

Biologentag 2019 am Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften (isas) in Dortmund

Der Biologentag des Landesverbandes NRW im VBIO fand in diesem Jahr im Leibniz-Institut in Dortmund statt. Thema war „Big Data – ein Quantensprung in Biologie und Medizin“. *Big data* bezeichnet Massendaten, die so umfangreich sind, dass man sie mit herkömmlichen Rechnern nicht mehr verarbeiten kann. Solche Massendaten fallen in der Biologie und Medizin in den letzten Jahren an, etwa durch die Möglichkeit sämtliche bekannten Genome von Organismen (*genomics*) zu vergleichen. Wie das Genom die Gesamtheit der Gene in einem Lebewesen bezeichnet, so bezeichnet das Proteom die Gesamtheit der exprimierten Proteine in einem Organismus, das Metabolom die Summe aller Stoffwechselfvorgänge einer Zelle oder eines Gewebes und das Mikrobiom im weitesten Sinne alle Mikroorganismen der Erde, enger gefasst beispielsweise alle Mikroorganismen des Menschen, die im Darm, auf der Haut und in der Schleimhaut vorkommen, um nur einige Beispiele zu nennen. Die zahlreichen Besucher unseres Biologentages konnten zu dem Sinn und Zweck dieser Datenvergleiche im großen Maßstab vier wissenschaftlichen und einem mehr technischen Vortrag folgen. Statt des technischen Vortrages war auch eine Besichtigung der Räumlichkeiten des ISAS möglich.

Das erste Thema war die Anwendung moderner OMICs Technologien für medizinische Fragestellungen, vorgetragen von Professor Albert Sickmann vom ISAS. Während durch die Sequenzierung des menschlichen Genoms etwa 20-25000 Gene identifiziert worden sind, ist deren Expression in unterschiedlichen Zellen, die Zahl der von den Genen gemachten Proteine und die noch größere Anzahl von Proteinmodifikationen sehr viel komplexer und viel schwieriger zu bestimmen. In der Proteomik beispielsweise, dem Haupt-Interessengebiet von A. Sickmann, wird versucht, die Anzahl der in einem Gewebe oder Organ oder einer einzelnen Zelle vorkommenden Proteine zu bestimmen. Die dazu verwendete Technologie ist die Massenspektroskopie, mit der u.a. auch die Gesamtheit der Metaboliten (*metabolomics*) oder der Lipide (*lipidomics*) bestimmt werden kann. Da diese Technologie auch kleinste Mengen der Analyte finden kann, ist es umso wichtiger, die Konzentration der jeweiligen Komponenten genau zu bestimmen, um herauszufinden, welche der Komponenten signifikant zum Phänotyp des untersuchten Materials beiträgt. Albert Sickmann hat einige Anwendungen zu Fragestellungen aus der aktuellen medizinischen Forschung vorgetragen, z.B. die Vorgänge bei der Aktivierung von Thrombocyten, oder die Protein-Zusammensetzung scheinbar gleicher Typen von Tumoren.

Ein eindrucksvolles Beispiel für die Datenverarbeitung im großen Maßstab lieferte auch Julie George von der Uniklinik Köln, die über das Krebsgenom am Beispiel Lungenkrebs und die Möglichkeiten der personalisierten Krebsmedizin referierte. Da kein Lungenkrebs dem anderen gleicht, müssen die Ursachen der Krebsentstehung bzw. die zugrunde liegenden Defekte im Proteom gefunden werden, um wirklich erfolgreich eingreifen zu können. In bestimmten Fällen ist dies bereits möglich: So wird schon seit 2005 im Falle des *nicht-kleinzelligen* Lungenkarzinoms ein Tyrokinasehemmer als Stoppsignal für die Zellteilung eingesetzt. Vorausgegangen ist unter anderem der Befund, dass in diesen Krebszellen das Enzym Tyrokinase nicht abgeschaltet wird sondern dauerhaft aktiv ist. Die Zelle erhält so ununterbrochen das Signal zur Teilung. Das *kleinzellige* Lungenkarzinom ist mit dieser Methode allerdings nicht behandelbar. Das Genom dieses Karzinoms wird in der Abteilung für Translationale Genomic an der Universität zu Köln gerade mit Hilfe umfangreicher genomischer Analysen (*genomics*)

untersucht. Hierbei werden die Gene der Primärtumore und Rezidive von Patienten verglichen und auf Unterschiede untersucht, um auch die Rezidive erfolgreich therapieren zu können. Bislang sterben 90% der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre an den Rezidiven.

Barbara Stecher aus dem Pettenkofer-Institut an der TU München referierte über das Mikrobiom des Menschen. Es umfasst nach heutigen Schätzungen etwa 39 Billionen Mikroorganismen (Bakterien und Pilze), also mehr als unsere Anzahl an körpereigenen Zellen (ca. 30 Billionen). In den letzten Jahren sind immer mehr Zusammenhänge zwischen bestimmten Stoffwechselerkrankungen und Veränderungen in der Mikrobiota des Darmsystems gefunden worden. Durch die neuen DNA-Sequenzierungsmethoden (Schlagwort *next generation sequencing*) ist es möglich geworden, einen groben Überblick über die ungeheuer komplexe Zusammensetzung des Mikrobioms zu bekommen und festzustellen, dass diese für jeden Menschen mehr oder weniger verschieden ist, sich das Mikrobiom aber zumindest grob typisieren lässt. Die Frage für die medizinische Anwendung ist nun, inwieweit die Zusammensetzung des Mikrobioms für Gesundheit und Krankheit verantwortlich gemacht werden kann. Diese Fragestellung lässt sich experimentell prinzipiell nur in der Maus beantworten. Frau Stecher zeigte auf, wie Mäuse, die unter sterilen Bedingungen aufgewachsen sind, mit normalen Mäusen, die ein Mikrobiom enthalten, verglichen werden können und wie z. B. das Immunsystem durch Anwesenheit des Mikrobioms verändert ist, bzw. durch Zugabe der Darmbakterien verändert werden kann. Kommerzielle Anwendung beim Menschen, wie sie von einigen Firmen bereits angeboten wird, scheint aber deutlich verfrüht zu sein. Aufgrund der extremen Komplexität der Darmmikrobiota sind die Mechanismen der Wechselwirkungen zwischen Mikrobiota, Immunsystem und Erreger immer noch weitestgehend ungeklärt.

Ein weiteres Feld ist die marine Ökologie, in deren Dienst Professor Rudolf Amann aus dem MPI für marine Mikrobiologie steht. Ein Schwerpunkt seiner Forschung liegt dabei auf der Erforschung der Mikroorganismen in der Nordsee und im Wattenmeer. Ein Werkzeug zur Erforschung dieser Mikrobiome ist die *Metagenomic*, die es möglich macht, alle Gene aus einer Probe zu sequenzieren ohne die zugrunde liegenden Organismen zu isolieren und zu kultivieren. Zum Einstieg in die komplexe Welt der Mikroorganismen zeigte Amann eine vergleichende Diversitätsanalyse von 17 Sandkörnern, wobei auf jedem Sandkorn 10^4 bis 10^5 Bakterienzellen vorkommen. Die Lebensgemeinschaft auf jedem Sandkorn ist dabei ähnlich und katalysiert alle zentralen Stoffkreisläufe. Man schätzt, dass es Milliarden von Arten der Bacteria und Archaea gibt; die wenigsten davon – nur etwa 15.000 Arten – sind bekannt oder gar in Reinkultur vorhanden. Polysaccharide von Algen sind ein wichtiger Bestandteil des marinen Kohlenstoffkreislaufes. Bei den sogenannten Algenblüten in der Nordsee werden im Frühjahr riesige Algenmengen produziert, die schnell wieder absterben. Die dabei entstehende Biomasse – in der Hauptsache Polysaccharide – wird von Bakterien und Archaeen verstoffwechselt. Bestimmte Bakterienpopulationen treten in der Folge der Algenblüte daher ebenfalls vermehrt auf und können so besser isoliert und kultiviert werden. So wurde ein Vertreter der Gruppe der Bacteroidetes inzwischen zu einem Labormodell für ein Polysaccharid-verwertendes Bakterium. Nach wie vor sind die Strukturen der Polysaccharide der Algen und deren Wiederverwertung durch marine Mikroben ein Rätsel und es benötigt noch viel Arbeit, den Kohlenstoffkreislauf im Meer aufzuklären.



Oben: Prof. Albert Sickmann vom ISAS erläutert *multi-omics*-Verfahren für medizinische Fragestellungen
Unten: Bertold Durst und Margarete Radermacher am Rezeptionstisch