

Sachbericht

Teil I. Kurzbericht

1. Aufgabenstellung und wissenschaftlich-technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Die Zunahme von Fettleibigkeit hat weltweit zu einer weiten Verbreitung von MASLD (Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Lebererkrankung, ehemals NAFLD) geführt. Diese Entwicklung ist eng mit einem erhöhten Risiko für hepatozelluläre Karzinome (HCC) verbunden, die oft erst in nicht mehr therapierbaren Stadien diagnostiziert werden. Besonders problematisch ist das Auftreten von HCC in nicht-zirrhotischem Gewebe (etwa ein Drittel), was innovative Ansätze zur Früherkennung von Hochrisikopatienten erfordert.

Das Projekt SMART-NAFLD verfolgte einen systemmedizinischen Ansatz, um Stoffwechselprozesse und Signaltransduktionswege in Hepatozyten zu modellieren und Schlüsselmechanismen der Krankheitsentstehung zu identifizieren.

Das Teilprojekt AG Steuer (Humboldt-Universität zu Berlin) baute dabei auf gut etablierten Methoden der metabolischen Modellierung auf, insbesondere auf bereits entwickelten genomskaligen Rekonstruktionen des menschlichen Metabolismus sowie auf etablierten Ansätzen wie Flux-Balance-Analyse (FBA) und Netzwerkreduktion. Die AG Steuer verfügt über umfangreiche Expertise in der Entwicklung und Anwendung von Algorithmen zur Netzwerkreduktion sowie in der Monte-Carlo-Analyse kinetischer Modelle, die es ermöglichen, Unsicherheiten und unbekannte Parameter zu berücksichtigen.

Die Aufgabenstellung des Teilprojekts bestand in der Erstellung vergroebelter (coarse-grained) Modelle des Leberstoffwechsel. Ziel war es, diese reduzierten Modelle mit von der AG Timmer entwickelten Modellen der Signaltransduktion zu integrieren, um Wechselwirkungen zwischen Metabolismus und Signaltransduktion in MASLD zu analysieren. Diese integrative Herangehensweise sollte ein detaillierteres Verständnis der Krankheitsprogression ermöglichen und Ansatzpunkte für neue Biomarker liefern.

2. Ablauf des Vorhabens

Das Projekt SMART-NAFLD war antragsgemäß in sechs Arbeitspakete (AP) gegliedert. In der ersten Förderphase lag der Schwerpunkt auf den Arbeitspaketen AP1 bis AP5. Die Arbeiten der AG Steuer konzentrierten sich auf AP2: Zelluläre Skala – Integrative Modellierung von Signaltransduktion und Metabolismus sowie auf AP4: Multi-OMIC-Charakterisierung von Veränderungen der MASLD-Progression.

Die Durchführung erfolgte in enger Kooperation und regelmäßigem Austausch mit den Projektpartnern, insbesondere der AG Timmer (Modellierung zelluläre Signaltransduktion), AG Klingmüller (Signaltransduktionsnetzwerke und Projektkoordination) und der AG Schulze (Tumorstoffwechsel und Metabolomics).

Wichtige Ereignisse des Projektablaufs waren: Kick-Off-Meeting am 1.–2. Dezember 2021 am DKFZ (Heidelberg), regelmäßige Projekttreffen und Zoom-Meetings zur Abstimmung zwischen den Arbeitsgruppen, individueller Austausch zwischen den AGs zu spezifischen Fragestellungen. Die Ergebnisse der Arbeiten wurden auf verschiedenen wissenschaftlichen Veranstaltungen präsentiert, darunter: der SBMC Systems Biology of Mammalian Cells, (Heidelberg Mai 2022), das e:Med Meeting on Systems Medicine (Heidelberg, November 2022), die Bonn Conference on Mathematical Life Sciences (Bonn, April 2023), sowie in regelmäßigen LiSyM Status Treffen.

3. Wesentliche Ergebnisse sowie Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Im Projekt SMART-NAFLD wurden wesentliche Fortschritte bei der Modellierung von Stoffwechselprozessen der Leber und ihrer Integration mit Signaltransduktionsmodellen erzielt. Ein Resultat der Arbeiten der AG Steuer war die Entwicklung einer Pipeline zur Reduktion metabolischer Netzwerke auf Basis von Genome-Scale-Rekonstruktionen des menschlichen Metabolismus (Human1). Diese Pipeline ermöglichte die Erstellung patienten- und gewebe-spezifischer Modelle, die Stoffwechselfunktionen, z. B. Glykolyse und Lipidsynthese, in MASLD und HCC analysieren.

Zu AP2 wurden außerdem patientenspezifische stöchiometrische Modelle aus Proteomikdaten (AG Klingmüller) generiert. Die Modelle erlaubten eine Analyse der Stoffwechselaktivitäten in Tumor- und Nicht-Tumorgewebe, insbesondere hinsichtlich ihrer Fähigkeit, zentrale metabolische Aufgaben zu erfüllen, und deckten Unterschiede in den Stoffwechselsignaturen zwischen verschiedenen Gewebetypen auf. Die Integration dieser Arbeiten mit den Signaltransduktionsmodellen der AG Timmer war ein zentraler Bestandteil von MS2.8 und wird in Phase II des Projekt fortgesetzt.

Zu AP4 wurde in Zusammenarbeit mit der AG Schulze ein ODE-basiertes Modell entwickelt, das die Rolle des glykolytischen Enzyms Aldolase A im HCC untersucht. Das Modell zeigte, dass eine gezielte Störung der Aldolase A zu einem Ungleichgewicht in der Glykolyse und energetischem Stress durch FBP-Akkumulation führt. Die Ergebnisse basierten auf experimentellen Daten aus HCC-Zellen und Mausmodellen und wurden zur Publikation angenommen.

Sachbericht

Teil II Eingehende Darstellung

1. Ausführliche Darstellung der im Rahmen des Vorhabens durchgeführten Arbeiten.

Kick-off und Aufbau der Arbeitsinfrastruktur

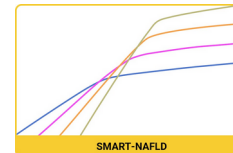
Das Projekt SMART-NAFLD (Teilprojekt F, Modellierung des Leberstoffwechsel) begann offiziell am 1. Juli 2021. Im Rahmen des Vorhabens wurden die Arbeiten trotz anfänglicher Schwierigkeiten weitestgehend erfolgreich durchgeführt. Der Fokus lag auf der Entwicklung und Auswertung von vergrößert („coarse-grained“) Modellen des Leberstoffwechsels sowie deren Verknüpfung mit Signaltransduktionsmodellen.

Zu Beginn des Projekts traten Verzögerungen bei der Einstellung einer geeigneten Mitarbeiterin auf. Trotz dieser Herausforderungen wurde mit Frau DK im Juli 2022 eine exzellent qualifizierte Wissenschaftlerin mit Erfahrung in der Modellierung des Krebsstoffwechsels, Bioinformatik und Datenanalyse eingestellt. Durch ihre Beiträge konnten die Verzögerungen im Projektverlauf teilweise kompensiert werden. Wie in den Zwischenberichten beschrieben, konnten jedoch nicht alle vorgesehenen Meilensteine vollständig erreicht werden; die entsprechenden Arbeiten werden entsprechend in Phase II fortgesetzt. Durch den verzögerten Beginn ergab sich eine Mittelkürzung von 87827,40 EUR im Finanzierungsplan.

Arbeitspaket 2: Zelluläre Skala – Integrative Modellierung von Signaltransduktion und Stoffwechsel (AP2, MS2.5, MS2.6, MS2.8, MS2.9, MS2.10)

Ein Fokus lag auf der Entwicklung einer semi-automatisierten Pipeline zur stöchiometrischen Reduktion genom-skaliger Stoffwechselnetzwerke. Die Pipeline basiert auf der aktuellsten humanen Stoffwechselrekonstruktion Human1 (Robinson et al., 2020), aus der patienten- und gewebespezifische Modelle abgeleitet werden können.

Mit Hilfe dieser Pipeline wurde ein „vergrößertes“ (coarse-grained) Modell des hepatischen Stoffwechsels entwickelt. Dabei wurden zentrale Stoffwechselwege wie Glykolyse, TCA-Zyklus, Nährstofftransport und Lipidsynthese berücksichtigt. Die für das Modell notwendigen Parameter wurden aus Literaturdaten und in Projekt erhobenen experimentellen Ergebnissen (insbesondere Wachstumsdaten, Seahorse, AG Schulze) abgeleitet.



Ein besonderes Augenmerk lag auf der Identifizierung und Validierung von Schlüsselenzymen und Stoffwechselwegen. In Zusammenarbeit mit der AG Schulze wurde die Rolle von Aldolase A (AldoA) als potenzielles Target im HCC untersucht. AldoA ist ein zentrales Enzym in der Glykolyse und zeigt in HCC-Zellen erhöhte Aktivität.

Das entwickelte ODE-Modell ermöglicht die Simulation der Stoffwechselfunktion von AldoA unter verschiedenen Bedingungen. Experimentelle Daten (z. B. aus HCC-Zellen und Mausmodellen, bereitgestellt von der AG Schulze) wurden verwendet, um die Modellparameter zu validieren und die Rolle von AldoA in der metabolischen Balance zu untersuchen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Targeting von AldoA zu einem Ungleichgewicht in der Glykolyse und einer Akkumulation von Fruktose-1,6-Bisphosphat führt, was Energie-Stress und zytotoxische Effekte auslöst. Ein entsprechendes Manuskript wurde eingereicht und ist zur Veröffentlichung akzeptiert (Snaebjornsson et al.).

Zusätzlich wurden Arbeiten zur Integration des Stoffwechselmodells mit Modellen der Signaltransduktion begonnen. Diese Arbeiten sind Teil von MS2.8 und zielen darauf ab, das erweiterte Modell für stadienspezifische Analysen und die Verknüpfung mit 3D-multi-scale tissue Modellen nutzbar zu machen.

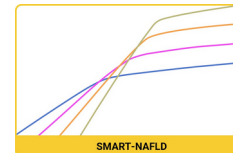
Erreichte Meilensteine im Einzelnen:

MS2.5: Draft eines vergrößerten Stoffwechselmodells und Konzeptentwicklung zur Verknüpfung mit Signaltransduktionsmodellen (Monat 1-12) wurde in der 1. Förderphase abgeschlossen.

MS2.6: Anwendung optimierter Protokolle für metabolische Phänotypisierung und Flussanalysen von PHHs verschiedener Krankheitsstadien und Nutzung der Daten für Stadien spezifische metabolische Modellierung (Monat 1-18) Aufgrund des verzögerten Abschlusses des JCA konnten die Arbeiten erst verspätet aufgenommen werden und werden daher mit in die nächste Förderperiode übernommen.. Der Meilenstein ist daher verzögert und wird in der 2. Förderphase abgeschlossen

MS2.8: Entwicklung und Validierung eines Stadien-spezifischen Modells von Metabolismus und Signaltransduktion (Monat 13-24). Dieser Meilenstein ist verzögert und wird in der 2. Förderphase abgeschlossen.

MS2.9: Stadien-spezifische Entwicklung eines integrativen Modells von Metabolismus und Signaltransduktion, inklusive zellulärer Antworten (Monat 25-30). Dieser Meilenstein ist im Zeitplan und wird in der 2. Förderphase abgeschlossen.



MS2.10: Charakterisierung Kippunkt in Richtung HCC (Monat 25-36). Dieser Meilenstein ist im Zeitplan und wird in der 2. Förderphase abgeschlossen. Die bisher etablierten mathematischen Modelle müssen in Kollaboration mit AG Schulze, AG Timmer und AG Klingmueller weiterentwickelt werden (MS2.5, MS2.8, MS2.9), um die Integration voranzutreiben, weitere Hypothesen zu generieren und zu testen und Vorhersagen zu machen.

Arbeitspaket 3: 3D-multi-scale tissue Modelle

Im Rahmen von AP3 wurden erste Schritte unternommen, um die entwickelten Stoffwechselmodelle mit 3D-multi-scale Tissue Modellen zu verknüpfen (AG Hoehme). Ziel war es, eine verbesserte Darstellung der interzellulären Interaktionen und deren Auswirkungen auf den Stoffwechsel innerhalb eines Gewebe-Kontexts zu ermöglichen. Die Arbeiten in AP3 befanden sich in Phase I allerdings noch in einem frühen Stadium und sind aufgrund der Verzögerungen in anderen Arbeitspaketen und der komplexen Natur der Modellintegration noch nicht abgeschlossen. Es wurden erste Simulationen und Voranalysen durchgeführt, um die entwickelten Stoffwechselmodelle mit 3D-multi-scale tissue Modellen zu verknüpfen. Ziel war es, eine verbesserte Darstellung der interzellulären Interaktionen und deren Auswirkungen auf den Stoffwechsel innerhalb eines Gewebe-Kontexts zu ermöglichen. Die Arbeiten werden in der Phase II des Projekts mit hoher Priorität fortgesetzt.

Arbeitspaket 4: AP4: Multiomik-Charakterisierung von Veränderungen, die für NAFLD-Progression Indikativ sind (AP4, MS2.2, MS2.3, MS4.4)

Im Rahmen von AP4 wurden patientenspezifische Modelle basierend auf Proteomik- und Metabolomik-Daten erstellt. Diese Modelle ermöglichen eine systematische Analyse der metabolischen Unterschiede zwischen Tumor- und Nicht-Tumorgewebe.

Die wesentlichen Arbeiten und Ergebnisse waren:

- Mapping von Proteom-Daten auf das Stoffwechselmodell zur Identifikation von Stoffwechselproteinen, die mit HCC assoziiert sind.
- Fluxbilanz-Analysen (FBA) zur Untersuchung spezifischer Stoffwechselfunktionen in Tumorzellen.
- Vergleich von Tumor- und Nicht-Tumor-Gewebe zur Identifikation spezifischer metabolischer Signaturen.

Diese patientenspezifischen Modelle sind entscheidend für die Weiterentwicklung der vereinfachten Stoffwechselmodelle und deren Integration mit Signaltransduktionsmodellen (MS2.8).

Meilensteine im Einzelnen:

MS4.2: Pipeline zur Analyse proteomischer und metabolomischer Veränderungen (Monat 1-12). Speziell Zuordnung von proteomischen und metabolomischen Veränderungen zu den Variablen des genomskaligen Modells. Im Rahmen dieses Meilensteins wurden proteomische und metabolomische Daten analysiert und den Variablen des genomskaligen Modells zugeordnet, um die Interaktionen zwischen den Molekülen und den Stoffwechselprozessen besser zu verstehen. Der Meilenstein wurde in der 1. Förderphase abgeschlossen.

MS4.3: Analyse des globalen Proteoms von Lebergewebe bei WD-Mäusen (Monat 13-24). Speziell Mapping von Proteom-Daten auf das Stoffwechselmodell zur Identifikation von Stoffwechselproteinen, die mit HCC assoziiert sind. Der Meilenstein wurde in der 1. Förderphase abgeschlossen.

MS4.4: Nachweis des globalen Proteoms von PHHs aus verschiedenen Krankheitsstadien (Monat 7-12). Speziell die Verwendung von Proteomics/Metabolomics-Daten zur Modellverfeinerung. Der Meilenstein umfasste (als Teilaspekt) die Einbeziehung von experimentellen Proteomics- und Metabolomics-Daten, um die bestehenden Stoffwechselmodelle weiter zu verbessern. Der Meilenstein ist verzögert und wird in der 2. Förderphase abgeschlossen.

Alle weiteren Meilensteine werden in der 2. Förderphase weiter bearbeitet und abgeschlossen.

Kooperationen und Präsentationen

Es bestand kontinuierlicher und enger Austausch mit den Projektpartnern (insbesondere AG Schulze, AG Timmer und AG Klingmüller), um die Integration von Daten und Modellen zu gewährleisten.

Ergebnisse wurden auf verschiedenen Konferenzen und Konsortialtreffen vorgestellt, darunter die SBMC 2022, das e:Med Meeting 2022 sowie die Bonn Conference on Mathematical Life Sciences 2023.

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Ausgaben beschränkten sich ausschließlich auf Personalkosten (Position 0812) und Reisekosten (Position 0846). Durch den verzögerten Beginn ergab sich eine Mittelkürzung von 87827,40 EUR im Gesamtfinanzierungsplan.

2.1 Personalkosten

Summe der Ausgaben: 108.590,94 €

Eingestellt wurde eine wissenschaftliche Mitarbeiterin (DK) mit einschlägiger Erfahrung in der Bioinformatik und Modellierung des Stoffwechsel. E13/1 65% 18.07.2022-31.07.2023 und E13/2 100% 01.08.2023-30.06.2024. Verzögerte Einstellung, daher geringere Kosten als beantragt.

2.2 Investitionen

n/a

2.3 Verbrauchsmaterial

n/a

2.4 Reisekosten

Summe der Ausgaben: 5.513,78 €

Die Summe der Ausgaben ist gegenüber der Planung erhöht. Es wurde eine Mittelumwidmung beantragen. Alle Reisen (bis auf eine Ausnahme) waren zu vom Projektträger organisierten Treffen zu Seminaren (Status Seminar, Young Scientists Retreat, SBML) bei der Teilnahme explizit verlangt war. Der Grund für die Mittelüberschreitung war, dass die Reisekosten zu niedrig angesetzt waren (auch da fast alle Veranstaltungen in Heidelberg/Mannheim waren, mit langem Anfahrtsweg aus Berlin, sowie meist einer zusätzliche Übernachtung). Eine Aufstellung aller Reisen findet sich in Anlage 2 zum zahlenmäßigen Nachweis.

2.5 Sonstige unmittelbare Vorhabenkosten

n/a

2.6 FE-Fremdleistungen

n/a

2.7 Gemeinkosten

n/a

2.8 Gesamtkosten

Gesamtkosten 114.104,72 € und Projektpauschale 22.820,94 €.

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die geleisteten Arbeiten waren notwendig und angemessen, um die Ziele von SMART-NAFLD und des gesamten LiSyM-Cancer-Konsortiums zu erreichen. Sie tragen wesentlich dazu bei, die Früherkennung von MASLD-Patienten mit erhöhtem HCC-Risiko zu verbessern und damit potenziell die Prognose und Therapieoptionen für diese Patientengruppe zu erweitern. Die in der ersten Förderphase erzielten Ergebnisse liefern eine wichtige Grundlage für die Bewertung von stoffwechsel- und signaltransduktionsbasierten Mechanismen, die an der Progression von MASLD beteiligt sind.

Durch die Kombination von Modellierungsansätzen in Signaltransduktion und Metabolismus konnte ein innovatives Konzept entwickelt werden, das es erlaubt, tumorfördernde Prozesse systematisch zu untersuchen. Diese Arbeiten sind entscheidend, um langfristig neue diagnostische und therapeutische Ansätze zu entwickeln, befinden sich jedoch noch in einer frühen Entwicklungsphase.

Das Projekt zeichnet sich durch seinen ehrgeizigen Charakter und sein hohes Potenzial für translationale Anwendungen aus. Die Durchführung erfordert jedoch erhebliche Ressourcen, die nicht allein durch die Beiträge der einzelnen Konsortiumsmitglieder abgedeckt werden können. Eine staatliche Förderung ist daher unabdingbar, um die wissenschaftliche Arbeit fortzusetzen und zukünftige klinische sowie kommerzielle Anwendungen zu ermöglichen.

4. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die im Rahmen von SMART-NAFLD erzielten Ergebnisse bieten ein hohes Potenzial für die klinische Anwendung, insbesondere durch die Entwicklung modellbasierter Ansätze zur Früherkennung von

Krebsrisiken. Geplant ist die Validierung eines Alarm-Signatur-Klassifikators, basierend auf Serummarkern und mathematischer Modellierung, um frühzeitige Diagnosen und Prävention zu ermöglichen.

Die Verwertung der Ergebnisse erfolgt in enger Absprache mit allen Projektpartnerinnen. Details zur Verwertbarkeit und Fortschreibung des Verwertungsplans sind im Bericht der Koordinatorin enthalten.

5. Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Projektlaufzeit wurde die Einführung einer präziseren Terminologie für Fettlebererkrankungen bekannt: Der Begriff "Nonalcoholic Fatty Liver Disease" (NAFLD) wurde in "Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease" (MASLD) umbenannt, was eine stärkere Betonung der metabolischen Faktoren der Erkrankung ermöglicht. Diese Neubenennung und Kategorisierung unter dem übergeordneten Begriff "Steatotic Liver Disease" (SLD) fördert eine verbesserte Diagnostik und frühzeitige Überwachung der Patienten.

Bezogen auf die Methoden der Modellierung des Leberstoffwechsels gab es keine wesentlichen Fortschritte bei anderen Stellen, die eine Anpassung der Projektziele erforderlich gemacht hätten.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 5 der NABF

akzeptiert: Snaebjornsson et al. (2025) Targeting aldolase A in hepatocellular carcinoma leads to imbalanced glycolysis and energy stress due to uncontrolled FBP accumulation.

Geplant (Draft abgeschlossen): Komkova et al. (2025) Putting models in context: a kinetic model of cancer metabolism using genome-scale stoichiometric reduction.

Geplant (Draft abgeschlossen): Steuer et al. (2025) Computational Models of Cancer Metabolism: Kinetic Model, Genome-Scale Reconstructions, and the Warburg Effect (Review).

Weitere Veröffentlichungen sollen folgen (coarse-grained Modell).