

Virtuelle Leberzelle soll Medikamentenentwicklung optimieren

Von besonderem Interesse für die systembiologische Forschung ist derzeit die Hepatozyte. Sollte es gelingen, ein Modell zur Vorhersage der Detoxifikation pharmazeutisch wirksamer Substanzen in Leberzellen zu erstellen, wäre dies für die Arzneimittelentwicklung von enormer Bedeutung.

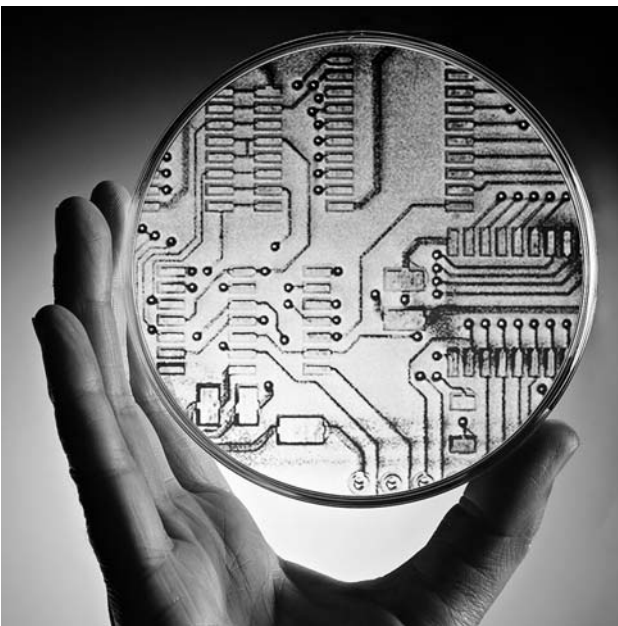


Abbildung 1
Leiterplatte. Schaltkreise...????????????????

Im Januar 2004 startete das Grundlagenforschungsprojekt „Kompetenznetz Systembiologie der Leber“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, BMBF, in die erste Förderphase. Heute beschäftigen sich vier Verbundprojekte und zwei Forschungsplattformen unter Beteiligung der Industrie mit den hochrelevanten Leber-Mechanismen Detoxifikation, Dedifferenzierung und Regeneration. Ziel ist die systembiologische Erfassung eines für die Medizin und Pharmaindustrie besonders wichtigen, aber auch hochkomplexen Zelltyps, der Hepatozyte, sowie die Erarbeitung eines mathematischen Funktionsmodells, mit dem sich biologische Experimente am Computer simulieren lassen.

Mit dem Start der zweiten Förderphase im Januar dieses Jahres wird die Bearbeitung konkreter biologischer Fragestellungen weitere drei Jahre fortgesetzt. Die Forschungsergebnisse dienen als Grundlage für pharmakologische Innovation und Medikamentenentwicklung, werden zudem neue Einblicke in den Arzneimittelmetabolismus wie auch eine bessere Analyse der Physio- und Pathologie von Krankheitsprozessen ermöglichen. Durch seine Fokussierung auf einen definierten Zelltyp und der Bündelung zellbiologischer sowie mathematischer Expertise ist dieses national kollaborierende Kompetenznetzwerk zur Systembiologie momentan weltweit ohne Beispiel.

Bei der Entwicklung von Medikamenten kommt der Leber herausragende Bedeutung zu – ist sie doch für den Abbau von Medikamenten und Giften zuständig. Um therapeutisch optimale Dosierungen zu ermitteln, müssen noch immer zeit- und kostenintensive Dosierungsfindungsstudien durchgeführt werden, wodurch sich die Zulassung einer Vielzahl neuer Medikamente oftmals über Jahre hinzieht. Diesen Aufwand will das HepatoSys-Kompetenznetzwerk zur Systembiologie des Hepatozyten mit seiner Forschung, in deren Mittelpunkt die Regenerations- und Stoffwechselprozesse der Leberzelle stehen, entscheidend reduzieren. Erstmals soll ein Modell zur Vorhersage der Detoxifikation pharmazeutisch wirksamer Substanzen in den Leberzellen erstellt werden. Die entscheidende Voraussetzung für das Gelingen ist es, eine Hepatozyte in der Gesamtheit ihrer komplexen und dynamischen Stoffwechselprozesse zu verstehen und als In-silico-Leberzell-design abzubilden. Gegenwärtig forschen bundesweit rund 30 akademische Einrichtungen und Industriepartner zur Systembiologie der Hepatozyte.

Mit dabei ist die Stuttgarter Insilico Biotechnology AG aus der baden-württembergischen BioRegion STERN. Bisher interessierten sich vor allem Unternehmen aus dem Bereich der „Weißen Biotechnologie“, das heißt Chemieunternehmen wie Degussa und BASF, für den biotechno-

SBMC 2008 –

Conference on Systems Biology of Mammalian Cells

International machte das HepatoSys-Kompetenznetzwerk 2006 als Organisator der Konferenz für Systembiologie von Säugetieren (SBMC) auf sich aufmerksam. Vom 22. - 24. Mai 2008 werden zum zweiten Mal international renommierte Wissenschaftler und Projektpartner ihre Ergebnisse zur Systembiologie von Säugetierzellen präsentieren – diesmal in Dresden.

HepatoSys

**Kompetenznetzwerk
Systembiologie des Hepatozyten**

Die Systembiologie ist ein relativ junger Zweig der Biowissenschaften. Sie verfolgt das Ziel, mittels mathematischer Modellierung, computerbasierter und ingenieurwissenschaftlicher Analyse zu einem theoretischen Verständnis komplexer biologischer Prozesse und Systeme zu gelangen. Die große Fülle von Daten über einzelne Zellbestandteile und deren Funktionen kann mit Hilfe von Biologie, Chemie, Physik, Medizin, Informatik und Systemwissenschaften in einen sinnvollen Gesamtzusammenhang gebracht und in prädiktiven Modellen im Computer nachgebildet werden. Der Forschungsansatz wird mittel- bis langfristig eine Vielzahl neuer und innovativer Anwendungen in der Medizin – z. B. bei der Identifizierung relevanter Zielstrukturen für die patientenbezogene Entwicklung von Medikamenten und Therapien – in der Biotechnologie – z. B. als Ersatz von Tiermodellen für die Wirkstofftestung – und in anderen Bereichen ermöglichen.

HepatoSys ist der erste deutsche Förderbeitrag zum jungen Innovationsfeld der Systembiologie. Das Verbundprojekt zielt auf die Erstellung quantitativer mathematischer Modelle dynamischer zellbiologischer Prozesse. Daraus abgeleitete In-silico-Modelle sollen die Funktionseigenschaften lebender Zellen besser verstehen helfen und die Auswirkungen von Eingriffen in die dynamischen Zellprozesse quantitativ besser vorhersagbar machen. In der ersten Förderphase – 2004 bis 2006 – wurde das Kompetenznetzwerk etabliert. Vorrangige Arbeitsziele, des mit 14 Millionen Euro geförderten Forschungsvorhabens, bestanden in der Generierung von weitgehend standardisierten Hepatozyten-Zelllinien sowie der Optimierung und Standardisierung molekularbiologischer, proteinchemischer und zellbiologischer Analysetechniken.

Mit der Fortsetzung der Bundesförderung – 2007 bis 2009 – wird die bundesweite Forschungskooperation aus derzeit 30 multidisziplinären Arbeitsgruppen fortgeführt. Diese wirken inzwischen auf vier thematischen Gebieten – Regeneration, Endocytose, Eisenstoffwechsel, Detoxifizierung – zusammen; erhalten dabei Unterstützung von der Plattform Zellbiologie und der Plattform Modellierung, zwei administrativen Einheiten. Ziel des Projektes ist die Entwicklung neuer Modelle für die Organisation von Transportvorgängen innerhalb der Leberzelle, die Physiologie des Eisenstoffwechsels, die Verstoffwechslung von Arzneimitteln sowie die Signalverarbeitung in Säugetierzellen. Neben innovativen Entwicklungen zur Bekämpfung von Krebs werden neue bahnbrechende Erkenntnisse im Bereich des Leberstoffwechsels erwartet. Derzeit wird die Initiative vom BMBF mit 22 Millionen Euro gefördert. Auch die Industrie ist beteiligt – steuert eigene Finanzmittel in Höhe von ca. 1,5 Millionen Euro bei.

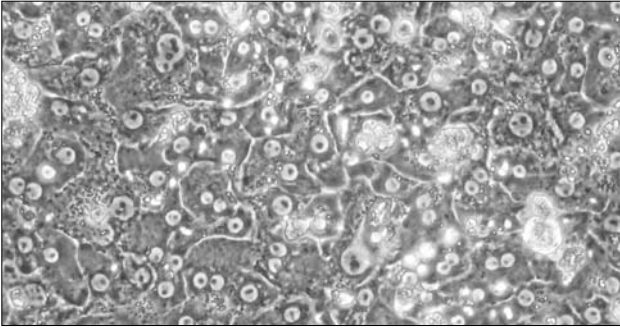


Abbildung 2
Leberzellen.????????????????

logischen Prozessentwickler. Durch seine Mitwirkung am HepatoSys-Kompetenznetzwerk will Insilico Biotechnology nun seine weltweit führende Stellung bei Modellen ausbauen, die das gesamte Erbgut von Mikro-organismen darstellen oder Zellstoffwechselprozesse detailliert simulieren.

**Mit virtuellen Repräsentationen
Zeit und Kosten reduzieren**

Als Industriepartner im HepatoSys-Kompetenznetzwerk entwirft und testet Insilico Biotechnology den Stoffwechsel der Leberzelle am Computer; erhält dafür in den kommenden drei Jahren 250.000 Euro Fördermittel. Ziel ist die Modellierung einer „virtuellen Leberzelle“, mit deren Hilfe physiologische Zellprozesse – wie beispielsweise der Abbau von Arzneimitteln und toxischen Substanzen – „in silico“, also am Computer, nachvollzogen und vorhergesagt werden können. Mit der virtuellen Repräsentation einer Leberzelle wird die Grundlage geschaffen für Simulationen, die Experimente mit realen biologischen Systemen ersetzen und bei der Medikamentenentwicklung sowohl zur Zeit- und Kostenreduktion als auch zur Verringerung der Zahl von Tierversuchen beitragen werden. Zunächst müssen jedoch die Eigenschaften der Leberzelle erst einmal in datenbasierte mathematische Formeln und Modelle gegossen werden – eine experimentell und analytisch hoch komplexe Aufgabe, derer sich das HepatoSys-Kompetenznetzwerk mit seinen Forschungsverbänden und -plattformen angenommen hat. Zusammen mit der Berliner Humboldt-Universität, dem Stuttgarter Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie und der Universität Stuttgart erarbeitet Insilico Biotechnology ein umfassendes dynamisches Stoffwechselmodell, das die Abbauvorgänge in der Leber beschreibt und dabei laufend die Ergebnisse der anderen Teilprojekte integriert.

In der ersten Projektphase wurden noch statische Modelle entworfen und Zellflussverteilungen, Zellsubstrate und Stoffwechselprodukte klassifiziert. Nun geht es darum, dem Modell Leben einzuhauchen. Um aussagefähige Simulationsmodelle zu generieren, reicht es nicht aus, die genauen molekularen Charakteristika und intrazellulären Konzentrationen einer Leberzelle zu kennen. Vielmehr ist es

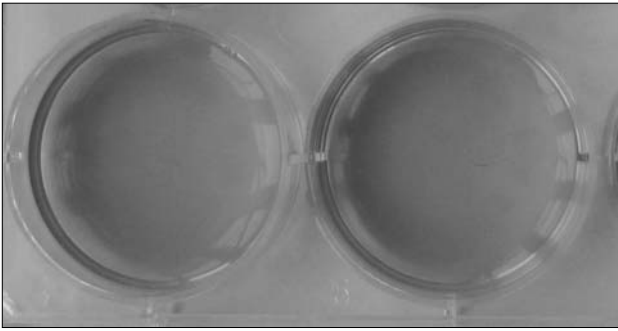


Abbildung 3

Zwei Well-Platten.????????????????

erforderlich, die Wechselwirkungen und Dynamiken zwischen den einzelnen Komponenten dieses Zellsystems zu erfassen, da nur so das biochemische Reaktionsnetzwerk kinetisch, unter Berücksichtigung möglichst aller Reaktionspartner, beschrieben werden kann.

Über 400 Metabolite sind bereits in das Modellsystem integriert

Das Enzymsystem spielt eine wichtige Rolle bei der Biotransformation körpereigener und fremder Stoffe in ausscheidungsfähige Formen. Seine Erforschung ist von entscheidender Bedeutung für das Wissen über Quantität und Qualität von Medikamentenwirkungen. Um die Abhängigkeit der Zellreaktionen von der Enzymkonzentration zu untersuchen, werden daher die Enzymverteilung im Modell nachgestellt. In einem ersten Schritt sollen die physischen Eigenschaften verschiedener Personengruppen nachgestellt werden. Im nächsten Schritt will man die Eingangssignale, vor allem die Medikamentendosen, abwandeln. Ziel ist die Erstellung eines quantitativen enzymkinetischen Modells zur Beschreibung des Verhaltens der Leberzelle unter dynamischen Bedingungen – eine Art Schaltplan, der zeigt, wie die Komponenten miteinander „verknüpft“ sind.

Bisher wurden bereits mehr als 400 Metabolite, also Abbau- und Abbauzwischenprodukte biochemischer Stoffwechselforgänge, in das Modell integriert. Dabei entstehen riesige Datensätze, die sich nur noch mittels „Supercomputing“ bewältigen und interpretieren lassen. Hier muss auf die Rechenleistung des schnellsten Vektorrechners in Europa, der im Höchstleistungsrechenzentrum der Universität Stuttgart steht, zurückgegriffen werden.

Potenzial hat die systembiologische Forschung allemal: Mit ihrer Hilfe könnte der Weg für eine prädiktive, also vor Ausbruch einer Krankheit wirksame, patientenspezifische Medizin weiter geebnet werden.



BRIT GLOCKE

Zeeb Kommunikation PR und Werbung
Hohenheimer Straße 58a
D-70184 Stuttgart
Tel.: +49 711 6070719
E-Mail: brit.glocke@zeeb-kommunikation.de
www.zeeb.info

Die Projektpartner

Der Stuttgarter Verbund: Netzwerk Detoxifizierung beschäftigt sich mit hepatischem Metabolismus und Detoxifikation. Das von Professor Matthias Reuss von der Universität Stuttgart koordinierte Netzwerk untersucht den Transport und Stoffwechsel von Xenobiotika (Fremdstoffen) in Hepatozyten. Analysiert werden auch die präzisen Metaboliteneinflüsse sowie die Strukturbiologie der beteiligten Enzyme und die Wirkungen genetisch bedingter Enzymdefekte.

Der Dresdner Verbund: Netzwerk Endozytose befasst sich mit dem Membrantransport und den Mechanismen der Signalverarbeitung in Leberzellen – mit der Absicht, Endozytose-Vorgänge in Leberzellen quantitativ beschreiben zu können. So sollen Vorhersagen über die Wirkung verschiedener Stimuli ermöglicht und neue Regulierungskomponenten identifiziert werden. Koordiniert wird der Verbund durch Professor Marino Zerial vom Max-Planck-Institut Dresden.

Der Freiburger Verbund: Netzwerk Regeneration widmet sich den molekularen Mechanismen, welche der Leberregeneration zugrunde liegen. Das Netzwerk vom Freiburger Physiker Dr. Jens Timmer, dem Sprecher der Initiative, untersucht definierte Signaltransduktionswege, die für die Zellteilung der Hepatozyten relevant sind.

Der Berliner Verbund: Netzwerk Eisenregulation entstand erst mit Beginn der zweiten HepatoSys-Förderrunde. Das Netzwerk unter Leitung von Professor Jens Georg Reich, Max-Delbrück-Centrum Berlin, entwickelt ein quantitatives Modell des Eisenstoffwechsels der Leberzelle. Von den Ergebnissen versprechen sich die Forscher neue Erkenntnisse in der medikamentösen Behandlung von u. a. Diabetes und Krebs.

Die Plattform Modellierung zielt auf die Etablierung eines integrierten Modellierungskonzeptes, das neben der kinetischen Modellierung Methoden der Komplexitätsreduktion von Modellen und der Kontrolltheorie intrazellulärer Netzwerke umfasst, das heißt, es werden integrative Computermodelle erstellt und Software-Werkzeuge entwickelt. An der Plattform beteiligt sind Partner aus Berlin, Heidelberg, Jena und Magdeburg. Koordiniert wird sie von Professor Hermann-Georg Holzhütter, Charité Berlin.

Die Plattform Zellbiologie zielt auf die Herstellung und Bereitstellung geeigneter In-vitro-Systeme mit primären Hepatozyten. Sie gewährleistet, dass alle Forschergruppen mit den gleichen Leberzellen experimentieren, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu garantieren. Die Plattform, an der Partner aus Dortmund, Leipzig, Düsseldorf, Berlin, Regensburg, Tübingen und Mannheim beteiligt sind, wird von Professor Jan Hengstler, Leibniz Research Center Dortmund, koordiniert.