



---

## Plenartagung „Molekulare Netzwerke in Biologie und Medizin“

Veröffentlicht: 15.06.2017

---

In der Einführung charakterisierte **Prof. Lutz-Günther Fleischer** (MLS), Sekretär der Klasse Natur- und Technikwissenschaften, Berlin, allgemeine Eigenschaften von Netzwerken.

*Netzwerke* und ihre *Modelle* sind typische reale sowie seins/sachbeschreibende und wissensorganisierende *dynamische Raumstrukturen* hoch komplexer, insbesondere Leben tragender Systeme. Charakteristisch verkettete und verflochtene emergente Netzwerke unterschiedlichster Organisationsniveaus tragen und sichern im Organismus lebenswichtige steuernde und regelnde Funktionalitäten.

*Molekulare Netzwerke* determinieren in Organisationsebenen von Genen, Proteinen und Metaboliten sowie bei mikroskopischen/molekularen Betrachtungsweisen die funktionell-strukturellen Konstellationen und die Wirkungsvielfalt; sie präformieren zudem den Charakter makroskopischer Zustände und Prozesse.

**Prof. Hermann-Georg Holzhütter**, Leiter der Forschungsgruppe Systembiochemie im Institut für Biochemie der Charité, Berlin, stellte die Systembiologie als ein neues Forschungsgebiet vor, welches sich im Ergebnis der Entschlüsselung des Humangenoms etabliert hat. Ziel der Systembiologie ist die Aufklärung molekularer Netzwerke, die auf Zell-, Gewebe- und Organebene in ihrer gegenseitigen Verflechtung die phänotypische Ausprägung genetisch angelegter Merkmale und Eigenschaften eines Individuums kontrollieren (Genotyp-Phänotyp-Beziehung im Kontext der Umgebungsfaktoren). An verschiedenen medizinisch-relevanten Netzwerken/biologischen Prozessen zeigte er, wie die Computer Simulation von biochemischen, pathobiochemischen und molekularen Reaktionsnetzwerken die Entwicklung von mathematischen Modellen und damit ein tieferes Verständnis wesentlicher Eigenschaften erlaubt. Beispiele sind „Hepatosys“ (Systemtheorie von Leberzellen), „Virtual Liver“ (Multiskalen-Modellierung der Leber) und "LiSym" (Systembiologie der Leber mit klinischen Anwendungen). Charakteristisch für die Systembiologie ist die Einführung und Verwendung von sogenannten Hochdurchsatz ("high-throughput")-Methoden, mit deren Hilfe Nukleinsäure-, Protein- und Metabolitdaten genomweit erhoben werden können. Die Herausforderung an Biostatistik und mathematische Modellbildung besteht darin, auf Basis dieser stetig anwachsenden Datenmenge schrittweise prädiktive Computermodelle molekularer Netzwerke zu entwickeln.

**Prof. Ulrich Stelzl** vom Institut für Pharmazeutische Wissenschaften an der Universität Graz betonte, dass molekulare Wechselwirkungsnetzwerke das Zusammenspiel der Moleküle innerhalb einer Zelle umfassend beschreiben. Bei Krankheiten zeigen Zellen tausende physiologisch relevante molekulare Unterschiede, die sich im zeitlichen Verlauf der Erkrankung verändern. Die Unterschiede können genetische Variationen, Veränderungen der Proteinmengen oder Veränderungen der Proteine durch Modifizierungen sein. Netzwerke sind eine gute Basis, ursächliche von nebensächlichen Veränderungen besser unterscheiden zu können. Dadurch sind sie als Grundlage zur Genom- und Proteom-Analyse essentiell und mittelbar auch in der Medizin von großer Bedeutung.

**Prof. Marius Ueffing**, Direktor des Forschungsinstituts für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen, behandelte Proteinnetzwerke bei Netzhauterkrankungen. Durch Massenspektrometrie-basierte Verfahren in Verbindung mit bioinformatischen Analysen gelingt es zunehmend besser, molekulare Zusammenhänge von Lebensfunktionen und deren krankheitsbedingte Störungen aufzuklären. Basierend auf dem daraus resultierenden Verständnis ergeben sich neue Zugänge zur Diagnose und Behandlung von Netzhauterkrankungen.

Im Unterschied zu Gen-basierten Analysen lässt sich durch proteomische Methoden der Verlauf und die Dynamik von Krankheitsprozessen darstellen: hier sind Proteine und Metabolite die vielleicht wichtigsten Konstituenten. Mittels affinitäts-basierter Analysemethoden in Verbindung mit quantitativer Massenspektrometrie ist es möglich, qualitative und quantitative Veränderungen in Proteinnetzwerken und Signalketten zu identifizieren, die mit einem molekularen Krankheitsprozess korrelieren. Der Schwerpunkt der vorgestellten Arbeiten lag auf der Aufklärung der Pathomechanismen von Ciliopathien, einer großen Gruppe erblicher seltener Erkrankungen, die zu Erblindung und Hörverlust, aber auch zu schweren syndromalen Erkrankungen führen können.

**Dr. Annette Deichmann**, wissenschaftliche Koordinatorin in der Abteilung Translationale Onkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg sowie Gesellschafterin und Geschäftsführerin der 2014 gegründeten Start-up Firma GeneWerk GmbH, sprach über die Möglichkeiten zu einer sicheren Gen-Therapie. Gentherapien stellen einen vielversprechenden Therapieansatz bei Erkrankungen mit genetischem Hintergrund dar. Das Grundprinzip dieser Therapieform ist, defekte Gene durch das Einbringen gesunder Gene zu ersetzen, um Schäden im menschlichen Erbgut zu kompensieren. Virale Vektoren haben sich hierbei als verlässliche genetische Transportvehikel etabliert. Wie klinische Studien gezeigt haben, ist das Risiko einer Insertionsmutagenese durchaus gegeben und darf nicht wie ursprünglich gedacht als eher hypothetisch betrachtet werden. Die Einführung von Next-Generation Sequencing (NGS)-Technologien und speziell entwickelter bioinformatischer Analyseprogramme hat die Tiefe der Analysen und das Monitoring individueller genetisch veränderter Zellen substantiell verbessert. Die Sicherheit gentherapeutischer Verfahren kann durch Genom-weite Insertionsanalysen viraler und nicht-viraler Vektorsysteme überprüft und verbessert werden.

**Prof. em. Johann Gross** zeigte am Beispiel von Erkrankungen infolge Sauerstoffmangel, dass die Nutzung von biostatistischen Datenbanken wie Gene Ontology (GO), STRING, BIOGRID oder GenMANIA wichtige Hilfsmittel darstellen, um die molekularen Mechanismen von Erkrankungen besser zu verstehen oder neue Hypothesen zu erarbeiten. Am Beispiel des Transkriptionsfaktors HIF1a (Hypoxia inducible factor) wurden die zahlreichen Assoziationen und Mechanismen zur Anpassung von Zellen an eine Hypoxie vorgestellt. Ausführlicher behandelt wurden die Anpassungsmechanismen und Folgen von Sauerstoffmangel bei zwei Erkrankungen: *Höhenkrankheit* und *Aufmerksamkeit Defizit Hyperaktivität Syndrom*, ADHS). Hypoxie in der Perinatalperiode entfaltet nicht nur kurzfristige, einmalige Wirkungen, sondern hat Einfluss auf das gesamte spätere Leben des Individuums. Ein grundlegender Mechanismus der fetalen Programmierung von Erkrankungen im Erwachsenenalter besteht in der epigenetischen Modifizierung der Genexpression.

Die Beiträge von Lutz-Günther Fleischer, Annette Deichmann und Johann Gross sind in dieser Ausgabe von Leibniz-Online einzusehen.

Mehr Informationen über die Beiträge von Hermann-Georg Holzhütter, Ulrich Stelzl und Marius Ueffing sind dem Bericht über die Veranstaltung zu entnehmen.

Johann Gross (MLS)