

# X-Letter 27



## Angewandte Forschung

Vom Labor in die Praxis

## Inhalt

### 4 «Die Systembiologie muss uns «hard facts» liefern»

Peter Meier-Abt von der SAMW erwartet viel von SystemsX.ch und erklärt, wer von der Initiative profitieren kann.

### 6 Ein Ende ist auch ein Anfang

Im RTD-Projekt CycliX dreht sich alles um Kreisläufe.

### 8 SystemsX.ch fördert elf neue Projekte

Im Rahmen der 8. Ausschreibung wurden neun RTD- und zwei Transferprojekte bewilligt.

### 10 Tumor ist nicht gleich Tumor

Das Universitätsspital Zürich und IBM arbeiten im Rahmen des Transferprojekts  $\mu$ FluidX erfolgreich zusammen.

### 13 Nächste Ausschreibung folgt im Dezember

Die 9. Ausschreibung steht Gesuchen für Transition Postdoc Fellowships und interdisziplinäre Doktorarbeiten offen.

### 14 Vom IPhD-Projekt zum Start-up- Unternehmen

Wie angewandte Forschung gepaart mit Erfindergeist und Praxisnutzen einem jungen Forscher zum Durchbruch verhelfen könnte.

### 16 Dem Gedächtnis des Immunsystems auf die Sprünge helfen

Postdoc Roger Geiger erforscht wie sich die körpereigene Abwehr über den Stoffwechsel beeinflussen lässt.

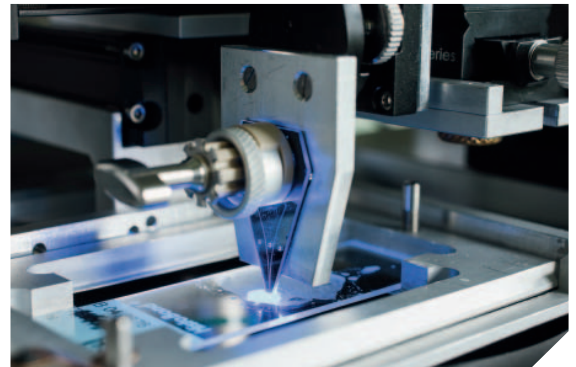
### 18 Interdisziplinäre Forschung über Grenzen hinweg

ERASysAPP lanciert erste transnationale Projektausschreibung.

### 19 Zu guter Letzt

- Ein neues Gesicht bei SystemsX.ch und eine interne Rochade
- Jens Selige verlässt SystemsX.ch
- Zweite Internationale SystemsX.ch-Konferenz

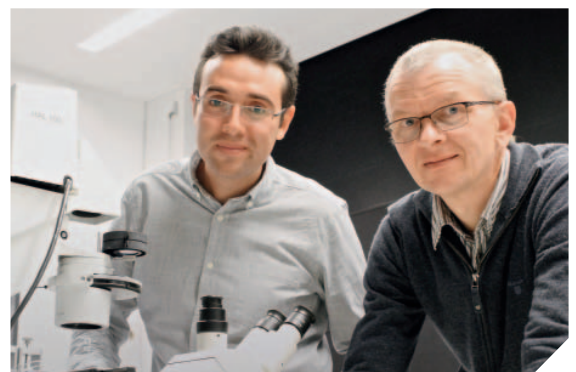
10



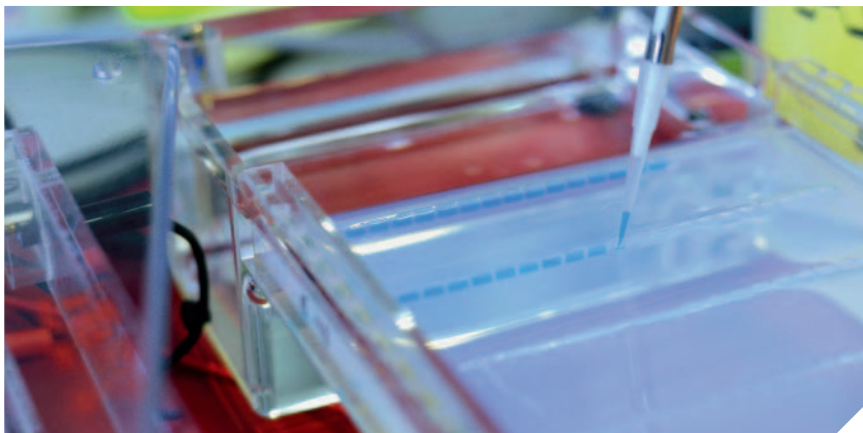
13



14



*«Wir müssen eine gemeinsame Sprache finden, oder genauer gesagt, ein gemeinsames wissenschaftliches Verständnis aufbauen.»*



In interdisziplinären Teams, wie sie für systembiologische Forschung typisch sind, fällt der gegenseitige Wissensaustausch nicht immer leicht. Als Mediziner ergeht es mir bei Diskussionen mit Systembiologen nicht anders. Jede Fachrichtung geht mit ihrer eigenen Logik an eine Fragestellung heran und betrachtet eine Problemstellung aus ihrem fachspezifischen Blickwinkel.

Im Kleinen lernte ich dieses Phänomen bereits während meiner Studienzeit kennen: Zu Beginn des Medizinstudiums wurde uns Physik, Chemie, später Physiologie, Anatomie, Histologie und Biochemie gelehrt, bevor wir schliesslich in die Welt der Pathologie eintauchten. Der wichtigste und interessanteste Teil war dabei, die verschiedenen Gebiete miteinander zu verknüpfen, um die Beziehungen zwischen Struktur und Funktion zu verstehen. Während eines Krankheitsgeschehens verändern sich diese Grössen. Dies ermöglicht uns, einen vertieften Einblick in die Prozesse auf Ebene der Zellen, Organe oder des Organismus zu erhalten.

Als Student war es für mich eine Herausforderung, eine Krankheit zu verstehen, weil jede Fachrichtung ihre eigene Logik zur Einteilung und Beschreibung verwendete. Ein gutes Beispiel dafür ist die Klassifizierung einer glomerulären Nierenerkrankung. Während für den Kliniker eine allfällige Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe ausschlaggebend ist, richtet der Pathologe sein Augenmerk auf die Histologie und der Immunologe beschreibt dieselbe Erkrankung aufgrund der unterschiedlichen Autoantikörperkonzentration. Ohne eine enge Zusammenarbeit der Spe-

zialisten ist bei einem solchen Fall kein Konsens möglich. Dasselbe gilt für die klinische Forschung: Um weiterhin Fortschritte zu erzielen, braucht es eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Deshalb müssen wir eine «gemeinsame Sprache» finden, oder genauer gesagt, ein gemeinsames wissenschaftliches Verständnis aufbauen.

Heutzutage steigt mit dem technologischen Fortschritt die Komplexität der klinischen Forschung. Wir beginnen, Erkrankungen in Untergruppen und Unter-Untergruppen zu klassifizieren, und bewegen uns damit mehr und mehr in eine Richtung, die «personalisierte Medizin» genannt wird. Die neuen Technologien liefern derart grosse Datenmengen, dass wir für die Analyse «intelligente» Computer und entsprechende Spezialisten brauchen, damit wir diese Daten überhaupt interpretieren und für das Patientenwohl nutzen können. Deshalb ist eine enge Zusammenarbeit von Medizinern und Systembiologen unabdingbar.

Wenn wir Erkrankungen verstehen, zuverlässige Prognosen stellen und letztlich massgeschneiderte Behandlungsstrategien entwickeln wollen, müssen wir also nicht nur unsere Neugier und Begeisterung für die Komplexität beibehalten, sondern auch den gegenseitigen Wissensaustausch verbessern.

*Jürg A. Schifferli  
Mitglied des Wissenschaftlichen  
Führungsausschusses (SEB) von  
SystemsX.ch und Professor am  
Departement für Biomedizin  
am Universitätsspital Basel*



Peter Meier-Abt beobachtet mit Spannung die SystemsX.ch-Projekte.

Peter Meier-Abt, Präsident Schweizerische Akademie für Medizinische Wissenschaften

## «Die Systembiologie muss uns **hard facts** liefern»

Der Präsident der Schweizerischen Akademie für Medizinische Wissenschaften (SAMW) erwartet von den verschiedenen SystemsX.ch-Projekten wertvolle Erkenntnisse, die der personalisierten Medizin zum Durchbruch verhelfen können. Doch auch das Schweizerische Gesundheitssystem als Ganzes könnte von den Erfahrungen mit den interdisziplinären und institutionenübergreifenden Kooperationen profitieren. Denn im Medizinbereich hapert es mit der Harmonisierung – zuungunsten des Forschungsplatzes Schweiz.

### *Seit wann verfolgen Sie die Aktivitäten von SystemsX.ch?*

Als ehemaliger Vizerektor der Universität Basel war ich in die Gründung der Netzwerkorganisation involviert. Mit dem Eintritt in die zweite Phase rückte SystemsX.ch nun erneut in den Fokus meiner beruflichen Tätigkeit. Die aktuelle Gewichtung der angewandten Forschung im medizinischen Umfeld verfolgt die SAMW natürlich mit grossem Interesse. Insbesondere Projekte, welche sich mit den Indikatoren für bestimmte Krankheiten, sogenannten Biomarkern, befassen, sind für uns richtungsweisend.

### *Erwarten Sie in diesem Bereich den grössten Nutzen für die personalisierte Medizin?*

Ja, weil neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Biomarker einen direkten Einfluss auf die Therapieerfolge haben. Je genauer man aufgrund von Indikatoren abschätzen kann, welche Substanzen bei einem Patienten am effizientesten wirken, umso höher sind die Heilungschancen. Für einen optimalen Therapieentscheid reicht die Analyse einzelner Biomarker jedoch nicht aus. Es braucht auch ein vertieftes Wissen darüber, welche Rolle deren Zusammensetzung und Anordnung bei einem Krankheitsgeschehen spielen. Diese Erkenntnisse haben

folglich einen direkten Einfluss auf die Diagnostik und den Therapieentscheid.

### *Weshalb zählen Sie dabei vorrangig auf die systembiologische Forschung?*

Weil keine andere Disziplin in einem vergleichbaren Mass ganze Systeme erforscht und Zusammenhänge zwischen den einzelnen Bausteinen eines Organismus beschreibt.

Ohne die iterativen Prozesse zwischen Modell und Experiment, wie sie in der Systembiologie angewandt werden, wäre dies auch nicht möglich. Deshalb erwarten wir von den Systembiologen die entsprechenden «hard facts» für die Umsetzung der Forschungsergebnisse im Praxisalltag.

### *Wie erhalten die Ärztinnen und Ärzte das nötige Wissen, um diese in ihre Therapieentscheide einfließen zu lassen?*

Sobald die Qualität der Daten gesichert und deren Bedeutung für die klinische Medizin geklärt ist, muss der Umgang damit den Medizinerinnen und Medizinern in entsprechenden Weiterbildungen vermittelt werden. Konkret soll die Ärztin, der Arzt lernen, die subjektiv erhobenen Daten mit den objektiven Daten zu ergänzen und die richtigen Schlüsse hinsichtlich der

Diagnose bzw. der Therapie zu ziehen. Den Bedarf für entsprechende Weiterbildungen haben die Fachgesellschaften erkannt.

Langfristig braucht es aber auch Anpassungen in der medizinischen Grundausbildung.

### *Wie können die Studierenden auf die personalisierte Medizin vorbereitet werden?*

Den kommenden Generationen von Ärztinnen und Ärzten muss beispielsweise während des Studiums ein vertieftes Verständnis für den Umgang mit statistischen Aussagen vermittelt werden. Aber auch die naturwissenschaftlichen Grundlagen müssen wieder mehr Gewicht erhalten. Denn je besser die Medizinerinnen und Mediziner die Biologie verstehen, umso besser können sie evidenzbasierte Medizin betreiben.

### *In welchem Zeitraum lassen sich diese Massnahmen umsetzen?*

Das geht natürlich nicht von heute auf morgen. Aber seit jeher macht die Entwicklung im Medizinbereich eine konstante Anpassung der Aus- und Weiterbildung nötig.

Ein erster Schritt in die richtige Richtung ist die Masterarbeit, welche jeder Absolvent des Medizinstudiums heutzutage schreiben muss. Dabei befassen sich die Studentinnen und Studenten während rund eines halben Jahres intensiv mit einer wissenschaftlichen Fragestellung und erhalten so einen guten Einblick in die Welt der Forschung. Dies hilft ihnen später, sich mit den Wissenschaftlern auszutauschen und Forschungsthemen anzugehen.

### *Gibt es eigentlich genügend Medizinerinnen und Mediziner, die in der Forschung tätig sein wollen?*

Die meisten Studienabgänger bevorzugen tatsächlich eine kurative Tätigkeit. Nur rund 10 Prozent der Studienabgängerinnen und -abgänger entscheiden sich für den Forschungsbereich. Doch die Anzahl ist nicht matchentscheidend. Wichtig ist vielmehr, dass es eine wissenschaftlich tätige Gemeinschaft gibt, die den Praktikern die Grundlagen für ihre Therapieentscheide liefert. Zudem braucht es zwischen diesen beiden Berufsgruppen einen regen Informationsaustausch.

### *SystemsX.ch läuft in wenigen Jahren aus. Braucht es auch in Zukunft Forschungsinitiativen dieser Grössenordnung?*

An nationalen, aber auch internationalen Netzwerken kommen wir nicht vorbei. Die Erfahrungen mit SystemsX.ch zeigen uns, wie sich ein landesweit harmonisiertes Projekt auf die Beine stellen lässt, welches zukunftsweisende Forschungsarbeiten in diesem Ausmass erst ermöglicht. Die dabei gewonnen Erkennt-

nisse könnten insbesondere den Medizinbereich weiterbringen. Hier fehlt uns dringend eine vergleichbare Harmonisierung. Zwar wird davon schon lange gesprochen, aber die Umsetzung war bisher mangelhaft.

### *Können Sie die Mängel konkretisieren?*

Wir haben in der Medizin das Problem, dass einerseits das Datenerfassungssystem nicht einheitlich ist. Andererseits fehlt uns auch ein nationales Biobank-System. Ein solches ist jedoch, unter anderem auch für die systembiologische Forschung, unabdingbar. Die Validierung von Forschungsdaten mit klinischem Probematerial setzt nämlich voraus, dass dieses unter standardisierten Bedingungen verarbeitet und aufbewahrt wird. Gelten in jedem Kanton andere Standards, kann ein Forscher auf entsprechend weniger Probematerial zurückgreifen. Damit wir auch in Zukunft an der Weltspitze mitforschen können, braucht es eine entsprechende Harmonisierung.

Der Erfolg von SystemsX.ch zeigt, was mit einer gebiets- und institutionenübergreifenden Kooperation erreicht werden kann. Es besteht deshalb die berechtigte Hoffnung, dass dies auch im Medizinbereich einen vergleichbaren Quantensprung und Strukturwandel auslöst.

## **Die SAMW – kurz und knapp**

Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) wurde 1943 durch die fünf Medizinischen und zwei Veterinärmedizinischen Fakultäten sowie die Verbindung der Schweizer Ärzte FMH gegründet.

Zu den Zielen und Aufgaben der SAMW gehört die Unterstützung einer hohen Qualität der Medizin auf verschiedenen Ebenen. Dies umfasst beispielsweise die Nachwuchsförderung, insbesondere in der medizinischen Forschung, aber auch die Früherkennung neuer wissenschaftlicher Entwicklungen in der Medizin und die rasche Umsetzung gesicherter Erkenntnisse in der Praxis.

Die SAMW sieht sich als Teil der «Scientific Community» und arbeitet mit anderen Akademien, insbesondere bei der Bearbeitung von Fragestellungen und Projekten in den Bereichen Früherkennung, Ethik und Dialog mit der Gesellschaft, eng zusammen.

Mehr Informationen finden Sie unter:  
[www.samw.ch](http://www.samw.ch)



RTD-Projekt CycliX

## Ein Ende ist auch ein Anfang

Das Leben eines Organismus basiert auf einer Vielzahl von immer wiederkehrenden Prozessen, welche sorgsam aufeinander abgestimmt sind. Wie diese Synchronisation zustande kommt und was dabei auf Ebene der Gene abläuft, ist noch weitgehend unbekannt. Die Wissenschaftler von CycliX sind den Geheimnissen der zyklischen Natur des Lebens jedoch auf der Spur.



Kreisläufe stehen im Mittelpunkt von Nouria Hernandez' Forschungsprojekt.

Der Anfang war nicht leicht. Bei den ersten Sitzungen mit den verschiedenen Forschungsgruppen kam es immer wieder zu Verständnisproblemen und folglich auch zu Verstimmungen innerhalb des Teams. «An diesen Treffen berichten alle Beteiligten über die Fortschritte in ihrem jeweiligen Forschungsbereich. Zu Beginn gab es Situationen, in denen jemand etwas erklärte und die Kollegen anderer Fachrichtungen nicht verstanden, was diese Person vermitteln wollte», erinnert sich die Leiterin des RTD-Projekts CycliX, Nouria Hernandez. Die Professorin für Molekularbiologie arbeitet am Zentrum für Integrative Genomik der Universität Lausanne. Hier finden nicht nur die besagten Sitzungen statt, in den umliegenden Labors werden auch die meisten Experimente des seit 2009 laufenden Grossprojekts durchgeführt.

### Komplexe Materie

Das CycliX-Team fand jedoch bald eine «gemeinsame Sprache». «Das war essenziell, denn wir waren in jeder Projektphase auf ein gut funktionierendes Teamwork und einen konstruktiven Gedankenaustausch zwischen den verschiedenen Fachrichtungen angewiesen. Die Komplexität der Materie setzt dies voraus», erzählt die Biologin weiter. Wie komplex die Materie ist, spiegelt sich bereits in den Eckwerten der Experimente wider: Von einer einzigen Probe gewinnen die Wissenschaftler 150 Millionen einzelne DNA-Stücke. Deren Gensequenz wird anschliessend entschlüsselt, bevor die Fragmente einem der rund 20'000 Gene zugeordnet werden können. Das CycliX-Team konnte diese Prozedur bereits an über 200 Proben durchführen. Dabei fiel eine entsprechend

grosse Menge von Daten an. Diese gilt es nun, zu katalogisieren und für die weiteren Analysen bereitzustellen. «Die Computerspezialisten, Mathematiker und Physiker in unserem Team entwickeln massgeschneiderte Datenbanklösungen und Programme, damit wir mit den Resultaten weiterarbeiten können», so die Forscherin.

### Leberzellen als Modellsystem

Sämtliche Untersuchungen wurden an Leberzellen von Mäusen durchgeführt. Sie dienen den Wissenschaftlern von CycliX als Modellorganismus bei der Erforschung von drei Kreisläufen, die in allen höheren Organismen vorkommen. «Wir wollen wissen, wie der Tageslicht-, der Nährstoffzyklus und der Kreislauf der Zellteilung in sich reguliert werden. Aber auch, wie sich die drei Zyklen gegenseitig beeinflussen», fasst Hernandez das Projektziel grob zusammen. Obwohl jeder der drei Zyklen bereits umfassend untersucht wurde, ist wenig über die gesamten Genomreaktionen in den Kreisläufen und die entsprechenden Transkriptions-Regulationsprogramme bekannt. Ebenso weiss man wenig darüber, wie diese miteinander verbunden sind und sich gegenseitig beeinflussen.

Wie wichtig für einen Organismus die Abstimmung zwischen den Kreisläufen ist, veranschaulicht Nouria Hernandez an einem Beispiel: «Während einer Zellteilung können freie Radikale die Erbsubstanz schädigen. Da Radikale vor allem während der oxidativen Phase des Stoffwechselkreislaufs vorkommen, verlegen Organismen wie beispielsweise Hefe die Zellteilung in die nicht-oxidative Phase, während der auch der Sauerstoffverbrauch reduziert wird.»

Das CycliX-Team möchte sämtliche Genomreaktionen und Transkriptionsprogramme, die jeden Zyklus bei Säugetieren charakterisieren, quantitativ und umfassend bestimmen. Dabei interessiert die Forschenden insbesondere, wie sich die Transkriptionsprogramme über ein gemeinsames «Kern»-Regulationsnetzwerk austauschen, um so die Integration und Koordination innerhalb dieser drei Zyklen sicherzustellen.

### Verschiedene Populationen bilden

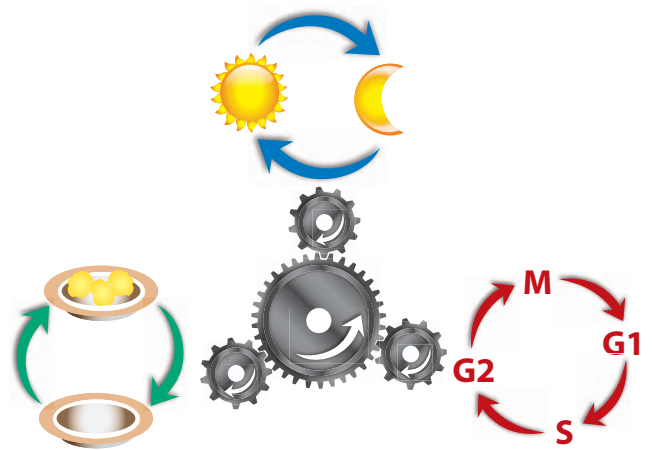
In einem ersten Schritt bestimmten die Forscher die Genaktivität für jeden einzelnen Prozess in jedem der drei Kreisläufe. Die Schwierigkeit dabei: Wenn sich alle drei Kreisläufe gegenseitig beeinflussen, ist nicht zu erkennen, welche Genaktivität ausschliesslich vom jeweiligen Zyklus ausgeht oder bereits das Resultat einer Beeinflussung durch einen anderen Regelkreis ist. Wie also lässt sich ein Kreislauf isoliert betrachten? «Wir mussten einen Weg finden, Leberzellen zu gewinnen, in welchen zwei der drei Zyklen keine oder nur wenig Aktivität zeigten», erklärt Nouria Hernandez. Entsprechende Mauspopulationen heranzüchten, bei denen nur ein Zyklus aktiv ist, war eine weitere komplexe Aufgabe, welche die Wissenschaftler gemeinsam meisterten.

### Wichtiges Etappenziel erreicht

Jetzt, nach bald vier Jahren, hat das CycliX-Team ein wichtiges Etappenziel erreicht. «Wir konnten von den verschiedenen Mauspopulationen Gewebeproben entnehmen», freut sich Hernandez. «Dies erlaubt uns nun, zu jedem Zeitpunkt eines Zyklus den Aktivitätsstatus von 20'000 Genen zu bestimmen.» Dank diesen Daten verfügen die Wissenschaftler über eine Vielzahl chronologisch

geordneter Momentaufnahmen der Genomaktivität. Diese zeigen nicht nur, wann und wo auf der Erbsubstanz Veränderungen auftreten. Sie erlauben auch, zu bestimmen, welche Gene einen Kreislauf vorantreiben und wo es Schnittstellen zwischen den Kreisläufen gibt.

Auch wenn das von SystemsX.ch mitfinanzierte RTD-Projekt CycliX nun langsam ausläuft, bedeutet dies sicherlich nicht das Ende der Forschungsarbeit auf diesem Gebiet. «Der Antrag für ein Nachfolgeprojekt wurde bereits gestellt», blickt Nouria Hernandez positiv in die Zukunft. Wie in jedem Kreislauf, ist auch hier das Ende gleichzeitig ein Anfang.



Das CycliX-Team erforscht, wie sich drei alltägliche Kreisläufe in einem Organismus aufeinander abstimmen. Illustration: © CycliX

## CycliX im Überblick

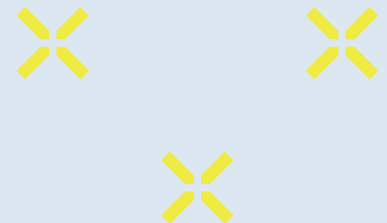
Projektleiterin: Prof. Nouria Hernandez

Forschungsgruppen:

- Prof. Nouria Hernandez, Zentrum für Integrative Genomik (CIG), Universität Lausanne – Regulation of Gene Expression
- Dr. Mauro Delorenzi, Zentrum für Integrative Genomik (CIG), Universität Lausanne – Computational Biology, Models and Statistical Data Analysis
- Prof. Bart Deplancke, Institute of Bioengineering, ETH Lausanne – Systems Biology, Gene Regulatory Code
- Prof. Béatrice Desvergne, Zentrum für Integrative Genomik (CIG), Universität Lausanne – Lipid Metabolism and Homeostasis in Mammals
- Dr. Nicolas Guex, Vital-IT, Universität Lausanne – Computational Biology
- Prof. Winship Herr, Zentrum für Integrative Genomik (CIG), Universität Lausanne – Regulation of Mammalian Cell Proliferation, Cell Division Cycle
- Prof. Felix Naef, Institute of Bioengineering, School of Life Sciences, ETH Lausanne – Computational Systems Biology, Biological Rhythms
- Dr. Jacques Rougemont, Bioinformatics and Biostatistics Core Facility, ETH Lausanne – Computational Biology, Biostatistics
- Prof. Ueli Schibler, Department of Molecular Biology, Universität Genf – Mammalian Circadian System, Biological Rhythms

Gesamtbudget (2009–2013): CHF 9,717 Mio., davon CHF 4,478 Mio. von SystemsX.ch

Projekttyp: Research, Technology and Development Project (RTD-Projekt)



**CycliX**  
Transcription  
Regulatory Networks  
of three Interacting Cycles

## SystemsX.ch fördert elf neue Projekte

Von den 31 Forschungsgesuchen, die aufgrund der 8. Ausschreibung eingereicht wurden, bewilligte der Schweizerische Nationalfonds (SNF) diesen Oktober neun Research, Technology and Development Projects (RTD-Projekte) und zwei Transferprojekte (TF). Die ausgewählten elf Projekte werden mit insgesamt 24,6 Millionen Franken gefördert.

Im Rahmen der 8. Ausschreibung wurden bis Ende Juni 25 Anträge für RTD- und sechs für Transferprojekte eingereicht. Die RTD-Konsortien umfassten insgesamt 146 Forschungsgruppen, wobei knapp ein Viertel der involvierten Gruppenleiter einer medizinischen Fakultät angehört. Die stärkere Beteiligung von Medizinern resultiert aus den Bemühungen von SystemsX.ch, den Schwerpunkt der künftigen Projekte auf medizinisch und klinisch relevante Themen zu legen.

Erstmals haben sich auch sieben Forschungsgruppen der Università della Svizzera Italiana (USI) an RTD-Gesuchen beteiligt.

### Evaluation und Auswahl der Projekte

Sowohl der Wissenschaftliche Führungsausschuss (SEB) von SystemsX.ch als auch das Review Panel des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) beurteilten alle Gesuche für RTD- und Transferprojekte. Das SEB prüfte insbesondere, ob sich die Projektanträge auf eine systembiologische Fragestellung konzentrieren.

Bei der Beurteilung durch das Review Panel standen die beiden Kriterien «wissenschaftliche Qualität» sowie «Beitrag und Zusatznutzen für die Systembiologie» im Vordergrund. Für die Bewilligung eines TF-Gesuchs wurde zudem eine enge, partnerschaftliche Zusammenarbeit auf gleicher Augenhöhe vorausgesetzt.

Insgesamt elf Projekte konnten das SNF Review Panel überzeugen. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen des SEB wählte das Panel neun RTD- und zwei Transferprojekte aus (vgl. Tabellen 1 und 2). Im Oktober 2013 ratifizierte das SNF-Präsidium diesen Entscheid. SystemsX.ch fördert die RTDs während ihrer Laufzeit von vier Jahren und die Transferprojekte für zwei Jahre. Die ersten Projekte starten bereits im Januar 2014.

### Schwerpunkt Medizin bei den RTD-Projekten

Gut die Hälfte der geförderten RTD-Projekte haben einen Bezug zu Krankheitsgeschehen: So stehen Krebserkrankungen im Fokus der beiden Projekte *MERIC* und *SignalX*. Die RTDs *TbX*

Tabelle 1: Neun RTD-Projekte wurden 2013 bewilligt und werden mit über 24 Millionen Franken gefördert.

Projekttitle	Projektleiter	Beteiligte Institutionen	Anzahl Gruppen
MERIC – Mechanisms of Evasive Resistance in Cancer	Beerenwinkel, Niko	ETHZ, UniBas, UniBas-USB	5
TbX: Systems Biology of Drug-resistant Tuberculosis in the Field	Gagneux, Sebastien	UniBas, ETHZ	7
SignalX: Model-driven experimental design towards a model of TOR signaling	Sauer, Uwe	ETHZ, UniGE	6
MicroScapesX: Design and Systems Biology of Functional Microbial Landscapes	van der Meer, Jan Roelof	UniL, EPFL, ETHZ	5
Morphogenetix	Brunner, Damian	UZH, UniBas, MPI Köln (D)	5
AgingX: a cross-species, systems genetics approach to the biology of aging	Deplancke, Bart	EPFL, UniL, UniL-CHUV	4
MalarX: Development of system-level metabolic modeling for the liver stage malaria for drug target identification against Plasmodium vivax relapsing	Hatzimanikatis, Vassily	EPFL, UniGE, UniBE	4
HostPathX	Soldati, Thierry	UniGE, ETHZ, UniGE-HUG, SIB, LMU Munich/D	5
TargetInfectX – Multi-Pronged Perturbation of Pathogen Infection in Human Cells*	Dehio, Christoph	UniBas, ETHZ, UZH	6

\*) Projekt ist für ein Jahr bewilligt. Danach wird es erneut evaluiert und über die weitere Förderung entschieden.



sowie *HostPathX* beschäftigen sich mit Forschungsfragen zur Infektionskrankheit Tuberkulose, die Tropenkrankheit Malaria steht im Mittelpunkt von *MalarX*, während *TargetInfectX* Prozesse bei Infektionen untersucht.

Sämtliche Konsortien sind institutionenübergreifend und umfassen zwischen vier und sieben Forschungsgruppen. Zwei der erfolgreichen Antragsteller (Dehio und Sauer) leiteten bereits ein RTD-Projekt in der ersten Phase von SystemsX.ch. Für das Folgeprojekt *TargetInfectX* (Dehio) hat der SNF Ziele formuliert, welche das Konsortium innert Jahresfrist erreichen soll. Danach wird der SNF das Projekt erneut evaluieren und entscheiden, ob es weiterhin Fördergelder erhält.

### Krebsforschung im Mittelpunkt der Transferprojekte

In den sechs Anträgen für Transferprojekte finden sich insgesamt sechs akademische und acht private Forschungsgruppen. Davon hat der SNF lediglich zwei Transferprojekte bewilligt. In beiden Projekten geht es um Wirkstoffe zur Behandlung von Krebser-

krankungen und in beiden Fällen arbeiten jeweils eine akademische Forschungsgruppe aus Zürich (ETH Zürich, Universität Zürich) mit einem Basler Grossunternehmen (Novartis, Roche) zusammen.

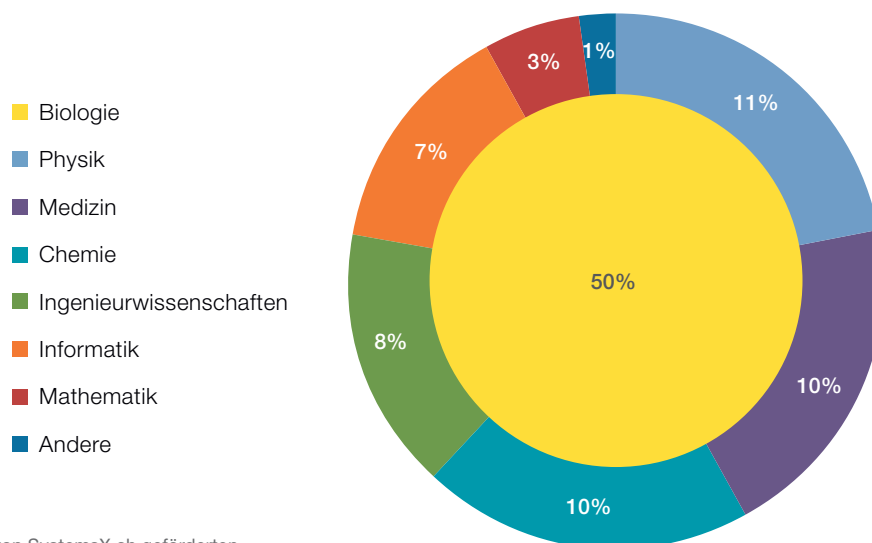
Die Transferprojekte werden für zwei Jahre gefördert. Nach eineinhalb Jahren können die Projektleiter jedoch eine Verlängerung um ein weiteres Jahr beantragen.

### Zusätzliche Ausschreibung

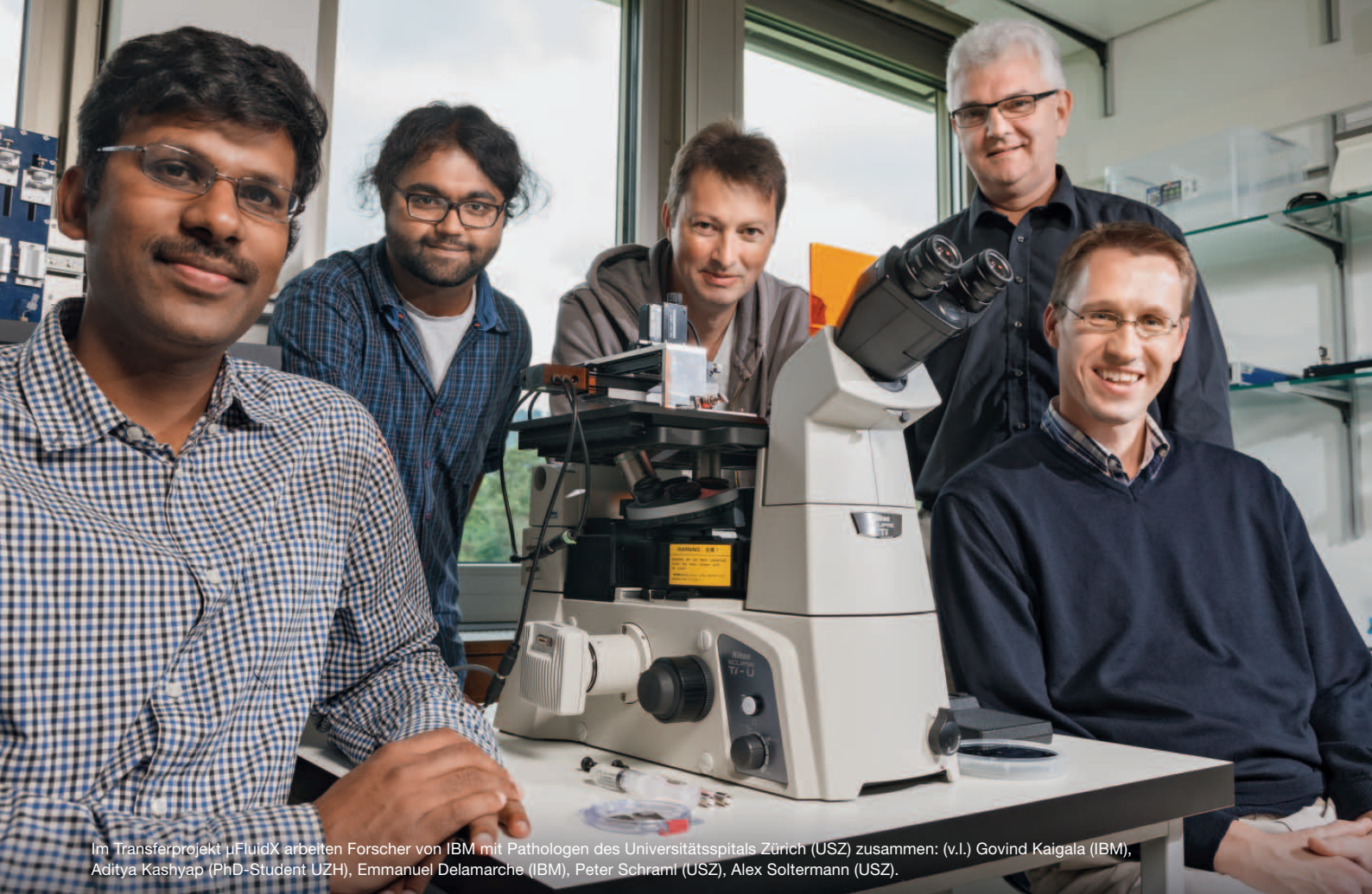
Für die elf Projekte, die anlässlich der 8. Ausschreibung bewilligt wurden, hat der SNF insgesamt 24,6 Millionen Franken gesprochen. SystemsX.ch hatte für die Ausschreibung jedoch 30 Millionen reserviert. Die verbleibenden Mittel werden einerseits für den Fall einer positiven Beurteilung des Projektes *TargetInfectX* zurückgestellt und andererseits für eine zusätzliche Ausschreibung speziell für medizinische und klinische Projekte eingesetzt (siehe Seite 13).

Tabelle 2: Zwei Transferprojekte mit einer Gesamtinvestitionssumme von 432'000 Franken starten 2014.

Projekttitel	Projektleiter	Kooperation zwischen
Foes or Friends? Reprogramming Tumor-Associated Macrophages to Fight Cancer by Targeted Signaling Network Modulation	Bodenmiller, Bernd	UZH und Roche
Mechanisms of cancer drug resistance	Gstaiger, Matthias	ETHZ und Novartis (NIBR)



Aufteilung der von SystemsX.ch geförderten Forschungsgruppen nach Disziplinen (2008–2013).



Im Transferprojekt  $\mu$ FluidX arbeiten Forscher von IBM mit Pathologen des Universitätsspitals Zürich (USZ) zusammen: (v.l.) Govind Kaigala (IBM), Aditya Kashyap (PhD-Student UZH), Emmanuel Delamarche (IBM), Peter Schraml (USZ), Alex Soltermann (USZ).

Transferprojekt  $\mu$ FluidX

## Tumor ist nicht gleich Tumor

Am Universitätsspital Zürich findet eine Weltpremiere statt. Im Rahmen des Transferprojekts  $\mu$ FluidX kann eine Innovation von IBM für die Erforschung von Krebserkrankungen nun unter Klinikbedingungen validiert werden. Davon profitieren langfristig nicht nur die Wissenschaftler beider Institutionen, sondern auch die Patienten.

Oktober 2011, Universitätsspital Zürich. Die Diagnose kam einem Todesurteil gleich: Lungenkrebs mit multiplen Metastasen. Die Überlebenszeit des Patienten wurde auf wenige Monate geschätzt. Eine operative Entfernung des Tumors kam nicht infrage. Zu weit war die Erkrankung bereits fortgeschritten. Um dem 76-jährigen Patienten noch etwas Zeit einzuräumen, wurden drei Zyklen einer Standardchemotherapie eingeleitet. Ohne Erfolg.

Die Experten entschlossen sich deshalb, die Zellen des entarteten Gewebes auf genetische Veränderungen hin zu untersuchen. «Damit lässt sich eine Krebsveränderung genauer typisieren», erklärt Professor Alex Soltermann.

Soltermann arbeitet als leitender Arzt am Institut für Klinische Pathologie des Universitätsspitals Zürich. «Der Patient hatte Glück im Unglück», erinnert sich der Pathologe. «Wir konnten in über 95 Prozent der untersuchten Zellen dieselbe genetische Veränderung feststellen.» Das Glück dabei: Gegen die gefundenen Mutationen konnten die Onkologen auf einen sogenannten Inhibitor zurückgreifen, der seit Kurzem auch in der Schweiz erhältlich ist. Damit werden Substanzen bezeichnet, die spezifisch molekulare Ereignisse unterbinden, die bei der Entartung von Zellen eine zentrale Rolle spielen.

Die Kontrolluntersuchungen des Patienten wenige Wochen nach der Applikation des Inhibitors überraschte sogar die erfahrenen Experten: «Es kam zu einer vollständigen Rückbildung des Tumors und dessen Metastasen.» Und bis heute, zwei Jahre nach der Behandlung, konnte beim Patienten kein Rückfall festgestellt werden.

### Grosse individuelle Unterschiede

«Dies ist ein Musterbeispiel für Therapieerfolge, welche dank personalisierter Medizin erreicht werden können», sagt Soltermann. Denn Tumor ist nicht gleich Tumor. Jeder Krebs unterscheidet sich nicht nur im Zelltyp, von dem er ausgeht. «Wenn wir vergleichbare Tumoren verschiedener Patienten auf Genebene untersuchen, finden wir grosse individuelle Unterschiede», erklärt der Mediziner. Gelingt es den Spezialisten, diese zu bestimmen und die betroffenen Gene zu inaktivieren, kann in den meisten Fällen zumindest das Tumorstadium signifikant verlangsamt werden. In Zahlen ausgedrückt: Auf eine personalisierte Therapie sprechen rund 70 Prozent der Tumoren an. Im Gegensatz dazu beträgt die Ansprechrate bei einer Standardchemotherapie 20 bis 30 Prozent.

## Revolutionäre Diagnosetechnik

Doch weshalb werden bei so hohen Erfolgsraten nicht viel häufiger patientenspezifische Inhibitoren eingesetzt? Professor Soltermann nennt zwei Gründe: «Einerseits sind die Inhibitoren, welche auf dem Markt erhältlich sind, erst provisorisch als sogenannte «Seco-nd-Line-Therapie» zugelassen, da ihre potenziellen Nebenwirkungen noch unbekannt sind. Andererseits stehen wir bei der technischen Entwicklung der Diagnosemöglichkeiten erst am Anfang.» Denn um eine Tumorzelle bis auf die molekulare Ebene hinunter zu typisieren, braucht es entsprechende Verfahren. Hier setzt denn auch das neue SystemsX.ch-Transferprojekt an, mit welchem das Universitätsspital Zürich (USZ) zusammen mit dem IBM Forschungslabor Rüschlikon Anfang 2014 an den Start geht.

«IBM hat eine neue Technologie entwickelt, welche die Diagnosemöglichkeiten von Tumorgewebe revolutionieren kann», schwärmt Soltermann, der in diesem Projekt die Seite der Akademie vertritt. Das Gerät ermöglicht den Wissenschaftlern, die Gewebeprobe abzufahren und an beliebiger Stelle und auf kleinstem Raum Zellen zu untersuchen. Die Forschenden können zudem mehrere Technologien im selben Untersuchungsfeld anwenden: Das Probenmaterial kann angefärbt, zelluläre Veränderungen lokalisiert und die DNA zwecks weiterer Untersuchung extrahiert werden.

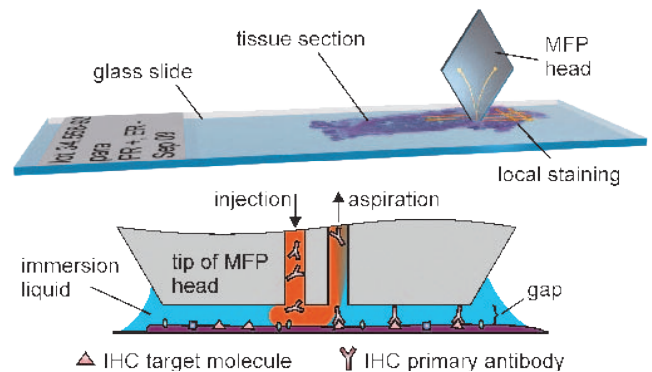
## «Das Gerät ermöglicht uns, die Gewebeprobe abzufahren und an beliebiger Stelle und auf kleinstem Raum Zellen zu untersuchen.»

Sämtliche Untersuchungen erfolgen zudem wasserbasiert und an formalinfixierten Gewebeprobe. «Damit wird ein vollständiger Arbeitsgang von histopathologischer Morphologie, Immunhistochemie und DNA-Analyse möglich, für welchen man bis anhin verschiedene Geräte brauchte», freut sich Soltermann.

### Innovative Spitze mit viel Potenzial

Kernstück der Entwicklung ist die sogenannte «Microfluidic Probe» (MFP). Mit diesem Begriff wird die winzige Spitze des Gerätes umschrieben, durch welche kleinste Mengen von Flüssigkeiten, aber auch Antikörper oder Reagenzien punktgenau auf die zu untersuchenden Zellen geträufelt werden können. Zusätzlich lässt sich durch eine weitere Öffnung Material, wie zum Beispiel die DNA einer Zelle, aufsaugen (siehe Abb.).

Doch damit nicht genug: «Der Aufbau der MFP erlaubt uns nicht nur ein äusserst zielgenaues und gewebeschonendes Vorgehen.



Der rhombusförmige MFP-Kopf erlaubt die Anwendung mehrerer Technologien. Abbildung: IBM Research – Zurich

Wir brauchen für eine Untersuchung zudem nur wenige Tumorzellen.» Deshalb könnte das Material, welches während einer Lungen Spiegelung mittels einer Feinnadelaspiration von Lymphknotenmetastasen gewonnen wird, für eine aussagekräftige Analyse reichen. Dies ist insbesondere für Patienten von Bedeutung, bei denen der Krebs zu weit fortgeschritten ist, um den Tumor chirurgisch zu entfernen.

### Installation als erstes Ziel

Inwieweit in der Peripherie gewonnene Krebszellen jedoch für den primären Herd repräsentativ sind, muss zuerst noch erforscht werden.

«Als Erstes gilt es nun, das Gerät am USZ zu installieren, die Funktionalität an Gewebeprobe von Lungenkrebspatienten zu testen und die Resultate zu validieren», fasst der Wissenschaftler die erste Projektphase zusammen.

SystemsX.ch übernimmt bei diesem Transferprojekt nicht nur den Lohn des PhD-Studenten, welcher mit der Installation und der Validierung der Untersuchungsmethoden betraut wurde, sondern finanziert auch das Gerät. «Dank diesem Projekt hat unser Institut die Möglichkeit, als erste Institution weltweit diese Innovation für Forschungszwecke einzusetzen», erzählt Soltermann stolz.

### Grosses Archiv zur Verfügung

Das Gerät wird vorläufig nicht in der alltäglichen, klinischen Diagnostik eingesetzt. Sämtliche Gewebeprobe für die geplanten Forschungsarbeiten stammen von bereits diagnostizierten und abgeschlossenen Fällen. Und davon hat das USZ genug. Vorausschauend hat das Spital während der letzten 12 Jahre sämtliche formalinfixierten Gewebeprobe samt den dazu gehörenden Krankengeschichten akribisch archiviert. «Davon profitiert nun

auch unser Industriepartner. Denn wenn wir neue Untersuchungsergebnisse mit Hunderten, retrospektiven Patientendaten validieren können, erhöht dies die Aussagekraft unserer gemeinsamen Publikationen markant», betont Alex Soltermann.

### Eine neue Ära ist angebrochen

Dieses Geben und Nehmen steht beispielhaft für eine neue Ära, in welcher der Technologie- und Wissenstransfer zwischen einem

privaten Unternehmen und einer öffentlichen Forschungsinstitution schweizweit gefördert wird. «Für Pathologen ist dies eine spannende Zeit, da wichtige zellbiologische Modelle an grösseren retrospektiven Patientenkollektiven mit den klassischen histopathologischen Angaben wie Tumorgrosse oder Differenzierungsgrad validiert werden können», freut sich Alex Soltermann.

Gut möglich, dass auch die Patienten in naher Zukunft von diesem Paradigmenwechsel verstärkt profitieren werden.

### µFluidX im Überblick

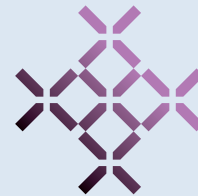
**Projekttitle:** Multi-modal assessment of mutated predictors BRAF and DDR2 at lung carcinoma invasion fronts by topographic DNA extraction and micro-immunohistochemistry using the microfluidic probe

**Antragsteller:** Prof. Alex Soltermann, Universitätsspital Zürich (USZ)

**Industriepartner:** Dr. Govind Kaigala, IBM Research – Zurich

**Dauer:** 2014–2016

**Projekttyp:** Transferprojekt – Forschungskooperation zwischen Hochschulen oder Universitäten und Privatwirtschaft



**µFluidX**  
Assessing Predictive Molecular Alterations in Tumors

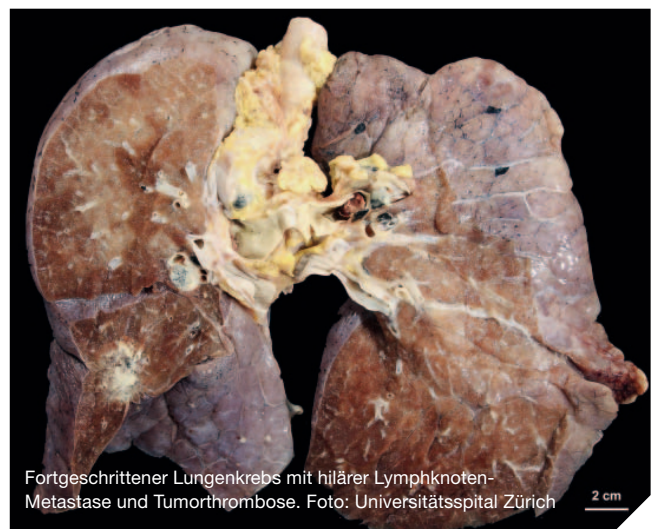
### Fakten und Zahlen zu Lungenkrebs

Jährlich erkranken in der Schweiz rund 3800 Menschen an Lungenkrebs, das entspricht rund 10 Prozent aller Krebserkrankungen. Gemäss den Zahlen des Bundesamtes für Statistik ist Lungenkrebs bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebs-Todesursache. Während die Neuerkrankungs- und die Sterblichkeitsrate bei den Männern zurückgehen, nehmen sie bei den Frauen zu.

Lungenkrebs geht von den Zellen aus, welche die Atemwege auskleiden. Gutartige Lungentumoren kommen nur sehr selten vor. Die häufigsten Lungenkrebstypen sind bösartig und lassen sich in zwei grundsätzliche Formen einteilen: das kleinzellige und das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom. Das kleinzellige Karzinom macht etwa 20 Prozent aller Bronchialkarzinome aus. Dieser Typ zeigt typischerweise ein aggressives Wachstum und eine hohe Tendenz zur Metastasierung. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom unterscheidet man, abhängig vom Ursprungsgewebe, drei Untertypen: das Plattenepithelzell- und Adenokarzinom und das grosszellige Karzinom.

Rauchen bzw. Passivrauchen gilt als Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs. Seltener verursachen bestimmte Substanzen in der Luft am Arbeitsplatz oder in der Umwelt die Erkrankung.

Bei der Mehrzahl der Patienten wird ein Lungenkrebs erst festgestellt, wenn die Erkrankung weit fortgeschritten ist und/oder Metastasen auftreten. Eine Heilung ist in diesen Fällen bislang kaum möglich.



Fortgeschrittener Lungenkrebs mit hilärer Lymphknoten-Metastase und Tumorthrombose. Foto: Universitätsspital Zürich

## 9. Ausschreibung

# Nächste Ausschreibung folgt im Dezember

SystemsX.ch fördert im Rahmen der 9. Ausschreibung mit zwei Projektkategorien gezielt Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler. Gleichzeitig prüfen die zuständigen Gremien von SystemsX.ch gemeinsam mit dem Schweizerischen Nationalfonds (SNF) für 2014 eine zusätzliche Ausschreibung speziell für medizinische und klinische Projekte.

Die 9. Ausschreibung wird im Dezember 2013 lanciert und steht Gesuchen für Transition Postdoc Fellowships (TPdF) und interdisziplinäre Doktorarbeiten (IPhD) offen. Bis zum 30. April 2014 haben interessierte Wissenschaftler Zeit, ihre Projektanträge einzureichen. SystemsX.ch plant, je ein Dutzend neue TPdFs und IPhDs zu fördern.

### Interdisziplinäre Doktorandenprojekte (IPhD)

Rund 60 Doktoranden hat SystemsX.ch bisher im Rahmen der IPhD-Projekte gefördert. Bei dieser Projektkategorie steht die interdisziplinäre Zusammenarbeit systembiologisch relevanter Fachrichtungen, wie beispielsweise Biologie, Informatik, Medizin, Mathematik, Ingenieurwissenschaften, Physik oder Chemie, im Fokus. Antragsteller sind nicht die Studierenden selber, sondern der entsprechende Gruppenleiter. Zusammen mit einem Mittragsteller einer anderen Fachrichtung übernimmt dieser die Betreuung der Doktorarbeit an einem SystemsX.ch-Partnerinstitut.

SystemsX.ch finanziert das Salär des Doktoranden für drei Jahre mit der Möglichkeit einer Verlängerung um ein zusätzliches Jahr. Die Kosten für Verbrauchsmaterialien bis zu 10000 Franken jährlich sowie für den Besuch einer internationalen Konferenz pro Doktoranden werden ebenfalls von SystemsX.ch übernommen.

Die bisherigen Rückmeldungen – sowohl der Doktoranden als auch der Projektleiter – zeigen, dass die Anforderungen bei den IPhDs höher sind als bei monodisziplinären Doktorarbeiten. Sie unterstreichen aber auch, dass der Einbezug einer zweiten Disziplin anregend und, insbesondere für anwendungsorientierte Projekte, sehr nützlich ist.

### Transition Postdoc Fellowships (TPdF)

Seit der Lancierung der Transition Postdoc Fellowships 2012 hat SystemsX.ch 17 TPdFs bewilligt. Ambitionierte Nachwuchsforschende formulieren bei diesem Projekttyp ihr eigenes, interdisziplinäres Projektgesuch. «Transition» bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Bewerber von ihrer ursprünglichen Disziplin in eine neue, ergänzende wechseln. Hierfür suchen sie sich eine entsprechende Forschungsgruppe, bei welcher sie ihr Projekt durchführen und sich in die neue Disziplin einarbeiten können.

Der Zeitrahmen für ein TPdF ist zunächst auf zwei Jahre begrenzt. Es besteht jedoch die Möglichkeit einer Verlängerung um ein weiteres Jahr. SystemsX.ch übernimmt das Salär des Postdocs sowie die Kosten für Verbrauchsmaterial von bis zu 10000 Franken jährlich.

Mit diesem Projekttyp – wie auch mit den IPhDs – möchte SystemsX.ch gezielt die nächste Generation von Systembiologen fördern, die der Forschung in Zukunft neue Perspektiven und Impulse verleihen.

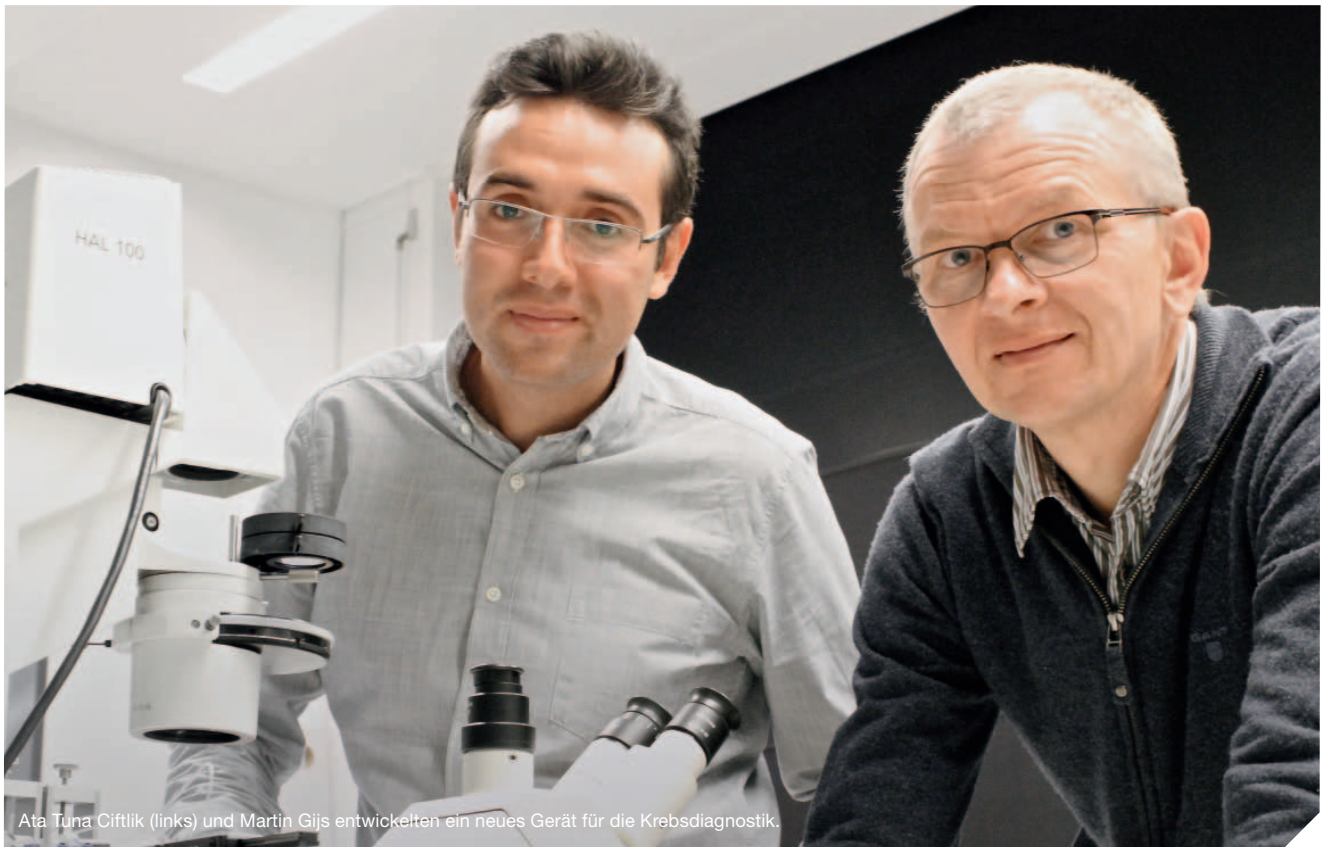


Mit der 9. Ausschreibung fördert SystemsX.ch die Systembiologinnen und -biologen von morgen.

### Spezialausschreibung für medizinische und klinische Projekte

SystemsX.ch und der SNF haben vereinbart, nur Projekte zu fördern, die in beiden Evaluationsgremien, also im SEB und im SNF Review Panel, restlos überzeugen. Dazu müssen die Gesuche vom SEB als eindeutig systembiologische Forschungsprojekte eingeschätzt und vom SNF als qualitativ hochstehend beurteilt werden. Projekte, die nur eine Bedingung erfüllen, werden nicht bewilligt.

Diese restriktive Förderungspolitik hatte in der Vergangenheit zur Folge, dass bei mehreren Ausschreibungen weniger Projekte bewilligt wurden als ursprünglich vorgesehen. SystemsX.ch plant mit den verbliebenen Fördermitteln eine zusätzliche Ausschreibung speziell für medizinische und klinische Forschungsprojekte. Welche Anforderungen die Gesuche erfüllen müssen, ist noch nicht bekannt. Alle Details werden jedoch Anfang 2014 publiziert.



Ata Tuna Ciftlik (links) und Martin Gijs entwickelten ein neues Gerät für die Krebsdiagnostik.

Interdisziplinäres PhD-Projekt (IPhD)

## Vom IPhD-Projekt zum Start-up-Unternehmen

Welchen Erfolg angewandte Forschung gepaart mit Erfindergeist und Praxisnutzen haben kann, zeigt auf eindrückliche Weise das IPhD-Projekt eines jungen Wissenschaftlers der ETH Lausanne. Dank einem von ihm entwickelten Gerät werden in naher Zukunft präzisere Krebsdiagnosen möglich sein.

«Wenn jemand damit Geld verdient, ist er es», lacht Martin Gijs und zeigt auf Ata Tuna Ciftlik, einen seiner PhD-Studenten. Gijs ist Direktor des Laboratory of Microsystems der ETH Lausanne, wo er mehrere Projekte im Bereich Microfluidics betreut. Damit werden technologische Entwicklungen bezeichnet, bei denen Flüssigkeiten auf kleinstem Raum gezielt gesteuert werden.

Eines dieser Projekte erhält nun einen krönenden Abschluss. «Ata Tuna Ciftlik hat einen «microfluidic chip» entwickelt, welcher neue Möglichkeiten in der Krebsdiagnostik eröffnet», ist Gijs überzeugt.

Tatsächlich wurde Ciftliks Innovation bereits patentiert und in Kürze soll ein Prototyp in klinischen Diagnostikzentren zum Einsatz kommen. «Wir wollten ein Gerät entwickeln, welches ohne grosse Anpassungen in die standardisierten Prozesse der Tumordiagnostik eingegliedert werden kann», fügt Ciftlik an. Dem jungen Ingenieur und Mathematiker gelang diese Innovation im Rahmen seines vierjährigen Interdisziplinären PhD-Projekts, welches von SystemsX.ch finanziert wurde.

### Das Geheimnis liegt im Innenleben

Das Gerät besteht aus einem faustgrossen Block, in dessen Mitte ein Objektträger mit dem Untersuchungsmaterial verankert werden kann. Der «microfluidic chip» befindet sich in einer rechteckigen, wenige Quadratzentimeter grossen Platte, welche, von blossen Auge betrachtet, ziemlich unspektakulär wirkt. Erst wenn man sich das Innenleben des Chips in der Vergrösserung anschaut, wird dessen Komplexität erkennbar. Die Platte wird von einer Vielzahl von Mikrokapillaren durchzogen, deren Durchmesser ein Tausendstel eines Millimeters beträgt. «Auf der einen Seite hat es einen Einlass, durch den das Kanalsystem mit Flüssigkeiten befüllt wird. Diese Kapillaren münden in eine Kammer, aus der die Flüssigkeit über ein separates Abflusssystem abgesaugt werden kann», erklärt Ciftlik.

Die mittige Kammer ist das eigentliche Herzstück. Sie bildet das Untersuchungsfeld, in dem eine Gewebeprobe mittels Immunhistochemie (IHC) untersucht werden kann. Diese Methode wird in der Biologie und Medizin häufig angewendet, um gezielt einzelne Strukturen in den Zellen einer Gewebeprobe zu quantifizieren. Dabei werden einer Flüssigkeit spezifische Antikörper

beigemischt, welche sich nur an den gesuchten zellulären Bausteinen des Probematerials binden. Diese Antikörper tragen ihrerseits einen fluoreszierenden Farbstoff. «Die Intensität des Farbstoffs korreliert direkt mit der Anzahl gebundener Antikörper», fasst der Wissenschaftler das Funktionsprinzip zusammen. Mit anderen Worten: Je stärker die Gewebeprobe leuchtet, umso mehr der gesuchten Strukturen sind vorhanden. «Wir wenden also eine bewährte Methode an, die jedoch mit unserem Gerät noch präzisere Messungen und folglich genauere Diagnosestellungen ermöglicht», betont Ciftlik.

### Nachgewiesene Verbesserung

Bei der bisherigen Anwendung der IHC kommt es nämlich immer wieder zu Befunden, die sich nicht eindeutig interpretieren lassen. Ciftlik kennt die Gründe dafür: «Bis anhin muss eine Gewebeprobe für eine lange Zeit in einem Antikörperbad verweilen, damit jede Stelle des Untersuchungsmaterials genügend Kontaktzeit mit dem Reagens hat.» Während dieses langen Tauchbads kann es jedoch zu einer überproportionalen Bindung der Antikörper oder zu falschen Koppelungen kommen. «Diese Gewebeproben erlauben dann teilweise keine eindeutige Diagnosestellung mittels IHC», bringt Ciftlik den Nachteil auf den Punkt. Diese fraglichen Proben müssen anschliessend zur genauen Bestimmung teuren und zeitaufwendigen Genanalysen unterzogen werden.

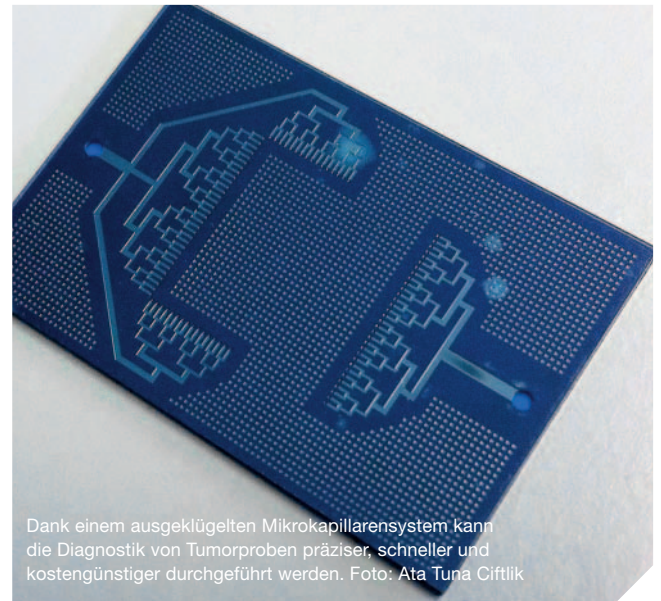
Nicht so bei Ciftliks Innovation: «Unser Mikrokanalsystem erlaubt es, die Gewebeproben nicht nur während eines genau definierten Zeitraums mit dem Reagens in Kontakt zu bringen. Die Anordnung der Kanäle garantiert zudem eine gleichmässige Verteilung der Flüssigkeit über das gesamte Probematerial. Auch an den Rändern und in den Ecken.»

In Zusammenarbeit mit Hans-Anton Lehr vom Institut für Pathologie der Universität Lausanne zeigten Martin Gijs und Ata Tuna Ciftlik, dass dank ihrer Entwicklung die Genauigkeit der Diagnose um ein Vielfaches zunimmt. Die Wissenschaftler untersuchten dafür 76 Tumorproben, welche ihr Projektpartner, das Universitätsspital Lausanne, zur Verfügung stellte. Bei 27 dieser Proben konnte mit der herkömmlichen IHC-Methode keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Mit dem «microfluidic chip» war dies hingegen nur bei drei Gewebeproben der Fall. «Zur Sicherheit haben wir sämtliche unsere Resultate nochmals überprüft. Alle waren korrekt», freut sich Ciftlik und erwähnt gleich die nächsten Vorteile seines Gerätes: «Jede Untersuchung dauert weniger als fünf Minuten und verbraucht viel weniger teure Reagenzien als das herkömmliche Verfahren.»

### Breiter Einsatz in der Tumordiagnostik

Schnell, präzise und kostensparend sind denn auch die Attribute, welche Martin Gijs und Ata Tuna Ciftlik dazu bewogen haben, das Gerät zu patentieren und in naher Zukunft Pathologen mit dem Prototyp arbeiten zu lassen. «Bevor das Gerät in eine Produktionsphase gehen kann, möchten wir nun Rückmeldungen von der Diagnostikfront einholen, um die Bedürfnisse der Praktiker möglichst gut abzudecken», blickt Ciftlik in die Zukunft.

Bisher wurde das Gerät vor allem mit Gewebeproben von Patientinnen mit Brustkrebsverdacht validiert. «Beim Brustkrebs sind schon viele Indikatoren, sogenannte Biomarker, zur Klassifizierung der Entartung bekannt. Entsprechend sind mehrere Antikörper zur Identifikation, aber auch spezifische



Dank einem ausgeklügelten Mikrokapillarsystem kann die Diagnostik von Tumorproben präziser, schneller und kostengünstiger durchgeführt werden. Foto: Ata Tuna Ciftlik

Hemmstoffe zur Behandlung fortgeschrittener Tumore erhältlich», erklärt der Wissenschaftler. Auch wenn der neu entwickelte «microfluidic chip» in einem ersten Schritt vor allem in der Brustkrebsdiagnostik zum Einsatz kommt, wird dessen Anwendung bei anderen Tumorarten angestrebt. «Das Gerät und die Methode sollten unabhängig vom Ursprungsgewebe funktionieren. Sobald die Biomarker von weiteren Krebserkrankungen besser erforscht sind, kann unser Chip auch hier wertvolle Dienste leisten», ist der junge Forscher überzeugt.

Läuft alles nach Plan, wird sich Ata Tuna Ciftlik wohl schon bald mit Businessplänen, Produktionsstätten und Absatzmärkten befassen. Und dann stimmt auch die Vermutung seines Mentors und die Innovation wird nicht nur zu einem wissenschaftlichen, sondern auch zu einem wirtschaftlichen Erfolg.

### Das Projekt in Kürze

**Projekttitle:** Time-resolved Luminescence Imaging of Cells and Tissue in a Lab-on-a-Chip Using Lanthanide-doped Nanoparticle Labels for Breast Cancer Detection

**PhD-Student:** Ata Tuna Ciftlik, ETH Lausanne

**Mentoren:** Prof. Martin Gijs, ETH Lausanne; Prof. Hans-Anton Lehr, Universität Lausanne

**Dauer:** 2009–2013

**Projekttyp:** Interdisziplinäres PhD-Projekt – Interdisziplinäre Doktorarbeit

### Weiterführende Literatur:

Microfluidic processor allows rapid HER2 immunohistochemistry of breast carcinomas and significantly reduces ambiguous (2+) read-outs  
 Volltextversion als PDF unter: [www.pnas.org](http://www.pnas.org)



Transition Postdoc Fellowship (TPdF)

## Dem Gedächtnis des Immunsystems auf die Sprünge helfen

Roger Geiger erforscht, wie sich die Entwicklung von menschlichen T-Zellen über den Stoffwechsel steuern lässt. Seine Forschungsergebnisse könnten in Zukunft dazu beitragen, den Impfschutz dauerhafter zu machen.



Roger Geiger analysiert mit dem Massenspektrometer, wie sich die genaue Zusammensetzung von menschlichen T-Zellen während ihrer Entwicklung verändert.

«Die Zellen für meine Forschung gewinne ich aus frischem, menschlichem Blut», sagt Roger Geiger, Postdoktorand am Institut für biomedizinische Forschung (IRB) in Bellinzona und Stipendiat eines der 2012 bewilligten Transition Postdoc Fellowships (TPdF) von SystemsX.ch. «So kann ich mit Zellen arbeiten, wie sie im gesunden Körper tatsächlich vorkommen.»

Konkret braucht er sogenannte naive T-Helferzellen. Diese Immunzellen entwickeln sich, sobald sie mit einem Krankheitserreger in Kontakt kommen, zu spezialisierten T-Helferzellen und tragen als wichtige Akteure der Immunabwehr dazu bei, die Eindringlinge zu beseitigen. Nach getaner Arbeit sterben die meisten von ihnen ab. Übrig bleiben einige langlebige Gedächtniszellen. Dank diesen wird derselbe Erreger

das nächste Mal vom Immunsystem sofort erkannt und bekämpft.

Geiger interessiert, was in den T-Zellen passiert, während sie aktiviert werden, wachsen und sich zum einen oder anderen Zelltyp entwickeln. «Bisher sind diese Zusammenhänge vor allem an Mäusen erforscht», stellt der Wissenschaftler fest. Um die Forschungsergebnisse allerdings in der Medizin oder der klinischen Forschung anwenden zu können, ist detailliertes Wissen über menschliche Zellen notwendig.

### Stoffwechselwege aufklären

Der Forscher untersucht, welche Metaboliten – das sind beispielsweise Stoffe wie Vitamine oder Zucker – in den T-Zellen umgesetzt werden. Dazu züchtet er die menschlichen



T-Zellen in Wärmeschränken und entnimmt zu definierten Zeitpunkten Proben, deren exakte Zusammensetzung er mit einem speziellen Massenspektrometer analysiert.

Das Gerät steht an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (ETHZ) und ist eine Entwicklung der Gruppe von Nicola Zamboni, Gruppenleiter am Institut für Molekulare Systembiologie an der ETHZ. «Das Massenspektrometer kann pro Probe gleichzeitig 650 verschiedene Metaboliten aufspüren und ihre relative Häufigkeit bestimmen», betont Geiger.

Sobald er weiss, welche Stoffe und Stoffwechselprodukte in welcher Menge wann in den Zellen vorkommen, kann er nachvollziehen, wie diese in den sich entwickelnden T-Zellen umgesetzt werden. «Ich schaue mir an, was heraussticht», erklärt der Forscher. So kann er beispielsweise nachweisen, dass in den Zellen zu einem bestimmten Zeitpunkt besonders viel Zucker verbraucht wird.

Zusätzlich überprüft Geiger mit anderen Methoden «wie es den Zellen geht», wie viele davon beispielsweise noch leben oder welche Proteine und Botenstoffe sie zu welchen Zeitpunkten produzieren. So kann er auch verfolgen, zu welchem Zelltyp sie sich entwickeln.

### Entwicklung der T-Zellen beeinflussen

Der Wissenschaftler beobachtet allerdings nicht nur, sondern geht noch einen Schritt weiter: Er beeinflusst die Entwicklung der T-Zellen, indem er ausgewählte Metaboliten zugibt. «Da die einzelnen Stoffwechselwege verknüpft sind, verändert sich durch einen zusätzlichen Stoff nicht nur ein einziger, sondern unter Umständen gleich fünf verschiedene Stoffwechselwege auf einmal. Dabei verändert sich die relative Häufigkeit von bis zu 50 Metaboliten», betont Geiger.

Änderungen der Nährstoffkonzentration wirken sich auch auf die gesamte Entwicklung der T-Zellen aus: «Je nachdem, welche Substanz wir zu den naiven T-Zellen dazugeben oder weglassen, entwickeln sich aus den Ausgangszellen andere Zelltypen», führt Geiger aus.

Deshalb untersucht der Nachwuchsforscher nun, wie das Metabolische Netzwerk, also das Gewirr aus verschiedenen untereinander zusammenhängenden Stoffwechselwegen, als Ganzes funktioniert. Er möchte beispielsweise herausfinden, was in dem System ablaufen muss, damit aus einer naiven T-Zelle eine Gedächtniszelle wird.

### Verknüpfung verschiedener Daten

Geiger visualisiert das Stoffwechselnetzwerk auf dem Computer als eine Art Landkarte. Diese und das zugrunde liegende Modell der Stoffwechselvorgänge ergänzt er mit weiteren Daten. So fliesen auch Resultate ein, die der Forscher generiert, indem er die Bildung von Proteinen auf Ebene der Gene unterbindet.

Zusätzliche Informationen darüber, was im Metabolischen Netzwerk passiert, gewinnt Geiger, indem er in sein Modell umfassende Daten über alle Proteine einspeist, die während der Entwicklung in den T-Zellen gebildet, um- und abgebaut werden. Diese Daten steuert Matthias Mann, Professor am Max-Planck-Institut für Biochemie, zum Projekt bei.

Mit diesem integrativen Ansatz kann der Wissenschaftler einerseits überprüfen, ob die unabhängig voneinander ge-

wonnenen Datensätze zusammenpassen, und andererseits herausfinden, wie sie zusammenhängen. So kann er beispielsweise zeigen, wie sich die Häufigkeit eines Metaboliten verändert, wenn das Protein, das ihn herstellt, vermehrt gebildet wird.

### Anwendungsmöglichkeiten in Medizin und klinischer Forschung

Doch Geiger betreibt nicht nur Grundlagenforschung. Das Ziel des Projektes ist ganz klar, dass die Resultate in Medizin und klinischer Forschung praktisch angewendet werden können. In der Forschungsgruppe von Antonio Lanzavecchia, am IRB, ist der Forscher dafür genau am richtigen Ort. Lanzavecchia, von Haus aus Mediziner, hat sich auf die Arbeit mit menschlichen Zellen spezialisiert und verfolgt einen ganzheitlichen und anwendungsorientierten Ansatz.

Den ersten Schritt in Richtung Praxis macht Geiger gerade: Er startet dieser Tage einen Langzeitversuch mit Mäusen, der zeigen soll, ob es möglich ist, die Differenzierung der T-Zellen mit bestimmten Stoffen gezielt zu steuern. «Als erstes möchten wir schauen, ob wir mit einer bestimmten Diät die Zahl der Gedächtniszellen im Blut der Mäuse erhöhen können», konkretisiert der Wissenschaftler sein Vorhaben.

Sollte das Experiment gelingen, kann in Zukunft möglicherweise die körpereigene Abwehr beim Menschen durch die Ernährung oder Nahrungsergänzungstoffe gezielt beeinflusst werden. Laut Geiger wäre es theoretisch auch möglich, bestimmte Impfstoffe wirksamer und den Impfschutz dauerhafter zu machen, indem parallel zur Impfung ein Medikament eingenommen wird, das die Bildung von Gedächtniszellen anregt.

Sein Projekt und das Nischen-Forschungsgebiet der Systemimmunologie findet Geiger «mega interessant». Er fühlt sich enorm privilegiert, weil er mit hervorragenden Partnern, «die zu den Besten der verschiedenen Disziplinen zählen», wie er sagt, zusammenarbeiten kann und so sehr schnell vorankommt. Für sein Projekt wünscht sich der Forscher ganz besonders, «dass etwas bei meiner Arbeit herauskommt, das später tatsächlich jemandem nützt».

### Das Projekt in Kürze

**Projekttitle:** Metabolic Regulations of Human T Cell Activation and Differentiation

**Antragsteller:** Dr. Roger Geiger, ETH Zürich und Institut für biomedizinische Forschung (IRB) Bellinzona

**Gastgebende Forschungsgruppen:** Prof. Antonio Lanzavecchia, ETH Zürich / Institut für biomedizinische Forschung (IRB) Bellinzona und Dr. Nicola Zamboni, ETH Zürich

**Dauer:** 2013–2015

**Projekttyp:** Transition Postdoc Fellowship – Doktorierte Nachwuchsforschende formulieren ihr eigenes, interdisziplinäres Projektgesuch und wechseln dazu in eine für sie neue, ergänzende Disziplin.

ERASysAPP lanciert erste transnationale Ausschreibung

## Interdisziplinäre Forschung über Grenzen hinweg

Das europäische Netzwerk für angewandte Systembiologie «ERASysAPP» veröffentlichte Anfang November 2013 seine erste transnationale Projektausschreibung. Die 16 Partner des Netzwerkes rufen gemeinsam dazu auf, Anträge für systembiologische Forschungsprojekte einzureichen, an denen sich interdisziplinäre Forschungsteams aus den verschiedenen Partnerländern beteiligen.

Mit dieser Ausschreibung beabsichtigt ERASysAPP, die länderübergreifende Zusammenarbeit in der Systembiologie zu stärken und die Forschenden in Europa besser zu vernetzen. Bis zum 31. Januar 2014 haben interessierte Wissenschaftler Zeit, ihre Projektanträge einzureichen. Anschliessend werden diese von einem Expertengremium, bestehend aus renommierten Wissenschaftlern unterschiedlicher Disziplinen sowie Vertretern der Partnerländer, geprüft. Der Entscheid, welche Projekte unterstützt werden, fällt im Herbst 2014.

### Anwendungsorientierte Forschung steht im Zentrum

Die ERASysAPP-Ausschreibung fördert systembiologische Projekte, welche eine konkrete Anwendung der Forschungsergebnisse, beispielsweise in der Industrie, zum Ziel haben. Laut Rob Diemel, Vertreter des niederländischen Netzwerk-Partners, hat sich die Systembiologie in der Grundlagenforschung bereits gut etabliert und die Industrie zeigt zunehmend Interesse. «Nun ist es an der Zeit, aufzuzeigen, welche systembiologischen Erkenntnisse in der Praxis angewendet werden können», ergänzt Diemel, der federführend an der Organisation dieser Ausschreibung beteiligt ist.

Inhaltlich sollen sich die eingereichten Projektvorschläge mit biologischen oder physiologischen Prozessen beschäftigen, welche von allgemeinem Interesse für die Life Sciences und die Biotechnologie sind. Dabei steht die Forschung an Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren im Vordergrund. Aber auch Vorschläge im Gesundheitsbereich werden berücksichtigt, solange ihr Schwerpunkt auf der Beantwortung biologischer Fragestellungen liegt.

### Internationale Konsortien bilden

Um die transnationale Zusammenarbeit sicherzustellen, werden nur Projekte finanziell unterstützt, an denen mindestens drei ERASysAPP-Partnerländer beteiligt sind. Die Konsortien sollen wenigstens drei und maximal acht Forschungsgruppen umfassen. Entscheidend ist, dass sich die Bewerber bei der Beschreibung des gemeinsamen Projektes an die jeweiligen Rahmenbedingungen des eigenen Landes halten. Diese sind detailliert im «National Annex» des Ausschreibungstextes zu finden und können je nach Bestimmungen der einzelnen Länder hinsichtlich Teilnahmerechtigung, Finanzierung und Administration stark voneinander abweichen.

Für Bewerber aus der Schweiz gilt: Fördermittel erhalten nur Forschende öffentlicher Institutionen. Private Unternehmen können sich den Konsortien anschliessen, erhalten jedoch keine finanziellen Mittel. Die Höhe der Forschungsgelder ist ebenfalls län-

derspezifisch geregelt: Pro Projekt wird für das Schweizer Forscherteam eine maximale Summe von 400'000 Euro für eine Laufzeit von maximal 36 Monaten bewilligt.

### Erfolgsfaktoren für länderübergreifende Projekte

Zu den grössten Herausforderungen für die Bewerber wird nicht nur das gemeinsame Verfassen des Projektantrags zählen. «Eine intensive Zusammenarbeit in der Forschung über Ländergrenzen hinweg zu etablieren, wird weitaus anspruchsvoller», meint Rob Diemel. Aus Erfahrung weiss er: «Wichtige Erfolgsfaktoren hierfür sind eine gute projektinterne Kommunikation und regelmässige Treffen zum gegenseitigen Austausch.»



**ERASys APP**  
ERA-Net for Applied Systems Biology

### Diese Partnerländer und Institutionen beteiligen sich an der ersten Ausschreibung:

Deutschland	Federal Ministry of Education and Research (BMBF)
Lettland	Latvian Academy of Science
Luxemburg	National Research Fund
Niederlande	ZonMw – The Netherlands Organisation for Health Research and Development
Norwegen	Research Council Norway
Rumänien	National Authority for Scientific Research
Schweden	Swedish Research Council, West Götaland County Council
Schweiz	SystemsX.ch
Zypern	Research Promotion Foundation

Detaillierte Informationen zur ersten gemeinsamen transnationalen Ausschreibung von ERASysAPP finden Sie unter:

[www.erasysapp.eu/open-calls](http://www.erasysapp.eu/open-calls)



## Ein neues Gesicht bei SystemsX.ch und eine interne Rochade



Katy Pegg verstärkt die Geschäftsstelle von SystemsX.ch.

Seit September verstärkt Katy Pegg das SystemsX.ch-Team. Sie unterstützt als persönliche Assistentin den Geschäftsleiter Daniel Vonder Mühl in allen administrativen Belangen und wird so zu einer zentralen Ansprechperson in der Geschäftsstelle. Zudem organisiert Katy Pegg die zweite Internationale SystemsX.ch-Konferenz,

die im Oktober 2014 in Lausanne stattfinden wird.

Katy Pegg war bereits für zwei Partnerinstitutionen von SystemsX.ch tätig: Durch ein Praktikum am Paul Scherrer Institut und als wissenschaftliche Assistentin an der ETH Lausanne konnte sie erste Einblicke ins Forschungs- und Hochschulumfeld gewinnen. Zuvor absolvierte die Engländerin an der Universität Edinburgh ihren Master in Mathematischer Physik und war für verschiedene Praktika und soziale Projekte im Ausland tätig.

Die Verstärkung des Teams erlaubt, die bisherige Assistentin, Vanessa Deppeler, von den administrativen Aufgaben zu entlasten. Vanessa wird sich künftig auf das Ressort Finanzen konzentrieren, da ihr Aufgaben- und Verantwortungsbereich diesbezüglich stetig gewachsen ist.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit und heissen Katy Pegg im Team herzlich willkommen.

vdm

## Zweite Internationale SystemsX.ch-Konferenz

Die zweite internationale Systembiologie-Konferenz von SystemsX.ch findet vom 20. bis 23. Oktober 2014 im Swiss Tech Convention Center in Lausanne statt. Die mehrtägige Veranstaltung bringt die führenden Systembiologen aus der Schweiz und dem Ausland zusammen.

Das Konferenzprogramm umfasst fünf Schwerpunktthemen: «Quantitative Zell-

biologie», «Theorie und biophysikalische Modellierung», «Systemgenetik und -medizin», «Einzelzell-Dynamik und stochastische Phänomene» und «Regulatorische Genomik». Zu jedem der Schwerpunkte halten namhafte Wissenschaftler einen themenrelevanten Vortrag. Umrahmt werden die wissenschaftlichen Beiträge von einer grossen Posterausstellung und -präsentation.

cs/

Das vorläufige Programm und die bestätigten Referenten finden Sie unter:

[www.systemsx.ch](http://www.systemsx.ch) > Events > SystemsX.ch-Konferenzen



## Jens Selige verlässt SystemsX.ch

Den ersten Kontakt mit SystemsX.ch hatte Jens Selige als Besucher der «1st International SystemsX.ch Conference» 2011 in Basel. Der Anlass bot ihm eine gute Möglichkeit, sich einen ersten Überblick über die laufenden Projekte der Forschungsinitiative zu verschaffen, bevor er ab Januar 2012 als Forschungskoordinator für SystemsX.ch tätig wurde. Sein Fachwissen war von Beginn weg gefragt, galt es doch den Antrag für den Anschluss von SystemsX.ch an ERASysAPP, das europäische Netzwerk für angewandte Systembiologie, auszuarbeiten. Jens kümmerte sich zudem insbesondere um die Postdoc- und PhD-Ausbildung und die Vernetzung der Nachwuchsforschenden. So organisierte er die Retreats 2012 und 2013 in Engelberg sowie den All SystemsX.ch Day 2013 in Bern. Doch auch ausserhalb des Bildungsbereichs motivierte Jens Selige die Forschenden zu gemeinsamen Anlässen: Zwei interdisziplinäre SystemsX.ch-Läuferteams bestritten letztes Jahr erfolgreich die SOLA-Stafette.

Wir danken Jens Selige für seinen Einsatz und wünschen ihm bei seinen neuen Tätigkeiten viel Freude und Erfüllung.

vdm



Jens Selige war zwei Jahre Forschungskoordinator bei SystemsX.ch.

# Upcoming Events

February 4-5, 2014

Life Sciences  
Switzerland (LS<sup>2</sup>)  
Annual Meeting

Lausanne

March 2-8, 2014

Advanced Lecture  
Course on Systems  
Biology

Innsbruck, Austria

June 17-19, 2014

International Conference  
on the Systems Biology  
of Human Disease  
(SBHD)

Boston, USA

June 22-27, 2014

Joint Summer School  
SystemsX.ch and  
SIB Swiss Institute  
of Bioinformatics

Kandersteg

September 14-18, 2014

International  
Systems Biology  
Conference (ICSB)

Melbourne, Australia

October 20-23, 2014

2nd International  
SystemsX.ch  
Conference on  
Systems Biology

Lausanne



## Impressum