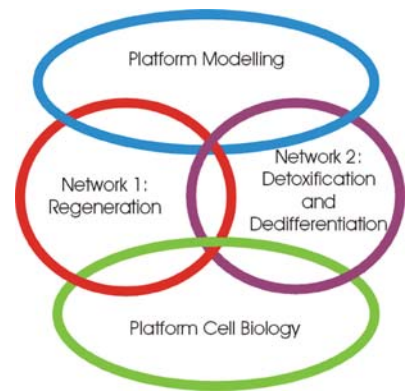


## „HepatoSys“: Das BMBF-Förderprogramm über zelluläre Netzwerke der Leberzelle

Von Siegfried Neumann, Karl Kuchler und Jens Timmer



► Die Förderinitiative „**Systeme des Lebens – Systembiologie**“ des BMBF hat ein ganzheitliches quantitativ analytisches Verständnis der Lebensvorgänge in der Leberzelle zum Ziel. In der ersten Förderphase, die am 01.01.2004 begann und über drei Jahre mit ca. 15 Mio. € gefördert wird, wurde das Kompetenznetz „Systembiologie der Leber“ (HepatoSys) etabliert. Am 28. und 29. April 2005 präsentierte es in seiner ersten Jahrestagung am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg Arbeitskonzepte und erste Ergebnisse. Teilnehmer waren mehr als 80 Sprecher und Mitarbeiter aus den zahlreichen Arbeitsgruppen des Kompetenznetzwerkes.

Die Arbeitsziele in der ersten Etappe des Förderprogramms sind vorrangig die Generierung von weitgehend standardisierten Hepatozyten-Zelllinien, sowie Optimierung und Standardisierung molekularbiologischer, proteochemischer und zellbiologischer Analysetechniken. Der systematische Aufbau mathematischer Modelle für die Simulation von metabolischen oder regulatorischen Netzwerken in Leberzellen ist ein weiteres vorrangiges Ziel. Die Modellierung und Simulation von essenziellen Lebensvorgängen im Metabolismus bzw. Signalübertragung, sowie auch Modelle von Zellteilung und -differenzierung sollen zum Verständnis der Prozessabläufe und ihrer Steuerung führen. Sie sind damit letztendlich die rationale Grundlage für pharmakologische Innovation und Medikamentenentwicklung. Die Erkenntnisse werden nicht nur neue Einblicke in den Arzneimittelmetabolismus ermöglichen, sondern auch die Physiologie und Pathologie von Krankheitsprozessen besser analysieren.

Die Arbeiten des Kompetenznetzwerkes zur Systembiologie werden durch ein internationales wissenschaftliches Lenkungsgremium gesteuert. Seine Mitglieder sind Prof. Oesterhelt (MPI München-Martinsried, als Vorsitzender), Prof. Eils (DKFZ), Prof. Heijnen (Univ. Delft), Prof. Kuchler (Med. Univ. Wien), Prof. Neumann (Merck KGaA) und Prof. Westerhoff (Biocentrum Amsterdam).

Das Förderprogramm „HepatoSys“ besteht gegenwärtig aus zwei nationalen methoden-orientierten Plattformen und zwei regionalen Netzwerken mit biologischen Themenschwerpunkten. Die **Plattform Zellbiologie** wird von Prof. Bader, Universität Leipzig, koordiniert. Sie sorgt für die Versorgung der experimentellen Arbeitsgruppen

mit primären Hepatozyten und entwickelt standardisierte Arbeitsvorschriften für die Aufarbeitung und Charakterisierung von Zellen vor Ort. Es werden auch neue Hepatozyten-Zelllinien als dauerhafte Zellen für Modellanalysen entwickelt. Die **Plattform „Modellierung“**, koordiniert von Prof. Gilles, MPI Magdeburg, entwickelt allgemeine Methoden zur mathematischen Modellierung und Simulation zellulärer Prozesse. Sie ist durch enge Kooperationen mit den Netzwerken an deren spezifischen Modellierungsprojekten angebunden. Das **Netzwerk „Regeneration“** wird von Dr. Timmer, Universität Freiburg, koordiniert. Er ist auch der Sprecher des für die Koordination und Kommunikation im Kompetenznetz verantwortlichen Projektkomitees. Untersucht werden definierte Signaltransduktionswege, die für die Zellteilung der Hepatozyten relevant sind. Das **Netzwerk „Detoxifikation und Dedifferentiation“**, koordiniert von Prof. Reuss, Universität Stuttgart, untersucht Transport und Stoffwechsel von Xenobiotika in Hepatozyten. Es werden auch die präzisen Metabolitenflüsse sowie die Strukturbiologie der beteiligten Enzyme und die Wirkungen genetisch bedingter Enzymdefekte analysiert.

In ihren Vorträgen gaben Sprecher und Vertreter aus den Arbeitsgruppen der Plattformen und Netzwerke einen Überblick über Arbeitskonzepte und erste Ergebnisse. Konkrete Resultate sind z. B. die Etablierung der „Standard Operating Procedures“ (SOPs) zur Handhabung von Hepatozyten (Separation, Kultivierung, Funktionsprofile), um eine nachhaltige und einheitliche Grundlage für die Modellierung in den Netzwerken zu schaffen.

Die Arbeitsgruppen in der Plattform Modellierung berichteten über Fortschritte in der Modellierung ausgewählter Modelle und in allgemeinen Aspekten (Gilles; Holzhütter, Heinrich, Humboldt-Universität Berlin). Erste erfolgreiche Modellierungen von konkreten biologischen Fragestellungen erfolgten in den Netzwerken, wie zum Beispiel im Jak/STAT-Pathway (Jens Timmer und Ursula Klingmüller) und beim CYP450-vermittelten Abbau ausgewählter Arzneimittel (Reuss, Zander). Die Plattform Modellierung erstellte ein Konzept für ein umfassendes systembiologisches Datenmanagement, das das gesamte Kompetenznetzwerk „HepatoSys“ bedienen soll.

Bereits nach einem Jahr hat „HepatoSys“ zahlreiche neue Kooperationen stimuliert und sich interaktiv dynamisch entwickelt. Die ausführliche Postersession präsentierte eine Fülle von Resultaten der einzelnen Teilprojekte und beeindruckte durch das Engagement des wissenschaftlichen Nachwuchses in diesem noch jungen interdisziplinären Forschungszweig. In einem Gastvortrag präsentierte Prof. J. Snoep, Universität Stellenbosch, Südafrika, den letzten Stand zu den Themen „The Silicon Cell Project and JSW Online“. Die JSW-Software soll vom Kompetenznetzwerk „HepatoSys“ genutzt werden, um systembiologische Modelle in SBML-Format der wissenschaftlichen Welt zugänglich zu machen. Ende November 2005 wird das gesamte Kompetenznetzwerk die wissenschaftlichen Ergebnisse einem Gremium internationaler Gutachter zur Evaluierung vorstellen.

Die große internationale Beteiligung am 5. Internationalen Kongress zur Systembiologie im Oktober 2004, ICSB2004, in Heidelberg hat bereits die Attraktivität der systembiologischen Forschung im deutschen Umfeld ausgewiesen. Die Jahrestagung des Kompetenznetzwerkes „HepatoSys“ zeigte überzeugende Beweise für die voranschreitende Integration und Interaktion nationaler Arbeitsgruppen aus Biologie und mathematischer Systemanalytik zum Ausbau der nationalen Expertise in der Systembiologie. Damit hat die deutsche Forschungslandschaft der Systembiologie einen bedeutenden und wichtigen Platz in der globalen Systembiologieszene erlangt.

### Korrespondenzadressen:

**Prof. Dr. Siegfried Neumann**  
Senior Consultant R+D  
Merck KGaA  
Frankfurter Straße 250  
D-64293 Darmstadt  
siegfried.neumann@merck.de

**Prof. Dr. Karl Kuchler**  
Medizinische Universität Wien  
Max F. Perutz Laboratories  
Institut für Medizinische Biochemie  
Campus Vienna Biocenter  
Dr. Bohr Gasse 9/2  
A-1030 Wien  
Karl.Kuchler@meduniwien.ac.at

**Dozent Dr. Jens Timmer**  
Universität Freiburg  
Zentrum für Datenanalyse und Modellbildung  
Eckertstr. 1  
D-79104 Freiburg  
jeti@uni-freiburg.de