

**Das Forschungsprojekt in der digitalen Transformation –
In welche Richtung ändern sich Rahmenbedingungen,
Prozesse und Inhalte? Welche Förderung wird benötigt?**

Prof. Dr. Ursula Klingmüller

Mitglied Deutscher Ethikrat & Professorin Universität Heidelberg

Abteilung Systembiologie der Signaltransduktion

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Herrenhäuser Konferenz, 24. April 2023

Systembiologie – Interdisziplinärer Forschungsansatz

Dynamische Signalwegs Modelle

EpoR $\dot{x}_1 = k_1 \cdot B_{max} - k_1 \cdot x_1 - k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 + k_{ex} \cdot x_4$
 Epo $\dot{x}_2 = -k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 + k_{ex} \cdot x_4$
 Epo-EpoR $\dot{x}_3 = k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 - k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 - k_e \cdot x_3$
 Epo-EpoR_i $\dot{x}_4 = k_e \cdot x_3 - k_{ex} \cdot x_4 - k_{di} \cdot x_4 - k_{de} \cdot x_4$
 dEpo₁ $\dot{x}_5 = k_{di} \cdot x_4$
 dEpo_e $\dot{x}_6 = k_{de} \cdot x_4$

Heidelberg



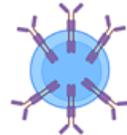
**Informationsverarbeitung in Zellen:
Regulatorische Mechanismen
der Signal Transduktion**



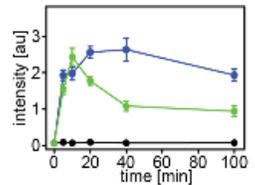
Freiburg
München
Dortmund



Zeit- und Dosis-aufgelöste quantitative Daten

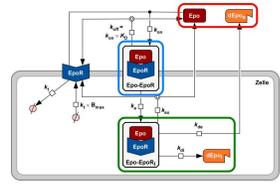


**Zelllinien
Primäre Zellen aus präklinischen Modellen**



Datenaustausch in der Systembiologie – Technologische Weiterentwicklungen

Standards:
SBML
SBN



Dynamische
Signalwegs Modelle



Informationsverarbeitung in Zellen:
Regulatorische Mechanismen
der Signal Transduktion

Heidelberg



ImmunoblotDB



Shi et al., J Integr Bioinform. 2013

Folie 3



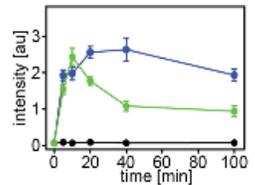
Freiburg
München
Dortmund



Zeit- und Dosis-aufgelöste quantitative Daten

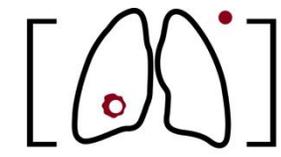


Zelllinien
Primäre Zellen aus präklinischen Modellen



3 – 15 Proteine / Transkripte

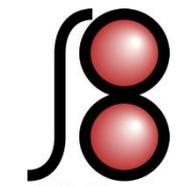
Fördermaßnahmen



LungSys

LungSys (2009 – 2012)

LungSys II (2012 – 2015)



SBEpo

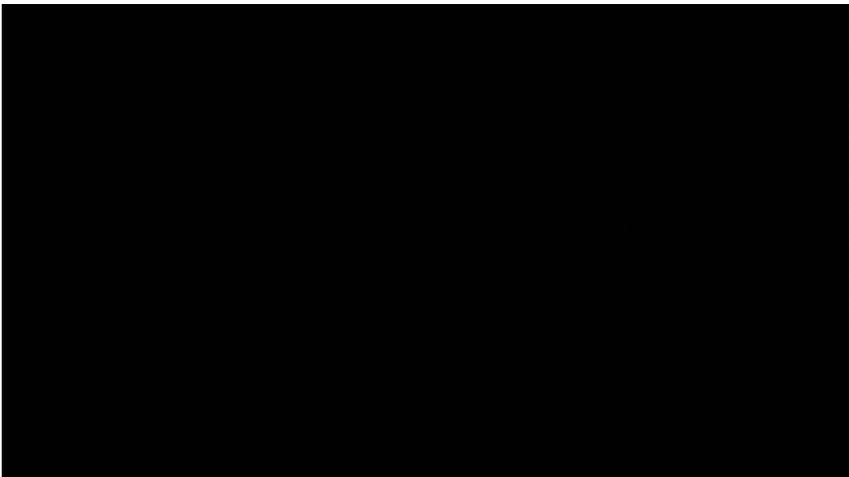
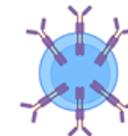
SBEpo (2013 – 2016)

GEFÖRDERT VOM

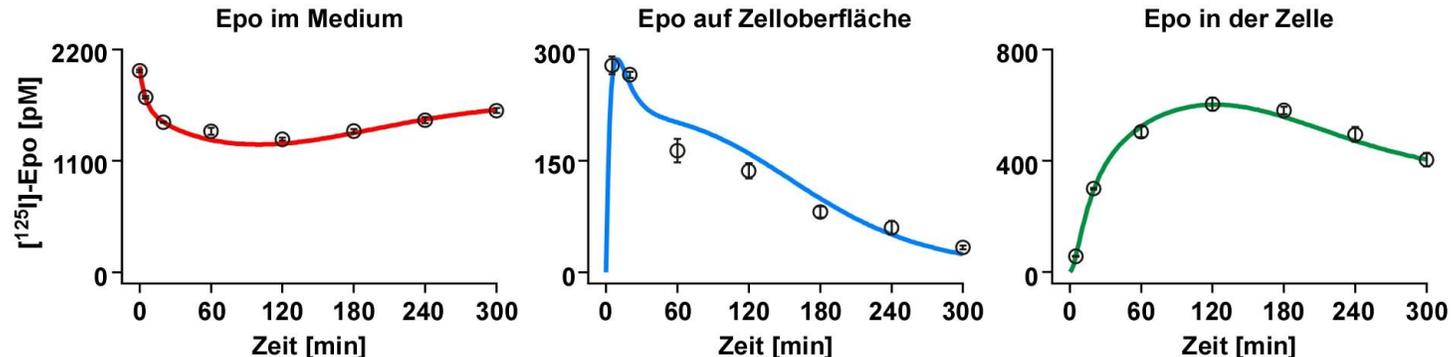


Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

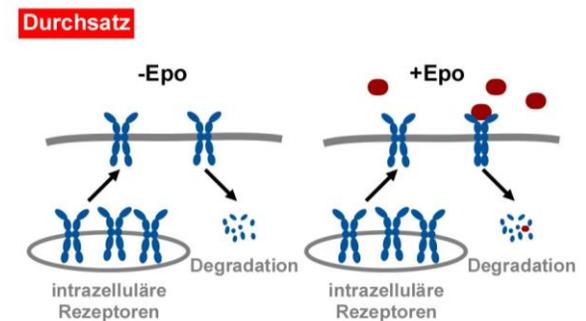
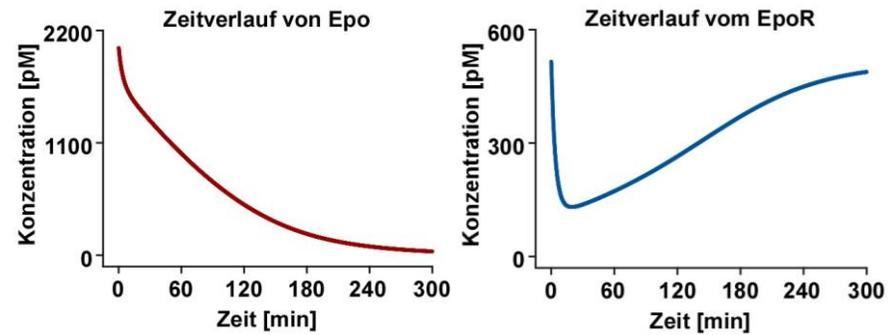
Mathematische Modellierung der Interaktion von Epo und Epo-Rezeptor



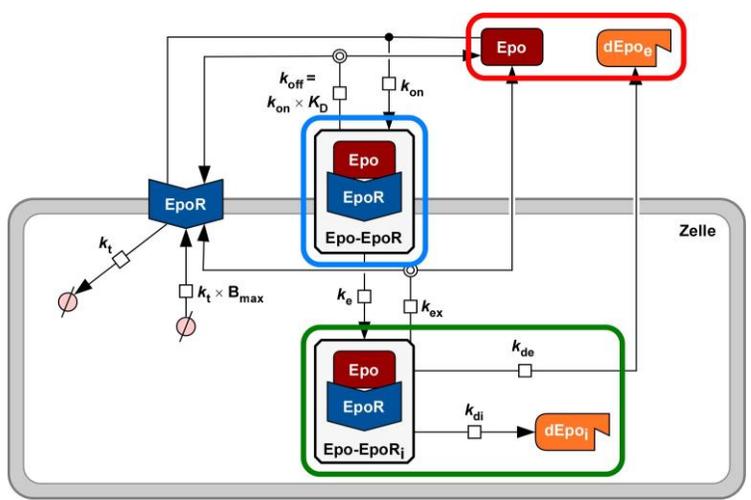
Parameterschätzung anhand experimenteller Daten



Analyse des mathematischen Modells



Mechanistisches mathematisches Modell



Informationsverarbeitung durch den EpoR

→ Schneller Durchsatz des EpoR ermöglicht eine präzise Übersetzung der Epo-Konzentration in Produktion von Erythrozyten

PubMed Becker et al., Science 2010

Datenaustausch in der Systemmedizin – Anwendungsbeispiel Erythroleukämie



Fördermaßnahmen

ERA-PerMed



AML_PM

AML_PM (2019 – 2023)



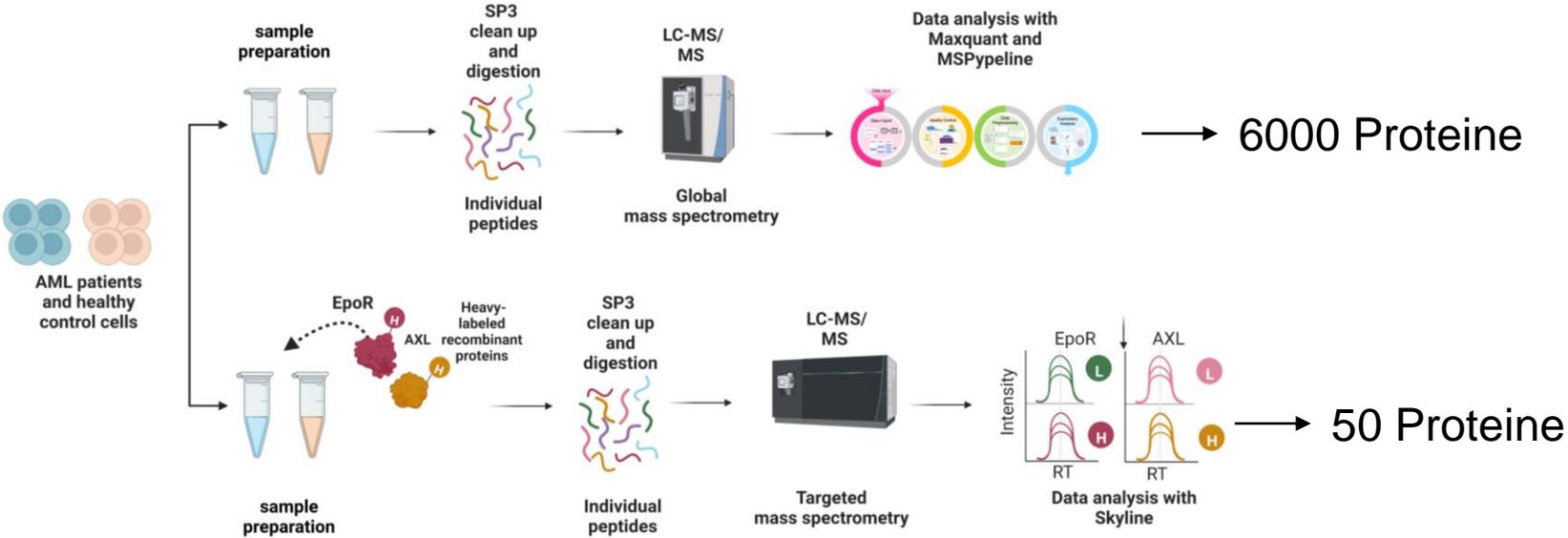
GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium für Bildung und Forschung

Datenaustausch in der Systemmedizin – Technische Neuerungen

Weiterentwicklungen in der Massenspektrometrie - Proteomics



Professionelle Datenmanagement Software

Experimentelle Daten

Zeit- und Dosis-aufgelöste quantitative Daten

OMICS Daten

Laborwerte



Klinische Daten



Fördermaßnahmen

ERA-PerMed



AML_PM

AML_PM (2019 – 2023)



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium für Bildung und Forschung

Notwendige Arbeiten für den Unterhalt eines Daten-Management-Systems

Arbeiten

Datenmanagementsystem für Übertragung und Speicherung (openBIS)

- Installation / Wartung / Zugangskontrolle / Updates
- Interkonnektivität mit klinischen Datenbanken (REDCap)
- Interkonnektivität mit klinischen Informationssystemen (NEPHRO7)
- Datenbereinigung
- Schulung der Benutzer



Personalanforderung

Informatiker:in

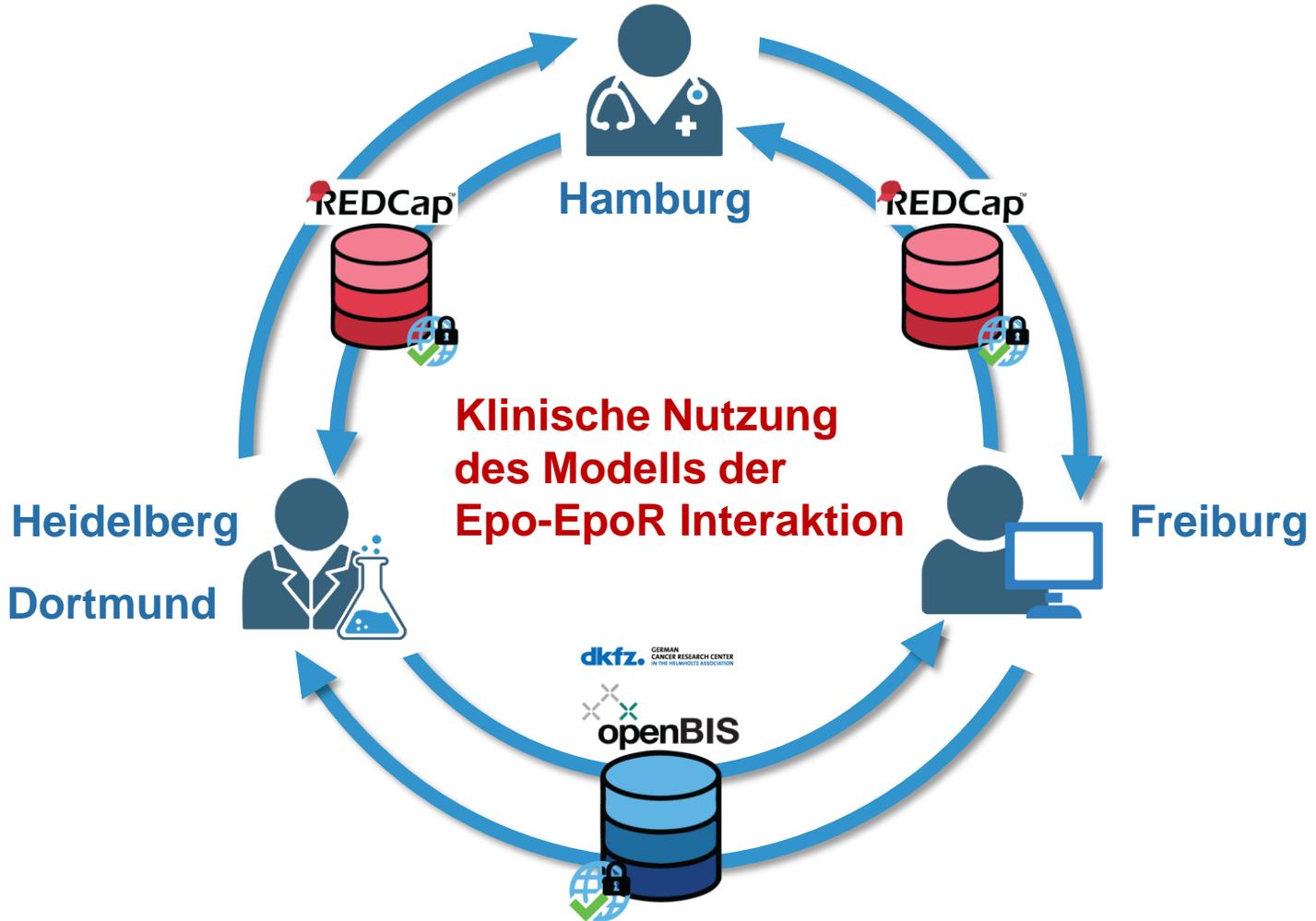
Medizininformatiker:in

Medizininformatiker:in

Datenwissenschaftler:in

Key user

Datenaustausch in der Systemmedizin – Anwendungsbeispiel Anämiebehandlung



Fördermaßnahmen

Demonstrator

NephrESA (2019 – 2023)

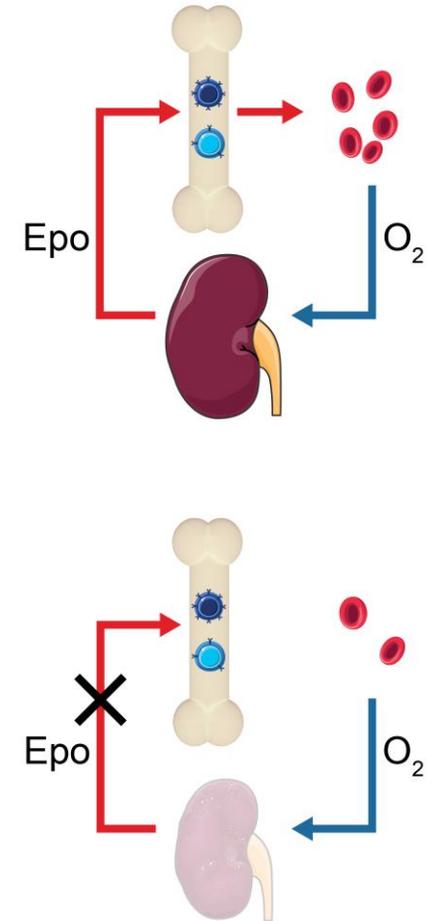
GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Anämie bei chronische Nierenerkrankung (CKD)



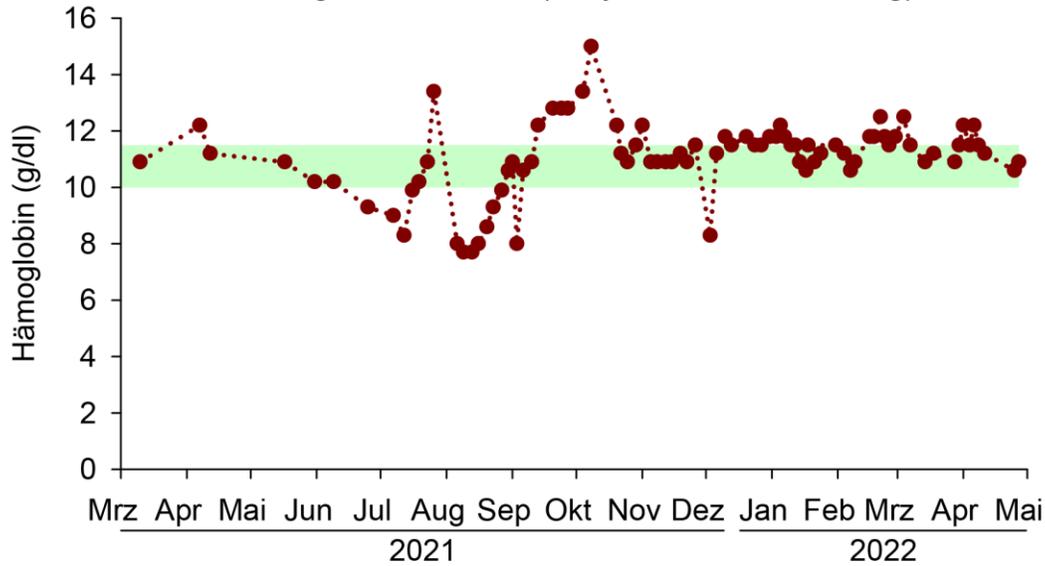
- Funktionsverlust der Niere
→ Hormon **Epo** kann nicht gebildet werden
→ **Renale Anämie**
- Dialysepatienten müssen mit **Erythropoese-Stimulierenden Agenzien (ESAs)** behandelt werden:
Epo alfa, Epo beta, NESP, CERA
- **Altern** der Bevölkerung → mehr Dialysepatienten
- > 100 000 **Dialysepatienten** in Deutschland



Klinische Realität



Hämoglobin, Patient 1 (Dialyse-Zentrum Hamburg)

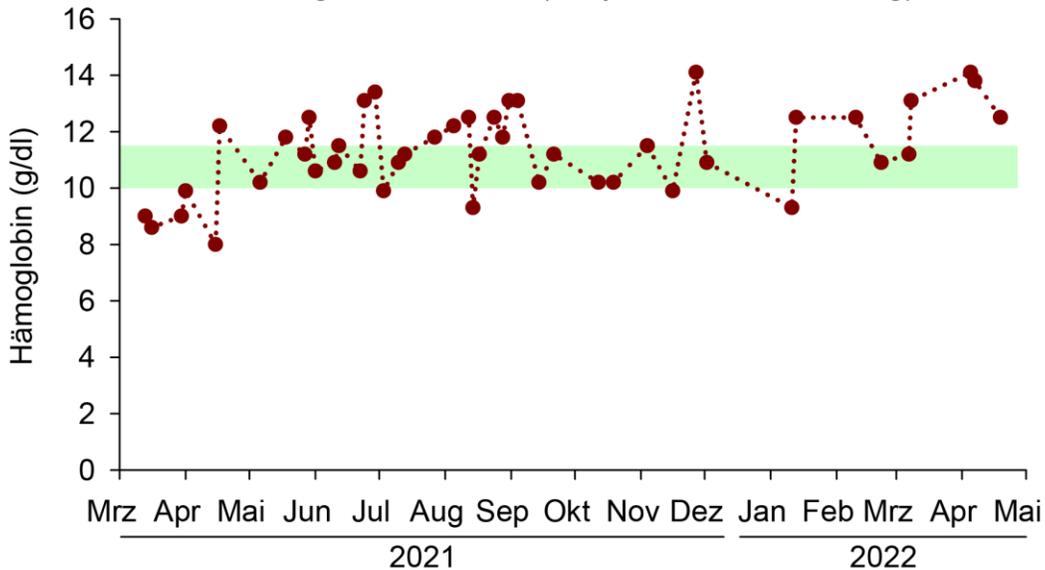


..... Klinische Hämoglobin-Blutwerte
Richtlinien

Hohe Fluktuation der Hämoglobinwerte

➔ Hämodynamischer Stress

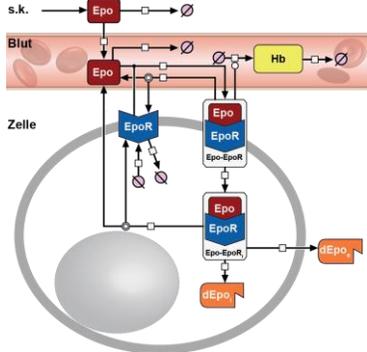
Hämoglobin, Patient 2 (Dialyse-Zentrum Hamburg)



..... Klinische Hämoglobin-Blutwerte
Richtlinien

Hohes Risiko für thromboembolische- und kardiovaskuläre Komplikationen (Schlaganfall, Herzinfarkt)

Anpassung Epo-EpoR Modell für Translation – Daten aus klinischen Studien



NCT00077623	NCT00077610	NCT00077597
CKD-Patienten N=572	CKD-Patienten N=673	CKD-Patienten N=182
→ subkutan Epo, CERA	→ intravenös Epo, CERA	→ intravenös Epo, CERA
→ Eisen	→ Eisen	→ Eisen
✓Biometrie	✓Biometrie	✓Biometrie
✓Blutwerte	✓Blutwerte	✓Blutwert
✓Komplikationen	✓Komplikationen	✓Komplikationen



BP18035	WP16422	BP16346	BP15984
Gesunde Probanden N=42	Gesunde Probanden N=56	Gesunde Probanden N=61	Gesunde Probanden N=54
→ subkutan CERA	→ subkutan CERA	→ subkutan CERA	→ subkutan Epo beta
✓Biometrie	✓Biometrie	✓Biometrie	✓Biometrie
✓Blutwerte	✓Blutwerte	✓Blutwerte	✓Blutwerte



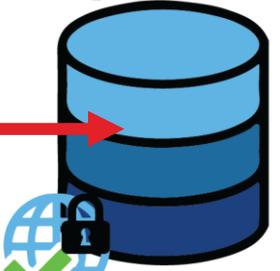
UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386

4C-Studie
Pädiatrische CKD-Patienten (6 bis 17 Jahre) N=650
→ Epo, CERA
→ Eisen
✓Herz-Kreislauf- Status
✓Blutwerte
✓Komplikationen

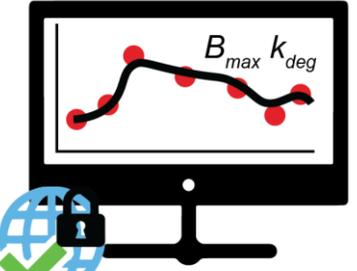


dkfz. GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION

openBIS



MATLAB®



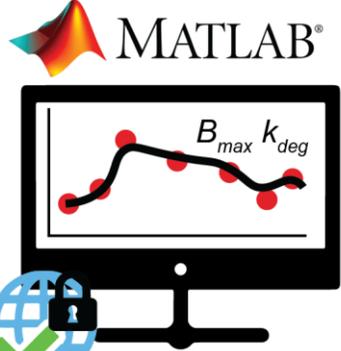
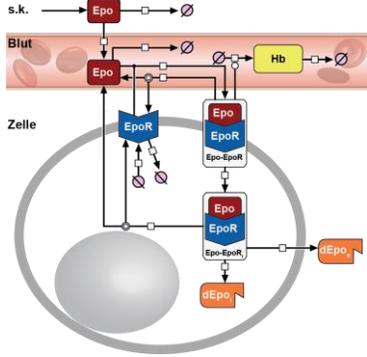
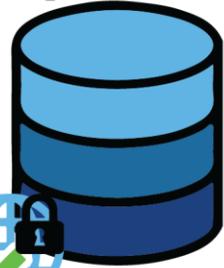
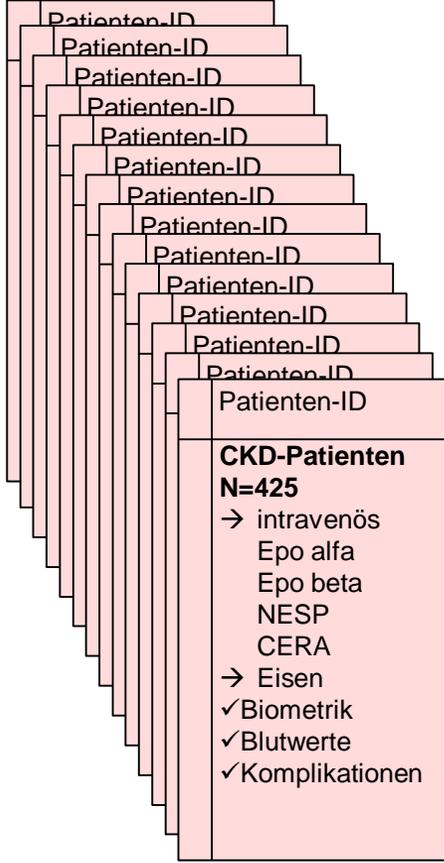
API

Daten aus dem klinischen Alltag: Dialysezentrum Bruchsal



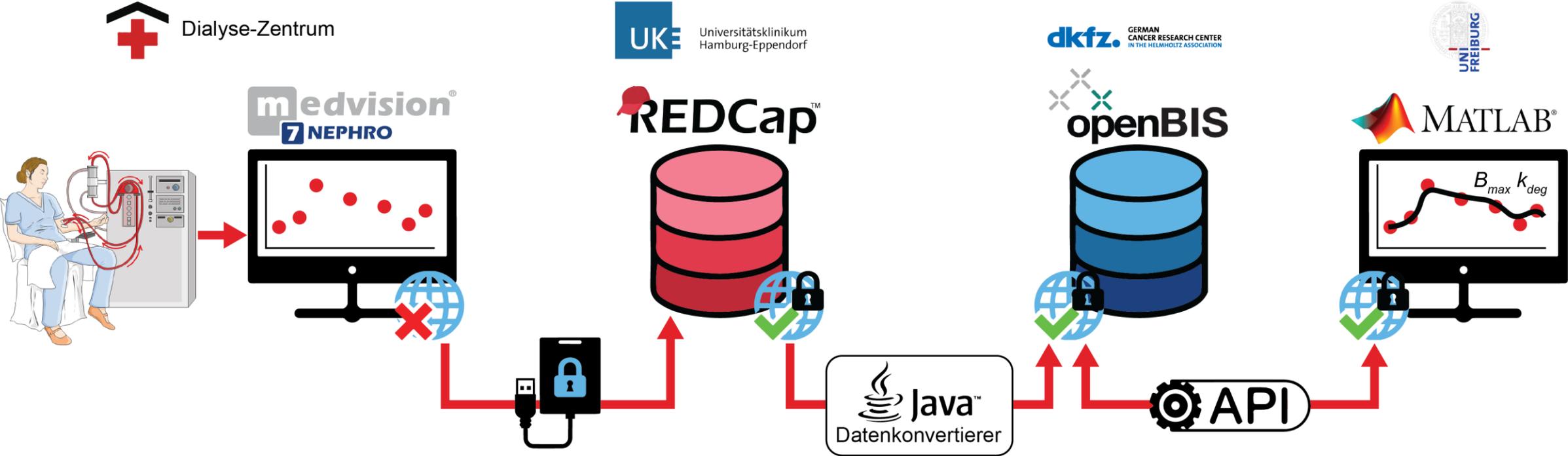
Zentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Bruchsal | Bretten



Klinisches Informationssystem NEPHRO7

Datenfluss in NephroESA



Notwendige Vereinbarungen für die Datenübertragung aus der Klinik



Vereinbarung

Projekt NephrESA

- Konsortialvertrag:
 - Materialtransfer-Vereinbarung
 - Datenübertragungsvereinbarung
- Datenschutz-Vereinbarung
- Datenschutz-Folgenabschätzung
- Ethik-Votum
 - Rekrutierung von CKD-Patienten



Zeiten (*Beginn* → *Abschluss*)

Projektlaufzeit 01.06.2019
bis 31.05.2022

verlängert bis 30.11.2023

14.02.2019 → 31.10.2019

11.08.2019 → 16.11.2020

14.09.2020 → 20.10.2021

07.03.2019 → 30.10.2021

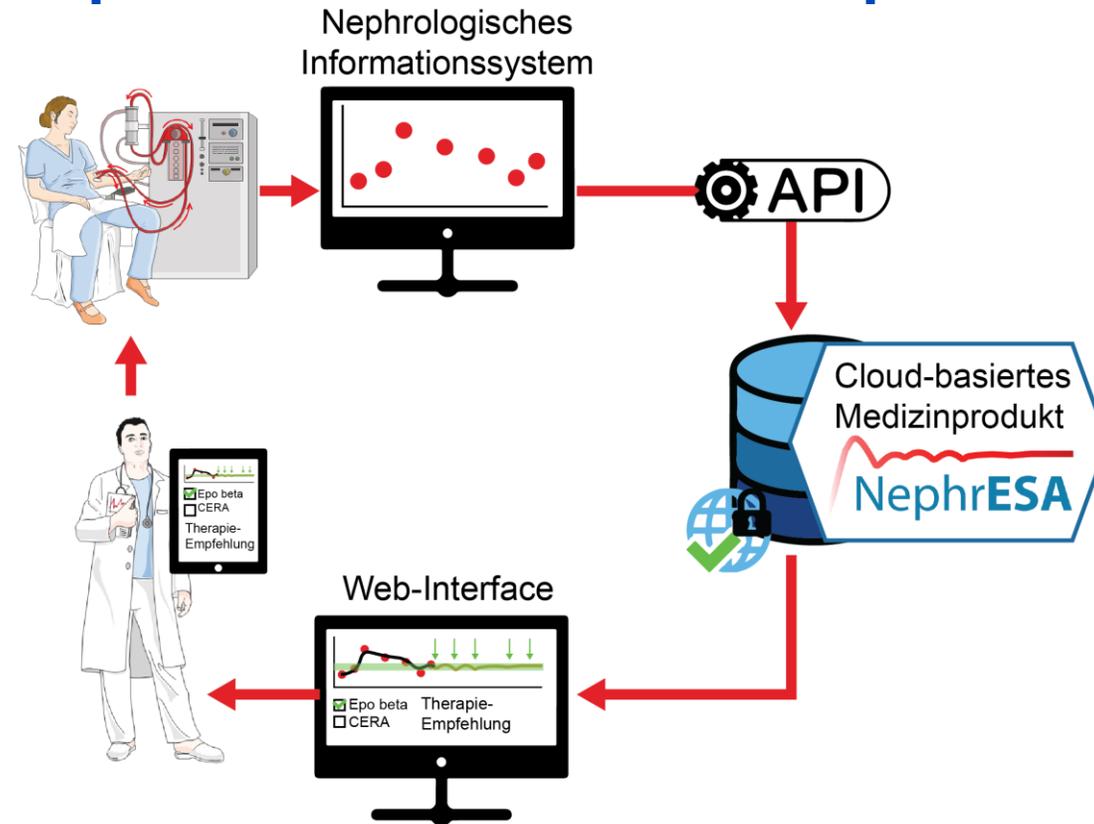
23.02.2021



Zuständige Stabstellen

Adm. Projektmanagement
Technologie-Transfer
Datenschutzbeauftragte
Datenschutzbeauftragte
Datenschutzbeauftragte
Studienleitung

Weiterentwicklung von NephroESA zu einem Medizinprodukt



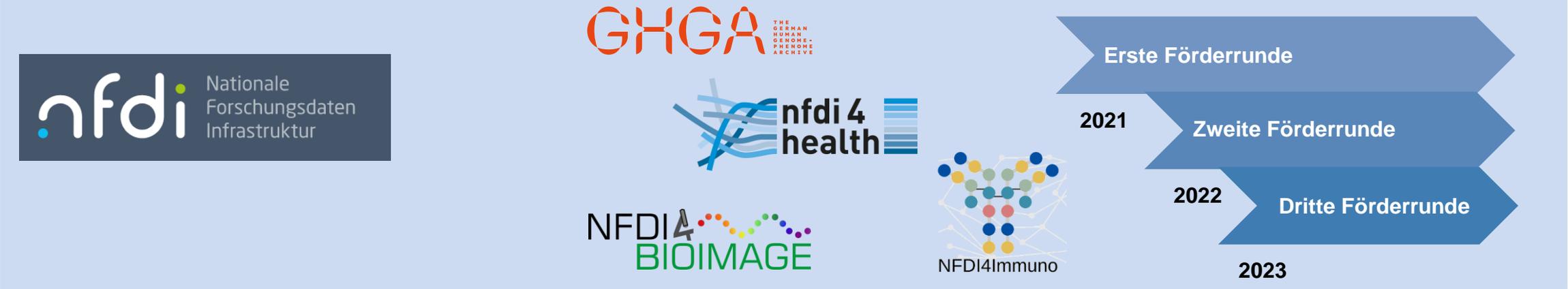
- **Echtzeitabfrage** von Patientendaten, Datenanalyse und Therapieempfehlungen innerhalb von Minuten
- **Patientenzentrierte Präzisionsdosierung** für Homöostase der Erythropoese

➔ **Vorbild** für die Nutzung mathematischer Modelle auch bei **anderen klinischen Fragestellungen**

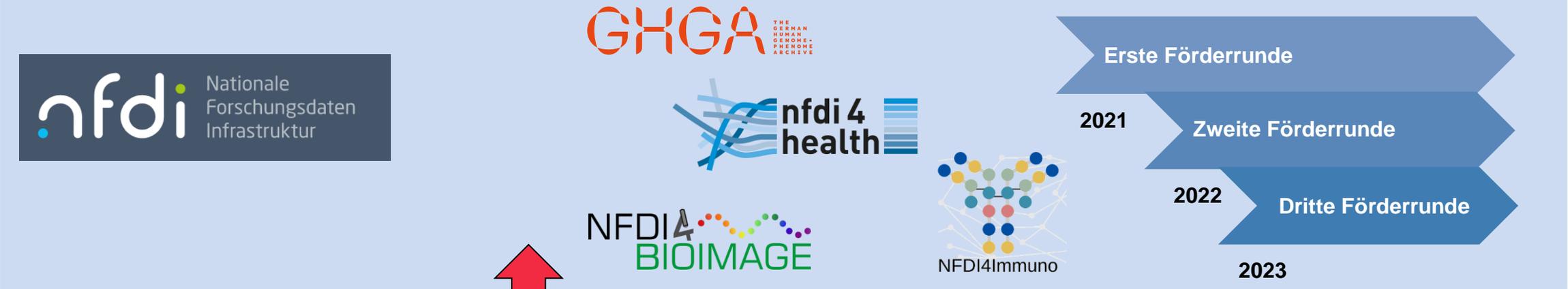
Fördermaßnahmen zur Digitalisierung der Forschung in Deutschland



Fördermaßnahmen zur Digitalisierung der Forschung in Deutschland



Fördermaßnahmen zur Digitalisierung der Forschung in Deutschland



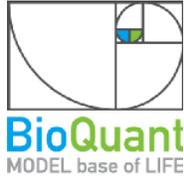
- Interdisziplinäre Kommunikation
- Einbindung von Expertise
- Nachhaltige Förderung von Infrastruktur
- Vereinheitlichung von Entwicklungen
- Anreize schaffen

Danksagung



Universität Freiburg

Jens Timmer
Rafael Arutjunjan
Franz-Georg Wieland
Kai Uwe von Prillwitz
Giang Thi Vu
Clemens Kreuz
Lukas Refisch



Deutsches Krebsforschungszentrum

Ursula Klingmüller
Marcel Schilling
Agustin Rodriguez
Barbara Helm
Yomn Abdullah
Yannik Dieter
Alexander Held



Universitätsklinikum Heidelberg

Universitätsklinikum Heidelberg

Martina Muckenthaler
Richard Sparla

Franz Schaefer



Dialysezentrum Bruchsal

Dieter Baumann
Ralf Dikow



Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften

Albert Sickmann
Roman Sakson
Yvonne Reinders
Mona Ehlers



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Tobias B. Huber
Elisabeth Meister
Maja Lindenmeyer
Birgit A. Koch
Samaneh Liagos



Roche

Michael Jarsch
Bruno Reigner
Ronald Gieschke
Gabriel Schnetzler
Zoe Morgan