

**Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V.**

**Plenartagung: Molekulare Netzwerke in Biologie und Medizin**

am Donnerstag, 6. April 2017, 10.00 – 17.00 Uhr  
im Rathaus Berlin-Tiergarten, BVV-Saal, Mathilde-Jacob-Platz1, 10551 Berlin

**Programm**

10.00 bis 12.00 Uhr

Prof. Gerhard Banse, Präsident der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin

**Begrüßung**

Prof. Lutz-Günther Fleischer, Sekretar der Klasse Naturwissenschaften und  
Technikwissenschaften der Leibniz-Sozietät

**Anmerkungen zu Netzwerken in der Wissenschaft**

Prof. Hermann Georg Holzhütter, Institut für Biochemie, Charité Universitätsmedizin, Berlin  
**Computergestützte Systembiologie**

Prof. Ulrich Stelzl, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Graz

**Molekulare Netzwerke in der Genom- und Proteomanalyse**

13.30- 17.00 Uhr

Prof. Marius Ueffing, Forschungsinstitut für Augenheilkunde, Universität Tübingen

**Wenn gestörte Beziehungen krank machen. Netzhauterkrankungen und  
Proteinnetzwerke**

Dr. Annette Deichmann, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und  
GeneWerk GmbH Heidelberg

**Gentherapie – Wege zu einer sicheren Therapie**

Prof. em. Johann Gross, Charité, Berlin (MLS)

**Molekulare Netzwerke bei Sauerstoffmangel**

## Abstracts der Beiträge:

Lutz-Günther Fleischer, Berlin

### **Anmerkungen zu Netzwerken in der Wissenschaft.**

*Netzwerke* und ihre *Modelle* sind typische reale sowie seins/sachbeschreibende und wissensorganisierende *dynamische Raumordnungen* hoch komplexer, insbesondere Leben tragender Systeme. Netzwerke konstituieren vielschichtig alle komplexen ontischen und kognitiven Systeme, sie verbinden beziehungsreich in deren unterschiedlichen emergenten Organisationsebenen die wechselwirkende Vielzahl und Mannigfaltigkeit ihrer Teilsysteme bzw. Elemente.

Charakteristisch verkettete und verflochtene Netzwerke unterschiedlichster Organisationsniveaus tragen und sichern im biotischen 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.

Die Analyse von Netzwerken und die Beeinflussung ihres Aufbaus, ihrer Wirkungsweise, die Kenntnis der Orte, Ursachen und Arten strukturell-funktioneller Defizite, die zu Insuffizienzen oder zum Totalausfall von Teilen oder biotischen Gesamtheiten führen, sind von überragender Bedeutung in den life sciences. Sie gehören zu den qualitätsbestimmenden Basiselementen der medizinischen Diagnostik und Therapie.

Der demgemäß zu erörternde offensichtliche Erkenntnisfortschritt der aktuellen (vernetzten) Forschung und die anspruchsvollen, wissenschaftlich noch zu bearbeitenden Problemstrukturen bilden den Gegenstand des Kolloquiums.

Experten aus führenden medizinischen und pharmazeutischen Institutionen Deutschlands und Österreichs werden zu exemplarischen Themen vortragen.

Hermann-Georg Holzhütter, Berlin

### **Computergestützte Systembiologie.**

#### **CV:**

Hermann-Georg Holzhütter leitet die Forschungsgruppe Systembiochemie im Institute für Biochemie der Charité. Ziel der Forschungsgruppe ist die Entwicklung von mathematischen Modellen, die die Computer Simulation von biochemischen, pathobiochemischen und molekularen Reaktionsnetzwerken erlauben. Prof. Holzhütter studierte von 1968 bis 1973 Physik an der Humboldt-Universität Berlin. Herr Holzhütter fertigte seine Habilitationsschrift auf dem Gebiet der Biophysik zum Thema "Mathematische Modelle biochemischer Reaktionssysteme" am Institut für Biochemie der Medizinischen Fakultät (Charité) der HU an. Seine Mentoren waren Prof. Samuel-Mitja Rapoport und Prof. Reinhardt Heinrich. Im Rahmen der vom Ministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Initiative zur Entwicklung der Systembiologie in Deutschland leitete Herr Holzhütter verschiedene Forschungsprojekte im Rahmen der bundesweiten Verbundvorhaben „Hepatosys“ (Systemtheorie von Leberzellen), „Virtual Liver“ (Multiskalen-Modellierung der Leber) und

"LiSym" (Systembiologie der Leber mit klinischen Anwendungen). Weitere Mittel für seine Forschung erhielt Prof. Holzhütter vom DFG Graduiertenkolleg "Theoretische Biologie" und vom Innovationswettbewerb Systembiologie (<https://www.charite.de/sysbio/research/>).

**Abstract:**

Systembiologie ist ein neues Forschungsgebiet, 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). 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. In meinem Vortrag werfe ich einen kritischen Blick auf den gegenwärtigen Stand computergestützter Methoden der Systembiologie.

Ulrich Stelzl, Gratz

**Molekulare Netzwerke in der Genom- und Proteomanalyse.**

**CV:**

Ulrich Stelzl studierte Technische Chemie in Wien und an der ETH Zürich. In seiner Doktorarbeit am Max-Planck Institut für Molekulare Genetik in Berlin und als Post Doc am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York beschäftigte er sich mit RNA-Protein Wechselwirkungen in der mRNA und Protein Synthese. Ulrich Stelzl war als Post Doc am Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin führend an der Erstellung des ersten umfassenden menschlichen Protein Netzwerks beteiligt. Für diese Arbeit wurde er mit vier Kollegen mit dem Erwin Schrödinger Preis 2008 der Deutschen Helmholtz Gesellschaft ausgezeichnet. Als Max-Planck Research Group Leader am MPIMG, Berlin und seit 2015 als Professor am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften an der Universität Graz, Österreich, untersucht Ulrich Stelzl molekulare Netzwerke, um zelluläre Prozesse, die bei menschlichen Krankheiten verändert sind, umfassend zu verstehen und dadurch zur Entwicklung individueller Medizin beizutragen.

**Abstract:**

Molekulare Wechselwirkungsnetzwerke können die Interaktionen und damit das Zusammenspiel der Moleküle innerhalb einer Zelle umfassend beschreiben. Zellen zeigen untereinander, zu unterschiedlichen Zeitpunkten oder bei Krankheiten tausende physiologisch relevante molekulare Unterschiede. Dies können genetische Variationen, Veränderungen der Proteinmengen oder Veränderungen der Proteine durch Modifizierungen sein. Netzwerke sind somit eine Basis, um besser ursächliche von nebensächlichen Veränderungen unterscheiden zu können. Dadurch sind als Grundlage zur Genom- und Proteomanalyse essentiell und mittelbar auch in der Medizin von großer Bedeutung.

Marius Ueffing, Tübingen

## **Wenn gestörte Beziehungen krank machen. Netzhauterkrankungen und Proteinnetzwerke**

### **CV:**

Marius Ueffing ist Direktor des Forschungsinstituts für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen ([www.eye.uni-tuebingen.de](http://www.eye.uni-tuebingen.de)). Nach Aus- und Weiterbildung in medizinischer Genetik molekularer Zellbiologie und Proteinbiochemie war Ueffing Laborleiter in der pharmazeutischen Industrie, (Goedeke-Parke-Davis), Gruppen- und schließlich Abteilungsleiter am Helmholtz Zentrum München sowie Gruppenleiter an universitär-klinischen Einrichtungen (Columbia Presbyterian Hospital, New York und Ludwig, Maximilians Universität München).

Die Schwerpunkte der Arbeit von Ueffing liegen auf der funktionellen Analyse der Pathomechanismen von erblichen Netzhauterkrankungen und Ciliopathien, der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sowie auf Neuron-Glia Interaktionen im Auge. Das daraus entstehende Wissen wird für die rationale Therapieentwicklung genutzt, wobei die Gruppe sowohl targetierte *small molecule*-basierte als auch gen- und proteinbasierte Ansätze verfolgt.

Das Methodenspektrum der Gruppe umfasst molekulargenetische, zellphysiologische, klassisch biochemische sowie proteomische Ansätze, die zunehmend systembiologisch ausgerichtet sind. Ein Schwerpunkt ist die Analyse des Zusammenwirkens von genetischer Varianz und Umweltfaktoren bei neurodegenerativen Erkrankungen. Ziel ist es, biologische Systeme und krankheits-assoziierte Störungen auf systemischer Ebene zu erkennen und so Beiträge zum molekularen Verständnis von Erkrankungen zu erarbeiten.

In diesem Kontext koordinierte Ueffing im 7. Rahmenprogramm der EU das Integrierte Forschungscluster Syscilia (<http://syscilia.org>) mit dem Schwerpunkt auf neurosensorischen ciliären Erkrankungen (zusammen mit Ronald Roepman, Nijmegen) sowie zusammen mit Caroline Klaver, Nijmegen, Rotterdam) im derzeitigen EU Programm *Horizon 2020*, Eye-Risk ([www.eyerisk.eu](http://www.eyerisk.eu)), ein großes Forschungsprogramm zur Aufklärung der Pathomechanismen und Risikofaktoren der AMD.

### **Abstract:**

Proteomische Methoden ermöglichen die Identifizierung und Quantifizierung einer Vielzahl von Proteinen (Proteom) in einem Gewebe, einer Körperflüssigkeit oder einem Organismus bis hin zur Spurenanalyse. Durch targetierte, in der Regel massenspektrometrie-basierte Verfahren in Verbindung mit bioinformatischen Analysen sind wir darüber hinaus zunehmend in der Lage, molekulare Zusammenhänge von Lebensfunktionen und deren krankheitsbedingte Störungen aufzuklären. Basierend auf dem daraus resultierenden Verständnis versuchen wir, neue Zugänge zur Diagnose und Behandlung von Netzhauterkrankungen zu erarbeiten.

Im Unterschied zu genbasierten 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 liegt auf der Aufklärung der Pathomechanismen von Ciliopathien, einer großen Gruppe, erblicher seltener Erkrankungen, die zur Erblindung, Hörverlust und aber auch zu schweren syndromalen Erkrankungen führen können.

Annette Deichmann, Heidelberg

## **Gentherapie – Wege zu einer sicheren Therapie.**

### **CV:**

Annette Deichmann ist wissenschaftliche Koordinatorin in der Abteilung Translationale Onkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und Nationalen Centrusms für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg sowie Gesellschafterin und Geschäftsführerin der 2014 gegründeten Start-up Firma GeneWerk GmbH. Ihr Biologie-Studium absolvierte sie an der Universität Würzburg gefolgt von einem Forschungsaufenthalt am Institut für Humangenetik der Universität Leuven in Belgien, einer Tätigkeit im wissenschaftlichen Projektmanagement am Institut für Molekulare Medizin der Universität Freiburg und seit 2005 am DKFZ/NCT Heidelberg. Im Jahr 2008 promovierte sie über das Integrationsverhalten gammaretroviraler Vektoren in klinischen und präklinischen Gentherapiestudien. Seit 2014 leitet sie gemeinsam mit Dr. Manfred Schmidt die GeneWerk GmbH, die u.a. Dienstleistungen zur Bestimmung der Sicherheit gentherapeutischer Verfahren anbietet.

### **Abstract:**

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 genomweite Insertionsanalysen viraler und nicht-viraler Vektorsysteme überprüft und verbessert werden.

Johann Gross, Berlin

## **Molekulare Netzwerke bei Sauerstoffmangel.**

### **CV:**

Johann Gross studierte Medizin (1959-1965) an der Medizinischen Fakultät (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin. Promotion, Facharztausbildung (Biochemie, Labormedizin) und Habilitation (1974) erfolgten im Institut für Biochemie unter der Leitung von S.M. Rapoport. Ab 1974 leitete er die Forschungsgruppe der Abteilung Neonatologie unter Leitung von Inge Rapoport. 1980 erfolgte die Berufung zum Professor für Pathobiochemie. 1983 - 1995 war er Direktor des Institutes für Pathologische und Klinische Biochemie (IPKB) der Charité. Nach Fusion von Charité-Mitte mit dem Virchow-Klinikum im Jahre 1995 arbeitete er als wissenschaftlicher Assistent in der Forschungsgruppe Neurochemie des IPKB und ab 2000 als Leiter des molekularbiologischen Forschungslabors der HNO-Klinik der Charité. Schwerpunkte seiner Arbeiten waren die Untersuchung des Sauerstoffmangels und seiner Auswirkungen auf Blutzellen und auf das Zentralnervensystem. Johann Gross ist Autor und Koautor von etwa 300 wissenschaftlichen Publikationen. Seit 2010 ist er Mitglied der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin.

***Abstract:***

Sauerstoffmangel (Hypoxie) in Zellen und Gewebe kann entweder durch ein vermindertes Sauerstoff-Angebot oder einen erhöhten Verbrauch entstehen. Ein wichtiger Faktor für die Anpassung von Zellen an eine Hypoxie ist der „hypoxia-inducible factor HIF1a“. Es handelt sich um einen Transcriptionsfaktor, der die Synthese der Boten RNS-(mRNA) für die Synthese von Sauerstoff-assoziierten Proteinen reguliert. Das molekulare Netzwerk von HIF1A umfasst nach der BIOGRID-Datenbank Interaktionen mit 159 Proteinen, wobei 507 Assoziationen vorliegen. Entsprechend der Gen-Ontologie Datenbank (GO) ist HIF1A in 34 biologische Prozesse und in 13 molekulare Funktionen involviert. Es werden Anpassungsmechanismen und Folgen von Sauerstoffmangel bei zwei Erkrankungen behandelt: Die Höhenkrankheit und die perinatale Hypoxie. Die besondere Bedeutung der perinatalen Hypoxie besteht darin, dass Hypoxie einerseits für die normale embryonale und fetale Entwicklung notwendig ist und andererseits, Hypoxie nicht nur kurzfristige, einmalige Wirkungen entfaltet, sondern Einfluss auf das gesamte spätere Leben des Individuums hat. Ein grundlegender Mechanismus der fetalen Programmierung von Erkrankungen im Erwachsenenalter besteht in der epigenetischen Modifizierung der Genexpression.