

Ran an den Speck! – Pardon! Ran an die Leber!

Sinn und Unsinn von Megaprojekten à la BMBF

Im letzten Laborjournal stellte Hanno Charius eine neue BMBF-Initiative vor, die darauf abzielt, “die Leberzelle” *in toto* zu verstehen. Da man bisher nicht einmal *E. coli* wirklich versteht, ist das ein überaus ehrgeiziges Ziel. Das BMBF ist aber wie viele Biologen der Meinung, dass die heutigen Hochdurchsatzmethoden gepaart mit viel Bioinformatik im Stande sind, so komplexe Systeme zu entschlüsseln, weshalb diese Initiative eben “Systembiologie” getauft wurde.

Abgesehen davon, dass Leroy Hood nicht in Kalifornien wohnt, sondern im US-Staat Washington, gebe ich Hanno Charius recht, der in der Systembiologie “alten Wein in neuen Schläuchen” vermutet. Ich gebe aber auch Lee Hood und dem BMBF recht, dass solche Grossprojekte heute möglich und nötig sind, schon deshalb, weil man komplexe Systeme nicht mit unkoordinierten Einzelexperimenten untersuchen kann. Allerdings sind auch gute Ideen meistens verbesserungsfähig und das gilt auch für die Systembiologie-Pläne des BMBF.¹

Forschungskonsortien

Angekündigt wurde das Projekt “Systembiologie” Ende letzten Jahres mit einer Informationsveranstaltung im März 2002. Abgesehen von ein paar ausgewählten Rednern hatten die meisten Teilnehmer keine Chance, die Arbeit anderer Gruppen kennenzulernen. Poster oder Abstracts gab es keine und die im Laufe der Veranstaltung verteilte Teilnehmerliste enthielt die Forschungsinteressen nur in wenigen Stichworten. *Networking* war deshalb nur für diejenigen drin, die eh schon reichlich Beziehungen haben. Dass der Einsendeschluss für Projektskizzen bereits im Mai war, ist an sich nichts schlechtes, weil es den Fortgang der Dinge beschleunigt. Durch die unbefriedigende Organisation der Infoveranstaltung gab es jedoch für die meisten Teilnehmer zu wenig Zeit, sich die besten Partner für ein sogenanntes “Konsortium” zu suchen, die einen wichtigen Eckpfeiler der BMBF-Strategie darstellen.

Mehrere Forschergruppen sollen sich nach der BMBF-Vorgabe in solchen *Konsortien* zusammenschliessen um dann im konzertierten Massstab an Projekten zu arbeiten, welche die Kapazität einzelner Gruppen übersteigen. Keine schlechte Idee an sich. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sich solche Verbände selten nach rein wissenschaftlichen Kriterien formieren, sondern vor allem nach politischen und noch mehr nach psychologischen. “Das BMBF fördert die Systembiologie der Leberzelle? – da ruf ich doch gleich mal meinen Buddy XYZ an – für gute Knete macht der da bestimmt mit!”. Solchen Mauscheleien laden doch sehr dazu ein, Forschungspartner nach Opportunität anstatt Eignung auszuwählen.

¹ Dieser Artikel wurde nicht durch eine Entscheidung des BMBF über bestimmte Anträge beeinflusst; er wurde beim LJ eingereicht bevor das BMBF eine Entscheidung bekanntgab.

Forschungskonsortien haben einen dritten grossen Nachteil: sie müssen also solche begutachtet werden. Sind also 3 oder 4 sehr gute Gruppen mit einer oder 2 eher mittelmässigen in einem Antrag vertreten, werden auch letztere bei positiver Begutachtung gefördert. Andersherum können auch sehr gute Gruppen ihre Chancen verspielen, weil sie durch mittelmässige Partner nicht in die nähere Auswahl kommen. Könnte man daraus nicht folgern, dass sich vor allem die guten Gruppen zusammenschliessen und die mittelmässigen sowieso durchfallen? Vielleicht. Vermutlich aber nicht – schlicht weil es *per definitionem* mehr durchschnittlich als Topgruppen gibt.

Der vierte Grund, der gegen BMBF-Konsortien spricht, sind die enormen Summen, die hier auf dem Spiel stehen. Jeder will einen Teil vom Kuchen abhaben. Das führt unweigerlich dazu, dass sich Hinz und Kunz für die Systembiologie bewerben, die noch nie im Leben auf diesem Gebiet gearbeitet haben. Klar stellt es eine Einschränkung dar, dass sich das Projekt auf die Leberzelle konzentriert, aber arbeiten wir nicht alle an leberrelevanten Fragen? “War da nicht was? – hat da nicht jemand kürzlich entdeckt, dass *mein* Gen auch in der Leber exprimiert wird? Na also! Ran an die Leberläppchen!”

Geld rein – Geld raus!

Wo man viel Geld reinsteckt, soll auch wieder was rauskommen. So ist es eine BMBF-Grundregel, dass die Projekte anwendungsbezogen sein sollen. Ein Verwertungsplan wird in jedem Antrag erwartet und Industriepartner sind explizit in jedem Konsortium erwünscht. Nur schade, dass das nicht wirklich zum Thema “Systembiologie” passt. Diese will nämlich *per definitionem* komplexe Systeme *in toto* analysieren, während sich Unternehmen *per definitionem* auf das konzentrieren müssen, was Geld abwirft. Die beteiligten Firmen werden also einen Teufel tun, ihre knapper werdenden Mittel für die Grundlagenforschung hinauszuerwerfen, deren Verwertbarkeit in den Sternen steht. Kein gutes Zeichen, weder für die Systembiologie noch für die Proteomforschung, die beide für die Biotechbranche ja nichts anderes sind, als der schnellste Weg zum *drug target*. Alles was nicht zum *drug target* taugt, wird vermutlich schleunigst wie eine heisse Kartoffel fallengelassen, weshalb im Endeffekt doch wieder nur ein paar ausgewählte Proteine wirklich genauer untersucht werden. Von *systems biology* also voraussichtlich keine Spur!

Daten und Modelle

Ein ganz wesentlicher Aspekt bei den Systembiologie-Plänen des BMBF ist die Modellierung von Zellprozessen, also die virtuelle Leberzelle. Dieses Ziel ist sicherlich so wichtig wie es ehrgeizig ist, aber ich habe fast die Befürchtung, dass eine notwendige Voraussetzung für die Modellierung vernachlässigt wird, nämlich gut gepflegte Datenbanken. Ohne Daten keine Modelle! Freilich betont das BMBF, dass alle Daten im Web zur Verfügung gestellt werden sollen, aber es schweigt sich darüber aus, wie das geschehen soll. Eine Webseite für jedes Konsortium wird sicher nicht reichen und die Datensätze aus *high-throughput-Screens* als Excel-Spreadsheets zu verteilen wird sicherlich auch nicht besonders hilfreich sein.

Datenbanken sind traditionell ein vernachlässigtes Thema, nicht nur in Deutschland, weil sie nämlich nicht nur extrem aufwendig in der Pflege sind, sondern im Gegensatz zur “richtigen” Forschung meistens auch keine Lorbeeren einbringen. Vor allem: man kann

sie noch immer nicht automatisch generieren, wie das manchmal versucht wird, z.B. per Textmining oder durch Einspeissen von Hochdurchsatzdaten. Gute Datenbanken müssen auf absehbare Zeit mühsam von Hand gepflegt werden, vor allem weil die gesamte ältere Literatur mit erfasst werden muss. Eine Aufgabe, der sich bisher nur wenige Datenbanken gestellt haben. Eines dieser positiven Beispiele ist die *Yeast Protein Database* (YPD), die mittlerweile der Firma Incyte gehört und seit Juni 2002 voll kommerzialisiert ist: akademische Nutzer zahlen 2000 US-\$ Nutzungsgebühr pro Jahr und Labor. Wenn sich die *scientific community* also nicht selbst aufrafft, solche Datenbanken zu erstellen, muss sie wohl in den sauren Apfel beißen und sich die Preise von einem kommerziellen Monopolisten diktieren lassen.

Was tun?

Aus den vorgenannten Gründen ergeben sich mehrere Reformvorschläge: Zunächst sollte potentiellen Teilnehmern eines BMBF-Grossprojektes die Gelegenheit gegeben werden, sich bei einem ordentlichen Meeting zu beschnuppern (oder es müssen genügend Informationen über potentielle Teilnehmer zur Verfügung gestellt werden). Die Konsortiumsstruktur von BMBF-Grossprojekten sollte überdacht werden. Einen Bonus sollten zum Beispiel bereits bestehende Kollaborationen bekommen, die sich bereits durch Publikationen als fruchtbar ausgewiesen haben. Und könnte man nicht auch Einzelanträge zulassen und nach einer Bewilligung diejenigen Gruppen gemeinsam koordinieren, die thematisch zusammenpassen? Das würde sowohl das Mitschleppen mittelmässiger Gruppen als auch den Ausschluss guter Gruppen durch Kungelei verhindern. Der Austausch zwischen einzelnen Gruppen sollten dann auf regelmässigen Meetings ermöglicht werden, auf die natürlich auch die Biotech-Industrie eingeladen werden sollte, damit sie die Verwendbarkeit aller Projekte prüfen kann – nicht nur derjenigen, in deren Konsortium sie sich befinden.

Anwendungen sollten natürlich ermutigt werden, und die Industrie sollte sich jederzeit einklinken können, wenn solche Anwendungen absehbar werden. Das BMBF könnte Extramittel für Anwendungen bereitstellen, z.B. 10 Mio Euro für akademisch-industrielle Kooperationen, die aber für spezielle Entwicklungen beantragt werden müssen (oder gleich zu Beginn, sofern solche Anwendungen absehbar sind). Ich behaupte jedoch: gerade in der Systembiologie sind Anwendungen, *die sich aus der Grundlagenforschung ergeben*, kaum absehbar, da komplexe Systeme wie die Leberzelle sicher noch viele Geheimnisse bergen, die wir zuerst verstehen müssen, bevor wir uns auf die Rosinen der kommerziell verwertbaren Proteine stürzen.

Schliesslich tut die massive Förderung von biologischen Datenbanken not, die *leider Gottes* manuell gepflegt werden und mit entsprechend viel Personal ausgestattet sein müssen. YPD beschäftigt mehr als 100 Mitarbeiter nur damit, papers zu lesen und zu exzerpieren! Ein Häuflein versprengter Hefefreaks vermag das nicht zu leisten und man kann sich den Aufwand vorstellen, der für eine gute Datenbank menschlicher Proteine notwendig ist! Hier wäre *big science* wirklich angesagt und vor allem notwendig.

Autor: Peter Uetz, Institut für Toxikologie und Genetik am Forschungszentrum Karlsruhe, Postfach 3640, 76021 Karlsruhe, e-mail: peter@uetz.de