscher wissen bereits jetzt, dass eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs ca. 24 Stunden vor der Verschlechterung der Gesundheit möglich ist. Ist dies erkannt, müssen die Vitalfunktionen von Patienten engmaschig überwacht werden. „In Zukunft sollen bei Patienten, die mit Verdacht auf Lungenentzündung in die Notaufnahme kommen, einfache Tests an einer Blut- oder Urinprobe durchgeführt werden, die Auskunft darüber geben, ob ein Patient engmaschig überwacht werden muss oder nicht“, erklärt Professor Löffler den klinischen Nutzen seiner Forschung.

Diagnostische Analysemethode durch „Schnappschuss“ des Gewebes

© Friedrich Feuerhake

Immunzellen spielen eine zentrale Rolle in der Therapie, sowohl von Krebserkrankungen als auch nach einer Nierentransplantation. In den letzten Jahren sind immer mehr Medikamente für eine zielgerichtete Beeinflussung von immunologischen Mechanismen entwickelt worden. Diese Medikamente sind zwar in vielen Fällen sehr wirksam, bei anderen Patienten zeigen sie jedoch keinerlei Effekt. Im Klinikalltag werden wichtige Therapieentscheidungen aufgrund der Analyse von kleinen Gewebeproben (Biopsien) getroffen, die im Mikroskop von Pathologen untersucht werden. Der wissenschaftliche Verbund um Professor Dr. Friedrich Feuerhake (Medizinische Hochschule Hannover) arbeitet daran, noch mehr Information aus diesen wertvollen Proben zu ziehen, um so den Patienten eine verbesserte Therapie zu bieten.



A) Verteilung von echten Immunzellen (braun) in der menschlichen Brustdrüse. B) Simulation der Verteilung von verschiedenen Immunzellen (grün/rot) in einem Drüsenläppchen. (Abbildung: Dr. JC Lopez Alfonso und Dr. H. Hatzikirou; Adaptiert von Scientific Reports, doi: 10.1038/srep33322, CC BY 4.0)

Biopsien kann man als Momentaufnahme betrachten, bei der alle Vorgänge im Gewebe plötzlich angehalten sind, auch die normalerweise beweglichen Immunzellen. Die Wissenschaftler untersuchen die Verteilung, Dichte und Interaktionen der vielen verschiedenen Zelltypen des

Immunsystems im betroffenen Gewebe. Unter dem Mikroskop ergeben sich so komplexe Muster dieser Zellen, die über das visuelle Fassungsvermögen eines menschlichen Betrachters hinausgehen. Professor Dr. Friedrich Feuerhake und sein Verbund erweiterten die Methoden der Gewebeanalyse erheblich, indem sie Techniken aus verschiedenen interdisziplinären Bereichen, wie zum Beispiel der Analyse von Satellitenbildern, der Biomarkerforschung und der klassischen beschreibenden mikroskopischen Anatomie zusammenführten und mit **multiskalaren mathematischen Modellierungsmethoden** verknüpften. Die Verbindung von mikroskopischen Bildern mit mathematischen Modellen ermöglicht es, diese „mikroskopischen Schnappschüsse“ der immunologischen Prozesse im Gewebe präziser zu analysieren. So entwickelten die Wissenschaftler neue Analysemodule, die auf der Basis von mikroskopischen Bildern eine Simulation von zyklusabhängigen Veränderungen der Brustdrüse ermöglicht (Abbildung). In einem weiteren Projekt erfassten sie die Organisation von Lymphozyten in transplantierten Nieren. Das Team hat so gezeigt, dass Hormonschwankungen und manche Medikamente so starken Einfluss auf Immunzellen haben, dass der Zeitpunkt der Biopsien und die Dokumentation der Medikation zum Zeitpunkt der Probenentnahme stärker als bisher berücksichtigt werden sollten. In Zukunft kann dieser Ansatz zu verbesserten Leitlinien und Entscheidungshilfen in der Biopsie-basierten Diagnostik führen.



Nierentransplantationen erfolgreicher machen - Therapie personalisieren

Eine Nierentransplantation ist derzeit die Therapie der Wahl bei Nierenversagen – und dies bedeutet etwa 3000 Transplantationen pro Jahr allein in Deutschland. Die mittlere Wartezeit für eine Niere beträgt inzwischen 7 Jahre und die Zahl nierenkranker Patienten nimmt weiter zu. Eine der gravierendsten Komplikationen einer Transplantation ist die Abstoßung des Organs. Dabei wird das transplantierte Organ als körperfremd erkannt und von Zellen des eignen Immunsystems bekämpft. Aus diesem Grund erhalten transplantierte Patienten Medikamente - sogenannte Immunsuppressiva - die das körpereigene Immunsystem daran hindern sollen, das fremde Organ zu bekämpfen. Jeder Patient reagiert allerdings unterschiedlich mit seinem Immunsystem auf die Transplantation und braucht eine für sich entsprechende Dosierung dieser Arzneimittel. Außerdem bekämpft die immunsuppressive Therapie zwar die Transplantatabstoßung, vermindert jedoch auf der anderen Seite auch die Abwehrkräfte gegenüber Infektionen. Im Idealfall sollen die Dosis und die Medikamentenzusammensetzung so ausgewählt werden, dass eine Balance gefunden wird zwischen „zu viel“ – erhöhtes Infektionsrisiko und „zu wenig“ – gesteigertes Transplantatabstoßungsrisiko.

Die Forscher um Professor Dr. Nina Babel (Charité Berlin) zielen darauf herauszufinden, wie das Immunsystem nach erfolgter

Transplantation einer Niere reagiert und welche Faktoren - sogenannte **Biomarker** - diese Reaktionen vorhersagen können. Das Zusammenspiel der Biomarker wird dabei auf genetischer Ebene, Protein-Ebene und zellulärer Ebene unter die Lupe genommen. Mit Hilfe der Biomarker lassen sich schließlich **mathematische Modelle** erstellen, die auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapieoptionen vorschlagen. Bereits früh nach der Transplantation lassen sich so über mathematische Algorithmen Vorhersagen zur Transplantatfunktion treffen. Die Therapie kann dann individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden und langfristig die Funktion einer transplantierten Niere verbessern - und damit das Überleben des Patienten sichern. Die bisherige kostenintensive Standardtherapie, durch die alle Patienten dieselbe Behandlung bekommen, kann durch diese personalisierte Behandlung schließlich abgelöst werden.

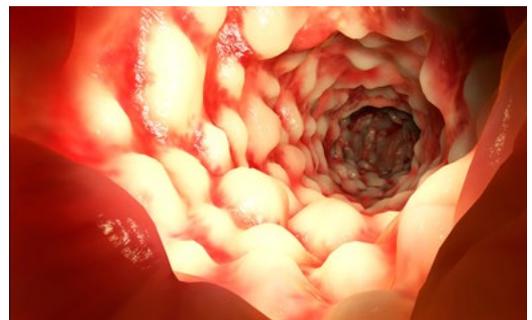




Vorher wissen, wie die Krankheit verläuft – direkt präzise behandeln

Bauchschmerzen, Durchfall, Erschöpfung erschweren den Alltag von Patienten mit chronischen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa. Manche Patienten haben nur leichte Beschwerden, während andere an ständiger und starker Entzündung des Darms leiden, was zu extremer Einschränkung der Lebensqualität führen und die operative Entfernung ganzer Darmabschnitte notwendig werden lassen kann. Warum diese Erkrankungen so unterschiedlich verlaufen können, ist unklar und dies war bisher vor allem nicht vorhersagbar. Heilbar sind sie noch nicht, aber Immuntherapien zur richtigen Zeit bieten die Möglichkeit, die chronischen Entzündungen einzudämmen. Das Ziel des Forschungsverbunds um Professor Dr. Stefan Schreiber und Professor Dr. Philip Rosenstiel (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel) ist es herauszufinden, welche Faktoren den Verlauf der Krankheiten bestimmen, um möglichst früh gezielt eingreifen und so die Krankheit in Schach halten zu können. Sie haben erforscht, dass bestimmte Prozesse, wie veränderte Genaktivität, **epigenetische** Modifikationen sowie die Anpassung der bakteriellen Darmmikrobiota Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben können. Anhand dieser Prozesse ist es jetzt möglich, mit 90-prozentiger Genauigkeit den Krankheitsverlauf vorherzusagen. Für diese Untersuchungen haben die Wissenschaftler aus Gastroenterologie, Systembiologie, Bioinformatik, Genomik und Mikrobiologie bei

vielen Patienten über Jahre hinweg **Omics**-Daten von RNA, DNA und epigenetische Veränderungen in der DNA, die Einfluss auf die Genaktivität haben, sowie die Zusammensetzung der Darmbakterien untersucht. Hierfür wurden Darmbiospien von Patienten genutzt, die über eine Dauer von bis zu 13 Jahren gesammelt worden waren, um die Krankheitsverläufe möglichst realistisch abzubilden. Die vielen Daten der verschiedenen biologischen Ebenen wurden mittels Algorithmen zusammengeführt und daraus abgelesen, wie die Krankheit verlaufen kann. Die Verlässlichkeit dieser Methode muss jetzt noch an mehreren Patienten nachgewiesen werden, damit sie klinisch eingesetzt werden kann. Insbesondere könnten Patienten bald nach der Diagnose erfahren, wie ihre Krankheit verlaufen wird. So könnten Patienten identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben, so dass für diese bereits frühzeitig spezielle Maßnahmen ergriffen werden können.



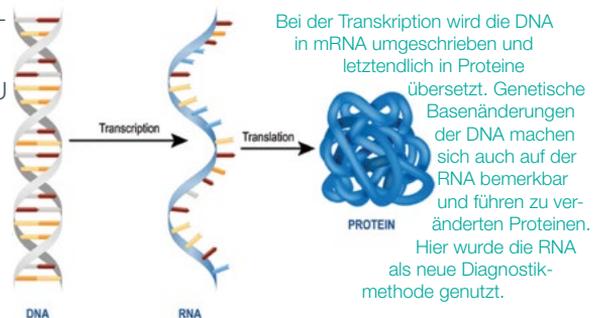
Bei Morbus Crohn leiden die Patienten an Entzündungen im Darmbereich

Detektivarbeit im Genom – Diagnose auch für Seltene Erkrankungen ermöglichen

Seltene Erkrankungen sind gar nicht so selten, sie betreffen etwa 8 Prozent der Weltbevölkerung, also immerhin gut 600 Millionen Menschen. Genaue Diagnosen Seltener Erkrankungen sind wichtig, um deren Mechanismen zu verstehen und Therapieansätze entwickeln zu können. Obgleich der ursächliche Defekt oft in der DNA liegt, ist dieser nicht immer zu finden. Professor Dr. Julien Gagneur (TU München), Dr. Tobias Haack (Universitätsklinikum Tübingen) und Dr. Fabiana Perocchi (Helmholtz Zentrum München) entwickeln in ihrem Juniorverbund neue Strategien, um durch Integration von Omics-Daten und bioinformatische Analysen versteckte Gendefekte aufzuspüren – und haben damit bereits Patienten zu genetischer Diagnose und Therapie verholfen.

So wurde bei einem 5 Jahre alten Mädchen mit schweren Entwicklungsstörungen ein Enzymdefekt in der Pyrimidinsynthese diagnostiziert - also eine Störung in der Herstellung von DNA-Bausteinen, die in jeder Zelle benötigt werden. Dieser Defekt konnte durch ein Nahrungsergänzungsmittel kompensiert und die Symptome deutlich gelindert werden. Bei manchen Patienten reicht es allerdings nicht aus, Genabschnitte zu untersuchen, die auch in ein Protein übersetzt werden. Denn lediglich ein Bruchteil der DNA besteht aus Genen, wie z.B. denen zur Pyrimidinsynthese - der sogenannte codierende Bereich. Der große Rest dazwischen ist weniger gut charakterisiert und enthält regulatorische Bereiche. Diese regulatorischen Abschnitte bestimmen unter welchen Bedingungen welche Gene aktiv sind. Dort kommen ebenfalls häufig genetische Abweichungen

vor, die aber meist nicht krankheitsrelevant sind. Aufgrund der Vielzahl solcher Veränderungen auch bei gesunden Personen, ist es eine Herausforderung, genau die genetische Änderung zu identifizieren, welche über regulatorische Mechanismen die



Krankheit verursacht. Die Wissenschaftler haben hierfür einen Umweg gewählt: Die messenger RNA (mRNA) - als Zwischenstufe auf dem Weg von der DNA zum Protein - kann Auskünfte darüber geben, welche Gene aktiv und funktionstüchtig sind. Partner des Juniorverbunds haben auch im Rahmen von Kooperationsprojekten komplexe bioinformatische Analysen zur Untersuchung des **Transkriptoms** (Gesamtheit der mRNA) durchgeführt und konnten von Änderungen in der mRNA auf die genetische Ursache der Erkrankung in den regulatorischen Bereichen schließen. Dieser Ansatz hat das Potential, in bis zu 15 Prozent der bislang genetisch unklaren Erkrankungen zur Aufklärung der Krankheitsursache beizutragen und stellt damit künftig eine wichtige Ergänzung DNA-basierter Untersuchungen wie der Exom- und Genomsequenzierung dar, die an manchen Standorten bereits in der Routinediagnostik eingesetzt werden.

Schizophrenie mit mathematischen Modellen verstehen

Ist es eine alte Frau oder eine junge Dame? Jeder kennt diese optischen Täuschungen, bei denen zwei Bilder in einem dargestellt sind. Dabei wechselt das Gehirn zwischen den beiden Wahrnehmungen hin und her und sieht mal das eine, mal das andere Motiv dieser Kippfiguren. In der Fachsprache nennt man dieses Phänomen bistabile Perzeption. Man hat festgestellt, dass bei **Schizophrenie**-Patienten diese Umschaltung zwischen den Bildern anders funktioniert. Das nutzen Mathematiker aus Frankfurt und Neurowissenschaftler der Charité, um die Prozesse der Schizophrenie-

Erkrankung anhand der mathematischen Beschreibung dieses Vorgangs besser zu verstehen.

Schizophrenie ist eine psychiatrische Erkrankung, bei der die Wahrnehmung der Umwelt verändert ist und die Patienten unter anderem an Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder Realitätsverlust leiden können. Welche Mechanismen im Gehirn der Patienten verändert sind, ist weithin ungeklärt. Man vermutet, dass



Kippfigur: Junge Frau oder alte Dame?
(© Martin Mißfeldt, www.SehtestBilder.de)

neuronale Prozesse gestört sind, die für die Angleichung der inneren an die äußere Wahrnehmung verantwortlich sind. Um das zu untersuchen, werden oft diese zweideutigen Figuren verwendet. Dr. Katharina Schmack und ihr Team an der Charité Berlin haben vielen Patienten und gesunden Probanden solche Bilder gezeigt.

Dabei haben sie gesehen, dass der Wechsel zwischen den Wahrnehmungen der einzelnen Bilder bei Patienten verändert war. An der Universität Frankfurt haben die Mathematiker Professor Dr. Gaby Schneider und Dr. Stefan Albert diese Daten genutzt und daraus ein mathematisches

Modell entworfen, um die zugrundeliegenden neuronalen Prozesse verstehen zu können. Es beschreibt Muster im Gehirn, die bei dieser bistabilen Wahrnehmung entstehen könnten.

Das Modell ist so aufgebaut, dass es die Unterschiede zwischen Patienten und Probanden erkennt und gleichzeitig direkt in der Praxis bei Probanden angewendet werden kann. Der e:Med Juniorverbund hat damit eine charakteristische Eigenschaft gefunden, die schizophrene von gesunden Probanden unterscheidet. Das Modell erlaubt es, die Mechanismen der Erkrankungen besser zu verstehen und kann auch auf andere visuelle Illusionen oder psychiatrische Krankheiten angewendet werden.

Zukünftig könnte dieses Modell auch dazu beitragen, die sonst schwierige und uneindeutige Diagnose von Schizophrenie zu erleichtern.

Gene und Psyche – komplexe Zusammenhänge aufgedeckt

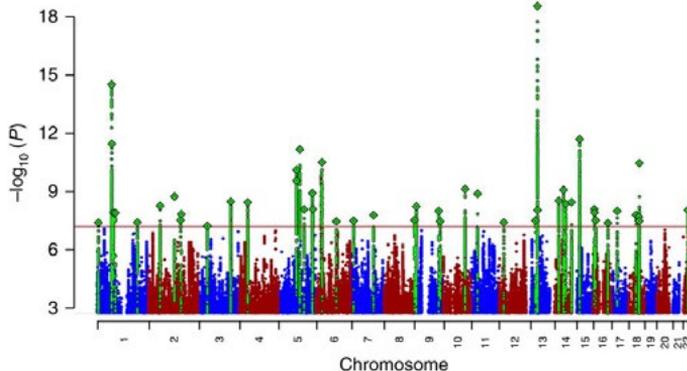


Das persönliche Leid von Betroffenen der **Schizophrenie**, der **bipolaren Störung** und der Depression sowie die Folgen dieser Erkrankungen, wie Arbeitsunfähigkeit, stationäre Behandlung und Frühverrentung, sind dramatisch. Bisher sind die biologischen Ursachen und Entstehungsmechanismen dieser psychischen Störungen nur ansatzweise verstanden. Inzwischen hat man erkannt, dass neben Umwelteinflüssen auch erbliche Faktoren eine Rolle spielen. Der Anteil dieser genetischen Ursachen ist aber nur mit großem Aufwand nachzuweisen, da an der Entwicklung psychischer Störungen viele Prozesse des Gehirns beteiligt sind und einzelne Gene nur geringfügig beitragen. Jedes weitere Gen, von dem erkannt wird, dass es mit diesen Erkrankungen zusammenhängt, trägt zur Aufklärung der zugrundeliegenden biologischen Mechanismen bei und schafft damit Voraussetzungen für die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien.

Forscher um Professor Dr. Markus Nöthen, Universität Bonn, konnten mit Hilfe exomweiter **Sequenzierungen** in hoch belasteten Familien neue **Kandidatengene** für die Schizophrenie und die bipolare Störung aufspüren. Sie entdeckten bereits, dass einige dieser Gene während der Erkrankung zu Funktionsänderungen im Gehirn führen. In weiteren Untersuchungen bringen die Forscher **Mutationen** in humane **Stammzelllinien** ein und beleuchten so die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen.

Genetische Faktoren tragen aber nicht nur zur Entstehung der Krankheiten bei, sondern auch zum individuellen Ansprechen auf Medikamente. Eine Standardtherapie zur Behandlung psychiatrischer Krankheiten insbesondere der bipolaren Störung ist z.B. Lithium. Aber nicht bei jedem Patienten spricht diese medikamentöse Therapie an. Den Wissenschaftlern gelang es nun in einer großangelegten molekulargenetischen Studie mit

Daten von über 2500 Patienten, ein Gen zu identifizieren, welches das individuelle Ansprechen der Patienten auf Lithium beeinflusst. Wenn es den Forschern gelingt, mehr dieser zentralen genetischen Faktoren aufzudecken, ist in Zukunft denkbar, den Patienten vor einer Behandlung genetisch zu untersuchen und daraufhin eine individuell angepasste Behandlung anzubieten.



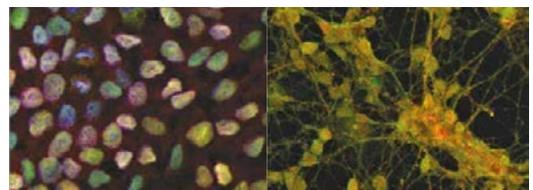
In einem sogenannten „Manhattan Plot“ kann man die mit Depression assoziierten Mutationen erkennen. Je höher die Punkte liegen, desto stärker ist die Assoziation. (Reprinted by permission Springer Nature: Wray et al., Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression, Nature Genetics, 2018)



Mit Stammzellen die Genetik der Schizophrenie erforschen

Schizophrenie ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems und durch Halluzinationen oder auch kognitive Beeinträchtigungen charakterisiert. Die Krankheit wird durch das komplexe Zusammenspiel genetischer und umweltbedingter Einflüsse bestimmt und ist hochgradig erblich. Obwohl in großen Studien tausende genetischer Assoziationen identifiziert wurden, ist das Wissen um den molekularen Ursprung und über die molekularen Mechanismen des Fortschreitens dieser Erkrankungen nach wie vor sehr begrenzt. Die Hintergründe dieser Erkrankung zu ermitteln, ist Forschungsschwerpunkt einer e:Med Nachwuchsgruppe unter Leitung von Dr. Michael Ziller (Max-Planck Institut für Psychiatrie, München). Schwierig ist, dass über 85 Prozent der mit Schizophrenie assoziierten **Mutationen** im nicht-Genkodierenden Bereich des **Genoms** liegen, dessen Funktionen weitgehend unbekannt sind. Häufig sind nicht die Gene selbst defekt, sondern vielmehr ihre Regulation verändert. Zudem ist die Schizophrenie eine sogenannte polygene Erkrankung. Dies bedeutet, dass hunderte von Genen und potentiell tausende von Punktmutationen zur Erkrankung beitragen, wobei jede genetische Variante nur einen kleinen Teil beisteuert. Die genetischen Risikofaktoren wirken zudem teilweise nur in bestimmten Entwicklungsphasen – eine wahrlich komplexe Erkrankung! Systemmedizinische Untersuchungen ermöglichen nun ein ganzheitlicheres Verständnis der Schizophrenie. Dafür nutzen die Forscher humane pluripotente Stammzellen, die in neurale Zelltypen differenziert und in denen die

unterschiedlichen Risikovarianten untersucht werden. Um die Erkenntnisse am Patienten zu untersuchen, werden humane **induzierte Stammzellen** von Schizophrenie-Patienten kultiviert. Diese Methode hat den Vorteil, dass normale Körperzellen zurückprogrammiert werden, so dass Stammzellen daraus entstehen. Diese Zellen werden anschließend in die verschiedenen neuronalen Zelltypen ausdifferenziert und dann charakterisiert. Mittels genetischer Analysen werden die für Patienten spezifischen Zellen mit den künstlich erzeugten Modell-Stammzellen verglichen. Die Gehirnzellen werden dabei mittels **Omic** Technologien (Genetik, **Epigenetik**, **Transkription**) charakterisiert und tausende von genetischen Varianten in einem einzigen Experiment auf ihre Funktion getestet. Mit computergestützten Methoden werden die Auswirkungen der einzelnen Varianten zusammengefasst und deren kombinierte Effekte auf **genregulatorische Netzwerke** ermittelt. Mithilfe dieses Forschungsansatzes wird untersucht, inwiefern die Kombination der großen Zahl genetischer und epigenetischer Veränderungen zur Entstehung und zum Fortschreiten der Schizophrenie führen kann.



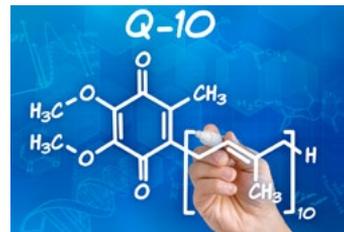
Induzierte pluripotente Stammzellen von Schizophrenie-Patienten (links) und daraus entstandene Neuronen. (Michael Ziller, MPI für Psychiatrie)



Wie Coenzym Q10 gegen Parkinson helfen kann

Eine verlangsamte Bewegung, Zittern sowie versteifte Muskeln sind nur einige Symptome der Parkinson Krankheit. Schrittweise sterben im Krankheitsverlauf Nervenzellen ab, die den Botenstoff Dopamin enthalten. Dieser ist nötig, um Informationen, wie zum Beispiel zur Bewegung, von Nervenzelle zu Nervenzelle weiterzugeben. Heutzutage ist die Parkinsonerkrankung eine der häufigsten Krankheiten des Nervensystems. Derzeit können zwar die Symptome der Krankheit gelindert werden, jedoch hat es bis jetzt noch kein Medikament zum Erfolg in einer klinischen Studie geschafft, welches die dopaminergen Nervenzellen vor Schaden schützen und so das Fortschreiten der Krankheit aufhalten könnte. Dies liegt insbesondere daran, dass Parkinson eine heterogene Krankheit ist, sprich bei den Patienten unterschiedliche Ursachen und Auslöser diagnostiziert werden. Forscher unter anderem um Professor Dr. Thomas Gasser (Universität Tübingen), Professor Dr. Christine Klein und Professor Dr. Meike Kasten (Universität zu Lübeck) konzentrieren sich darauf, eine Substanz zu finden, welche besonders den Parkinson Patienten mit mitochondrialer Dysfunktion helfen kann. Das heißt, dass bei diesen Patienten die Funktion der **Mitochondrien**, der sogenannten „Kraftwerke der Zellen“ zuständig für die Zellatmung, gestört ist. Für die zu testende Substanz Coenzym Q10 liegen bereits veröffentlichte Ergebnisse vor. Die Wirksamkeit von Coenzym Q10 ist in den vorangegangenen Studien jedoch sehr unterschiedlich, vermutlich aufgrund der **Heterogenität** der Parkinsonerkrankungen. Da das Coenzym Q10 ein wichtiger Bestandteil der

Atmungskette ist und als **Antioxidans** die Bildung schädlicher Sauerstoffradikale abbremst, kann es besonders Patienten mit einer gestörten Funktion der Mitochondrien zugutekommen. Um diese Patienten zu finden, arbeiten Forscher aus den Bereichen der Neurologie, Statistik sowie der Genetik zusammen. Durch Genanalysen wird herausgefunden, ob Patienten **Mutationen** in den Genen *PINK1* und *PARKIN* aufweisen. Es ist erwiesen, dass Veränderungen in diesen Genen zu Störungen der mitochondrialen Funktion



führen. Durch Kombination der Daten aus den Genanalysen der Patienten mit Daten aus der Literatur

wurde ein Wertungssystem (Score) entwickelt, welches angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Patient an einer mitochondrialen Dysfunktion leidet und ob das Coenzym Q10 für den Patienten geeignet ist. Aktuell wird der Score weiterentwickelt, um zusätzliche Varianten von Genveränderungen zu finden, die im Zusammenhang mit Störungen in den Mitochondrien stehen. In Zukunft wird sich zeigen, ob die mit Coenzym Q10 behandelten Patienten eine verbesserte motorische Leistungsfähigkeit zeigen. Es wäre ein großer Schritt für die personalisierte Medizin, wenn den Parkinson Patienten durch eine einfache Blutentnahme und Genanalyse die richtige Behandlung zugutekommt.

BOLD Signal vereinfacht Analyse von psychiatrischen Erkrankungen

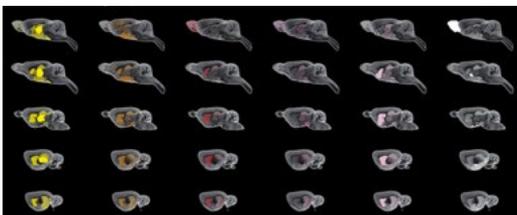


© PT DLR/BMBF

Viele neuropsychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, **Schizophrenie** und Sucht sind schwer zu behandeln. Ein Grund dafür ist, dass die meisten psychiatrischen Medikamente auf generelle Mechanismen im Gehirn wirken und daher hohe Nebenwirkungen aufweisen. Um neue und besonders gezielte Therapien zu entwickeln ist es wichtig, die Mechanismen der Krankheiten besser zu verstehen.

Mit diesem Ziel nutzen einige Studien weltweit das in der Magnetresonanztomographie (MRT) gemessene BOLD (blood oxygenation level dependent) Signal. Mit Hilfe des BOLD Signals kann die neuronale Aktivität im Gehirn durch einen Magnetresonanztomographen bildlich dargestellt werden, da die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins sich mit ihrem Sauerstoffgehalt ändern. Erhöhte neuronale Aktivität führt zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Der genaue zelluläre Hintergrund des BOLD Signals ist jedoch nicht bekannt.

Die e:Med Nachwuchsguppe von Privatdozent Dr. Dr. Hamid Noori (Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen) untersuchten,



Verteilung von spezifischen Proteinen im Rattenhirn
(© Hamid Noori)

wie das BOLD-Signal im direkten Zusammenhang mit zellulären Prozesse im Gehirn steht, um es später als diagnostischen Indikator für neuropsychiatrische Erkrankungen einzusetzen. Die Menge an umgesetzter Energie im Gehirn hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie der Dynamik der Konzentration von Botenstoffen oder den sensorischen Reaktionen die vom Gehirn verarbeitet werden. Die Entwicklung neuartiger Technologien ermöglicht den Wissenschaftlern aufzuzeigen, wie diese Prozesse auf räumlichen und zeitlichen Skalen miteinander einhergehen und in welcher Form sie zum Energieverbrauch beitragen. Ein Beispiel für diese neuen Technologien ist die Entwicklung einer ultrafeinen Mikroelektrode, welche zeitgleich neuronale Aktivität, neurochemische Konzentrationen und das BOLD Signal im Gehirn misst. Ein anderes Beispiel ist die Entwicklung sogenannter „Smart Cages“, die es ermöglichen das Verhalten von Versuchstieren in ihrer sozialen Umgebung und gleichzeitig die neuronale Aktivität im Gehirn zu messen. Kombiniert mit mathematischen Ansätzen kann so herausgefunden werden, wie das Verhalten im Gehirn kodiert ist und wie diese Codes durch verschiedene messbare Signale, wie das BOLD Signal, entschlüsselt werden können. Dadurch erhoffen sich die Wissenschaftler das bessere Verständnis von psychiatrischen Erkrankungen, das notwendig ist, um neue und wirksamere Therapien zu entwickeln.

Gezielter Magnetismus gegen Depressionen



© Leibniz WissenschaftsCampus Primatenkognition / WQ Media

Die Depression ist heutzutage eine häufige Erkrankung - weltweit sind mehr als 300 Millionen Menschen betroffen. Besonders lang anhaltende Depressionen können die Gesundheit nachhaltig ernsthaft beeinträchtigen. Herkömmliche Therapien wirken bei manchen Patienten, die an einer Depression leiden, nicht. Hier könnte eine neue Behandlungsmethode helfen: die transkranielle Magnetstimulation (TMS).

Bei diesem neuartigen nicht-invasiven Verfahren werden mit Hilfe starker Magnetfelder spezifische Bereiche des Gehirns elektrisch stimuliert.

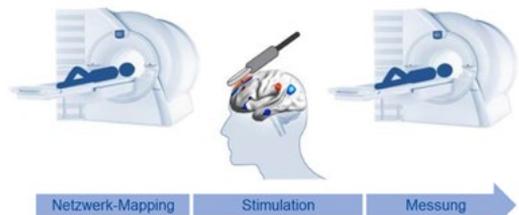
Obwohl TMS bereits als vielversprechende Behandlungsmethode gegen Depressionen eingesetzt wird, schlägt sie bei nur etwa 50 % der Patienten an. Liegt dies daran, dass die Stimulation bisher bei allen Patienten gleich angewendet wird? „Die spezifische Wirkung auf die gestörten Hirnnetzwerke ist wenig erforscht“, stellte Dr. Roberto Goya-Maldonado von der Universitätsmedizin Göttingen fest. Die von ihm geleitete Nachwuchsgruppe zielt darauf ab, die Veränderungen der Hirnnetzwerke nach einer TMS-Behandlung systematisch zu untersuchen und so zu einem besseren Verständnis ihrer Wirkmechanismen zu gelangen.

In einer ersten Phase wurde bei gesunden Probanden mittels funktioneller



© Leibniz WissenschaftsCampus Primatenkognition / WQ Media

Magnetresonanztomographie (fMRT) die exakte Stelle für die Stimulation von relevanten Hirnnetzwerken identifiziert. Anhand der erhobenen Bilder haben die Forscher die Möglichkeit, die TMS-Anwendung gezielt auf die ermittelten Netzwerkbereiche im Gehirn auszurichten. Dies gewährleistet eine optimale personenbezogene Stimulation, da sich die Lage dieser Netzwerke im Gehirn von Mensch zu Mensch individuell unterscheidet. Der Vergleich der fMRT Bilder vor und nach der Behandlung ermöglichte die Analyse von Veränderungen in diesen Netzwerkbereichen.



© Nachwuchsgruppe PreNeST

In einer zweiten Phase werden diese gewonnenen Erkenntnisse genutzt, um Patienten mit Depression zu stimulieren. So erkannten die Wissenschaftler bereits, dass bei der Depression die funktionale Verbindung von Netzwerkbereichen des Gehirns, die z.B. der emotionalen Verarbeitung und der Belohnungsbewertung dienen, verändert ist. Die Wissenschaftler erstellen mit einer Vielzahl solcher Ergebnisse ein Modell, mit dem die Wirkung der TMS-Behandlung auf individuelle Patienten ausgerichtet wird - und so die Therapie individuell gesteuert werden kann.



Stau im Logistikzentrum - Stress im Endoplasmatischen Retikulum

Was passiert, wenn das Logistikzentrum der Zelle überlastet ist und die Ware nicht mehr korrekt geliefert werden kann? Was bei Amazon für viel Ärger sorgen würde, ist auch für die Zelle sehr riskant. Auf einen solchen Stress im endoplasmatischen Retikulum (ER), ihrem Logistikzentrum, reagieren Zellen mit der sogenannten unfolded protein response (UPR). Diese „ungefaltete Protein-Antwort“ ändert das Verhalten der Zelle maßgeblich. Sie zielt darauf, durch Änderungen in der **Genexpression** das Gleichgewicht in der Zelle wiederherzustellen - oder wenn das nicht möglich ist, den Zelltod herbeizuführen und so den Körper zu schützen. Viele Tumorzellen nutzen aber die UPR als Überlebensmechanismus und verhindern so trotz andauerndem ER-Stress ihr Absterben.



Darstellung einer eukaryotischen Zelle mit besonderer Betonung des Endoplasmatischen Retikulums (ER). Stress im ER (hier rot skizziert) löst die Unfolded Protein Response aus, eine Stressantwort mit großer klinischer Relevanz. (© Juniorverbund SUPR-G)

Damit ist diese unfolded protein response ein relevanter Ansatzpunkt für Therapien, die den Körper dabei unterstützen, entartete Tumorzellen absterben zu lassen.

Ein genaues Verständnis der Vorgänge während der UPR ist dafür unerlässlich, bisher aber nur unzureichend vorhanden. Im systemmedizinischen Juniorverbund SUPR-G ermitteln fünf Arbeitsgruppen an verschiedenen Forschungseinrichtungen ein genaues Bild dieser Zellantwort, um **kausale Therapien** finden zu können – also Therapien, die nicht die Symptome behandeln, sondern die Ursache der Erkrankung bekämpfen. Dafür untersuchten die Forscher große Datensätze der verschiedenen Ebenen der Zellen während einer solchen Reprogrammierung im Zuge der UPR. Diese multi-Omics Ansätze – also Daten auf Gen-, Protein-, und RNA-Ebene – werden mit bioinformatischen Methoden zu einem Modell verrechnet. Dabei wurden sowohl normale Zellen, als auch Krebszellen untersucht, um die Veränderung durch Erkrankungen zu verstehen. Das erarbeitete Modell erlaubt genaue Momentaufnahmen der gestressten Zellen und wird zeigen, welche Gene an- oder abgeschaltet und welche Proteine verändert sind. Die Mechanismen und Faktoren bei der UPR können durch dieses Modell besser verstanden werden. Im nächsten Schritt sollen durch Versuche in Zellkulturen und Mäusen potentielle wichtige Faktoren ausgeschaltet und dadurch die klinische Relevanz genauer ermittelt werden. Durch das komplette und detaillierte Abbild dieser zellulären Stressantwort liegt ein großer Pool potentieller therapeutischer Zielstrukturen vor, aus dem nun in weiteren Studien geschöpft werden kann.

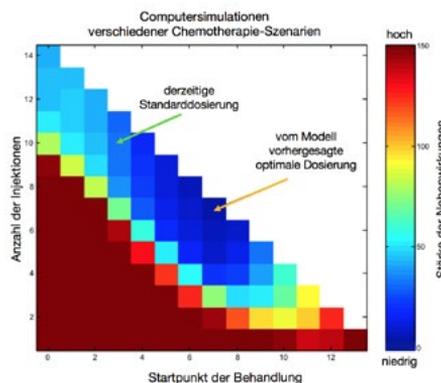
Würfeln für Profis – Mit Simulation zum Therapie-Erfolg!

Werden neue Therapien entwickelt, wird in klinischen Studien zunächst deren wahrscheinliche Wirksamkeit ermittelt. Gute Therapien haben rein statistisch eine geringe Wahrscheinlichkeit zu versagen. Der Nachteil bei diesem Vorgehen ist, dass es selbst bei geringer Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen dennoch dazu kommen kann. Wir können dies mit einem Würfelspiel vergleichen. Auch wenn die Wahrscheinlichkeit nur eine Sechs zu würfeln eher klein ist, so tritt dieses Ereignis dennoch – wie jeder weiß – hin und wieder auf.

Mithilfe von mathematischen Modellen und Computersimulationen tragen Systemmediziner um Professor Dr. Ingo Röder (TU Dresden) und Professor Dr. Markus Löffler (Universität Leipzig) dazu bei, die individuellen Krankheitsverläufe beziehungsweise das konkrete Therapieansprechen des jeweils behandelten Patienten besser vorherzusagen. Ziel ist es, zu einer für diesen Patienten optimalen Therapie beizutragen. Auf das Würfelbeispiel übertragen, würde der konkrete Wurf des Würfels am Computer simuliert werden - mit all seinen beeinflussenden Parametern, die das Werfen bestimmter Augenzahlen bevorteilt: Wie schnell wurde er gerollt, auf welchem Untergrund rollte er, ist das Material aus dem der Würfel besteht homogen oder gibt es gegebenenfalls ein Ungleichgewicht.

Die mathematischen Modelle und Computersimulationen werden so aufbereitet, dass sie den Medizinern als neues digitales Hilfsmittel bereit stehen. Die von den Wissenschaftlern entwickelten Modelle nutzen dabei unter anderem sogenannte gewöhnliche Differentialgleichungen und Zufallsprozesse, welche mithilfe von Computerprogrammen simuliert werden. Um die Ergebnisse zu

präsentieren und sie Medizinern zugänglich zu machen, haben sie eine spezielle Software entwickelt. Diese ermöglicht es, die Computersimulation mit den Patientendaten, die in Datenbanken abgelegt sind, zu verknüpfen und über eine Nutzeroberfläche am Web-Browser darzustellen. So werden Krankheits- und Therapieverläufe individueller Patienten vorhergesagt und Ärzten somit eine weitreichende Unterstützung bei ihren Therapieentscheidungen an die Hand gegeben. Ein konkretes Anwendungsgebiet sind Chemotherapie-Behandlungen bei Patienten mit Lymphdrüsenkrebs. Normalerweise werden bei dieser Erkrankung mehrere Zyklen der Chemotherapie verabreicht. Je toxischer die Therapie ist, desto besser kann zwar der Krebs bekämpft werden, desto schwerwiegender sind aber auch die Nebenwirkungen. Um letztere so gering wie möglich zu halten, kommt es darauf an für jeden Patienten eine Behandlung zu finden, die möglichst effektiv den Krebs bekämpft, aber dennoch die Nebenwirkung möglichst geringhält. Hierbei werden die Computermodelle genutzt, um eine für den Patienten optimale Behandlung im Sinne einer effektiven und dennoch möglichst schonenden Dosierung zu finden.



Auf Basis der mathematischen Modelle kann für jeden einzelnen Krebskranken eine Vorhersage der Stärke zu erwartender Nebenwirkungen für verschiedene Chemotherapie-Szenarien getroffen werden.
(© Demonstratorverbund HaematoOPT)



Vor lauter Daten die Informationen nicht mehr sehen?

Seit Jahrzehnten findet und veröffentlicht die Forschung neues Wissen über molekulare Interaktionen, das in Zeitschriftenartikeln und Datenbanken gesammelt wird. Doch wie kann der Forscher im Alltag dieses enorme Wissen nutzen und vollständige Informationen über bestimmte **Signalwege** herausfinden? Ziel der Nachwuchsgruppe um Dr. Frank Kramer (Universitätsmedizin Göttingen, jetzt Universität Augsburg) ist es, das verfügbare Wissen über molekulare Interaktionen in einer nachvollziehbaren Art und Weise durch computergestützte Verfahren zu integrieren und in der klinischen Forschung und Routine verfügbar zu machen.

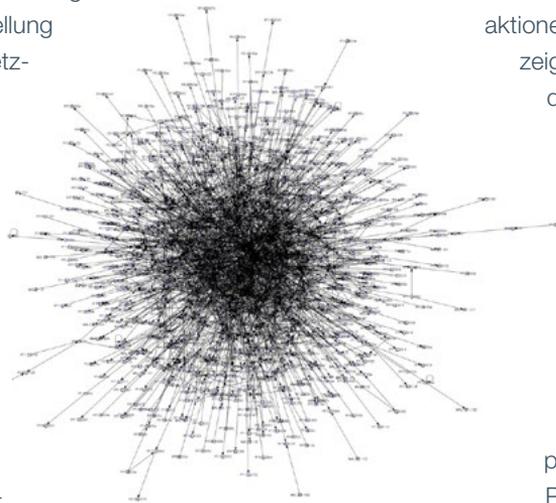
Das Team aus Informatikern, Statistikern und Medizinern entwickelt hierfür eine mehrlagige Modellierungsstruktur für biologische Signalwege. „Die Darstellung durch Graphen, also Netzwerke mit Knoten und Kanten, scheint hierfür besonders geeignet. Die Codierung und Speicherung der Daten muss in standardisierter Form erfolgen“, beschreibt Dr. Kramer sein Vorgehen. Hierzu wurden ein allgemeingültiges Modell und Softwarepakete entwickelt, welche die vorhandenen Daten aus verschiedenen

Quellen in das Modell integrieren können. Die besondere Eigenschaft der neu entwickelten Modellierungsstruktur ist, dass sie Prozeduren für die automatische Umwandlung von Signalnetzen beinhaltet und diese reproduzierbar dokumentieren kann.

Diese Modelle wurden bereits in zwei beispielhaften Anwendungen eingesetzt, bei Darmtumoren und bei Brustkrebs. Das Modell sucht dabei nach Signalwegen, die in diesen Erkrankungen relevant sind. Die Ergebnisse sollen die klinische Forschung unterstützen, indem das Vorwissen zum Beispiel zur Planung neuer Experimente genutzt werden kann. Auch die klinische Praxis kann durch die Darstellung der molekularen Interaktionen profitieren, indem

Informationen über Arzneimittelinteraktionen oder **Mutationen** angezeigt werden und der Arzt die therapeutische Konsequenz abwägen kann.

Die Hoffnung ist, durch die bessere Nachvollziehbarkeit und die einfachere Darstellung der verfügbaren Daten neue Erkenntnisse zu ermöglichen und neue Handlungspfade zu eröffnen. Dieses Prinzip betrifft zukünftig alle Anwendungsbereiche der Systemmedizin.



„Hairball“ Darstellung von Signalwegen – die Wissenschaftler aus Göttingen möchten Interaktionen anwenderfreundlicher darstellen. (© Frank Kramer)

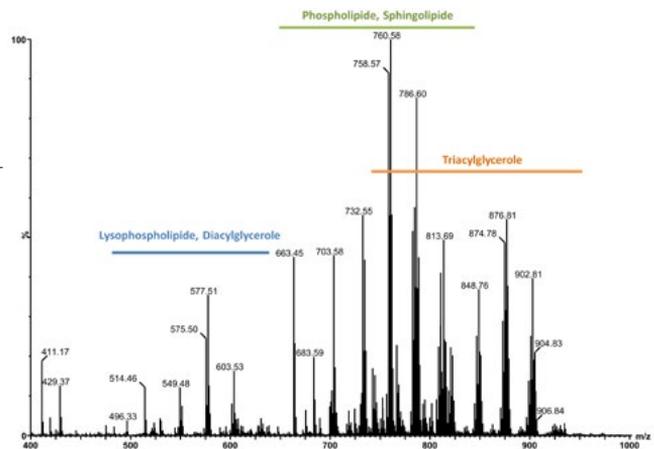


Der Adipositas und ihren Begleitern auf der Spur

Über die Hälfte aller Erwachsenen in Deutschland ist übergewichtig, fast ein Viertel hiervon ist sogar krankhaft übergewichtig (adipös). Dabei geht Adipositas oft mit einer kürzeren Lebenserwartung einher: Ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Typ 2 Diabetes, Herzerkrankungen, Schlaganfällen oder Krebserkrankungen sind hier nachgewiesen. Dabei spielt die Verstoffwechslung von Lipiden und Proteinen eine zentrale Rolle. Hier machen insbesondere oxidierte Lipide an manchen Stellen große Probleme, an anderen liegen sie aber unter Normalbedingungen im gesunden Gewebe vor.

Dr. Maria Fedorova von der Universität Leipzig und ihre Nachwuchsgruppe erforschen deshalb unterschiedlich oxidierte Versionen von Lipiden und Proteinen, die bei Adipositas und den damit einhergehenden Komplikationen eine Rolle spielen, um dieses offensichtlich sehr komplexe Geschehen aufzuklären. Die Forscher machten sich zunächst auf die Spur der Zusammensetzung des humanen Fettgewebes und untersuchten die enthaltenen Lipide genauer. Sie haben sogenannte Lipidomics-Daten erhoben, also die gesamten Lipide in Proben adipöser Patienten - insbesondere oxidierte Lipide und lipidmodifizierte Proteine - untersucht. Allein dieser Schritt war eine methodische Herausforderung, da bisher nur wenig auf dem Gebiet geforscht ist und somit erst standardisierte Methoden etabliert und passende Software entwickelt werden mussten. Durch die Kombination von Omics-Daten und bioinformatischen Modellen identifizierten sie hunderte von

Lipidmolekülen in humanem Fettgewebe. Auf dieser Basis erstellten die Wissenschaftler erstmals einen umfassenden „Atlas für Lipide des Fettgewebes“, der nun von Wissenschaftlern auf der ganzen Welt genutzt wird. Die Daten werden unter anderem für die Rekonstruktion metabolischer Netzwerke und **Signalwege** verwendet, die essentiell für das Verständnis des Krankheitsverlaufes sind. In einem weiteren Schritt haben die Wissenschaftler klinische Parameter mit öffentlich zugänglichen Omics-Literaturdaten



Fettgewebe ist aus vielen unterschiedlichen Lipiden zusammengesetzt, die mittels massenspektrometrischer Methoden ermittelt werden. (© Maria Fedorova)

kombiniert. Basierend auf den analysierten Omics-Daten wurden weitere **mathematische Modellierungen** erstellt, die möglicherweise sogar eine Unterscheidung zwischen metabolisch gesunden Individuen und Patienten mit hohem metabolischem Risiko anhand der Lipidzusammensetzung ermöglichen soll. Zukünftig soll es denkbar sein, anhand von Blutproben relevante **Biomarker** zu untersuchen, die Prognosen zum Verlauf der Adipositas zulassen.



Risiko für Herzkrankheiten und Schlaganfall mit Biomarkern erkennen

© PT DLR/BMBF

Verengungen jener Blutgefäße, die direkt zum Herzen führen, werden als koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet und können von **Angina pectoris** Beschwerden bis hin zum Herzinfarkt führen. Auch bei einem Schlaganfall ist eine verminderte Blutversorgung der Nervenzellen im Gehirn der Auslöser. Beiden Erkrankungen liegt häufig eine Atherosklerose zu Grunde – also eine Verkalkung der arteriellen Blutgefäße.



Der Forschungsschwerpunkt von Professor Dr. Jeanette Erdmann (Universität zu Lübeck) und Professor Dr. Heribert Schunkert (Deutsches Herzzentrum

München) ist deshalb das Erkennen genetischer Risiken, um diese Erkrankung mittels Tests frühzeitig und besser zu erkennen. Die Aufklärung der Krankheitsmechanismen hilft, eine rechtzeitige und spezifische Therapie zu ermöglichen und die Erkrankungen maximal zu verzögern.

Schon lange gibt es Beobachtungen, die ein erbliches Krankheitsrisiko für die Atherosklerose vermuten lassen. In großangelegten genetischen Studien, sogenannten **genomweiten Assoziationsstudien** (GWAS), haben die Wissenschaftler Genvarianten identifiziert, die Hinweise auf die individuelle genetische Veranlagung geben. Bis heute sind mehr als 150 genetische

Regionen identifiziert worden, die das Risiko der KHK und des Schlaganfalls beeinflussen. Interessanterweise haben aber nur etwa ein Drittel der Varianten auch einen Einfluss auf einen der bekannten Risikofaktoren wie Bluthochdruck, hohes Cholesterin oder Adipositas. Damit haben zwei Drittel der genetischen **Mutationen** andere Auswirkungen, als die bereits bekannten Faktoren. Dies zeigt klar, dass die Behandlung über die geläufigen Mechanismen hinausgehen muss. Der systemmedizinische Ansatz computerbasierter und mathematischer Modellierung hilft zur Aufklärung der dahinter liegenden Mechanismen. Schlüsselemente hierbei sind umfangreiche **Omics-Datensätze** aus großen internationalen **Patientenkohorten**. Die Vielzahl der Parameter, wie die genetischen Marker, biologische Funktion der veränderten Gene, aber auch Lebensstilfaktoren und deren komplexe Interaktion, wurden so in computerbasierten Ansätzen analysiert und neuartige Modelle entwickelt. In weiteren Laborexperimenten ist es den Wissenschaftlern gelungen, Krankheitsmechanismen zu ermitteln, was im nächsten Schritt gezieltes therapeutisches Eingreifen ermöglicht. Darüber hinaus wurden IT-Lösungen erstellt, die eine Integration der verschiedenen Datensätzen ermöglichen und auch Voraussetzungen für eine Übersetzung der Ergebnisse in den Klinikalltag schaffen. Hiermit liefern genetische Daten des Patienten dem Arzt Hinweise auf die individuelle Krankheitsprognose.

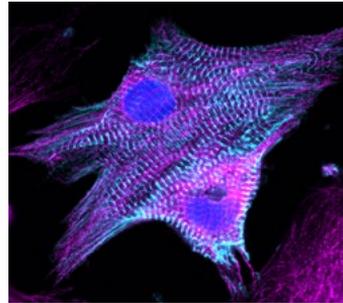


© Uni Ulm /Steffen Just

Das schwache Herz besser verstehen

Wie kommt es eigentlich zu Herzschwäche? „Leider sind bis dato die genetischen und molekularen Ursachen von Herzerkrankungen noch nicht vollständig aufgeklärt, obgleich dieses Verständnis essentiell für die Entwicklung von gezielten Therapien ist“, erklärt Professor Dr. Steffen Just von der Universität Ulm. In seinem Juniorverbund „Symbol-HF - Systemmedizin zur Untersuchung der Biologie der **Herzinsuffizienz**“ suchen Bioinformatiker, Systembiologen, Kardiologen und Molekularbiologen gemeinsam nach molekularen Netzwerkstrukturen in Herzerkrankungen, um relevante Krankheitsmechanismen zu identifizieren und neue Therapien zu entwickeln. Dafür beobachten die Wissenschaftler nicht nur den Menschen, sondern untersuchen die Mechanismen der Herzschwäche auch in der Maus und im Zebrafisch – beides anerkannte Modellsysteme in der Herz-Kreislaufforschung. Mithilfe neuer Methoden wie der Genomschere **CRISPR/Cas9** und modernsten **Omics**-Technologien wurden verschiedene Herzerkrankungen in den drei unterschiedlichen Spezies nachgestellt und anschließend charakterisiert. Um wirklich essentielle Mechanismen und gemeinsame molekulare Schlüssel-moleküle der Herzinsuffizienz aufzuzeigen, wurden die drei Organismen miteinander verglichen. Dafür haben die Forscher neue bioinformatische Methoden entwickelt, die eine Analyse von Spezies-übergreifenden **Transkriptom**-Datensätzen ermöglicht. Das heißt, es wurde

untersucht, welche Gene und Genkaskaden bei allen drei Organismen in der Herzinsuffizienz gleichermaßen an- oder ausgeschaltet sind. In einem zweiten Analyseschritt wurden die gemeinsamen Knotenpunkte dieser Erkrankungen aus den großen Datensätzen identifiziert. Aktuell wird sowohl in humaner Zellkultur, als auch in Maus-



Herzmuskelzelle einer Maus (© Steffen Just)

und Fischmodellen getestet, ob diese neu erkannten Knotenpunkte als **Biomarker** für spezifische Herzerkrankungen zu

nutzen sind. Ebenso suchen die Wissenschaftler in den großen Datensätzen nach neuen Zielstrukturen für Therapien. Dafür nutzen sie aktuell ein neuartiges vollautomatisiertes Mikroskopiesystem, eine sogenannte „small compound screening“ Plattform, die in großem Maßstab viele verschiedene Wirkstoffe in den erstellten Zebrafischmodellen und in humanen Herzzellen testet. Dieser systematische Ansatz bietet enorm viel Potential für die Entwicklung von neuen Biomarkern und innovativen Therapien und ist somit ein großer und vielversprechender Schritt in der personalisierten Herz-Therapie.



My heart will go on – Herzflimmern früher erkennen

Vorhofflimmern – eine Herzrhythmusstörung – ist der erste Schritt auf dem Weg zur Entstehung weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen oder sogar des Schlaganfalls. Warum manche Patienten daran erkranken, andere aber nicht und wie die genauen molekularen Hintergründe sind, ist noch nicht vollständig verstanden. Ziel des Juniorverbundes symAtrial, geleitet durch Professor Dr. Tanja Zeller vom Universitären Herzzentrum Hamburg ist es, die Herzrhythmusstörung besser zu verstehen, um Risikofaktoren zu erkennen und somit die Erkrankung frühzeitig behandeln zu können.

Die Wissenschaftler des Verbundes greifen hierfür auf große epidemiologische Kohortenstudien zu, in die gesunde sowie erkrankte Probanden eingeschlossen wurden und eine große Menge molekularer Daten, u.A. **Omics**-Daten, erzeugt werden konnte. Die molekularen Daten werden mit klinischen Daten zusammengeführt, um so von Veränderungen in der DNA, RNA oder auf der Proteinebene auf das klinische Krankheitsbild zurückschließen zu können. Mit bioinformatischen und mathematischen Methoden werden aus diesen Daten neue **Biomarker** und molekulare **Signalwege** identifiziert. Die neuen Biomarker-Kandidaten oder potentiell wichtigen Signalwege werden anschließend im Labor auf ihre Funktion getestet. „Unsere Erkenntnisse zeigen, dass es viele unterschiedliche Krankheitspfade gibt, wobei jeder einzelne zum Vorhoff-

flimmern beiträgt“, fasst Professor Zeller die ersten Ergebnisse zusammen. Die Forscher haben bereits in Blutproben Biomarker identifiziert, die mit Vorhofflimmern in Zusammenhang stehen. Zum einen sind dies bestimmte Metabolite, also Stoffwechselprodukte, zum anderen spezifische „non-coding RNAs“ – also RNA Abschnitte, die regulatorische Funktionen im **Genom** ausüben. Anhand dieser Biomarker kann nun das Risiko an Herzrhythmusstörungen zu erkranken besser eingeschätzt werden. Die neuen Biomarker werden momentan validiert und in weiteren Studien auf die Verlässlichkeit ihrer Vorhersagekraft getestet.

Auch zwischen Männern und Frauen haben die Wissenschaftler Unterschiede festgestellt: So scheint es, dass es bei der Entstehung und dem Verlauf von Vorhofflimmern geschlechterspezifische Unterschiede gibt. Das Team aus Bioinformatikern, Biostatistikern, Biologen und Medizinern arbeitet aktuell an der Etablierung eines Risikobewertungsschemas für Vorhofflimmern und validiert dieses in großen **Patientenkohorten**.

```
81 l_corr_all = differenceCorrelation.TF.siRNA
82 diff = differenceCorrelation.TF.siRNA
84 rownames(l_corr_all) = colnames(D.siRNA)
85 l_corr_all = as.data.frame(l_corr_all)
86
87 l_corr_all = cbind(l_corr_all, diff)
88 colnames(l_corr_all) = c("Overall group", "Cases only", "Non-cases only")
89 knitr::kable(l_corr_all)
90
91 # Association analysis
92 # Association of Tissue Factor (TF) and siRNA with outcome in a case-control study
93 # Fits a Cox proportional hazards regression model from the following data
94 # covariates_list = list(list("MALE", "AGE"),
95 #                        list("MALE", "AGE", "SMOKER"),
96 #                        list("MALE", "AGE", "SMOKER", "W.L.D."))
97
98
```

© Tanja Zeller

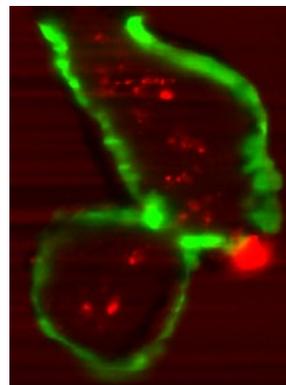


Mit Zebrafischen Herzschwäche auf die Spur kommen

Patienten leiden nach einem Herzinfarkt oftmals an Funktionseinschränkungen des Herzens, die durch die Narbenbildung am Herzen hervorgerufen wird und zu **Herzinsuffizienz** und letztendlich sogar zum Herztod führen kann. Der Juniorverbund um Professor Dr. Florian Leuschner (Universität Heidelberg) sucht daher nach neuen Behandlungsmethoden dieser Herzinsuffizienz und Möglichkeiten, die Herzschwäche erst gar nicht entstehen zu lassen. Generell sind die Mechanismen der Entzündungsreaktion, die nach einer kardialen Verletzung auftreten, beim Zebrafisch und beim Menschen sehr ähnlich. Sind die Zellen geschädigt, hat der Zebrafisch jedoch im Gegensatz zum Menschen die Fähigkeit wieder vollständig zu regenerieren, ohne dass Narben und eine damit verbundene Funktionseinschränkung zurück bleiben. Beim Menschen bilden sich jedoch häufig Narben, durch die Schädigung des Herzmuskels. Ziel des wissenschaftlichen Teams aus Biologen, Mediziner und Systeminformatiker ist es, zu verstehen, welche Abläufe beim Zebrafisch nach kardialer Schädigung zu einer narbenlosen Heilung führen und welche möglichen neuen Therapieansätze sich aus diesen Erkenntnissen für die Behandlung des menschlichen Infarktes ergeben. Durch verschiedene experimentelle Ansätze lösten die Wissenschaftler ein gezieltes Absterben von Herzmuskelzellen in neugeborenen Zebrafischen

aus. Ein speziell entwickeltes Mikroskop ermöglichte den Wissenschaftlern, die Regenerationsprozesse der Herzen dieser Zebrafische auf zellulärer Ebene bildlich darzustellen und besser zu verstehen.

Die bestehenden Unterschiede zwischen regenerierendem (Zebrafisch) und nicht-regenerierendem



Ein Zebrafischherz unterm Mikroskop. Zu sehen sind Entzündungszellen (Makrophagen – rot markiert) am geschädigten Herzen mittels Lichtblattmikroskopie. (© Florian Leuschner)

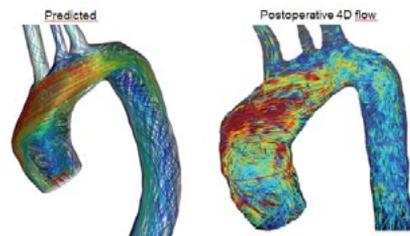
(Mensch) System konnten durch bioinformatische Analyse großer Gen- und Protein-Datensätze weiter untersucht und Unterschiede z.B. auf Gen-Ebene betrachtet werden. So wurden eine Reihe von vielversprechenden Molekülen identifiziert, welche eine entscheidende Rolle in der Entstehung oder Heilung von Herzmuskelschwächen spielen. Ziel ist es in den nächsten Jahren neue Präparate zu entwickeln, welche der Narbenbildung im Herzen entgegenwirken und so zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz beim Menschen führen.



Herz-OP simulieren – passende Aortenklappe finden

Wenn die Herzklappe nicht mehr richtig funktioniert, ist eine Operation am Herzen unumgänglich. Wie erfolgreich eine solche Operation ist, liegt an vielen verschiedenen Faktoren, wie Geschlecht des Patienten, Anatomie des Herzens, Hormonstatus, aber auch an der Operationsmethode. Damit für jeden Patienten schon vor einem chirurgischen Eingriff die passende Operationsbehandlung und optimale Herzklappe gefunden werden kann, haben Wissenschaftler der Charité Berlin computerunterstützte Simulationen entwickelt. Dabei soll es durch den Einsatz der Modellierung möglich sein, die Patientenspezifische „Antwort“ auf einen chirurgischen Aortenklappenersatz vorherzusagen. Das Team aus Ärzten, Grundlagenforschern, Ingenieuren, Informatikern und Mathematikern um Dr. Sarah Nordmeyer und Professor Dr. Titus Kühne hat dafür eine virtuelle Studie durchgeführt. Zunächst wurden Informationen aus den Bereichen Genetik, **Proteomik**, Zellphysiologie, Blutfluss und ventrikulärer Biomechanik gesammelt, die in unterschiedliche Modelle einfließen. Von den Patienten wurde mittels 3D-Magnetresonanztomographie (MRT) die individuelle Anatomie ermittelt und Informationen über den Blutfluss (**Hämodynamik**), sowie **demographische** Daten eingeschlossen. Darauf basierend wurde ein patientenspezifisches 3D-Modell der Herz-

klappe erstellt und virtuell verschiedene Operationen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Simulation zeigen an, wie der Blutfluss, die Geometrie oder der Druck auf die Aortenwand durch die unterschiedlichen Operationsansätze sein kann. In der klinischen Studie wurden die virtuellen Ergebnisse mit den tatsächlichen klinischen Operationen nach Ersatz der Aortenklappen bei den gleichen Patienten verglichen. Tatsächlich sagte die Simulation die Operationsergebnisse – beispielsweise die Blutströmung oder die Anatomie – mit hoher Genauigkeit vorher und zeigt, dass der Operationserfolg für den individuellen Patienten vorhersagbar ist. Nun sind noch klinische Studien und die Zulassung nach dem Medizinproduktegesetz notwendig, damit eine solche Operations-Simulation in der täglichen Routine zum Einsatz kommen kann.



Blutfluss nach der Simulation (links) und nach der tatsächlichen Operation (rechts) zeigt, dass die Ergebnisse sehr gut vorhergesagt werden können. (© Demonstratorverbund SMART)

GLOSSAR

- Antikörper** Proteine des Immunsystems, die als Reaktion auf bestimmte Stoffe oder Erreger gebildet werden und eine Immunantwort vermitteln
- Angina Pectoris** Brustenge - Schmerzen im Brustraum, ein häufiges Symptom in der Kardiologie
- Antioxidans** Verbindung, welche die Oxidation von Substanzen verlangsamt oder verhindert
- Apoptose** Programmierter Zelltod - Schutzmechanismus, um defekte Zellen zu entsorgen
- Biomarker** Biologische Substanzen, die als Indikatoren für bestimmte biologische Prozesse dienen
- Biometrie** Anwendung mathematischer Methoden zur Datenerfassung und -auswertung biologischer Eigenschaften, z.B. bei klinischen Studien
- Bipolare Störung** auch manisch-depressive Störung - Neuropsychiatrische Erkrankung, die zu extremen Schwankungen der Stimmung, des Antriebs und der Aktivität führt
- CRISPR/CAS9** Gentechnische Methode, die gezielten Einbau, Deletion oder Änderungen von DNA-Abschnitten in kurzer Zeit ermöglicht
- CYP3A5** Medikamentenverarbeitendes Enzym, welches vor allem in der Leber vorkommt
- Demographisch** den wirtschafts- und sozialpolitischen Bevölkerungszustand betreffend
- Epigenetik** Mechanismen der DNA Regulation, welche die Aktivität von Genen beeinflussen, ohne die DNA-Sequenz zu verändern
- Epigenom** Gesamtheit aller epigenetischer Faktoren zu einem Zeitpunkt
- Exomsequenzierung** Sequenzierung aller Genombereiche, die für Proteine codieren
- Genexpression** Prozesse vom Ablesen des Gens bis zur Synthese des Proteins
- Genom** Gesamtheit aller Gene eines Individuums
- Genomsequenzierung** auch DNA-Sequenzierung, Bestimmung der Basenabfolge der Gene, bei whole-Genome Sequenzierung auch der nicht-codierenden Bereiche
- Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)** Untersuchung der genetischen Variation im Genom, die mit einer Eigenschaft (zB. Erkrankung) verbunden ist
- Genregulatorisches Netzwerk** Netzwerke, die vielfältige Interaktionen zwischen Genen und Proteinen bei der Genexpression regulieren und auf gegenseitigen Abhängigkeiten und Rückkopplungen beruhen
- Hämodynamik** Physikalische Grundlagen der Blutbewegung, also der Stömungmechanik des Blutes
- Herzinsuffizienz** Funktionsschwäche des Herzens, welches nicht genügend Blut pumpt
- Heterogenität** Verschiedenartigkeit, uneinheitliche Zusammensetzung
- Induzierte Stammzellen (iPS)** durch künstliche Reprogrammierung von „erwachsenen“ (ausdifferenzierten) Zellen hergestellte (induzierte) Stammzellen, die dadurch wieder verschiedene Entwicklungsmöglichkeiten erlangen
- Kandidatengene** Gene, die möglicherweise Assoziationen mit dem Auftreten von genetischen Erkrankungen aufweisen
- Kausale Therapie** Medizinische Behandlung, welche die Ursache einer Erkrankung bekämpft
- Kinasehemmer** hemmen den Übertrag von Phosphatgruppen auf Proteine und damit auch die Weitergabe von Signalen wie zum Beispiel zum Zellwachstum

- Liquid Biopsy** Flüssigbiopsie, meist aus Blut, über die weitere Analysen durchgeführt werden, ohne dass eine Gewebeentnahme notwendig wird
- Mathematische Modellierung** erstellt mit mathematischen Ausdrücken vereinfachte Abbilder realer Systeme
- Mechanistische Klassifizierung** Aufteilung in Gruppen aufgrund von Ähnlichkeiten im Mechanismus
- 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
- Omics** Analyse der Gesamtheit bestimmter biologischer Moleküle zu einem Zeitpunkt in einem Raum
- Onkogen** Gen, das durch Mutation zu unkontrolliertem Zellwachstum und damit zur Tumorentstehung beitragen kann
- Organoide** Mini-Organen in Zellkultur: Dreidimensionale Kultivierung verschiedener Zellen eines Organs
- Patientenkohorten** Gruppe von Patienten mit der gleichen spezifischen Erkrankung
- Präklinische Studien** Medizinische Laborstudien, vor der klinischen Phase
- Proteom** Gesamtheit aller Proteine zu einem Zeitpunkt
- RNA** Ribonukleinsäure, unter anderem Zwischenstufe auf dem Weg von der DNA zum Protein
- Schizophrenie** Psychische Erkrankung mit Störungen des inneren Erlebens und des Verhaltens
- Sequenzierung** Analyse der Basenabfolge von DNA oder auch RNA
- Signalweg** Prozess, der Signale in der Zelle weiterleitet und meist aus einer Abfolge von Protein-Protein Interaktionen und anderen Botenstoffen besteht
- Stammzelllinien** Zelllinien aus undifferenzierten Vorläuferzellen, die das Potenzial haben, sich in verschiedene Zelltypen zu differenzieren
- Stratifizierung** Einteilung von Patienten anhand von Merkmalen in spezifische Risikogruppen, um passende Behandlung zu ermöglichen
- Subtyp** Untergruppe, bspw. Tumor mit einer bestimmten Mutationskombination bei einer Krebsart
- Telomer** DNA-Basenabfolgen am Ende der Chromosomen, die essentiell für das Überleben der Zelle sind und bei jedem Zellteilungsschritt verkürzt werden.
- T-Lymphozyt** Subtyp der weißen Blutkörperchen, welche eine Immunantwort vermitteln
- Todesliganden** Signalmoleküle, durch deren Bindung an den Rezeptor der Tod der Zelle ausgelöst wird
- Transkription** Abschreiben der DNA Information in RNA
- Transkriptom** Gesamtheit aller aktiven (in mRNA) abgelesenen Gene zu einem Zeitpunkt
- Translation** Synthese von Proteinen auf Basis der mRNA
- Triple-negativer Subtyp** dreifach negativer Brustkrebstyp, fehlen von Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu Rezeptoren (betrifft etwa 15% der Brustkrebsfälle)
- Tumorsuppressorgen** Gen, das die gesunde Zelle vor unkontrolliertem Wachstum schützt und dessen Funktion in Tumoren durch Mutationen verloren gegangen ist
- Xenograft** Transplantat in einem Organismus, das aus Zellen eines anderen Organismus besteht (bspw. humane Tumore in Mäusen)

Impressum

Herausgeber

e:Med Geschäftsstelle
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum
Dr. Silke Argo
Dr. Lioba Courth
Dr. Ann-Cathrin Hofer
Dr. Tanja Jutzi
Dr. Karin Greulich-Bode
Iris Nath
Im Neuenheimer Feld 581, V025
69120 Heidelberg
www.sys-med.de

Layout

e:Med Geschäftsstelle, DER PUNKT gmbh
Werbeagentur für Design & Lösung
www.derpunkt.de

Fotografien/Abbildungen/Grafiken

Die Bildrechte aller Abbildungen liegen, sofern nicht anders angegeben, bei e:Med Wissenschaftlern. Zudem wurden Bildmaterialien der Agentur Fotolia und aus der Fotodatenbank des BMBF verwendet.

Druck

Baier GmbH, Heidelberg
www.baier.de

Diese Broschüre erscheint zu der öffentlichen Veranstaltung „Tag der personalisierten Medizin“ am 24.09.2018. 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.

Info

In dieser Broschüre wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit die männliche Form gewählt, die Angaben beziehen sich auf alle Geschlechter.

Notizen





www.sys-med.de