

ZELLEN STEUERN

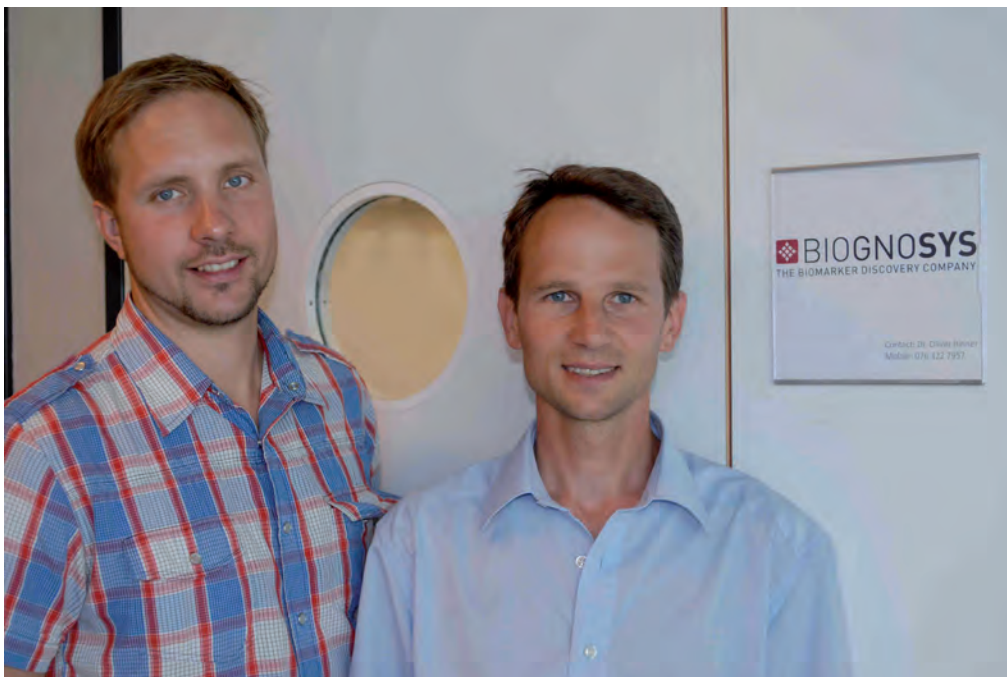
Wie SystemsX.ch Forscher das wichtigste Regulations-system von Zellen knacken. 3

KONTAKTE KNÜPFEN

Wissenschaft und Wandern an der ersten Doktoranden-Tagung in Weggis. 5

VIELFALT TROTZ GLEICHHEIT

Warum genetisch gleichar-tige Zellen unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. 6



Johan Malmström und Oliver Rinner, Gründer der Firma Biognosys, setzen auf Biomarker.

Bild thm

Ein Spin-off des SystemsX.ch Projektes «PhosphoNetX» auf der Suche nach einem «Seed investment»

Zürich. Alles begann – wie oft in der Forschung – während einer Kaffeepause. Johan Malmström (34) und Oliver Rinner (35), beide Wissenschaftler im Labor von Ruedi Aebersold vom Institut für Molekulare Systembiologie der ETH Zürich, hatten unabhängig voneinander dieselbe Idee. Im Paradigmenwechsel, der sich zurzeit in der Proteomik vollzieht, sollte ein grosses Potential für die Vermarktung von Biomarkern stecken, fanden sie. Die Kaffeepause dauerte dann etwas länger als üblich, dafür war das Start-up Projekt «Biognosys» geboren.

Das war im September 2007. Ein Jahr später war ein Startkapital von 100'000 Franken beschafft und die Firma als Aktiengesellschaft im Schweizerischen Handelsregister eingetragen. Domizil: ETH Zürich, IMSB HPT C119.

Dort, in einem Seitenflügel des IMSB auf dem Hönggerberg treiben die beiden die Entwicklung der Firma voran. Malmström fungiert als Geschäftsführer, Rinner als Forschungsleiter. Beide engagieren sie sich auch im SystemsX.ch Projekt PhosphoNetX (siehe Artikel Seite 3). Zur Seite stehen den beiden

Fortsetzung auf Seite 2

Magisch?

Dr. René Imhof
Leiter Roche Pharma
Forschung, Basel

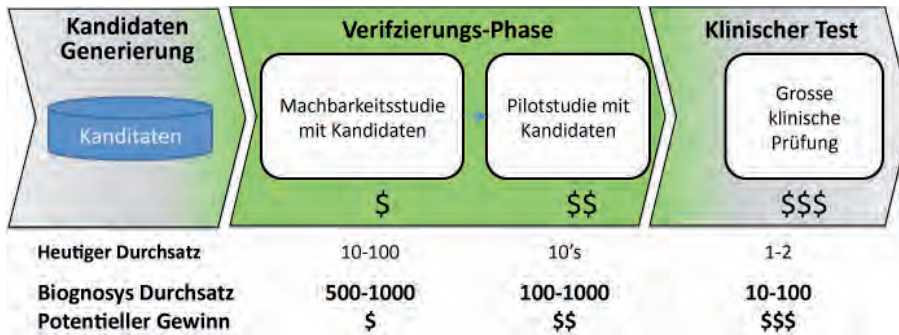
Kluge akademische ForscherInnen suchen nach neuen Fragestellungen, um das Wesen der Natur besser zu verstehen, und nach radikalen Ansätzen, Probleme zu vereinfachen und so zu lösen. «(Er)finderInnen» von Heilmitteln in der Pharmaindustrie wollen explizite Ziele erreichen, indem sie ein medizinisches Problem in den Griff bekommen. Die Komplexität des zu beeinflussenden physiologischen Systems soll dabei soweit wie möglich erhalten bleiben.

Kann es also so etwas wie Magie in der Zusammenarbeit zwischen Akademie und Industrie geben? Nein, es braucht keine Magie, um diese fundamentalen Unterschiede zu verstehen. Und ja, denn Magie spielt durchaus eine Rolle, wenn für beide Seiten lohnende Partnerschaften entstehen sollen.

Wir waren uns dieses magischen Elements bewusst, als wir eine neue Zusammenarbeit mit dem Kompetenzzentrum für Systemphysiologie der ETH Zürich lancierten. Wir sandten die WissenschaftlerInnen in eine «Konklave», die einen freien Austausch von Gedanken und Ideen garantierte.

Fortsetzung auf Seite 4

Biognosys hat sich die Patente schon gesichert



Biognosys erweitert den Flaschenhals bei der Biomarkersuche beträchtlich.

Grafik Rinner

Fortsetzung von Seite 1

der Chemiker und Manager Philipp Antoni, der wie Malmström schon Erfahrungen mit Start-ups sammeln konnte sowie PhosphoNetX-Leiter Ruedi Aebersold, der als wissenschaftlicher Berater mitdenkt.

Vom Netz zum Köder

Die Grundidee der Firma steckt schon im Namen Biognosys: mit Hilfe der Systembiologie diagnostische Werkzeuge finden, mit denen Krankheiten oder auch Verunreinigungen in Lebensmitteln entdeckt werden können – Biomarker eben. Rinner schwebt vor, auf diese Weise zum Beispiel Krebserkrankungen in einem so frühen Stadium entdecken zu können, dass die Heilungschance viel grösser ist als nach der Lokalisierung eines eigentlichen Tumors. Skeptisch steht Rinner Diagnostika gegenüber, die Krankheiten diagnostizieren, für die es keine Heilung gibt und die auch nicht durch Verhaltensänderungen beeinflusst werden können.

«Bis heute war die Proteomik für die Entdeckung von Biomarkern eine Enttäuschung», sagt Rinner. Es sei zwar möglich, eine grosse Zahl von Eiweissen im Körper gleichzeitig zu erfassen. Die entscheidenden würden bei diesem unspezifischen Ansatz, der dem Fischen mit einem eher weitmaschigen Netz gleicht, aber leicht übersehen. Rinner und Malm-

ström haben sich deshalb für den Angelmit-Köder-Ansatz entschieden.

Mit ihrer neuen Technologie fischen sie in der unübersichtlichen Vielfalt von Proteinen und deren Bruchstücken nur nach jenen, von denen sie Grund zur Annahme haben, dass sie für eine Krankheit relevant sind. Dafür müssen sie wissen, wo nach sie suchen sollen. Dieses Wissen gewinnen sie aus der wissenschaftlichen Literatur oder aus Vorexperimenten. «Targeted proteomics» – zielgerichtete Proteomik – nennt sich dieses Vorgehen, und es stellt einen Paradigmenwechsel in der Proteomik dar. Bislang hatte diese mit Hilfe von Massenspektrometern versucht, sämtliche Proteine, die beispielsweise im menschlichen Körper auftreten, zu katalogisieren. Das ist bis jetzt für etwa 40 Prozent der aufgrund von Gensequenzen postulierten Eiweisse gelungen. Ruedi Aebersold war massgeblich an der Entwicklung der dafür notwendigen Technologien beteiligt, und er ist auch jetzt bei der zielgerichteten Proteomik wieder zuvorderst an der Forschungsfront dabei.

So einfach wie ein Faxgerät

«Der Flaschenhals war bislang die Verifizierung, ob die Kandidaten auch tatsächlich etwas taugen», erklärt Rinner das Hauptproblem bei der Entdeckung von Biomarkern. Malmström und Rinner hoffen, dieses Problem mit ihrer neu entwickelten Technologie zu beseitigen. «Nun können wir etwa 20 mal schneller prüfen, ob es sich lohnen könnte, mit einem Kandidaten in die klinische Prüfung zu gehen», erläutert Rinner ihre Innovation. Bereits hat Biognosys auch begonnen, nach solchen Kandidaten zu suchen. Für eine klinische Prüfung, respektive deren Finanzierung, ist die Drei-Mann-Firma aber noch viel zu klein.

Sie sind deshalb auf der Suche nach Kooperationspartnern. «Langfristig haben wir die Vision, klinische Tests selbst zu machen, aber schon», sagt Rinner, denn die potentiellen Umsätze sind bei einem marktfähigen Biomarker um ein Vielfaches höher als bei Biomarker-Kandidaten, die nicht klinisch validiert wurden (siehe Grafik). Für den Anfang können sie sich aber auch vorstellen, für Biotech- und Pharmafirmen Auftragsforschung zu betreiben, um an Mittel heranzukommen.

Die Technologie, die für die Kandidaten-Verifizierung verwendet wird, ist zur Hauptsache von Paola Picotti, einer Postdoktorandin im Labor von Ruedi Aebersold, entwickelt worden. Malmström und Rinner stehen auch auf dem Patent, das von der ETH Zürich in Europa und den USA angemeldet worden ist. Wie in



solchen Fällen üblich, hat die ETHZ das Patent wieder an die Erfinder zurückerlizenzieren – exklusiv, versteht sich. Die Technologie, mit der sich 50 Biomarker-Kandidaten aufs mal messen lassen, soll weiter getrieben werden. Die Entwicklung eines auf die Entdeckung von Biomarkern getrimmten Massenspektrometers, das so einfach zu bedienen ist wie ein Faxgerät, ist ein weiteres Ziel von Biognosys.

Due Diligence Prüfung im Gange

Ohne frisches Geld wird solches aber nicht möglich sein. Eine Risikokapitalfirma prüft zurzeit Biognosys auf Herz und Nieren (Due-Diligence-Prüfung), um zu entscheiden, ob der Firma mit einem «Seed investment» auf die Sprünge geholfen werden soll. «Das wäre der Durchbruch für uns, dann wären wir bereit, wenn der wirtschaftliche Aufschwung kommt», hofft Rinner. Schon zuvor hatte die Firma im Wettbewerb um das in der Schweiz spärliche Risikokapital einige Erfolge eingetrieben. Sie errang zwei «venture kick» Preise (siehe Artikel Seite 4) und Philipp Antoni wurde von der Kommission für Technologie und Innovation des Bundes und der Revisionsgesellschaft Ernst&Young als «venture leader» 2009 ausgezeichnet.



Über das wichtigste Regulationssystem von Zellen ist nur sehr wenig bekannt. «PhosphoNetX» hat sich zum Ziel gesetzt, die Phosphorylierung zu verstehen.



«PhosphoNetX wird die Systembiologie und damit die Biologie grundlegend verändern», sagt Projektleiter Ruedi Aebersold. Bild Christian Flierl

Thomas Müller **Zürich.** Ein in seine Einzelteile zerlegtes Auto ist keine Erklärung dafür, warum das Auto fahren, kurven, bremsen, beschleunigen, blinken, hupen und vieles mehr kann. Und doch wird in der Biologie zuweilen der Eindruck erweckt, dass, wenn nur alle Einzelteile einer Zelle bekannt wären,

sich deren Funktionieren wie von selbst ergeben würde. So hofften Biologen, die Sequenzierung des menschlichen Erbguts würde «automatisch» zu neuen Erkenntnissen über Krankheit und Gesundheit führen.

Leider war das nur bedingt der Fall. Vielmehr zeigte sich, dass die Regulierung von Genen, also wann welches Gen

an- bzw. abgeschaltet wird, komplexer ist als erwartet. Nun sind Gene nur ein Teil der Geschichte. Über das statische Genom – wir haben das ganze Leben lang dasselbe – stülpt sich das dynamische Universum der Proteine. Sie sind letztlich das, was Leben ausmacht, und auch sie sind auf komplizierteste Weise miteinander vernetzt.

Wächter des Genoms

In unseren Zellen sind tausende Proteine gleichzeitig am Schalten und Walten, die einen in grosser Zahl, die anderen in verschwindend kleiner: Letztere sind aber nicht unbedingt weniger wichtig. «Vom wichtigsten Regulationssystem in Zellen wissen wir nur sehr wenig», sagt Ruedi Aebersold, Professor am Institut für Molekulare Systembiologie der ETH Zürich. Aebersold leitet das SystemsX.ch RTD Projekt «PhosphoNetX», das sich zum Ziel gesetzt hat, dieses Manko zu beheben.

Es geht um die Phosphorylierung von Proteinen. Dabei hängen sogenannte Kinasen, eine Phosphatgruppe, an Proteinen und bewirken damit eine Funktionsänderung. Umgekehrt schalten Phosphatasen die Funktionsänderung wieder ab.

Ein bekanntes Beispiel ist das Tumorsuppressor-Protein p53, gewissermassen der Wächter des Genoms. Beginnt sich eine Zelle unkontrolliert zu vermehren und damit krebsartige Eigenschaften zu zeigen, führt eine Phosphorylierung von p53 dazu, dass die betroffene Zelle «Selbstmord» begeht und damit die Krebsgefahr gebannt wird. Das Protein weist nicht weniger als 18 Phosphorylierungsstellen auf, was schon darauf hindeutet, dass sehr viele Schalternöglichkeiten bestehen.

Bedenkt man nun, dass zwischen einem Zehntel und der Hälfte der Proteine in einer Zelle über diesen Mechanismus gesteuert wird und über 500 unterschiedliche Kinasen und etwa 150 Phosphatasen aktiv sind, ergeben sich schwindelerregende Zahlen über die dabei möglichen «Schaltungen». Aebersold schätzt, dass erst etwa zehn Prozent des menschlichen Kinoms in vivo studiert worden ist, also untersucht wurde, auf welche «Reize» die Kinasen und Phosphatasen reagieren und welche zellulären Prozesse sie auslösen. «Die meisten mathematischen Modelle über das dynamische Verhalten von

Fortsetzung auf Seite 4

«PhosphoNetX – «Phosphorylation-Modulated Informational Networks of the Cell»



Leitung	Ruedi Aebersold, Institut für Molekulare Systembiologie (IMSB), ETH Zürich
Beteiligte Forschungsgruppen	Lucas Pelkmans, IMSB, ETHZ; Andreas Plückthun, Biochemisches Institut, Universität Zürich; Christian von Mering, Departement Biologie, ETHZ und Schweizerisches Institut für Bioinformatik; Viola Vogel, Biologische Orientierte Materialwissenschaften, ETHZ; Nelson Bradley, Institut für Robotik und Intelligente Systeme, ETHZ
Zahl der Forschungsgruppen	6
Verhältnis Forschende/Administration	20 : 1
Verhältnis Biologen : Nichtbiologen	18 : 3
Gesamtbudget (2008-2011)	8'585'400 CHF davon 4'200'000 CHF von SystemsX.ch

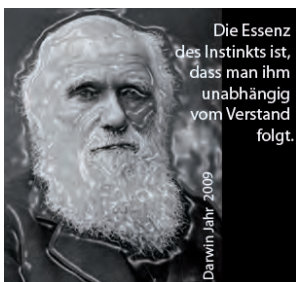
Fortsetzung von Seite 3

biologischen Systemen sind somit schlicht unvollständig und vermutlich falsch», erklärt Aebersold.

PhosphoNetX hat sich deshalb drei Ziele gesetzt. Zuerst soll das Netzwerk der 500 Kinasen und 150 Phosphatasen erfasst werden. In einem zweiten Schritt geht es um den effektiven Informationsfluss durch dieses Netz. Sinnbildlich lässt sich der erste Schritt als Kartografierung des Schienennetzes der Schweizerischen Bundesbahnen verstehen und der zweite als Erfassung der darauf verkehrenden Züge. Und schliesslich soll das neue Wissen in vier Bereichen angewandt werden: Zellteilung, Informationstransport durch die Zellmembran, die Antwort von Zellen auf mechanische Belastungen und Krebs.

Biologie verändern

Weil sich diese Ziele mit den heutigen Methoden nicht erreichen lassen, spielt die Entwicklung neuer Technologien eine grosse Rolle. Ein Beispiel dafür ist die SRM-Technologie: «Selected Reaction Monitoring» erlaubt es, in kurzer Zeit sämtliche Kinasen und Phosphatasen, die an einem bestimmten Signalweg beteiligt sind, qualitativ und quantitativ zu bestimmen. Letzteres ist für die Modellierung von biologischen Systemen zentral. Ruedi Aebersold ist zuversichtlich, «dass die Technologien und Daten, die «PhosphoNetX» generieren wird, die Systembiologie und damit die Biologie grundlegend verändern werden».



Die Essenz des Instinkts ist, dass man ihm unabhängig vom Verstand folgt.

Darwin, Jahr 2009

«venture kick» leistet Erfolg versprechenden Firmen Geburtshilfe



Gewannen den «venture kick» 2009: Das Gründungsteam von «InSphero», die an der Universität und an der ETH Zürich verankert ist. Bild IFJ

Daniel Vonder Mühl Bern. Der wohl wirkungsvollste Transfer von Hochschulforschung in die Privatwirtschaft ist die Gründung einer Firma. «venture kick» unterstützt auch SystemsX.ch-Forschende, einen Spin-off zu lancieren und dabei bis zu 130'000 Franken abzuholen. Kürzlich profitierte die Zürcher Firma «InSphero» von dieser Start-up Förderung.

«venture lab», das nationale Programm der Förderagentur für Innovation KTI, bietet eine ganze Palette von Modulen an: von der Basisausbildung in Unternehmertum

bis hin zur Erstfinanzierung des Unternehmens.

Gründungen verdoppeln

«venture kick» will die Zahl der Unternehmensgründungen an Universitäten und Hochschulen verdoppeln und so dazu beitragen, möglichst viele Forschungsergebnisse in Produkte umzusetzen. Es gibt nur zwei Teilnahmebedingungen: erstens, die Firma ist noch nicht gegründet, und zweitens, sie muss aus einer Hochschule (Universität, ETH, FH) kommen. Somit sind alle SystemsX.ch Forschenden angesprochen.

Die Bewerbung ist jederzeit

möglich. Bei der ersten Phase erhalten jeweils acht Projekte die Gelegenheit, sich vor einer Jury zu präsentieren. Die vier Gewinner erhalten je 10'000 Franken und qualifizieren sich für die zweite Runde. Die beiden Sieger erhalten je 20'000 Franken um ihr Projekt weiter zu verfeinern. Im «Final» sind dann die letzten 100'000 Franken zu gewinnen.

Die Förderbeiträge – bisher rund drei Millionen in den letzten beiden Jahren – werden ohne Bedingungen ausgerichtet. Einzig die letzten 100'000 Franken fliessen nicht mehr an die Gründer, sondern auf das Konto der neu gegründeten Firma. Von den bisher unterstützten 89 Startup-Projekten haben über 60 die effektive Firmen-gründung vollzogen.

Die «venture lab» Module und insbesondere «venture kick» haben auch dem ersten SystemsX.ch Spin-off, Biognosys (siehe Artikel auf Frontseite), auf die Sprünge geholfen. Bei Fragen steht das Management Office (D. Vonder Mühl) oder «venture lab» (B. Schillig) gerne zur Verfügung.

Siehe auch: www.venturekick.ch/
www.venturelab.ch

SystemsX.ch fördert Industrie-Kooperationen

Zürich. SystemsX.ch lanciert zwei neue Projekttypen: BIP soll das Bruttoinlandprodukt steigern, ISA Wissenschaftlern aus dem privaten Sektor eine gezielte Weiterbildung offerieren.

Bei den «Bridge 2 Industry Projects» (BIP) erforschen Hochschul- und Industrieforschende gemeinsam ein systembiologisches Thema. Die BIPs dauern ein Jahr und werden von SystemsX.ch mit bis

Fr. 120'000 unterstützt. Projektanträge werden viermal jährlich vom SEB evaluiert. ISA (Industry Sabbatical @ Academia) lädt Wissenschaftler aus privaten Firmen ein, einen Weiterbildungsaufenthalt bei einer Forschungsgruppe an einer Hochschule zu verbringen. In wirtschaftlich schwierigen Zeiten ist dies eine interessante Möglichkeit, SystemsX.ch besser kennen zu lernen. VDM

www.systemsX.ch/BIP-ISA

Magisch?

Fortsetzung von Seite 1

Das Ergebnis war «Das Leben und Schicksal pankreatischer Betazellen in der Evolution von Diabetes Typ 2».

Nach drei Jahren intensiver Zusammenarbeit freuen sich alle über die Resultate: Neue Biomarker, Targets, Bildtechniken und prädiktive Bioinformatik-Werkzeuge, die nun alle auf ihr Potential als neue Diagnostika und Therapeutika evaluiert werden. Magisch!