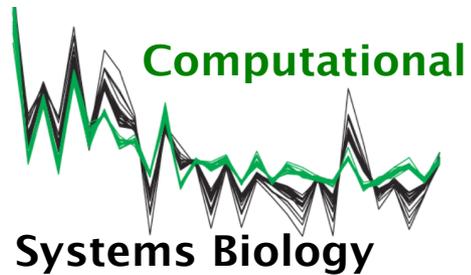




JACOBS
UNIVERSITY

Perspektiven der Systembiologie in der Medizin

Marc-Thorsten Hütt
Jacobs University Bremen



▶ Zwei Startpunkte

- ▶ E. Silverman and J. Loscalzo (2013)
Developing New Drug Treatments in the Era of Network Medicine
Clin Pharmacol Ther. 93, 26

"The classical single target-based drug development paradigm [...] tends to neglect the **complex perturbations that drugs cause within the cellular molecular network.**"

"A recent NIH White Paper on Systems Pharmacology pointed out the importance of viewing drug development within a network context; **the cellular molecular network has emergent properties** (unique characteristics resulting from the specific combination of network elements) that are not apparent if single molecules are studied in isolation."

Zwei Startpunkte

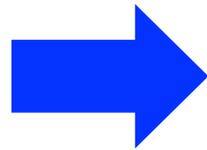
- ▶ E. Silverman and J. Loscalzo (2013)
Developing New Drug Treatments in the Era of Network Medicine
Clin Pharmacol Ther. 93, 26
 - "... complex perturbations within the cellular molecular network"
 - "... emergent properties"
- ▶ e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin (BMBF 2013)

Genomforschung

1995 – 2014

Systembiologie

2004 – 2014



Systemmedizin

2013 – ...



Maßnahmen zur Etablierung
der Systemmedizin

Das Forschungs- und Förderkonzept e:Med



FORSCHUNG

Zwei Startpunkte

- ▶ E. Silverman and J. Loscalzo (2013)
Developing New Drug Treatments in the Era of Network Medicine
Clin Pharmacol Ther. 93, 26
 - "... complex perturbations within the cellular molecular network"
 - "... emergent properties"
- ▶ e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin (BMBF 2013)

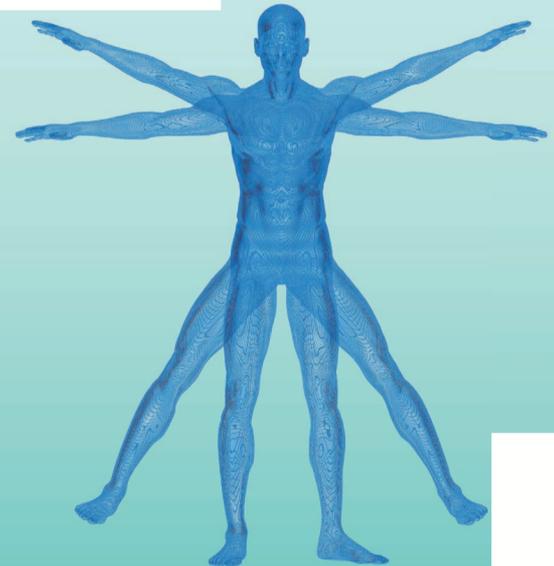
"... die systemorientierte Erforschung von Krankheiten und Präventionsmaßnahmen"

"... computergestützte Archivierung, Analyse und Integration der Daten. Hierbei spielen Mathematik und Informationswissenschaften eine tragende Rolle."



Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin

Das Forschungs- und Förderkonzept e:Med



► Systembiologie – Naturwissenschaft oder Werkzeugkasten?

- Naturwissenschaft

Suche nach Grundgesetzen und universellen Organisationsprinzipien

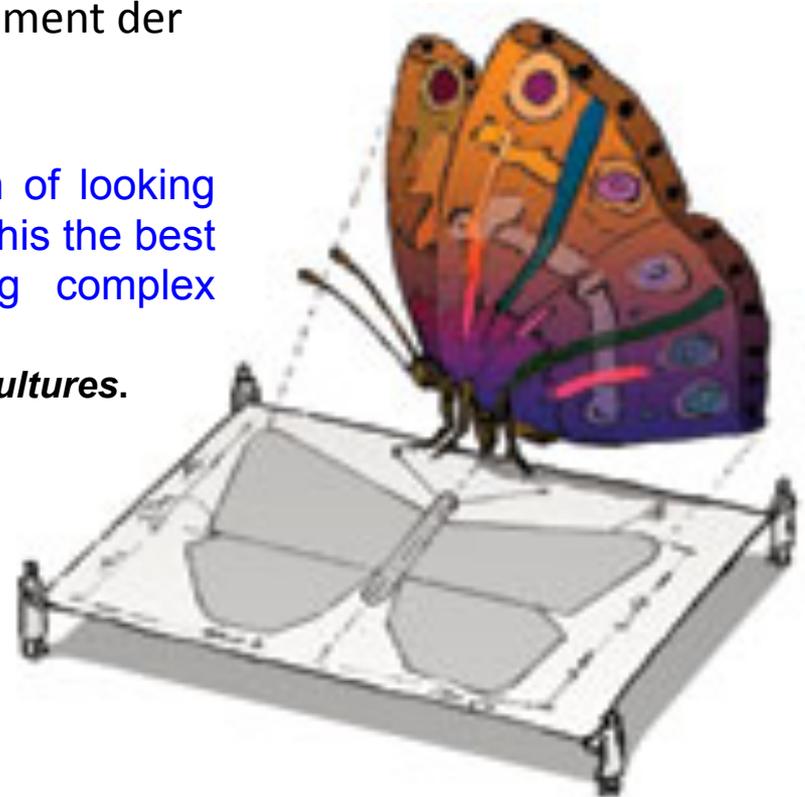
- Werkzeugkasten

Entwicklung und Bereitstellung von Interpretationsstrategien für Hochdurchsatzdaten

- Debatte über das theoretische Fundament der Biologie

"Physicists come from a tradition of looking for all-encompassing laws, but is this the best approach to use when probing complex biological systems?"

**E. Fox Keller (2007) *A clash of two cultures.*
Nature 445, 603**



Warum Netzwerke?

- Eine (fast) neue Perspektive zur Untersuchung komplexer Systeme

"We will never understand the workings of a cell if we ignore the intricate networks through which its proteins and metabolites interact with each other."

A.-L. Barabasi (2012) *Nature Physics* 8, 14

- Viele Daten können als Muster auf Netzwerken verstanden werden

"Bringing cartoons to life"

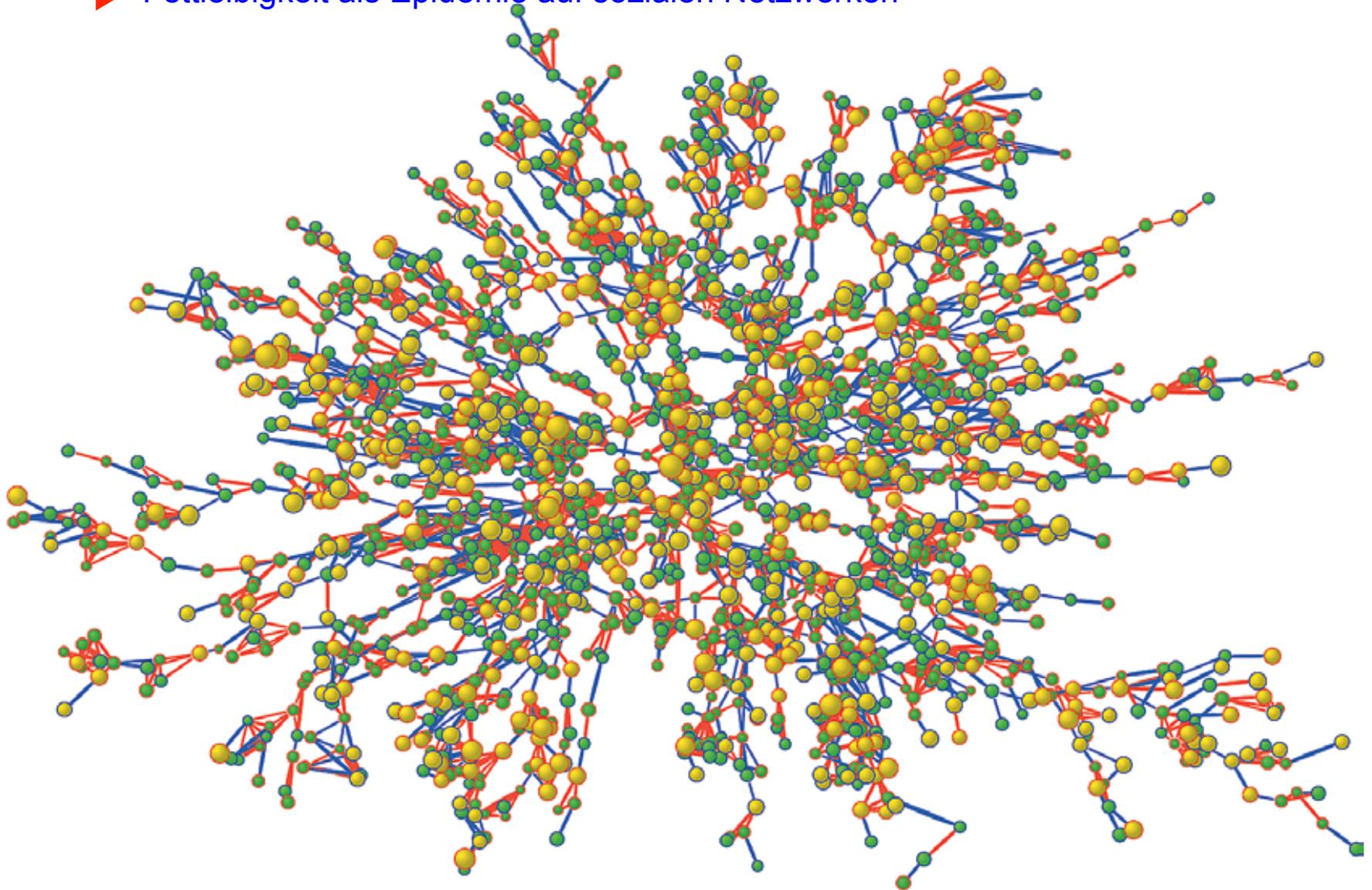
J.J. Tyson (2007) *Nature* 445, 823

- Die Netzwerkarchitektur bestimmt Eigenschaften der Dynamik
- Netzwerke sind auch eine Interpretationsstrategie von *high-throughput*-Daten

- "*Network Medicine*": Netzwerk-basierte Ansätze zum Verständnis von Krankheiten

Was kann die 'Netzwerkperspektive' für die Medizin leisten?

▶ Fettleibigkeit als Epidemie auf sozialen Netzwerken



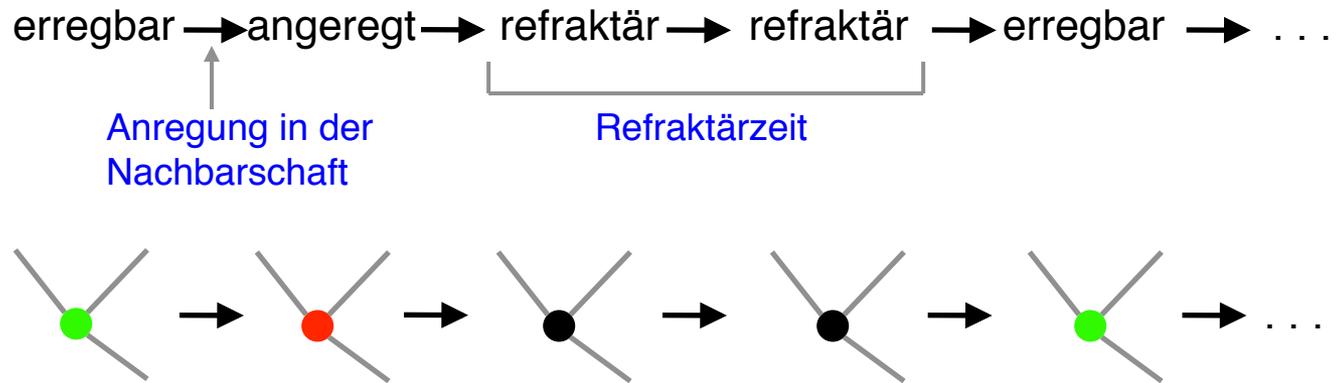
"Network phenomena appear to be relevant to the biologic and behavioral trait of obesity, and obesity appears to spread through social ties."

Christakis and Fowler (2007) *N Engl J Med* 357,370.

Die Netzwerkarchitektur bestimmt Eigenschaften der Dynamik

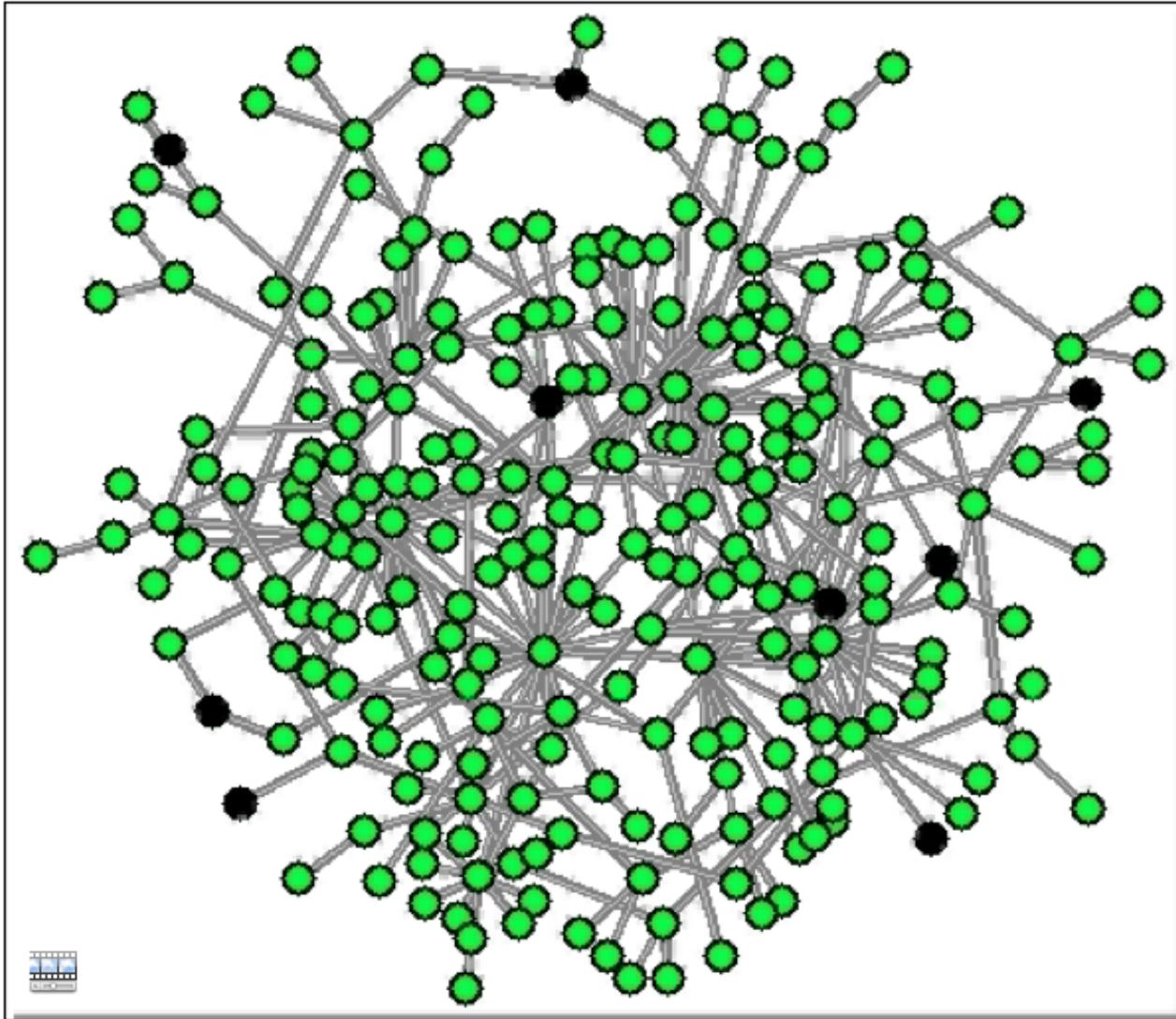
Ein einfaches Beispiel

Schema



Die Netzwerkarchitektur bestimmt Eigenschaften der Dynamik

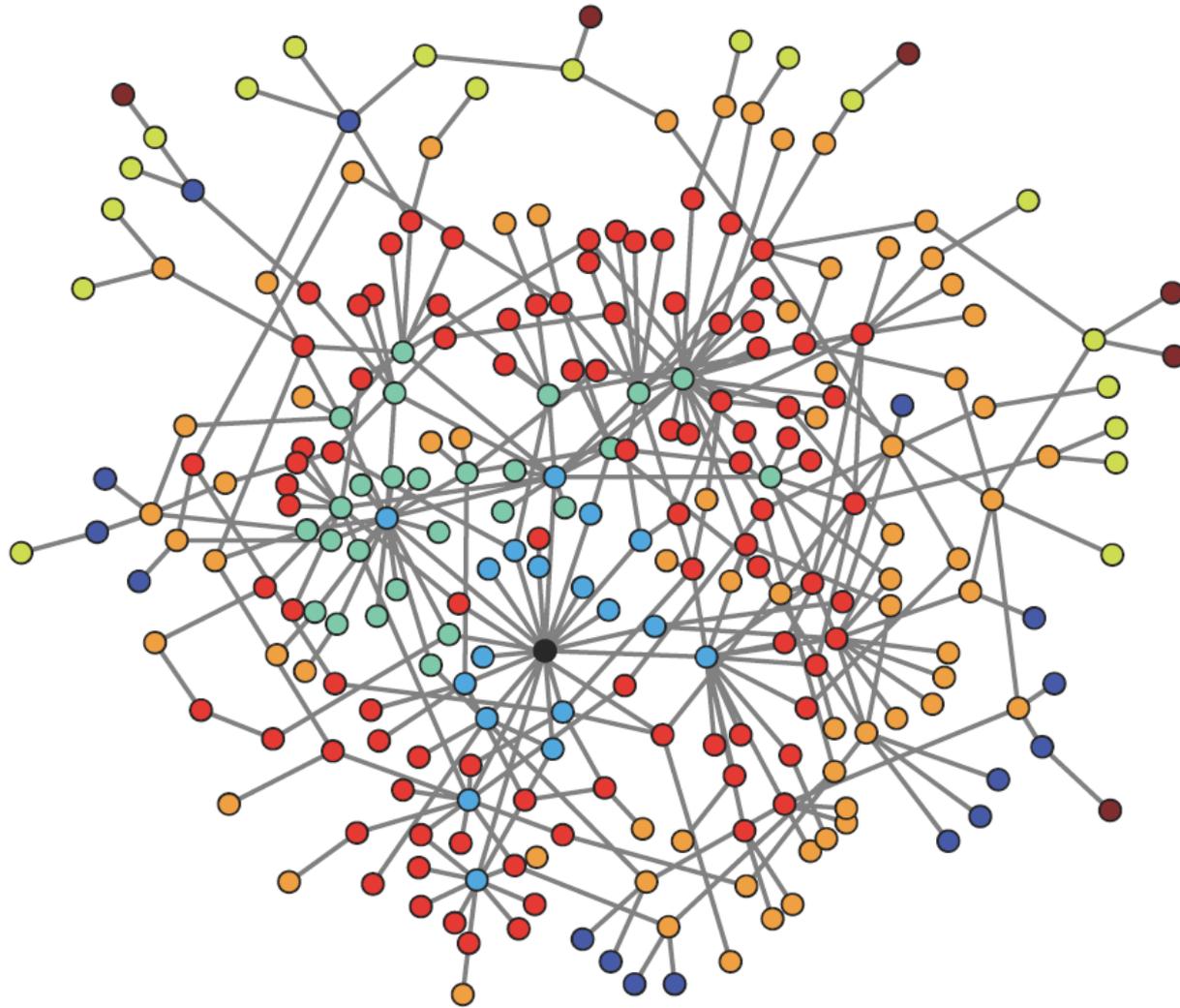
Ein einfaches Beispiel





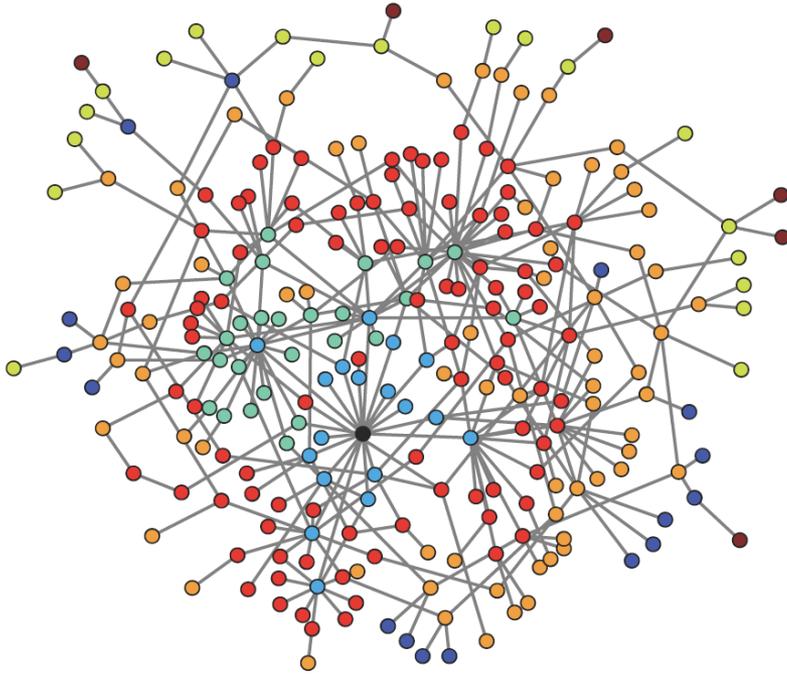
Die Netzwerkarchitektur bestimmt Eigenschaften der Dynamik

Ein einfaches Beispiel



Die Netzwerkarchitektur bestimmt Eigenschaften der Dynamik

Ein einfaches Beispiel



- Die Netzwerkarchitektur beeinflusst, wie sich dynamische Prozesse organisieren
- "Netzwerk-Äquivalent" raumzeitlicher Musterbildung

Vision

"... the importance of viewing drug development within a network context"

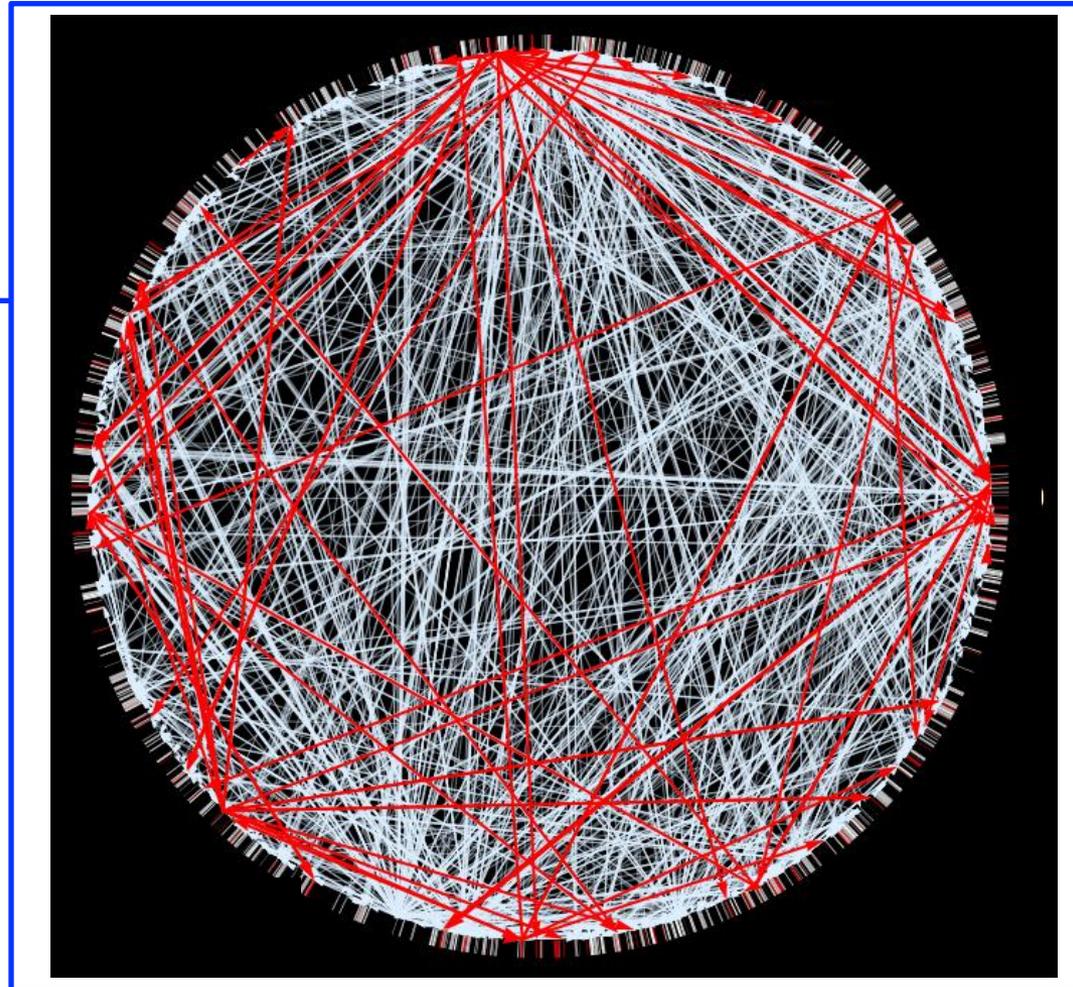
E. Silverman and J. Loscalzo (2013) Clin Pharmacol Ther. 93, 26

Von der Naturwissenschaft ...

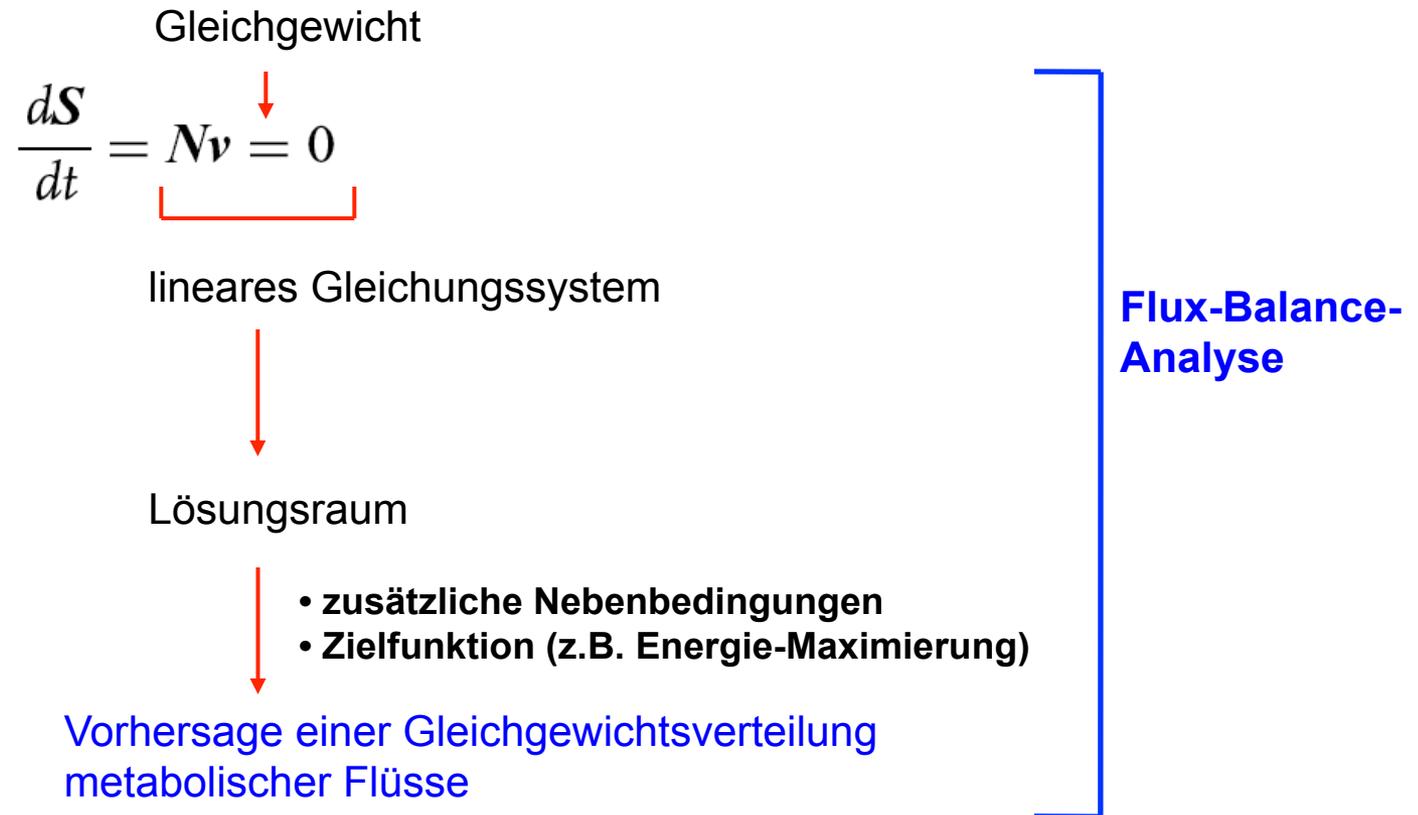
Mit der Systembiologie zu einer Theorie kohärenter Netzwerkzustände

... zum Werkzeugkasten

Hochdurchsatzdaten
als Muster auf Netzwerken



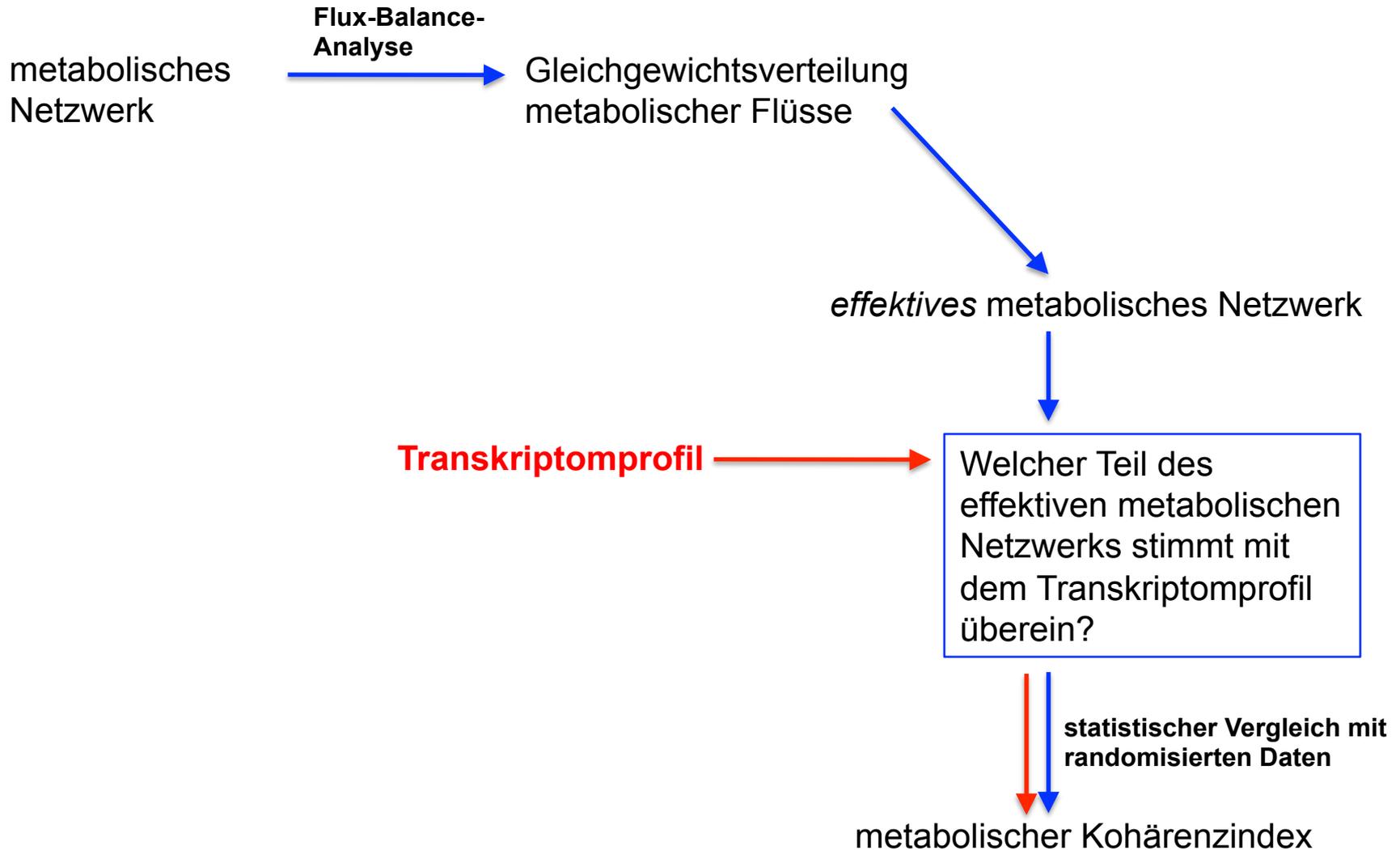
▶ Metabolische Netze zur Interpretation von Genexpressionsmustern



Die formale Beschreibung
metabolischer Netze

▶ Metabolische Netze zur Interpretation von Genexpressionsmustern

▶ Analysestrategie

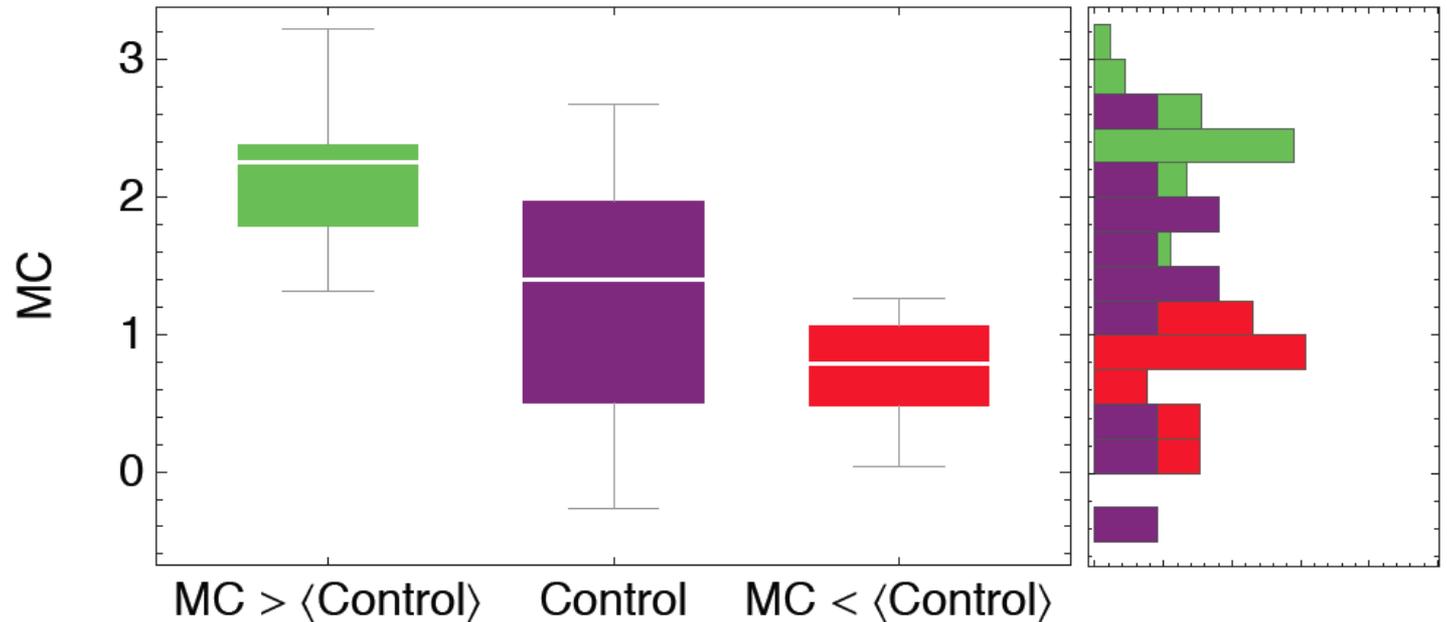


Übereinstimmung eines Genexpressionsmusters und einer vorhergesagten Flußverteilung

Metabolische Netze zur Interpretation von Genexpressionsmustern

Resultate

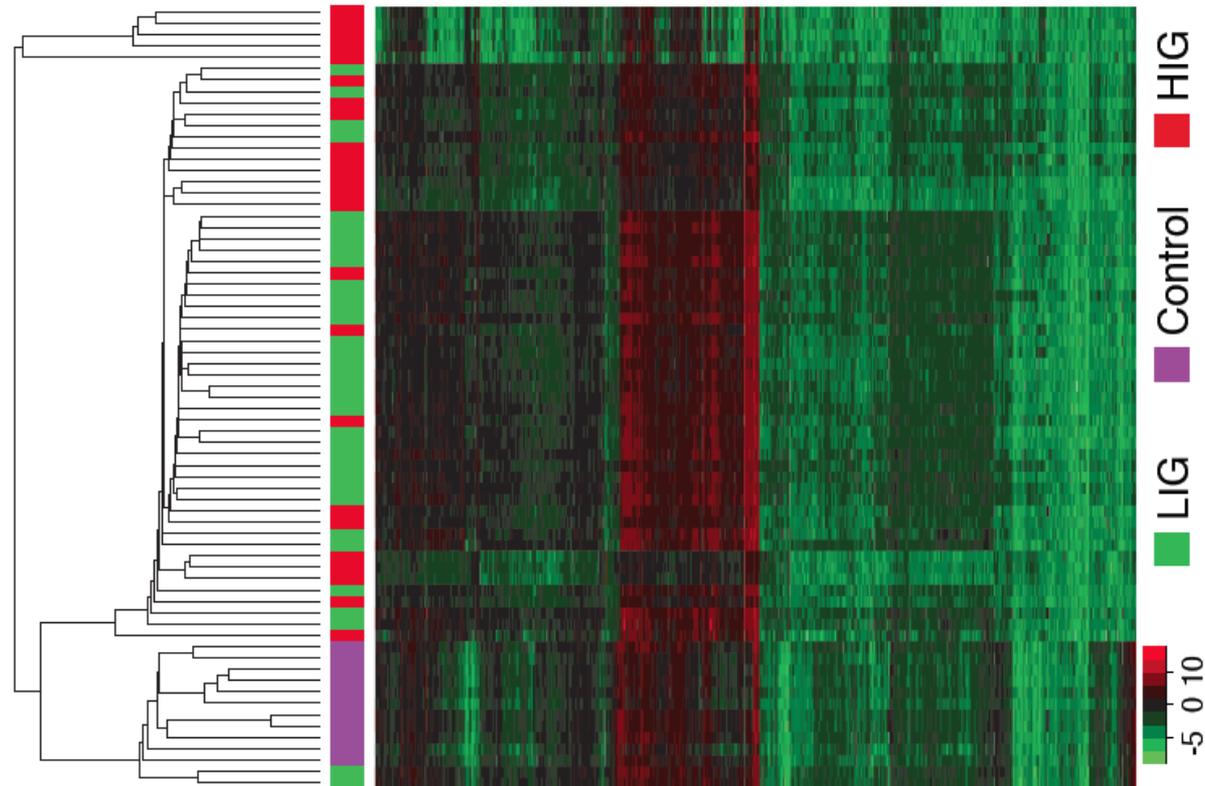
- Analyse von Transkriptom-Profilen von Aldosteron produzierenden Adenomen
- Die metabolische Kohärenz zeigt zwei metabolische Zustände in den Daten



▶ Metabolische Netze zur Interpretation von Genexpressionsmustern

▶ Resultate

- Analyse von Transkriptom-Profilen von Aldosteron produzierenden Adenomen
- Die metabolische Kohärenz zeigt zwei metabolische Zustände in den Daten
- Eine einfache Clusteranalyse der Daten ergibt keine Trennung dieser beiden Zustände



► Zusammenfassung

■ Netzwerkarchitektur beeinflusst Dynamik

■ Systembiologie

Von der Naturwissenschaft ...

Mit der Systembiologie zu einer Theorie
kohärenter Netzwerkzustände

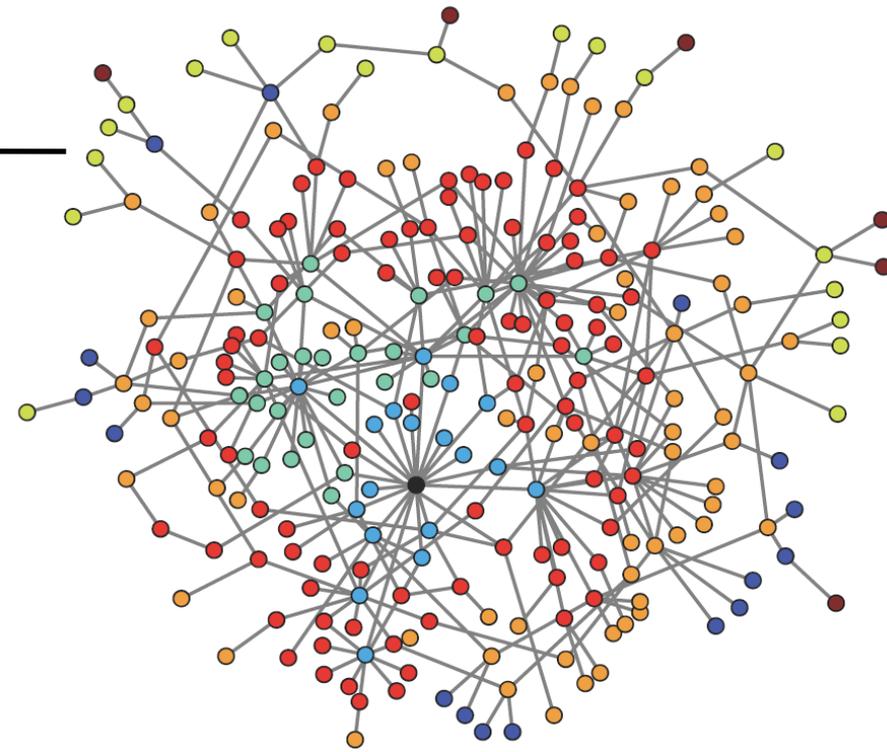
... zum Werkzeugkasten

Hochdurchsatzdaten

als Muster auf Netzwerken

■ Eine metabolische Interpretation von
Genexpressionsmustern

Metabolische Kohärenz für
menschliche Genexpressionsmuster



► Zusammenfassung

■ Netzwerkarchitektur beeinflusst Dynamik

■ Systembiologie

Von der Naturwissenschaft ...

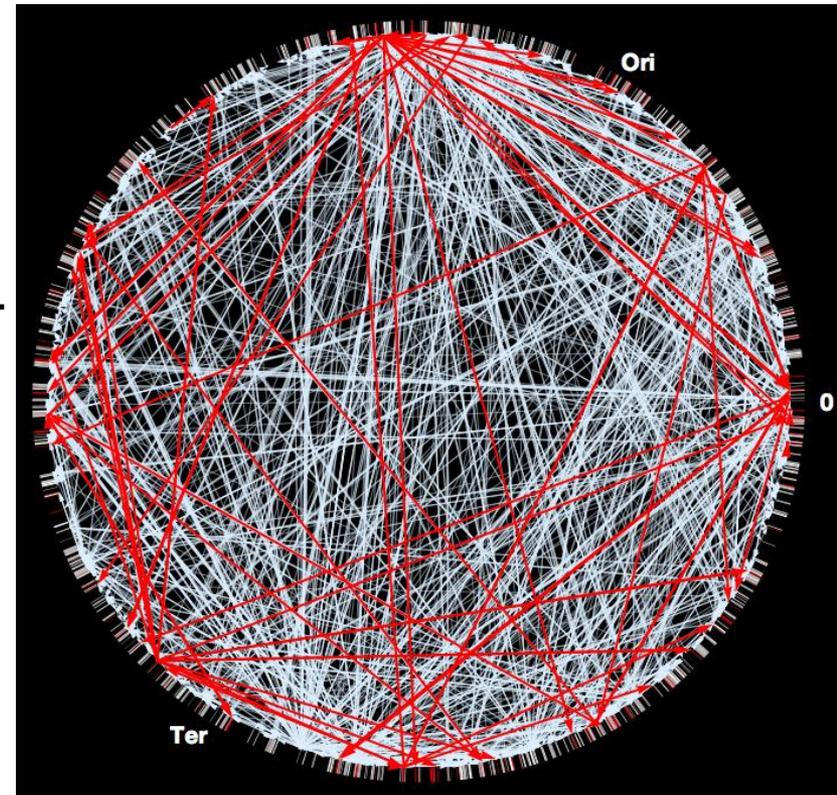
Mit der Systembiologie zu einer Theorie
kohärenter Netzwerkzustände

... zum Werkzeugkasten

Hochdurchsatzdaten
als Muster auf Netzwerken

■ Eine metabolische Interpretation von Genexpressionsmustern

Metabolische Kohärenz für
menschliche Genexpressionsmuster



► Zusammenfassung

■ Netzwerkarchitektur beeinflusst Dynamik

■ Systembiologie

Von der Naturwissenschaft ...

Mit der Systembiologie zu einer Theorie
kohärenter Netzwerkzustände

... zum Werkzeugkasten

Hochdurchsatzdaten

als Muster auf Netzwerken

■ Eine metabolische Interpretation von Genexpressionsmustern

Metabolische Kohärenz für
menschliche Genexpressionsmuster

— MC

