

# aus der forschung an das krankenbett

## BioBridge, eine systembiologische Brücke für die translationale Medizin chronischer Krankheiten

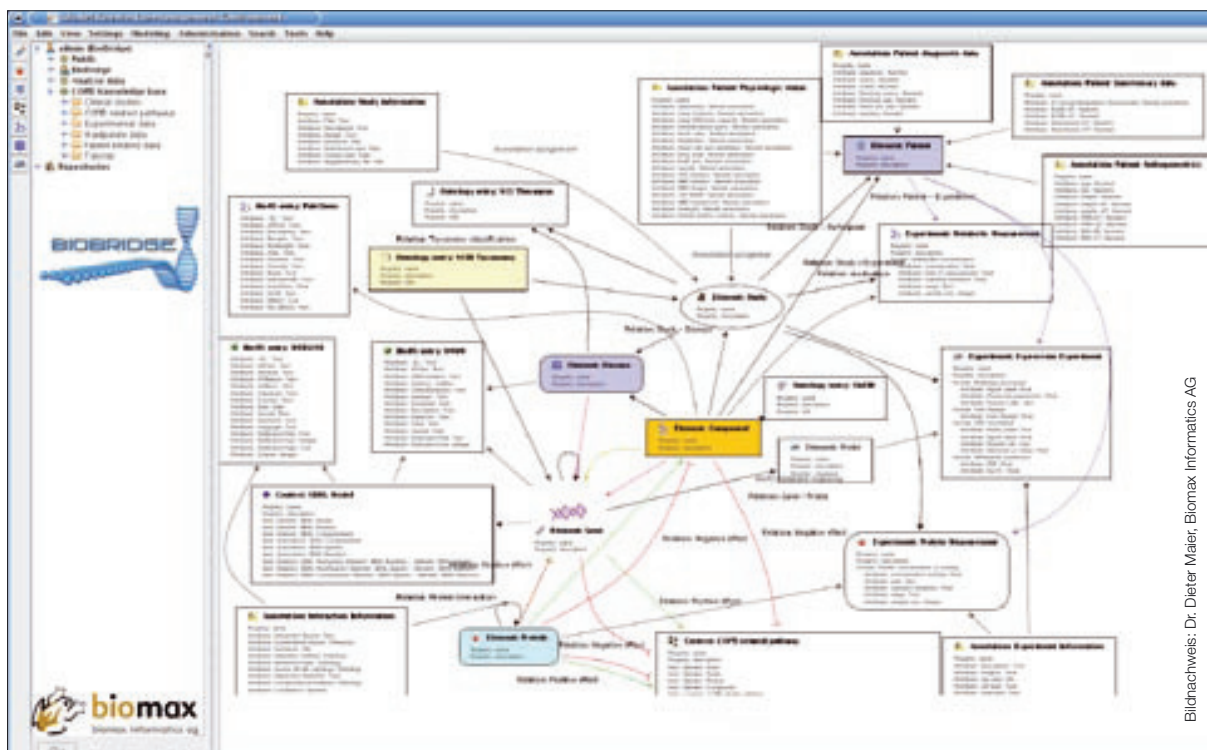
von Dieter Maier

Chronische Krankheiten sind in unserer alternden Gesellschaft auf dem Vormarsch. Dabei finden sich in den letzten Jahren vermehrt Hinweise, dass medizinisch scheinbar so unterschiedliche Diagnosen wie Herz-/Kreislaufinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (z. B. die Raucherlunge) und Diabetes fundamental ähnliche Mechanismen aufweisen. Sieben europäische Partner aus Forschung und Industrie haben sich im BioBridge-Projekt zusammengefunden, um die betroffenen molekularen

Systembestandteile im Detail zu untersuchen. Dabei wird nicht nur klinische Forschung auf höchstem Niveau betrieben, sondern gleichzeitig die technische Infrastruktur geschaffen, um die klinische Therapie der Zukunft direkt an mathematische Krankheitsmodelle zu koppeln. Ein entsprechendes Wissensmanagement erlaubt es, diese Modelle basierend auf das gesamte verfügbare Grundlagenwissen auf alle individuellen Patientendaten anzuwenden.

### Abbildung 1: BioXM mit Wissensnetz

Entwicklung einer gemeinsamen Sprache für die Integration biomedizinischer Informationen. Ein Netzwerk aus abstrakten Schlüsselkategorien wie „Patient“, „Krankheit (Disease)“ oder „Gen“ und deren möglicher Verknüpfungen z. B. „Protein interaction“, „Medication“ ermöglicht die semantische Abbildung der Daten. Dabei wurden projektspezifische Aspekte mit bestehenden kontrollierten Vokabularen (z. B. „NCI Thesaurus“) und öffentlichen Datenbanken wie der „OMIM“ Krankheitsdatenbank verknüpft.



Bildnachweis: Dr. Dieter Maier, Biomax Informatics AG



Rechenintensive Anwendungen, Dr. Dieter Maier leitet das Wissensmanagement für Systembiologische Projekte.

## Die Last der Krankheit

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, kurz COPD betrifft in Europa circa 10% der erwachsenen Bevölkerung. Bereits heute sterben über drei Millionen Menschen im Jahr an dieser Krankheit, die laut der Weltgesundheitsorganisation WHO 2020 weltweit für jeden dritten Todesfall verantwortlich sein wird. Es handelt sich dabei um eine komplexe Erkrankung mit verschiedensten Ausprägungen wie: (i) der Entzündung und der partiellen Auflösung des Lungengewebes, (ii) Herz-Kreislaufschäden, (iii) Muskelschwäche, (iv) Ausfällen im Stoffwechsel und (v) Depressionen.

COPD bietet sich als Modell für die Untersuchung chronischer Erkrankungen mit entzündlichen und Stoffwechselkomponenten an. Um die tieferen Verbindungen zwischen den betroffenen Körperteilen einerseits sowie zu den anderen chronischen Erkrankungen andererseits zu verstehen, wurde ein systembiologischer Ansatz gewählt. Dabei werden maximal viele molekulare Parameter einer Krankheit erfasst, um die daraus abzuleitenden Zusammenhänge in Form mathematischer Modelle mit konkreten Vorhersagen zu formulieren. Die erstellten Modelle werden im klinischen Alltag eine bessere Auswahl und Kombination verschiedener Therapieansätze ermöglichen, beispielsweise der Gabe von Entzündungshemmern und/oder körperlichem Training.

## Von Wissen und Sprachen

Um diese mathematischen Modelle zu erstellen, galt es das vorhandene Wissen über die Krankheit und die beteiligten molekularen Prozesse zu integrieren. Dazu zählt die Einbeziehung klinischer Patientendaten, von Alter und Diagnose bis zu Blutwerten oder Fitnesstests, sowie die Einbeziehung experimenteller Hochdurchsatzdaten betreffs der spezifischen Genexpression im Muskelgewebe der Patienten vor und nach Trainingseinheiten, die Konzentration von Stoffwechselprodukten im Blut und die Präsenz und Aktivität von Proteinen, die an der Regulation von Entzündungs- und Stoffwechselprozessen beteiligt sind. Dabei erwies es sich als problematisch, dass die biologische und medizinische Forschung bis heute weder eine gemeinsame Sprache für die von ihr beschriebenen Vorgänge noch einen gemeinsamen Ablageort für das gesammelte Wissen entwickelt hat. So existieren derzeit neben den 21 Millionen bio-

medizinischen Veröffentlichungen über 1.200 spezialisierte Datenbanken, in denen Teile relevanten Wissens abgelegt wurden. Zur Integration von Informationen aus diesen verschiedenen Quellen, muss nach geeigneten Schlüsselkategorien wie „Gen“, „Medikament“ oder „Mensch“ gesucht werden, an denen sich die verschiedenen Aspekte wie „Mutation (in Gen) verursacht Krebs (Krankheit - Mensch)“ festmachen lassen. Durch diese semantische Abbildung verschiedener Informationen entsteht ein immenses Wissensnetzwerk, das sich dann für die weitere Analyse nutzen lässt. Einen Eindruck dieser Komplexität vermittelt das für BioBridge erstellte Wissensnetzwerk, bei dem aus lediglich 90 speziell für den Bereich COPD ausgewählten Datenquellen bereits ein Netzwerk von über 3,4 Millionen miteinander verbundenen Informationen entstanden ist. Während früher und mancherorts auch heute noch für Zusammenfassung und Integration derartiger unterschiedlicher und reichhaltiger Datenquellen mehrjährige Softwareentwicklungsprojekte mit entsprechenden Kosten und Risiken gestartet wurden, konnten die Biomax Experten um Dieter Maier mithilfe ihrer BioXM Wissensmanagement-Software innerhalb von sechs Monaten diese genau auf das Projekt zugeschnitten Wissensbasis aufbauen (Abb. 1).

## Der Erfolg hängt an der Zusammenarbeit

Durch die Abbildung der klinischen und experimentellen Daten auf dieses Wissensnetzwerk ließ sich ein generelles Modell, beispielsweise eines Entzündungs- oder Stoffwechselprozesses, auf den individuellen Zustand des Patienten sowie die verschiedenen Organe (Lunge, Muskel) anpassen. Neben den technischen Erfordernissen war dabei die vertrauensvolle Zusammenarbeit der einzelnen Projektpartner entscheidend für den Erfolg.

Traditionell wachen klinische Forscher mit Argusaugen über ihre hart erarbeiteten Daten, und experimentellen Forschern fehlt häufig das Verständnis dafür, dass sie zusätzliche Arbeit in die computergerechte Beschreibung ihrer Daten investieren müssen. „Entscheidend für die systematische Modellierung medizinischer Fragestellung ist daher die Entwicklung einer gemeinsamen Sprache bzw. Terminologie, nicht nur zwischen den verschiedenen Datentypen, sondern vor allem zwischen den biologischen, klinischen und mathematischen Arbeitsgruppen eines Projek-



Biomedizinische Datenintegration und -modellierung in interdisziplinäre Teamarbeit.

tes“, so Maier, der am Lehrstuhl für Molekulare Entwicklungs-genetik an der Universität Regensburg promoviert hat. Nach Tätigkeiten in der Analyse von Genomsequenzen und in der Softwareentwicklung, ist er seit 2009 Leiter des Projektmanagements bei Biomax Informatics und damit auch für die öffentlichen Forschungsprojekte zuständig. Wie in der Systembiologie allgemein üblich, ist seine Abteilung interdisziplinär besetzt. Mathematiker arbeiten gemeinsam mit Informatikern, Biologen und Chemikern an der Integration und Analyse von Modellen, Wissen und experimentellen Daten.

### Muskeln sterben durch die Erinnerung an schlechte Tage

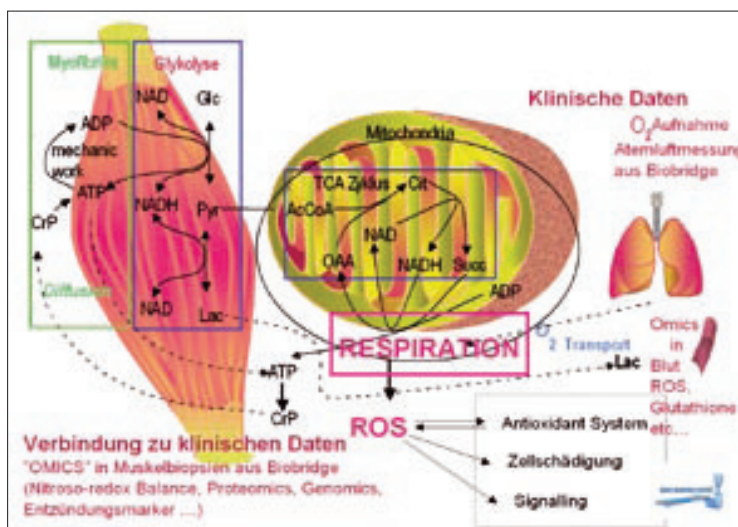
Mit dem BioBridge-Projekt ist es den beteiligten Forschern aus Barcelona, Spanien, gelungen basierend auf dem gemeinsamen Wissensnetzwerk durch die Modellierung der muskulären Stoffwechselprodukte erstmals eine Erklärung für die sich entwickelnde Muskelschwäche zu finden. Sie stellten fest, dass die Muskelschwäche wohl durch eine Schädigung des Muskelgewebes entsteht. Dagegen wurde bisher häufig angenommen, dass die Ursache das fehlende Training ist, bedingt durch den Atemmangel als einer Folge der Lungenschädigung. Wie das Modell

der Wissenschaftler und später auch entsprechende experimentelle Tests zeigen konnten, liegen die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zellen, in zwei distinkten Aktivitätszuständen vor. Bei regulärer Sauerstoffzufuhr setzen sie Nahrungsbestandteile, wie beispielsweise Zucker, in Energie um, die von den Zellen zur Bewegung genutzt werden kann. Bei Sauerstoffmangel erfolgt eine Umstellung in einen „Leerlaufmodus“. Fatalerweise kann dieser „Leerlaufmodus“ auch beibehalten werden, wenn später die Sauerstoffversorgung wieder erhöht wird. Dadurch fehlen den Zellen nicht nur Energieäquivalente, es werden sogar zellschädigende Substanzen gebildet, die zum Absterben der Muskelzellen führen. Während transients Sauerstoffmangel bei COPD Patienten ein offenkundig häufiger auftretendes Symptom darstellt, ist damit aber noch nicht geklärt, wieso analoge Symptome nicht auch bei Hochleistungssportlern diagnostizierbar sind, die ihre Muskulatur ebenfalls zeitlich beschränktem Sauerstoffmangel aussetzen (Abb. 2).

### Bei mangelndem Wissen hilft die Statistik

Hier half ein weiteres, von den Partnern in Birmingham entwickeltes Modell, das erstmals eine Verbindung zwischen Entzündungsprozessen in der Lunge und Stoffwechselregulation im Muskel herstellen konnte. Weil aber für diesen Bereich noch nicht genug

Abbildung 2: Modell des Muskelstoffwechsels



Bildnachweis: Prof. Marta Cascante, Universität Barcelona

Im Modell des Muskelstoffwechsels wurden neben den Reaktionen des Zitronensäurezyklus (schwarz) und der Atmungskette (rot) im Mitochondrium auch die Reaktionen der Glykolyse (blau) und die ATP Diffusion (grün) als Differentialgleichungen beschrieben. Mögliche realistische Ein- und Ausgangsbedingungen des Modells wurden anhand der experimentellen Daten wie Atemgaszusammensetzung (dunkelrot) oder Proteinoxidation (schwarz) definiert und dadurch die nicht direkt messbaren Parameter des Modells eingengt.



**Abbildung 3: Probabilistisches Netzwerk** – Netzwerk zwischen Genen die in metabolische (grün) oder immunologische (rot) Prozesse involviert sind. Die Verbindungen werden rein aufgrund ähnlichen Verhaltens in unterschiedlichen Bedingungen vorhergesagt. Klar zeichnen sich innerhalb der Prozesse Gruppen von Genen ab, die sich durch bereits bekannte Interaktionen erklären lassen, beispielsweise ein Enzymkomplex oder eine Signalkaskade (grüne bzw. rote Anhäufungen). Spannend sind gelb markierten Gene, sie zeigen Ähnlichkeit zum Verhalten von sowohl immunologischen als auch metabolischen Genen und sind damit potentiell Mittler zwischen den beiden Prozessen. (Bildnachweis: Prof. Francesco Falciani, Universität Birmingham)

Wissen und Daten vorlagen, um analog dem Muskelmodell eine mathematisch exakt definierte Simulation der einzelnen Prozessabläufe zu erstellen, wurde ein sogenanntes probabilistisches Netzwerk verwendet. Dabei wurden ähnliche Verhaltensmuster von Genen, Proteinen und Metaboliten unter unterschiedlichen Bedingungen genutzt, um - vorerst ohne mechanistische Zusammenhänge zu unterstellen - ein Netzwerk von interagierenden Komponenten aufzubauen. Diese potentiellen Interaktionen im Netzwerk wurden dann experimentell überprüft. Beschleunigt wurde diese Arbeit durch das Wissensnetzwerk, das für die vorhergesagte begrenzte Menge an Komponenten gezielt auf bereits bekannte Interaktionen hin untersucht werden konnte.

Mit dem BioBridge-Projekt ist es gelungen, den experimentellen Nachweis der Verbindung von Entzündungsprozess und Stoffwechselregulation zu erbringen. Die Analyse des Wissensnetzwerks durch Biomax erbrachte dabei nicht nur Hinweise auf mögliche mechanistische Interaktionen zwischen den beiden Prozessen, sondern auch auf bekannte Medikamente, die diese Interaktionen unter Umständen beeinflussen können (Abb. 3).

### Von der Forschung in die Klinik

BioBridge liefert also nicht nur grundlegende Einsichten in die molekularen Mechanismen von COPD, sondern in die Auswirkungen chronischer Entzündungsprozessen. Nach entsprechender Überprüfung auf ihre medizinische Anwendbarkeit, werden diese direkten Einfluss auf die Behandlung der Krankheit haben. Gleichzeitig ist die entwickelte technologische Plattform jetzt in der systemmedizinischen Forschung einsetzbar, während sie sich für die tägliche klinische Anwendung noch als zu komplex erwiesen hat. Das von der EU kürzlich genehmigte Nachfolgeprojekt SYNERGY wird daher die in BioBridge entwickelte technische Infrastruktur von einem technologischen Prototypen in eine für den klinischen Alltag geeignete Anwendung weiterentwickeln, mit der auch unter höchstem Zeitdruck stehendes klinisches Personal im Alltag personalisierte Therapieempfehlungen für Patienten erhalten kann. Gleichzeitig ermöglicht der Einsatz des Wissensmanagementsystems in klinischen Exzellenzzentren

bereits heute die Entwicklung und Überprüfung der vorgeschlagenen Therapieansätze im klinischen Umfeld.

### Steckbrief Forschungsprojekt:

**Projektname:** BioBridge - Integrative Genomics and Chronic Disease Phenotypes:

modelling and simulation tools for clinicians.

BioBridge wurde im sechsten Rahmenprogramm der Europäischen Union gefördert (FP6 \*037909).

### Beteiligte Partner:

Biomax Informatics AG, München Dieter Maier.

Computational Biochemistry and Biophysics lab, Research Unit on Biomedical Informatics (GRIB) of IMIM/UPF, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB); Barcelona, Spain, Jordi Freixa I Villa Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Biologia, Institut de Biomedicina at Universitat de Barcelona IBUB and IDIBAPS-Hospital Clinic, Barcelona, Spain Marta Cascante Genfit, Lille, France Emmanuel Jospin.

Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERES; Universitat de Barcelona, Spain Josep Roca.

MathCore, Linköping, Schweden Jan Brugard.

School of Biosciences and Institute of Biomedical Research (IBR), University of Birmingham, UK Francesco Falciani.

### Referenzen:

Internet-Homepage des Projekts

[www.biobridge.eu/](http://www.biobridge.eu/)

Wissensmanagement Software

[www.biomax.com/bioxm/](http://www.biomax.com/bioxm/)

### Kontakt:

**Dr. Dieter Maier**

Biomax Informatics AG

Leiter Projektmanagement

dieter.maier@biomax.com