Tag der Genomforschung - 26.09.2011

Kurzvorträge Forschungshighlights

10:25 – 12:15 Uhr

Professor Dr. Hans Lehrach
Max-Planck Institut für Molekulare Genetik - MPIMG, Berlin

Genomforschung - Revolution für die Medizin?

Die Genomforschung hat unser Verständnis von den genauen Abläufen im menschlichen Organismus in Gesundheit und Krankheit enorm verbessert. So wurde z. B. für zahlreiche Gene entdeckt, dass sie an der Entstehung von Erkrankungen beteiligt sind, obwohl sie zuvor nie mit diesen Leiden in Zusammenhang gebracht worden waren. Führt unsere bessere Kenntnis der molekularen Ursachen zu einer Revolution der Medizin, bei der jeder Patient zukünftig individuell maßgeschneiderte Medikamente bekommt?

Es sind Visionen einer Revolution in der Medizin, die Dank intensiver Forschung, durch nationale und internationale Vernetzung, der engagierten Arbeit zahlreicher ForscherInnen, technischen MitarbeiterInnen und DoktorandInnen und bisher einzigartigen Kooperationen zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung, kurzum durch das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN), gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, in greifbare Nähe rücken.

Der Erfolg dieses Expertennetzwerkes beruht auf den Schritten: Lesen – Verstehen – Heilen. Denn am Anfang stand das Lesen der genetischen Information. 1995 wurde das Deutsche Humangenomprojekt, der Vorläufer des NGFN, ins Leben gerufen und damit die Voraussetzungen der Zusammenarbeit zwischen deutschen Wissenschaftlern und dem internationalen Humangenomprojekt geschaffen. Ein wichtiger Erfolg aus dieser Anfangszeit war z. B. die Veröffentlichung der Sequenz des menschlichen Chromosoms 21 unter deutscher Federführung. Auch die Etablierung von Plattformtechnologien sowie die Schaffung von Infrastrukturen und Ressourcen für die gemeinsame Nutzung wie z. B. das Deutsche Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH (RZPD), das größte und modernste Dienstleistungszentrum für die Genomforschung in Europa, waren Basis für die späteren Erfolge des NGFN.

Die NGFN-Forschung konzentrierte sich von Beginn an auf das Verstehen der Vorgänge im menschlichen Körper und auf das Aufdecken von krankheitsinduzierenden Veränderungen. Wichtige Erfolge werden auf dem „Tag der Genomforschung“ im Detail vorgestellt, dazu gehören Fortschritte beim Verständnis von Schizophrenie, Herzinfarkt, Hirntumoren und vor allem bei

Krebs. Erst die im NGFN geschaffenen Strukturen ermöglichten deutschen Wissenschaftlern, sich an den internationalen Schlüsselprojekten wie dem 1000 Genome Projekt, dem Internationalen Krebsgenom-Konsortium (ICGC) oder dem Internationalen Humanen Epigenom-Konsortium (IHEC) zu beteiligen.

Durch die enormen technischen Fortschritte in den letzten Jahren - die Sequenzierung des ersten menschlichen Genoms hat mehr als 10 Jahre gedauert, heute kann die Erbinformation eines Menschen für einen Bruchteil der damaligen Kosten in wenigen Tagen ausgelesen werden – ist der Weg zur individualisierte Medizin auf der Grundlage der Genomforschung denkbar geworden. Erste neuartige Konzepte wie das IT Future of Medicine (ITFoM) befinden sich bereits in der Vorbereitungsphase. Ganz neue Behandlungs- und damit Heilungschancen für Krebspatienten zu entwickeln ist einer der in greifbare Nähe gerückten Erfolge des NGFN.

Professor Dr. Markus M. Nöthen
Universitätsklinikum Bonn

Bild vom Wahn - Gene der Schizophrenie

Die Erforschung genetischer Ursachen von psychiatrischen Krankheiten hat in den letzten Jahren entscheidende Durchbrüche erzielt. Es konnten auf der DNA-Ebene Veränderungen identifiziert werden, die zu einem erhöhten Risiko für die Erkrankungen führen. Manche dieser Veränderungen sind vererbt, es gibt aber auch Veränderungen, die in der Erbanlage der Patienten neu entstanden sind (sog. Neumutationen). Die identifizierten Veränderungen deuten auf bestimmte Gene und deren Funktionszusammenhänge hin. So können völlig neue Einblicke in die Biologie der Erkrankungen erzielt werden. Möglicherweise bietet dies in Zukunft Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Medikamente.

Hintergrundinformation zu den Erkrankungen:
Schizophrene und bipolare Störungen sind häufig vorkommende schwere Störungen des Gehirns. Zu den Hauptsymptomen der Schizophrenie zählen anhaltender Wahn, Halluzinationen und Gedächtnisprobleme. Bipolare Störungen sind durch schwere Beeinträchtigungen der Gemütslage wie den Wechsel von Niedergeschlagenheit und Euphorie charakterisiert. Diese Störungen, die jeweils etwa ein Prozent der Weltbevölkerung betreffen, treten gewöhnlich im Jugendalter oder im frühen Erwachsenenalter auf. Obwohl es Behandlungsmöglichkeiten gibt, sprechen teilweise Patienten auf diese Therapien nicht ausreichend an. Dann entwickeln sich chronische Verläufe, die zu einer länger dauernden Beeinträchtigung und persönlichem Leid führen. Die Erkrankungen treten häufig familiär gehäuft auf, was auf eine Beteiligung genetischer Faktoren an der Entstehung der Krankheiten hinweist.

Professor Dr. Stefan Schreiber
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Neue Strategien gegen Chronische Darmentzündung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa stellen chronische entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dar, die das weitere Leben der in jungen Jahren Betroffenen durch die fortschreitende Zerstörung des Darmes grundlegend verändern. Erst mit den Methoden der Genomforschung konnten die Ursachen dieser chronischen Entzündungskrankheiten entschlüsselt werden. Mehr als 150 Krankheitssgene wurden identifiziert, woraus sich eine komplexe Architektur ergibt, die in wesentlichen Bereichen auf eine Störung der Interaktion des Immunsystems mit den Bakterien des Darmes hinweist. Mit dieser Erkenntnis treten ganz neue Therapieziele in den Vordergrund, die zukünftig die bislang ungenügende Effizienz auch moderner Therapien verbessern werden.

Eigene, neue Therapien sind aber auch aus den NGFN Aktivitäten entstanden, mit Firmengründungen und Industriepartnerschaften, die neue Moleküle entwickeln. Besonders fortgeschritten ist hier ein Konstrukt gegen das IL-6 Transsignaling, das zusammen mit der Pharmafirma Ferring entwickelt wird und den Menschen in 2012 erreichen dürfte.

Professor Dr. Rainer Spanagel
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim/Heidelberg

Teufelskreis Alkoholsucht mit maßgeschneiderten Therapien durchbrechen

In Deutschland leiden mehr als zwei Millionen Menschen an Alkoholsucht, einer psychiatrischen Erkrankung, bei der die Betroffenen nicht mehr in der Lage sind ihren Alkoholkonsum zu kontrollieren. Alkoholsucht kommt in allen sozialen Gruppen vor, verursacht großes Leid bei Patienten und Angehörigen und ist mit enormen gesellschaftlichen Folgekosten verbunden.

Andererseits wird Alkohol von den meisten Menschen ohne gravierende gesundheitliche Probleme als Genussmittel verzehrt. Warum werden manche Menschen süchtig und andere nicht? Diese Frage steht seit langer Zeit im Zentrum der Suchtforschung.
Zweifelsfrei belegt ist, dass genetischen Faktoren bei der Suchtentstehung eine entscheidende Rolle spielen. Allerdings wissen wir noch sehr wenig darüber, welche Gene beteiligt sind und wie die komplexen Gen x Umwelt Interaktionen ablaufen, die letztendlich das individuelle Risiko für eine Suchterkrankung bestimmen. Hierzu hat der NGFN Forschungsverbund „Genetik der Alkoholsucht“ wichtige neue Erkenntnisse gewonnen. Durch vergleichende Genomanalyse an mehreren tausend Alkoholpatienten und gesunden Kontrollpersonen wurde eine Reihe neuer Risikogenvarianten (sog. Risikoallele) entdeckt. Wichtig ist dabei, dass einige dieser Gene auch für

die Wirksamkeit bestimmter Medikamente, die in der Suchttherapie eingesetzt werden, eine Rolle zu spielen scheinen.

Die gefundenen Kandidatengene werden im Tierversuch auf ihre Funktion für das Suchtverhalten und die Wirkung von Medikamenten untersucht. Zum Beispiel ergaben Versuche mit Modelmäusen, dass der Verlust des Gens PER2 zu verstärktem Alkoholkonsum führt. PER2 ist an der Steuerung des Tag-Nacht-Rhythmus beteiligt und beeinflusst auch die Spiegel des Neurotransmitters Glutamat im Gehirn, wodurch sich die Verständigung von Nervenzellen untereinander verändert. Sowohl die erhöhten Glutamatspiegel als auch der verstärkte Alkoholkonsum in Mäusen ohne PER2 Gen können durch den Wirkstoff Acamprosat normalisiert werden. Acamprosat ist ein in Deutschland zugelassenes Medikament für die Behandlung von Alkoholsucht, ist aber nicht bei allen Patienten wirksam. Aus den Tierversuchen lässt sich ableiten, dass die besten Therapieerfolge mit Acamprosat immer dann erreicht werden sollten, wenn zuvor tatsächlich ein erhöhter Glutamatspiegel vorlag. Diese Erkenntnisse könnten perspektivisch Personen helfen, deren Tag-Nacht-Rhythmus häufig durch Schichtarbeit oder Jetlag gestört ist, insbesondere dann wenn sie auch Träger von PER2-Risikoallelen sind.

Neben der Genidentifizierung und -charakterisierung entwickeln Wissenschaftler im Verbund aktuell Methoden, die es erlauben mittels Hirnbildgebungsverfahren die Glutamatspiegel im Gehirn von alkoholsüchtigen Patienten zu messen. Ziel ist es, den Behandlungserfolg durch maßgeschneiderte Therapien zu optimieren und damit den Teufelskreis Alkoholsucht zu durchbrechen.

Professor Dr. Martin Hrabě de Angelis
Helmholtz Zentrum München

Taubheit, Glasknochenkrankheit und Diabetes - Von der Maus können wir viel lernen

Welche Rolle spielen bestimmte Gene bei Krankheiten wie Diabetes und welchen Einfluss haben Umweltbedingungen beim Ausbruch der Erkrankung? Welche Auswirkungen hat die Mutation eines Genes im ganzen Körper? Diese systemische Sicht auf den gesamten Organismus ist Grundlage für die Forschung der Deutschen Mausklinik, die von Professor Dr. Martin Hrabě de Angelis vom Helmholtz Zentrum München und seinen Kollegen zu Beginn des NGFN gegründet wurde.

In der deutschen Mausklinik arbeitet ein interdisziplinäres Team von Experten aus verschiedenen Bereichen der Mausphysiologie, Genetik und Bioinformatik aus unterschiedlichen Instituten und Universitäten in enger Kollaboration mit Klinikern unter „einem Dach“ zusammen. Hier werden genetisch veränderte Mäuse rundum durchgecheckt und mehr als 550 Parameter aus 14 Krankheitsbereichen erhoben. Wie das menschlichen Patienten helfen kann, zeigt als eines von vielen Beispielen die Münchner Mauslinie Aga2. Mäuse dieser Linie sind ein Krankheitsmodell für

Osteogenesis imperfecta, der Glasknochenkrankheit. Der systemische Screen in der Deutschen Mausklinik ergab: *Osteogenesis imperfecta* ist keine reine Knochenkrankheit, sondern auch Lunge, Herz und Stoffwechsel sind bei den Aga2-Mäusen betroffen. Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass bei der Therapie von Patienten nicht nur die Knochen berücksichtigt werden sollten.

Auch können wir von der Beethoven-Maus lernen, die wie ihr berühmter Namensgeber taub ist. Die Beethoven-Maus hatte den Hörtest nicht bestanden. Als die Wissenschaftler nachforschten, weshalb diese Maus nicht hören kann, stellten sie fest, dass die Haarzellen des Innenohrs nicht mehr vorhanden waren. Solche Haarzellen braucht man, um Schallwellen aufzunehmen. Die Erfolge der Mausklinik umfassen ebenso neue Erkenntnisse zur Sprachentwicklung des Menschen bis hin zum besseren Verständnis von Volkskrankheiten, wie dem *Diabetes mellitus*. Denn es können gezielt Umweltfaktoren gemessen werden, wie beispielsweise der Einfluss von verschiedenen Diäten. Auch kann in der systemischen Untersuchung gemessen werden, wie und an welchen Stellen bestimmte Arzneimittel wirken und ob Nebenwirkungen in anderen Organsystemen auftreten.

Das Konzept der Mausklinik reüssierte national und international – nicht nur lassen Forscher aus aller Welt ihre Tiere in der Mausklinik untersuchen, sondern es wurden nach dem Vorbild der deutschen Mausklinik in Europa weitere Kliniken in Frankreich und England errichtet oder sind in anderen Ländern im Aufbau. In diesem Jahr wird die systemische Untersuchung an der Maus global: die USA, Europa, Japan und China schließen sich im „International Mouse Phenotyping Consortium“ zusammen. Gemeinsam werden wir noch viel von der Maus lernen.

Professor Dr. Heribert Schunkert
Universität zu Lübeck

Erbsache Herzinfarkt – Risikogene enthüllen neue Mechanismen

Die koronare Herzerkrankung verläuft bei den meisten Patienten über Jahre und Jahrzehnte, ohne irgendwelche Beschwerden zu verursachen. Kommt dann ein Herzinfarkt, ist die erste Präsentation der Erkrankung gleich lebensbedrohlich. Für die wissenschaftliche Arbeit ergeben sich somit folgende Herausforderungen:

1.) die bessere Voraussage koronarer Herzerkrankungen
2.) die Entwicklung neuer Präventionsansätze.

Die genetische Forschung im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) hat hierzu wesentliche Beiträge geleistet. So wurden in den letzten Jahren in Projekten unter Leitung von NGFN-Forschern in internationalen Kooperationen gleich 30 Erbvarianten identifiziert, die allesamt das Risiko eines Herzinfarktes um 10 – 50 % erhöhen können.

Nachdem dieser Durchbruch mittels der Genomforschung erzielt worden ist, sind wir nun in dem Prozess, die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse in die praktische Umsetzung zu bringen. Auch hier wurden schon wesentliche Fortschritte erzielt. Beispielsweise konnten anhand einzelner Familien Mutationen entdeckt werden, bei denen es heute schon möglich ist, der Herzerkrankung durch Medikamente zumindest teilweise entgegenzusteuern.

Professor Dr. Hugo A. Katus
Universitätsklinikum Heidelberg

Von Zebrafischen lernen – Neue Hoffnung für Herzpatienten

Herzschwäche, im klinischen Sprachgebrauch Herzinsuffizienz genannt, ist eine der führenden Todesursachen in westlichen Industrieländern. Sie ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels, eine daraus entstehende verminderte Pumpleistung und somit eine Minderversorgung der Organe mit Blut und Sauerstoff. Das NGFN Konsortium „Genetik des Herzversagens“ verfolgt das Ziel, die genetischen Risikofaktoren der Herzinsuffizienz aufzuklären, um neue diagnostische Verfahren und Therapien für die wachsende Zahl an erkrankten Patienten zu entwickeln.

Einen herausragenden Erfolg erzielten die Forscher des Konsortiums, indem sie nach einem Zufallsprinzip Mutationen ins Erbgut von Zebrafischen einschleusten bzw. Gene gezielt ausschalteten. Im Anschluss pickten sie Embryonen mit Herzdefekten heraus und gingen den molekularen Ursachen auf den Grund. Dabei zeigte sich, dass ein Verlust des Gens NEXN (dieses kodiert das Protein Nexilin) eine schwere Herzschwäche auslöst. Zuvor war völlig unbekannt gewesen, dass Nexilin ein Bestandteil der sogenannten Z-Scheiben ist. So werden die Strukturen genannt, an denen die kleinsten Muskeluntereinheiten aufgehängt sind. Fehlt Nexilin, werden die Z-Scheiben instabil, was letztlich zur Herzschwäche führt. Diese Ergebnisse der Grundlagenforschung sind auch für den Menschen relevant. Die Wissenschaftler entdeckten nämlich auch bei Menschen mit Herz-Kreislauferkrankungen Mutationen im NEXN Gen und konnten somit erstmals eine neuartige Form der Herzschwäche ausmachen, die sie Nexilin-Dilatative-Kardiomyopathie tauften. Tatsächlich treten bei Betroffenen die gleichen Herzmuskelveränderungen auf, die zuvor im Tiermodell gefunden wurden. Damit war klar: Nexilin schützt beim gesunden Menschen die Z-Scheiben vor mechanischer Überbeanspruchung. Bei Trägern der Mutation kann eine starke Belastung daher zu dauerhaften Schäden am Herzmuskel führen.

Wie Menschen mit erblicher Vorbelastung von der Genomforschung profitieren können, belegt ein weiteres Erfolgsbeispiel der Wissenschaftler. Sie entwickelten kürzlich eine neuartige Methode zur Entdeckung von Genveränderungen, das sogenannte „Targeted Next-Generation Sequencing“. Mit diesem Verfahren lassen sich erstmals alle bekannten Krankheitsgene, die eine

Herzmuskelschwäche hervorrufen können auf einen Schlag untersuchen. Dies ermöglicht es, Risikoträger frühzeitig zu erkennen, und ist damit ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur personalisierten Medizin.

Durch die konzertierte Genom-Forschung des Konsortiums konnten inzwischen zahlreiche Mechanismen der Krankheitsentstehung aufgeklärt und in translationalen Ansätzen der Patientenversorgung zugeführt werden. Ohne die Förderung durch das NGFN wären diese Erfolge nicht vorstellbar gewesen.