

Mathematische und informatische Methoden in der Stammzellbiologie

Stammzellen berechenbarer machen

Die experimentelle Stammzellforschung produziert eine Flut an Daten, die ohne rechen-technische Unterstützung nicht mehr zu bewältigen ist. Aber nicht nur die Bioinformatik ist unverzichtbar für Stammzellforscher geworden. Systembiologen nähern sich den faszinierenden Eigenschaften von Stammzellen mit mathematischen Modellen und Computer-Simulationen. Eine wachsende Schar an Spezialisten in Deutschland widmet sich dem berechnenden Blick auf die Stammzelle – sie sind bereits dabei, die klinische Forschung zu verändern.

Das Verhalten von Stammzellen verstehen und ein Stück weit berechenbarer machen: Das ist das Ziel von einer wachsenden Gruppe von Systembiologen, Mathematikern und Bioinformatikern in Deutschland. Die Möglichkeiten für die computerbasierte Analyse experimenteller Daten haben sich hierfür in den vergangenen zehn Jahren entscheidend verbessert. „Wir haben nun die modernen Technologien, um im Labor genügend gute Daten zu sammeln. Diese liefern uns die experimentelle Basis, um unsere Stammzellmodelle zu überprüfen“, sagt Ingo Röder vom Institut für Medizinische Informatik und Biometrie (IMB) an der Technischen Universität Dresden. Der Mathematiker spürt bei Kollegen zunehmende Akzeptanz, bei der Planung ihrer Studien auch die „Theoretiker“ mit ins Boot zu holen: Immer mehr Molekularbiologen und Mediziner würden erkennen, dass theoretische Ansätze nicht nur Impulse für grundlegende Erkenntnisse geben, sondern auch für die klinische Anwendung. Gleichzeitig sei klar, dass die Datenlawine aus den molekularbiologischen Labors, etwa aus Hochdurchsatz-Analysen, nur noch mit Rechenpower und Bioinformatik zu bewältigen ist.

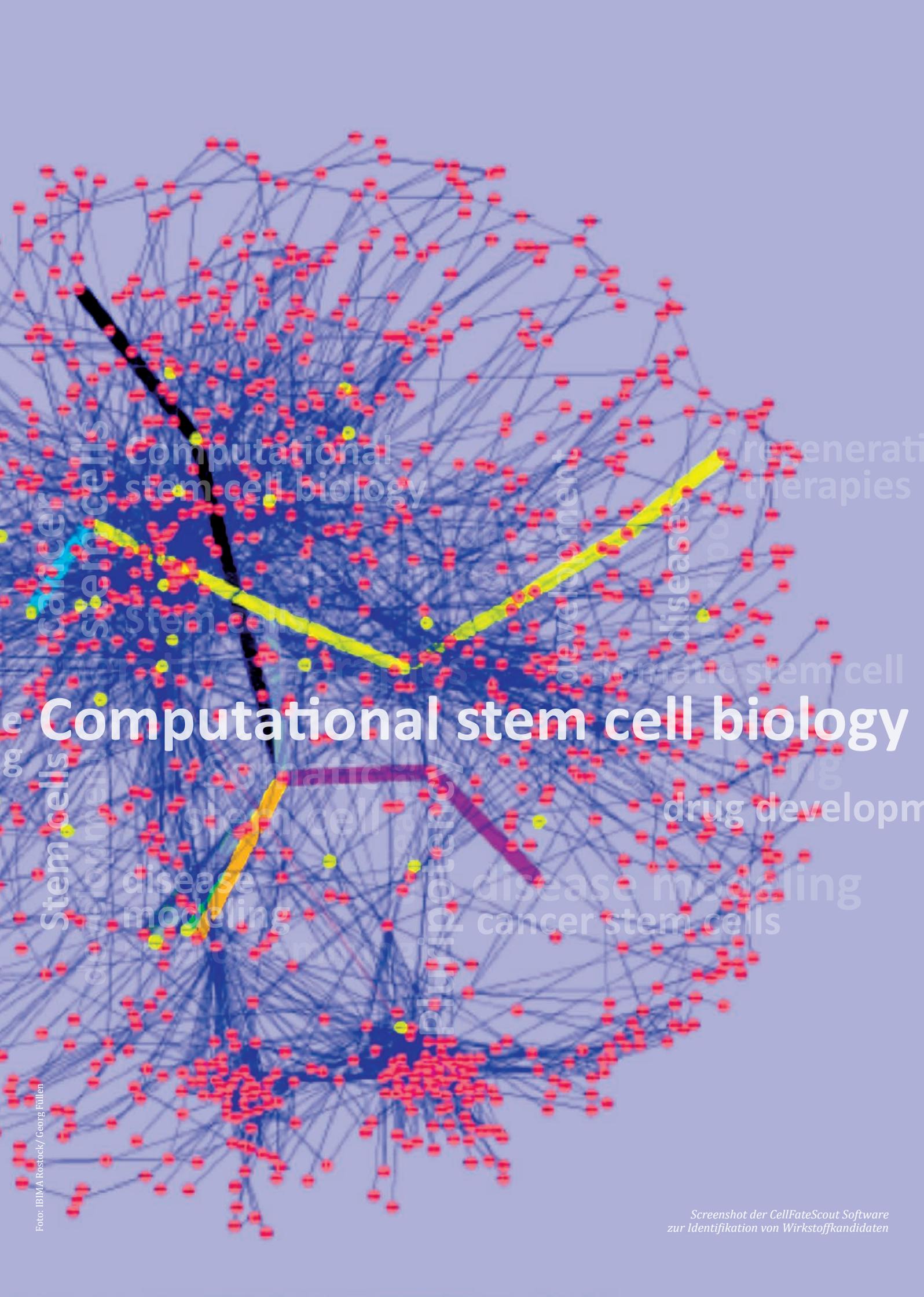
Die dynamische Zelle

Ingo Röder gehört zusammen mit dem Rostocker Bioinformatiker Georg Fuellen zu den Initiatoren der GSCN-Fachgruppe für „Mathematische und informatische Methoden in der Stammzellbiologie“. Seit Jahren hat sich Röders Arbeitsgruppe mit der mathematischen Modellierung von Stammzell-Systemen beschäftigt. Einen Fokus hat sein Team dabei auf die Gewebestammzellen des blutbildenden Systems, die hämatopoetischen Stammzellen (Hematopoietic Stem Cells, HSCs), gelegt. Insbesondere wollen die Forscher verstehen, wie HSCs zwischen verschiedenen zellulären Zuständen wechseln. Dabei haben sie in den vergangenen Jahren zunehmend das Bild gewonnen, dass Entscheidungsprozesse beim Übergang in verschiedene Zellzustände sehr dynamisch sind: Sie wechseln flexibel in ihren molekularen Zuständen hin und her. „Bereits früh haben wir mittels mathematischer Modelle vorhergesagt, dass bei HSCs zwei Zu-

stände existieren: schlafende Zellen und aktive, die sich teilen und vermehren“, erläutert Röder. Mediziner und Stammzellbiologen haben diese Vorhersagen in ihren Labors mittlerweile experimentell bestätigt. „Diese Daten helfen uns, die bisherigen Modelle weiterzuentwickeln und unsere Hypothesen zu schärfen“, sagt Röder. Bei einer Blutkrebs-Erkrankung hat sein Team bereits gezeigt, wie sich das theoretische HSC-Stammzellmodell auf die klinische Praxis übertragen lässt: Bei der Chronischen Myeloiden Leukämie (CML) spielen „schlafende“ und sich damit der Therapie entziehende Krebsstammzellen eine wichtige Rolle. So gibt es die Hypothese, dass „schlafende“ Krebsstammzellen durch die Behandlung mit Zellzyklus-stimulierenden Wirkstoffen, etwa IFN- α , wieder aktiviert und in Kombination mit anderen Substanzen daraufhin wesentlich effektiver attackiert werden können. Ein solcher Effekt würde nicht nur die Wirksamkeit der Therapie erhöhen, auch das Risiko einer Wiederkehr der Krankheit nach einer erfolgreichen Therapie ließe sich reduzieren. „Wir können mit unseren Programmen die Möglichkeiten einer solchen Therapie unter verschiedenen Rahmenbedingungen im Rechner durchspielen.“ Röder ist sich sicher: Mittelfristig werden solche Berechnungen helfen, das Design von klinischen Studien entscheidend zu verbessern. Schon jetzt gibt es Beispiele, wie Patienten von den Erkenntnissen der Dresdner Stammzellmathematiker profitieren können: Etwa wenn es um Prognosen zum Einsatz verschiedener Arzneimittel-Dosierungen und die Dauer einer Therapie geht. „In Zusammenarbeit mit Klinikern in Mannheim und Jena haben wir unsere Modelle bereits erfolgreich eingesetzt, um den Krankheitsverlauf einer CML-Therapie mit dem Medikament Imatinib vorherzusagen.“ Das erlaube auch Prognosen, ab wann das Absetzen einer Therapie sicher für den Patienten ist.

Stammzellmodellierer in Deutschland

Mit diesen und weiteren Fragestellungen zu HSCs beschäftigt sich in Dresden auch Ingmar Glauche, der eine Juniorgruppe zur Systembiologie aufbaut. Weitere ausgewiesene Stammzell-Modellierer arbeiten an der Universität Leipzig. Dort haben sich der Leiter des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Markus Löffler, und Jörg Galle, Gruppenleiter am Interdisziplinären Zentrum für Bioinformatik, unter anderem auf Simulationen und Modelle zum Verhalten von Darmstammzellen in ihren Gewebe-Nischen, also die Umgebung in denen sie eingebettet sind, spezialisiert. Einen Forschungsschwerpunkt auf Stammzell-Phänomene hat auch das Team um Fabian Theis vom Lehrstuhl für Mathematische Modelle biologischer Systeme der TU München gelegt. Die Mathematiker widmen sich hier



Stem cells
development
cancer
stem cells

Computational
stem cell biology

Stem cells

development

diseases

regenerati
therapies

Computational stem cell biology

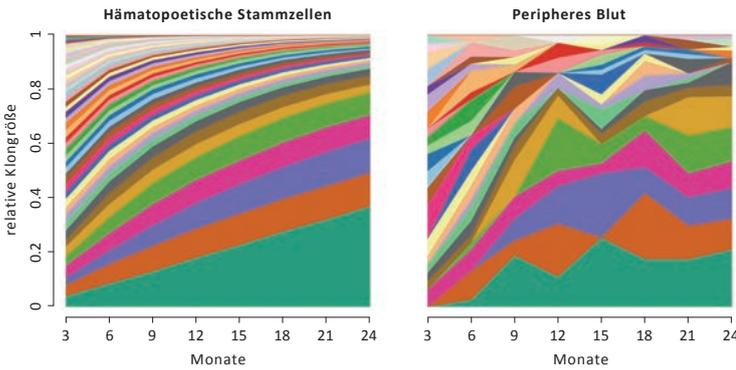
Stem cells
development

disease
modeling

Pluripotency

disease modeling
cancer stem cells

drug developm



Simulation einer klonalen Dynamik von Blutstammzellen im Stammzell-kompartiment und im peripheren Blut

zum Beispiel dem auch für Stammzellbiologen hochrelevanten Thema der Einzelzell-Analyse. Solche Technologien zur Analyse einzelner Zellen werden zwar zunehmend ausgereifter, doch sie sind sehr aufwendig. Zudem verursacht die Handhabung der Zellen erhebliche Messungenauigkeiten. Die Folge: Es entsteht bei der Auswertung ein statistisches Rauschen, in dem feine Unterschiede – etwa bei der Genregulierung – völlig untergehen. Eine Lösung, die sich die Forscher um Theis überlegt haben: Sie betrachten größere Stichproben mit jeweils zehn Zellen. Daraus lassen sich mithilfe statistischer Methoden wesentlich genauere Ergebnisse berechnen, die sich auch in experimentellen Studien belegen ließen. Ebenfalls – wenn auch nicht ausschließlich – mit mathematischen Modellen zur Stammzellbiologie arbeiten Forscher in Berlin, Freiburg, Plön, Heidelberg und Aachen.

Digitale Lupe auf Pluripotenz

Das Entwicklungsprogramm von Stammzellen wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Transkriptionsfaktoren, Signalmolekülen und epigenetischen Mechanismen beeinflusst. Hochdurchsatz-Analysen fördern zu diesen Aspekten ungeheure Datenmengen zutage. Sie stammen aus Genom-, Transkriptom- und Proteom-Analysen und müssen ausgewertet, integriert und interpretiert werden. Wie sind die verschiedenen regulatorischen Komponenten in Stammzellen miteinander verknüpft? Welche Beziehungen bestehen zwischen ihnen? Hier ist das Know-how von Bioinformatikern gefragt. An meh-

rerer Standorten in Deutschland haben sie sich auf die Datenanalyse der molekularen Abläufe in Stammzellen spezialisiert. Georg Fuellen, der das Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung in Rostock leitet, hat mit seinem Team die „PluriNetWork“-Datenbank und die „ExprEssence“-Software entwickelt. Damit lässt sich das Zusammenspiel hunderter Gene und Proteine unter die digitale Lupe nehmen, so etwa bei der Induktion von Pluripotenz oder während der ersten Schritte der Zelldifferenzierung. Solche Vorgänge wiederum können chemisch beeinflusst werden. Mit innovativer Bioinformatik soll künftig die Suche nach dafür geeigneten Wirkstoffkandidaten spürbar verbessert werden. Mithilfe der entsprechenden Algorithmen lassen sich auch Kombinationen von Wirkstoffkandidaten auf ihre Effekte hin analysieren. Das komplexe Orchester aus Transkriptionsfaktoren und ihrer Zielstrukturen in Stammzellen zu entschlüsseln, ist auch das der Forschungsansatz von Marcos Araújo-Bravo vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster. Sein Team hat Algorithmen entwickelt, mit denen sich der epigenetische Fingerabdruck von pluripotenten Stammzellen analysieren lässt. Die Arbeitsgruppe von Miguel Andrade am Max-Delbrück-Centrum in Berlin-Buch hat sich auf Datenanalyse im System Stammzelle spezialisiert. Auch am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin trägt ein Team um Martin Vingron mit bioinformatischen Ansätzen zur Aufklärung der Pluripotenz bei. Bioinformatische Ansätze für die Analyse von Stammzellen verfolgen Forscher unter anderem auch an Forschungseinrichtungen in Aachen, Köln, München und Saarbrücken.

„Mit unserer GSCN-Fachgruppe wollen wir sichtbar machen, wie nutzbringend theoretische Modelle für biologische Fragestellungen sind. Und wir wollen unsere Ideen stärker in die Community hineinbringen“, sagt Ingo Röder. Er sieht die Fachgruppe denn auch als eine mögliche Anlaufstelle, mit Stammzellbiologen ins Gespräch zu kommen, bilaterale Projekte ins Leben zu rufen. Und damit den faszinierenden Eigenschaften von Stammzellen ein Stück näher zu kommen.

Text: Philipp Graf

Grafik: IMB, TU Dresden / Ingrid Glauche

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

MPIMG

Das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) arbeitet an der Analyse des Genoms des Menschen und anderer Organismen. Damit leistet es einen Beitrag zu einem umfassenden Verständnis biologischer Abläufe im Organismus und zur Aufklärung der molekularen Ursachen vieler menschlicher Erkrankungen.

Ziel der Wissenschaftler ist es, auf molekula-rem Niveau neue Einblicke in die Entstehung von Krankheiten zu gewinnen, um so zu einer Entwicklung ursachengerechter Behand-

lungsmethoden beizutragen. Dabei gewinnt die Stammzellforschung zunehmend an Bedeutung. MPIMG-Forscher arbeiten insbesondere daran, Genregelnetzwerke der Gewebebildung und Homöostase besser zu verstehen, deren Störung zahlreiche Erkrankungen nach sich ziehen kann.

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik
 Ihnestraße 63-73, 14195 Berlin
www.molgen.mpg.de

