

»» DAS NATIONALE GENOMFORSCHUNGSNETZ DIE HIGHLIGHTS

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

NGFN

Nationales
Genomforschungsnetz

EDITORIAL



Dr. Dr. Andreas Barner

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

- Mitglied der Unternehmensleitung Forschung, Entwicklung und Medizin
- Vorsitzender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
- Einer der Vorsitzenden des Lenkungsgremiums des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)

» Die moderne Genomforschung bietet völlig neue Chancen für die Entschlüsselung von Krankheitsursachen. Seit Mitte 2001 tritt das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) an, diese Chancen zu nutzen. Ziel ist es, einen Gewinn für die Gesundheit jedes einzelnen Menschen zu erreichen. Insbesondere soll die Erforschung solcher Krankheiten vorangetrieben werden, die durch ihr häufiges Auftreten oder durch anhaltendes Leid und frühen Tod der Betroffenen von besonderer gesundheitspolitischer Bedeutung sind.

Ohne Frage hatten wir in Deutschland bereits vor dem NGFN eine ganze Reihe hervorragender Forschungsinstitute an Kliniken, Universitäten und namhaften Großforschungseinrichtungen. Aber erst die Idee des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), die Kräfte zu bündeln und ganz unterschiedliche Wissenschaftler an einem Strang ziehen zu lassen, machte die deutsche Genomforschung außergewöhnlich erfolgreich. Den internationalen Wettbewerb muss das NGFN in keiner Weise scheuen.

Das NGFN hat Kliniker und Molekularwissenschaftler zu einer vormals nicht existierenden Arbeitsgemeinschaft zusammengeführt. Darüber hinaus wurden Universitäten, Großforschungseinrichtungen, Biotechnologiefirmen und die Pharmaindustrie eingebunden. Gemeinsam haben unsere Wissenschaftler es geschafft, in bemerkenswert kurzer Zeit wertvolle Erfolge im komplexen und langwierigen Forschungsfeld der krankheitsorientierten Genomforschung zu erzielen.

Kaum ein anderer Forschungsbereich ist heute für unsere Gesellschaft so bedeutend. Sei es bei der Epilepsie, beim Morbus Crohn oder bei einem anderen der ausgewählten Projekte: Für die Zukunft können wir noch manches faszinierende Ergebnis erwarten. Deshalb freue ich mich, eine Broschüre mit zahlreichen Highlights aus dem NGFN in der Hand halten zu können.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre und eine Vielzahl fesselnder Einblicke in eine lebendige Forschung. In nicht allzu ferner Zukunft wird ihr Nutzen für uns alle spürbar sein. <<

Ihr

Andreas Barner

• Der Text des Lebens: LESEN, VERSTEHEN, HEILEN	4
• An der Schwelle zur ZUKUNFT	6
• Krankheiten bekämpfen: DAS NATIONALE GENOMFORSCHUNGSNETZ	8
• HIGHLIGHTS aus dem NGFN	9
• Orientierung im BUCHSTABEN-DSCHUNDEL der Gene	14
• Gestresste Mäuse GREIFEN ZUR FLASCHE	15
• Bestandteile der Alzheimer-Schere IDENTIFIZIERT	16
• HELMUT ZACHARIAS – Die Geige war seine Seele	17
• Genetische Ursache CHRONISCH-ENTZÜNDLICHER DARMERKRANKUNG entdeckt	18
• ZEBRAFISCHE MIT LIEBESKUMMER – Gen für Herzwachstum entdeckt	19
• Genseits von AFRIKA	20
• EPILEPSIE : zu wenig gehemmt oder zu stark erregt	21
• Wie sieht DNA eigentlich aus?	22
• Migräne: GEWITTER IM KOPF	24
• Gene: DIE WAHREN DICKMACHER	26
• NEUES KREBSMEDIKAMENT – aus der Forschung in die Wirtschaft	27
• IMPRESSUM	28

Der Text des Lebens:

LESEN, VERSTEHEN, HEILEN

Organismus

Ein Lebewesen aus einer Vielzahl von Zellen und ihren Produkten nennt man Organismus. Die Steuerung des Organismus erfolgt über die genetische Information, die auf der DNA gespeichert ist.

Chromosomen

Chromosomen sind die Träger der Erbinformation. Ein Chromosom besteht aus DNA und Eiweißkügelchen. Jede menschliche Körperzelle beinhaltet 23 Chromosomenpaare, also 46 Chromosomen. Jede Keimzelle besitzt nur einen Satz von 23 Chromosomen, der zum doppelten Chromosomensatz wird, wenn Ei- und Spermienzelle verschmelzen und ein neues Individuum entsteht.

Zelle

Die Zelle ist die Grundeinheit der Lebewesen. Eine Zelle besteht aus einer Zellmembran, die sie zu ihren Nachbarzellen abgrenzt und das Zellinnere (Zellplasma) umhüllt. Im Plasma liegt der Zellkern. Der Körper eines erwachsenen Menschen besteht aus ca. 100 Billionen Zellen.

Zellkern

Im Zellkern befindet sich die gesamte Erbinformation, aufgeteilt auf Chromosomen.

DNA (dt.: DNS)

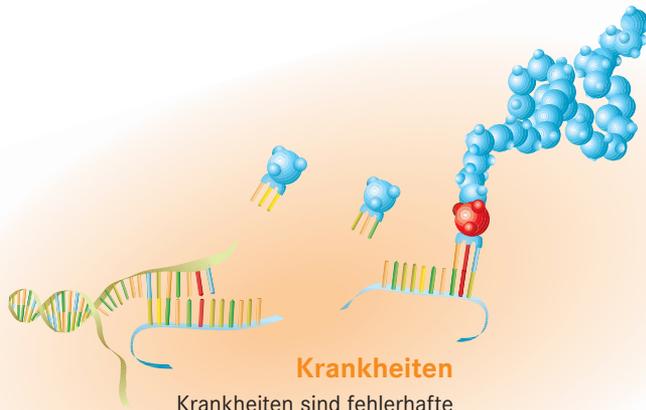
DNS ist die Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure. Sie ist ein fadenförmiges, doppelsträngiges Molekül im Kern jeder Zelle, aus dem die Chromosomen aufgebaut sind.

» Sprache der Gene gilt für alle

Alle Lebewesen auf der Erde, ob Apfelbaum, Butterblume, Regenwurm, Blauwal, Bakterium oder Mensch, benutzen den gleichen genetischen Code. Die Basenabfolge Adenin, Cytosin, Guanin steht zum Beispiel immer für die Aminosäure Threonin.

» Der genetische Code

Die gesamte menschliche DNA besteht aus etwa 3,2 Milliarden Basenpaaren. Die beiden Stränge bestehen aus einem Phosphat-Zucker-Gerüst, an dem die vier Basen Adenin (A), Guanin (G), Thymin (T) und Cytosin (C) aufgereiht sind. In der Anordnung dieser Basen ist die genetische Information verschlüsselt. Die Abfolge von je drei Basen (z. B. AGT) bildet ein Code-Wort. Entschlüsselt man diese Codes, erkennt man, dass jedes Drei-Buchstaben-Wort für eine von insgesamt 20 Aminosäuren steht, welche die Bausteine der Proteine darstellen.



Krankheiten

Krankheiten sind fehlerhafte Abläufe im Organismus, die oft nur auf verschiedenen kleinen Veränderungen in der DNA beruhen und damit zu veränderten Proteinen führen. Die Entschlüsselung des Genoms hilft dabei, Entwicklung und Wachstum sowie Funktionen des Körpers auf molekularer Ebene zu verstehen und so neue bzw. spezifischere Ansatzpunkte für Therapien zu finden.

Protein

Die Proteine (Eiweiße) sind die grundlegenden Bestandteile lebender Zellen. Sie sind an allen lebenswichtigen Prozessen im Körper beteiligt. Proteine werden außerhalb des Zellkerns im Zytoplasma (Zellsaft) zusammengebaut. Ihre Bausteine sind die Aminosäuren.

Transfer-RNA

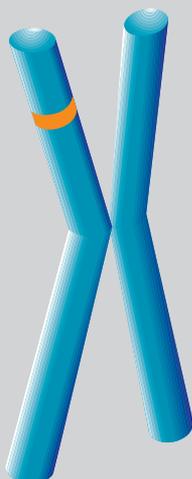
Diese Überträger-Moleküle liefern die einzelnen Aminosäuren für den Bau eines Proteins an.

Genexpression

Die Übersetzung des DNA-Codes in Proteine nennt man Genexpression. Als Bote, der die „Bauanleitung“ für die einzelnen Proteine vom Zellkern – dem Sitz der Gene – in das Zytoplasma transportiert, fungiert die Boten-RNA.

RNA (dt.: RNS)

RNS lautet die Abkürzung für Ribonukleinsäure. Neben der DNA ist sie die zweite wichtige Substanz für die Umsetzung der Erbinformation. Die Unterschiede zwischen RNA und DNA bestehen darin, dass die RNA anstelle der Base Thymin (T) die Base Uracil (U) enthält und als einzelner Strang vorliegt.



» Gen

Ein Gen ist die Grundeinheit der Erbinformation. Jedes Gen ist ein Abschnitt der DNA, der die Information zur Herstellung eines oder mehrerer Proteine trägt. Man geht davon aus, dass der Mensch 30.000 bis 40.000 Gene besitzt.



» Genom

Als Genom bezeichnet man die Gesamtheit aller Gene eines Organismus. Es enthält den Bauplan des Organismus und ist das Steuerungsinstrument aller Prozesse im Körper. Das Genom zu entschlüsseln, bedeutet, die Umsetzung der genetischen Information in einen lebenden Organismus nachvollziehbar zu machen.

An der Schwelle zur ZUKUNFT

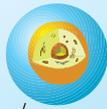
1865

entdeckt Gregor Mendel durch Kreuzungsversuche bei Bohnen und Erbsen die grundlegenden Gesetze der Vererbung.



1884-88

Oscar Hertwig, Eduard Strasburger, Albrecht von Kölliker und August Weismann identifizieren unabhängig voneinander den Zellkern als Ausgangspunkt der Vererbung.

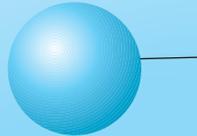


1909

Wilhelm Johannsen verwendet erstmals die Bezeichnung „Gen“, um die Vererbung eines bestimmten Merkmals zu bezeichnen.

1910

Thomas Hunt Morgan entdeckt die Position verschiedener Gene auf den Chromosomen bei der Fruchtfliege Drosophila.



1950

Erwin Chargaff findet heraus, dass vier Bausteine der DNA, die Basen, in bestimmten Verhältnissen zueinander vorliegen. Er schafft damit eine der Voraussetzungen für die Aufstellung des DNA-Doppelhelix-Modells.

1951

Rosalind Franklin gelangen die ersten Röntgenstrukturaufnahmen von DNA-Kristallen. Sie sind die Basis für das DNA-Doppelhelix-Modell von Watson und Crick.

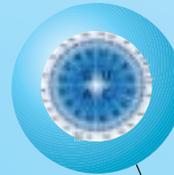


1953

ermitteln James Watson und Francis Crick die Doppelhelix-Struktur der DNA.

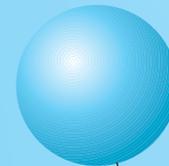
1944

Oswald T. Avery, Colin M. MacLeod und Maclyn McCarty weisen nach, dass die DNA Träger der Erbinformation ist.



1965

Heinrich Mathaei und Severo Ochoa entschlüsseln den genetischen Code: Jede der 20 Aminosäuren wird durch drei Basen-Buchstaben der DNA definiert.

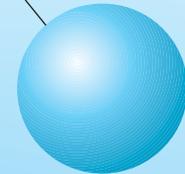


1961

entschlüsselt Marshall Nirenberg das erste Wort des genetischen Codes: Drei Basen-Buchstaben der DNA stehen für eine Aminosäure.

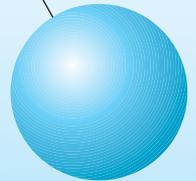
1977

Eine leistungsfähige Methode zur DNA-Sequenzierung wird von Walter Gilbert, Allan Maxam und Frederick Sanger entwickelt.



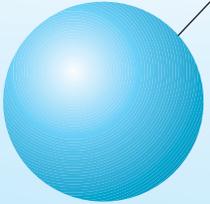
1982

In den USA kommt das erste gentechnisch hergestellte Medikament auf den Markt: Insulin für Zuckerkrankte.



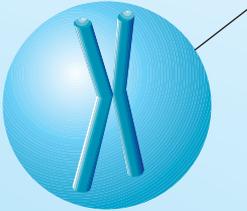
1983

Key Mullis entwickelt ein revolutionäres Verfahren, um DNA im Labor zu vermehren: die Polymerase-Kettenreaktion (PCR).



1986

Das erste Gen, das für eine Erbkrankheit (Muskelschwund) verantwortlich ist, wird gefunden.



1988

In den USA und in Japan wird beschlossen, das menschliche Genom zu entschlüsseln.



1990

Start des öffentlichen internationalen Humangenomprojektes (HUGO)



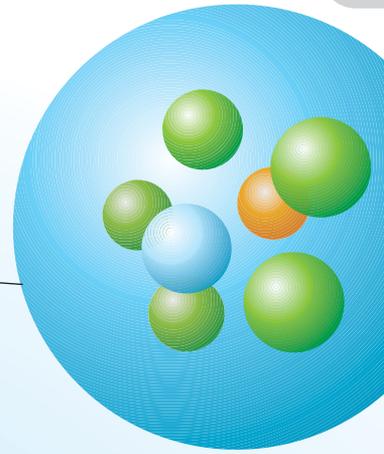
1995

Deutschland schließt sich mit dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) dem internationalen Humangenomprojekt (HUGO) an.



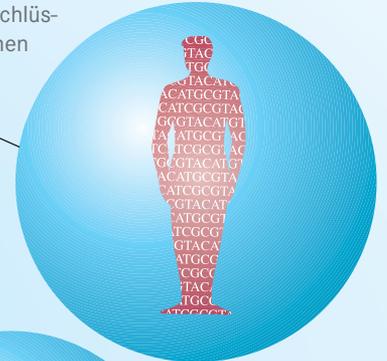
2001

Gründung des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) in Deutschland



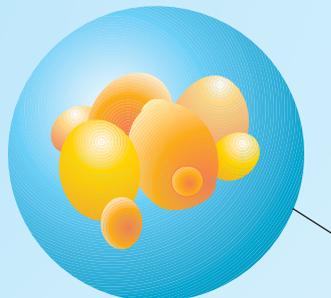
2000

Craig Venter und Francis Collins geben die Entschlüsselung des menschlichen Genoms bekannt.



1996

Das erste Genom eines komplexen Organismus, der Bäckerhefe, wird entschlüsselt.



1998

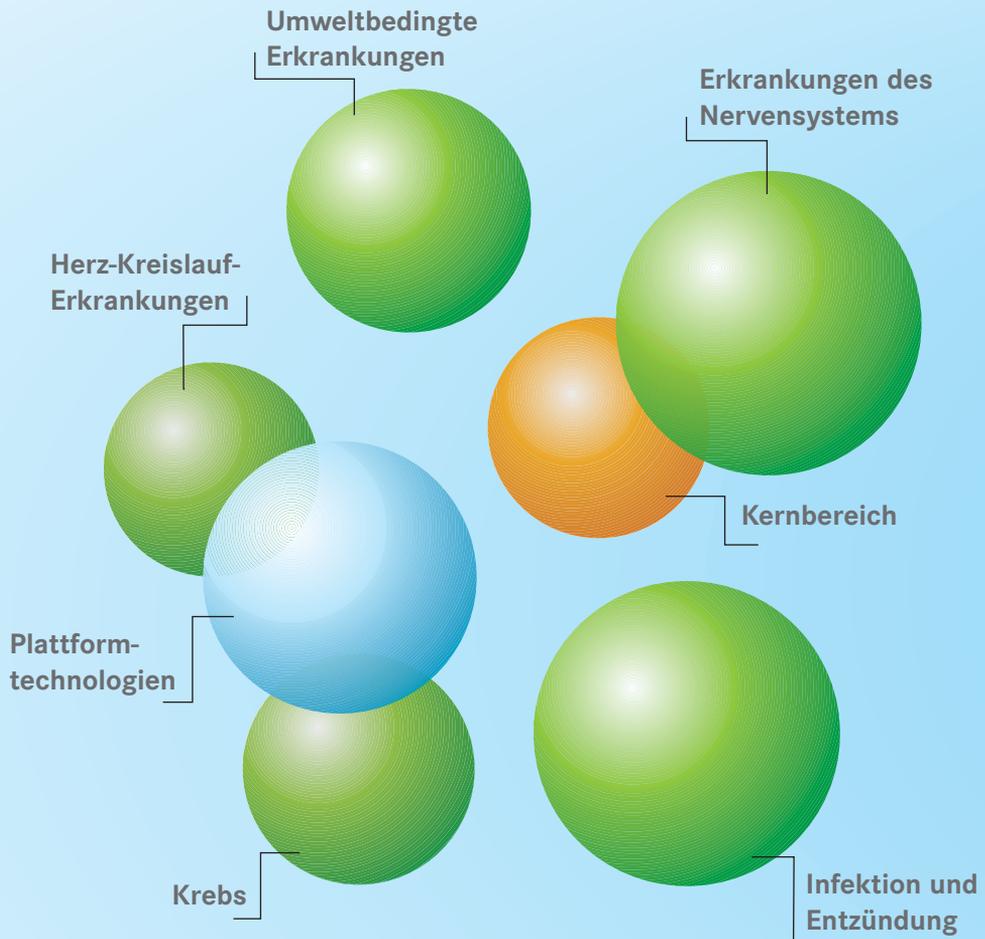
Das Genom des ersten mehrzelligen Organismus, des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans*, wird entschlüsselt.



Krankheiten bekämpfen:

DAS NATIONALE GENOMFORSCHUNGSNETZ

» Man schätzt heute, dass das menschliche Genom 35.000 Gene enthält, viel weniger als angenommen. Das sind gerade mal 13.000 Gene mehr als eine kleine, gewöhnliche Fruchtfliege aufweisen kann.



» Herz-Kreislauf-Erkrankungen

In diesem Genomnetz werden die molekularen Ursachen von Bluthochdruck und der durch Bluthochdruck entstehenden Organschäden erforscht. Außerdem beschäftigen sich die Wissenschaftler mit den genetischen Veranlagungen für Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Herzfehlbildungen.

» Umweltbedingte Erkrankungen

Hier fahnden die Wissenschaftler nach den molekularen Ursachen zivilisationsbedingter Krankheiten der Haut und der Schleimhäute sowie den genetischen Faktoren allergischer Erkrankungen. Das Genomnetz erforscht Krankheiten wie Asthma, Schuppenflechte und Parodontitis.

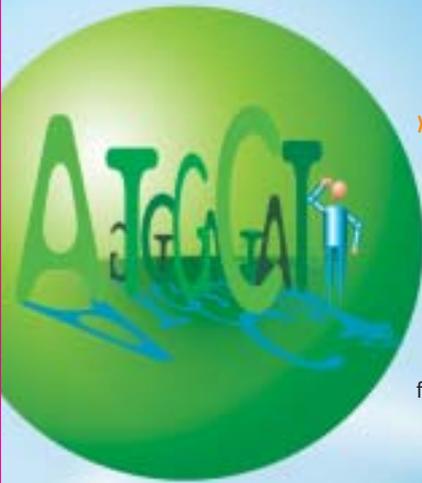
» Erkrankungen des Nervensystems

Mithilfe der funktionellen Genomanalyse sind die Wissenschaftler den Ursachen für wichtige neurologische und psychiatrische Erkrankungen auf der Spur. Das Spektrum reicht dabei u. a. von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Schlaganfall über Schizophrenie bis hin zu Suchterkrankungen, Migräne und Essstörungen.

» Krebs

Um Diagnose, Prognose und die Behandlung von Krebserkrankungen zu verbessern, identifizieren und charakterisieren Wissenschaftler Schlüsselgene und molekulare Signalübertragungen mittels der funktionellen Genomanalyse. Denn viele Vorgänge bei der Tumorentstehung und -ausbreitung sind noch unbekannt.

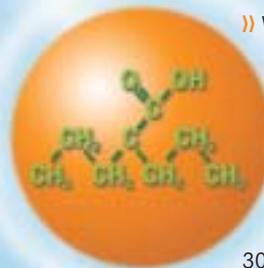
HIGHLIGHTS aus dem NGFN



» Wissenschaftler aus Braunschweig haben einen Gen-Suchdienst entwickelt: NGFN-BLAST. Er ermöglicht es den Forschern, im Dschungel des menschlichen Erbguts aus drei Milliarden Buchstaben, Gene zu finden.



» Wissenschaftler im NGFN haben ein Gen entdeckt, das wahrscheinlich bei menschlichem Alkoholismus eine Rolle spielt.



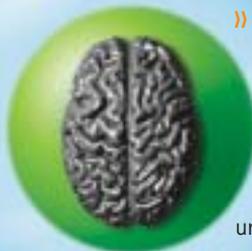
» Wissenschaftler des Genomnetzes Krebs haben ein neues Medikament gegen Krebs entdeckt: Valproinsäure, ein Wirkstoff, mit dem Epilepsie-Patienten seit 30 Jahren erfolgreich behandelt werden.



» Wissenschaftler des NGFN haben herausgefunden, welche Zelldefekte die Hodgkin-Krankheit, einen Lymphknoten-Krebs, hervorrufen.



» Im Genomnetz Umweltbedingte Erkrankungen wurden Abwehrzellen entdeckt, die Menschen mit Autoimmun-Erkrankungen helfen können.



» Neue Ergebnisse aus dem Genomnetz Erkrankungen des Nervensystems liefern einen wichtigen Anhaltspunkt, um die bisher unheilbare Alzheimer-Erkrankung ursächlich zu bekämpfen.



» Eine NGFN-Studie deckte Gene auf, die Ansätze für neue Diagnosen und Therapien bei angeborenen Herzfehlern bieten.



» Zebrafische brachten Forscher aus Heidelberg auf die Spur eines Gens, das helfen könnte, neue Medikamente für Herzinfarkt-Patienten zu entwickeln.



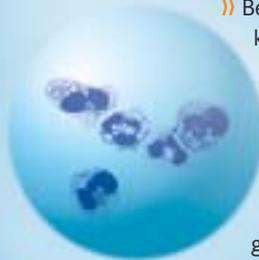
» Forscher des Genomnetzes Umweltbedingte Erkrankungen haben eine genetische Ursache der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn entdeckt. Jetzt geht es darum, die richtigen vorbeugenden Maßnahmen zu finden, die Menschen mit dieser Genvariante vor dem Ausbruch der Krankheit schützen können.



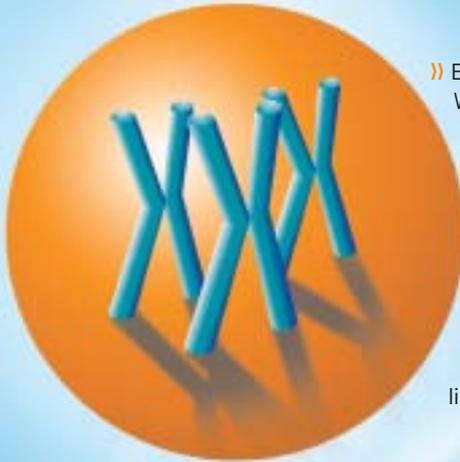
» Münchner Wissenschaftler haben herausgefunden, dass ein einziger falscher Baustein in einem Gen den altersbedingten Hörverlust auslöst. Jetzt können die Wissenschaftler Faktoren identifizieren, die der fortschreitenden Taubheit entgegenwirken.



» Heidelberger Wissenschaftler haben eine weitere genetische Ursache geistiger Behinderung entdeckt.



» Bei einzelnen Krebsarten konnten Forscher im NGFN zeigen, dass man mit der Analyse der Genaktivität Veränderungen in Zellen entdecken kann, bevor die gefährlichen Metastasen gebildet werden.



» Erstmals können Wissenschaftler den Ursachen des Down-Syndroms (Trisomie 21) gezielt auf den Grund gehen. Langfristig ergibt sich daraus die Chance, die Folgen des „Zuviels“ an Erbsubstanz durch eine gezielte Therapie zu lindern.



» Dank der systematischen Verwertung von Ergebnissen aus der Analyse-Pipeline des Deutschen cDNA-Konsortiums im NGFN konnte ein bisher unbekannter Signalweg in Zellen identifiziert werden, der beim Brustkrebs eine Rolle spielt.



» Forscher des NGFN konnten klären, wie bestimmte Krankheitserreger, die Listerien, es schaffen, in menschliche Zellen einzudringen. Mit diesem Wissen kann man jetzt neuartige Medikamente entwickeln, die den Listerien den Zugang zu den Zellen verwehren.



» Wissenschaftler im NGFN gelang es, Gene zu identifizieren, die bei Epilepsien eine Rolle spielen. Damit ist es jetzt möglich, neue Medikamente gezielt zu entwickeln.



» NGFN-Forscher haben entdeckt, dass bestimmte Genvarianten die Entstehung von Allergien und Autoimmunerkrankungen begünstigen.



» Die moderne Forschung liefert eine enorme Menge an Daten. Bioinformatiker des NGFN haben eine Methode entwickelt, die erheblich schneller ist als alte Datenverarbeitungstechniken und es ermöglicht, komplexere Fragestellungen zu lösen.

» Forscher im Genomnetz Krebs haben herausgefunden, warum ein Medikament gegen Blutkrebs bei manchen Patienten nicht wirkt. Damit kann man jetzt bereits vor Behandlungsbeginn abschätzen, ob das Medikament hilft und gegebenenfalls sofort ein anderes Therapieverfahren einleiten.



» In 14.000 Blutproben aus Afrika suchen Wissenschaftler des Hamburger Tropeninstituts nach Varianten im Erbgut, die einen natürlichen Schutz vor Malaria bieten. Mithilfe solcher genetischen Varianten wollen die Wissenschaftler neue Therapien und Impfungen gegen Malaria entwickeln.

» Die Proteomforschung versucht herauszufinden, welche Proteine miteinander wechselwirken, welche Funktion sie haben und wo genau in der Zelle sie vorkommen. Forscher im NGFN konnten mit ihrer Hilfe typische Veränderungen beim Nierenkrebs identifizieren, die helfen, Patienten die geeignete Behandlung zukommen zu lassen.



» In Bonn konnten Wissenschaftler des NGFN ein Gen identifizieren, das an der Entstehung von Migräne beteiligt ist. Dies ist der erste Schritt auf einem Weg, der betroffene Menschen dauerhaft von ihren unerträglichen Kopfschmerzen befreien könnte.



» Beim Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH (RZPD) gibt es unter anderem die weltweit aktuellste und am besten kontrollierte Sammlung, die Kopien jedes menschlichen Gens enthält.



» NGFN-Forscher haben herausgefunden, dass zwei Prozent aller Menschen mit extremem Übergewicht die gleiche Veränderung in ihrem Erbgut aufweisen.





Vom Lesen zum Verstehen des menschlichen Genoms

Vor drei Jahren wurde das menschliche Genom entschlüsselt. Wissenschaftler identifizierten die 3,2 Milliarden Bausteine der 23 menschlichen Chromosomen und brachten sie in die richtige Reihenfolge. Fünfzig Jahre nach der Entdeckung der Doppelhelix steht die Forschung weltweit damit vor einer der größten wissenschaftlichen Herausforderungen. Jetzt geht es darum, die „Bibliothek“ des menschlichen Erbguts zu verstehen, die Funktionen der einzelnen Gene aufzuklären und ihr kompliziertes Zusammenspiel zu durchschauen.



Krankheiten verstehen und heilen

Schon die Steuerung eines gesunden Organismus ist kein einfaches, sondern ein hoch kompliziertes Geschehen. Auch bei vielen Krankheiten wirken mehrere Gene, Umweltfaktoren und die individuellen Lebensgewohnheiten zusammen. Die Forscher erstellen deshalb nach und nach einen „Schaltplan“ der komplexen Vorgänge im menschlichen Körper. Sie identifizieren die Gesamtheit der Gene und ihrer Produkte, der Proteine. Sie klären, welche Gene die Produktion welcher Proteine steuern, wie die Proteine zusammenwirken und welche Funktionen ihnen in der Zelle zukommen. Dieses neue Wissen birgt ein enormes Potenzial, um medizinische Probleme in nicht allzu ferner Zukunft lösen zu können: Krankheiten lassen sich vielleicht schon bald frühzeitig erkennen oder sogar ganz vermeiden. Das Verständnis ursächlicher Krankheitsmechanismen macht darüber hinaus neue Therapieansätze gegen bisher nicht behandelbare Krankheiten möglich.

» Infektion und Entzündung

Wie der menschliche Organismus auf Entzündungen oder Infektionen mit verschiedenen Erregern reagiert, erforschen Wissenschaftler im Rahmen dieses Genomnetzes. Die Forscher beantworten Fragen zu chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Autoimmun-Phänomenen sowie zu infektiologischen Problemstellungen.

» Plattformtechnologien

Die Plattformtechnologien Proteomforschung, Bioinformatik und genetische Epidemiologie sind als fachliche Querschnittsbereiche für alle beteiligten Wissenschaftler unverzichtbar. Die moderne Genomforschung produziert zum Beispiel eine enorme Datenflut. Diese kann nur mithilfe der Bioinformatik in angemessener Zeit ausgewertet und verwaltet werden.

» Kernbereich

Die im Kernbereich etablierten Hochdurchsatzverfahren ermöglichen den Forschern der krankheitsorientierten Genomnetze die systematische Genomforschung zu vertretbaren Kosten und stark minimiertem Zeitaufwand. Zudem wird im Kernbereich die für die Genomforschung wichtige Technologie-Entwicklung vorangetrieben und Daten der systematischen Genomforschung werden generiert.

Orientierung im

BUCHSTABEN-DSCHUNGEL der Gene

» Das menschliche Genom besteht aus drei Milliarden Buchstaben, den Basen Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C). Nur ein Bruchteil dieser drei Milliarden Buchstaben, nämlich zwei Prozent, enthält jedoch Bauanleitungen für all die Stoffe, die ein Organismus zum Leben benötigt. Weite Bereiche haben keine erkennbare Funktion. Um in diesem

Wirrwarr Bauanleitungen, also Gene, aufzuspüren, haben Wissenschaftler von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig einen GenSuchdienst entwickelt. Er heißt NGFN-BLAST und steht über das Internet jedem Wissenschaftler zur Verfügung. NGFN steht für Nationales Genomforschungszentrum, und BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) heißt übersetzt so viel wie

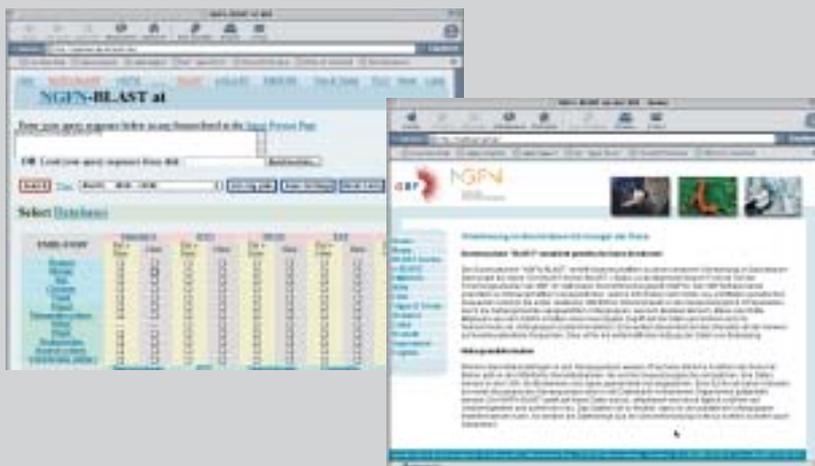
„grundlegendes vergleichendes Suchinstrument“. In diesem Namen steckt schon drin, was der Suchdienst außerdem noch kann: Er kann die Erbinformation verschiedener Organismen, zum Beispiel von Ratte, Maus und Mensch, miteinander vergleichen.

» Drei Milliarden – das ist eine kaum vorstellbare Zahl. Wenn wir unser Genom 24 Stunden am Tag mit einer Geschwindigkeit von einem Buchstaben pro Sekunde aufsagen würden, bräuchten wir ein Jahrhundert, um es vollständig vorzutragen.



„AAAACCTTAAGAAATATTT“

– auch einem Genomforscher sagen diese Buchstaben zunächst gar nichts. Gibt man die Buchstabenfolge unter ngfnblast.gbf.de ein, durchsucht NGFN-BLAST zum Beispiel das Erbgut des Menschen, der Maus und der Ratte. Welches Erbgut durchsucht wird, kann man auswählen. Das spart Zeit bei der Suche und Auswertung. In diesem Fall bekäme man das Ergebnis, dass es sich um einen Teil des Gamma-Interferon-Gens handelt. Dieses Gen enthält die Bauanleitung für ein Protein, mit dem unser Abwehrsystem Bakterien und Viren bekämpfen kann. Außerdem wird angezeigt, in welchen Buchstaben sich die Bauanleitungen für dieses Protein zwischen Mensch, Maus und Ratte unterscheiden.



„Durch die hohe Auslastung der beiden hauptsächlich genutzten Suchdienste in Großbritannien und den USA gibt es oft lange Wartezeiten. Der neue Suchdienst NGFN-BLAST beschleunigt die GenSuche für die Mitglieder des NGFN.“

**Dr. Norbert Bedorf,
Braunschweig**

Gestresste Mäuse

GREIFEN ZUR FLASCHE

» Professor Rainer Spanagel beschäftigt sich im Nationalen Genomforschungsnetz mit den Ursachen der Alkoholabhängigkeit. Dabei hat er herausgefunden, dass bestimmte Gendefekte eine Alkoholsucht begünstigen. Spanagel und seine Mitarbeiter untersuchten Mäuse, bei denen durch einen genetischen Defekt das so genannte CRH1-Protein nicht funktioniert und verglichen sie mit gesunden Mäusen. Das CRH1-Protein ist eine Andockstelle für ein Hormon, das bestimmte Verhaltensweisen in Stresssituationen beeinflusst.



» **Alkoholkonsum und -abhängigkeit in Deutschland:**

- Im Jahr 2001 trank jeder Deutsche durchschnittlich 153 Liter alkoholische Getränke: Bier (123 l), Wein (ca. 20 l), Spirituosen (5,8 l) und Schaumwein (4,2 l).
- Nach Schätzungen der Deutschen Hauptstelle für Suchtforschung gibt es in Deutschland 1,6 Millionen Alkoholabhängige.
- Wenn man riskanten Konsum, Missbrauch und Abhängigkeit zusammenzählt, haben 9,3 Millionen Deutsche im Alter von 18 bis 64 Jahren ein Alkoholproblem.
- Die Folgeschäden von Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit betragen ca. 30 Milliarden Euro pro Jahr.

Im Experiment wurden die Käfige der Mäuse mit Flaschen ausgestattet, die entweder Wasser oder Alkohol enthielten. Sowohl die normalen Mäuse als auch die Tiere mit dem CRH1-Gendefekt waren zunächst Gelegenheitstrinker und tranken eher Wasser als Alkohol. Doch nach einigen Wochen unter Stress, zum Beispiel durch ein kurzes Bad in Wasser oder einen fremden Artgenossen im Käfig, stieg der Alkoholkonsum der Mäuse mit dem CRH1-Gendefekt um das Dreifache. Die Mäuse ohne Gendefekt änderten ihre Trinkgewohnheiten auch unter diesen Bedingungen nicht. Als Nächstes will Spanagel herausfinden, ob der Gendefekt auch bei menschlichem Alkoholismus eine Rolle spielt. Wenn ja, dann gäbe es vielleicht einmal die Möglichkeit, Menschen, die zum Beispiel nach tragischen Lebensereignissen zu Alkoholikern werden, zu helfen.



Professor Dr. Rainer Spanagel, Mannheim

„Das NGFN hat der Erforschung der genetischen Ursachen der Alkoholabhängigkeit einen entscheidenden Impuls gegeben. Der interdisziplinäre Ansatz von Grundlagenforschern, Klinikern und Genetikern zeigt, dass eine Vielzahl von Gendefekten und Umweltfaktoren zur Abhängigkeit führen kann. Im Rahmen des NGFN

haben wir bereits einige Gen-Umwelt-Interaktionen identifiziert. Dadurch wird es schon in nächster Zukunft möglich sein, bessere präventive Maßnahmen zur Eindämmung von Alkoholismus einzuleiten und eine maßgeschneiderte medikamentöse Therapie für unsere Patienten anzubieten.“

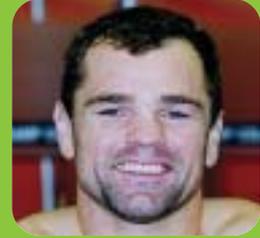
Bestandteile der Alzheimer-Schere IDENTIFIZIERT

» Wer an der Alzheimer-Krankheit leidet, vergisst nach und nach alles, was er in seinem Leben gelernt und kennen gelernt hat: Worte, Namen, Wohnviertel – sogar die eigenen Kinder sind plötzlich fremd. Bei der Erkrankung lagern sich bestimmte Eiweiße im Gehirn ab. Eines davon ist das Amyloid. Winzig kleine „Scheren“ schneiden es aus einem großen Eiweiß heraus. Im Alter schneidet eine dieser Scheren an der falschen Stelle, die so genannte „Gamma-Sekretase“. Mit fatalen Folgen: Das „falsche“ Amyloid-Stück verklumpt mit anderen Stoffen zu nicht mehr auflösbaren Knäueln. Dadurch sterben wichtige Nervenzellen ab und das Gedächtnis sowie andere Gehirnleistungen lassen stark nach.

Medikamente, die Alzheimer heilen, gibt es zurzeit noch nicht. Vielleicht würde ein Mittel helfen, das die fehlerhaft funktionierenden Scheren abschaltet. Professor Christian Haass aus München hat jetzt eine Entdeckung gemacht, die weiterhilft, ein solches Medikament zu finden: Er und sein Forscherteam konnten zeigen, dass vier Gene die Bauanleitung für die Gamma-Sekretase tragen.

Um die Bestandteile dieser Alzheimer-Schere zu finden, hatte sich Haass ein raffiniertes Testsystem ausgedacht: Er schleuste die Gene, von denen er vermu-

tete, dass sie die Bauanleitung für die Gamma-Sekretase beinhalten, in Bäckerhefe-Zellen ein. Diese Zellen wurden außerdem so verändert, dass sie sich blau färben, sobald die Gamma-Sekretase funktioniert und schneidet – wenn auch falsch. Nur wenn alle Gene, die Bauanleitungen für die Bestandteile der Mini-Schere tragen, in einer Hefezelle vorhanden waren, konnte die Schere arbeiten. Und nur dann färbten sich die Hefezellen blau. So konnte Haass anhand der Bäckerhefe-Farbe die Gene für die Bestandteile der Gamma-Sekretase identifizieren. Das Testsystem kann nun dazu verwendet werden, Chemikalien zu entwickeln, die die Schneidefunktion der Gamma-Sekretase blockieren. Wenn die Stoffe die falsch schneidende Mini-Schere lahm legen, dann bleiben die Hefezellen ungefärbt. Es handelt sich dann um potenzielle Medikamente gegen Alzheimer, die weiter getestet werden können.



„Wir brauchen Medikamente gegen Alzheimer, damit die Mitglieder unserer Gesellschaft in Würde altern können. Und damit wir keine Angst mehr vor diesem ständig fortschreitenden Krankheitsbild haben müssen.“
Sven Ottke, Sportler



» Interview mit Dr. Sylvia Zacharias

Frau Dr. Zacharias, seit 2000 engagieren Sie sich aktiv in der Alzheimer-Politik. Was war der Anlass für diesen Schritt?

Im Oktober '97 wurde in der Boulevardpresse der Verdacht geäußert, mein Vater Helmut Zacharias habe Alzheimer. Wir, die Familie, wurden angegriffen, angeblich hatten wir ihn „ins Heim abgeschoben“. Doch befand sich mein

Vater nur in einer Klinik. Anfang des Jahres 2000 fragten uns die in der Hirnliga engagierten Ärzte und Wissenschaftler, ob wir bereit wären, für die Sache der Kranken und ihrer Angehörigen öffentlich einzutreten. Meine Mutter Hella Zacharias ist seither Schirmherrin der Hirnliga und ich schrieb ein Buch mit der Krankengeschichte meines Vaters: „Diagnose Alzheimer: Helmut Zacharias“.*

Wo sehen Sie den größten Handlungsbedarf für Alzheimer-Patienten?

Alzheimer-Experten betonen immer wieder, dass wir schon jetzt in der Lage sind, einige der fatalen Krankheitszeichen ein bis zwei Jahre lang aufzufangen.

HELMUT ZACHARIAS -

Die Geige war seine Seele

» Als Helmut Zacharias am 27. Januar 1920 auf die Welt kam, ahnte noch niemand, dass er später einmal als „Teufelsgeiger“ Erfolge feiern sollte. Doch schon früh zeigte sich sein großes Talent: Mit zweieinhalb Jahren spielte er auf seiner ersten Geige „Hänschen klein“. Mit vier konnte er Noten lesen und bekam Musikunterricht. Mit sechs Jahren stand er das erste Mal auf der Bühne. Spätestens 1935, mit seinem Auftritt im legendären Variété Wintergarten in Berlin, war seine Karriere nicht mehr aufzuhalten. Ob Klassik, Swing oder Jazz: Weltweit verzauberte er die Menschen mit seiner fröhlichen und unnachahmlichen Musik.

Als Helmut Zacharias am 28. Februar 2002 im Alter von 82 Jahren starb, wusste er selbst nicht mehr, dass die Welt ihn einst als Virtuosen auf der Violine feierte. Denn in seinen sieben letzten Lebensjahren litt Helmut Zacharias an Alzheimer. Anlässlich seines 80. Geburtstages schrieb sein Freund Fred Weyrich: „Er hat seine Geige zur Seite gelegt, ohne noch zu wissen, dass sie einmal seine Seele war.“ Seine Tochter Sylvia erinnert sich, wie die Musik ihre wichtige Rolle in seinem Leben bewahrt hat. „In den ersten Monaten seines Klinikaufenthalts spielte mein Vater noch ab und zu auf seiner Geige, doch bald hörte sein aktives Leben in und mit der Musik ganz auf. Nun blieb ihm noch das passive Leben, das im emotionalen Aufnehmen von Musik bestand. Wenn er sich selbst aus dem Lautsprecher



hörte, brach er oft in Tränen aus. – Die Musik blieb der Königsweg zu seinem Innern, zu seinen Gefühlen. Sie berührte ihn tief, brachte ihn in Kontakt mit sich selbst und beruhigte seinen Geist.“

***„Diagnose Alzheimer: Helmut Zacharias“**
zu bestellen beim Kuratorium der Hirnliga e.V.,
Postfach 11 32, 51581 Nümbrecht,
Tel.: 02293/34 36, Fax: 02293/37 07

Voraussetzung dafür wäre aber eine Kombination von Medikamenten mit psychosozialen, nicht-medikamentösen Therapien; dabei ist zum Beispiel an die Schulung der Angehörigen und des Pflegepersonals gedacht. Leider werden diese Möglichkeiten viel zu wenig genutzt. Es ist also noch unglaublich viel Überzeugungsarbeit zu leisten. Wir versuchen deshalb, in der AlzheimerAktion, zusammen mit allen wichtigen Institutionen, bundesweit Aufmerksamkeit für das Thema zu schaffen.

Welchen Forschungsansatz für die Entwicklung neuer Therapien gegen die Alzheimer-Erkrankung halten Sie für viel versprechend?

*Ich sehe viele gute Ansätze, auch in der krankheitsorientierten Genomforschung. Doch erlaube ich mir über die fast ausschließlich naturwissenschaftliche Forschung keine eigenes Urteil. Als studierte Sozialwissenschaftlerin und betroffene Angehörige interessieren mich vor allem die Fragen: Kann und wird es überhaupt **das** Alzheimer-Mittel geben? Wann steht es zur Verfügung? Ich wünsche mir größere Anstrengungen, damit das, was wir schon heute wissen, in die Tat umgesetzt wird. Für die Forschung wünsche ich mir Projekte, die sich mit der Prävention befassen. Und dazu gehörten für mich auch die Strategien einer psychosozialen Vorbeugung gegen Alzheimer.*

Genetische Ursache

CHRONISCH-ENTZÜNDLICHER DARMERKRANKUNG entdeckt



» Das Gen CARD15 rückte bereits 2001 ins Interesse der Forscher. Damals fanden drei Arbeitsgruppen in Kiel, Paris und Chicago unabhängig voneinander heraus, dass eine Mutation in diesem Gen an der Entstehung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn beteiligt ist. CARD15 trägt die Information für den Bau eines Proteins, das in den Zellen der Darmschleimhaut die Barriere gegen Bakterien aufrechterhält. Wenn das Gen verändert ist, entsteht ein verkürztes Eiweiß, das die Bakterien des Darms nicht mehr fernhalten kann. Folge ist eine chronische Entzündung der

Darmschleimhaut. Zum Ausbruch von Morbus Crohn kommt es jedoch nur, wenn zu der Mutation noch eine veränderte Zusammensetzung von Darmbakterien hinzukommt. Diese hängt sowohl von den Ernährungsgewohnheiten als auch von der Hygiene ab. Deshalb unterscheidet sich zum Beispiel die Darmflora eines Menschen aus einer westlichen Industriegesellschaft von der eines Asiaten oder

Afrikaners. Professor Stefan Schreiber, Sprecher des NGFN-Genomnetzes Umweltbedingte Erkrankungen und einer der Entdecker des CARD15-Gens, ist sich jedoch sicher, dass außer CARD15 noch weitere krankheitsrelevante Gene existieren. Denn nicht bei allen Patienten liegt der Erkrankung eine Veränderung dieses Gens zugrunde. Die Suche läuft auf Hochtouren; Schreiber und seine Mitarbeiter können täglich das Erbgut von bis zu 5.000 Patienten untersuchen.

» Erhöhtes Allergie-Risiko durch Veränderungen im Erbgut

CARD15 spielt offensichtlich auch bei Allergien eine Rolle. Das generelle Risiko, eine Überempfindlichkeit gegen bestimmte Stoffe zu entwickeln, erhöht sich um 50 Prozent, wenn Veränderungen im CARD15-Gen vorliegen. Kinder mit Veränderungen in diesem Gen haben außerdem ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko, Heuschnupfen zu bekommen. Auch die Wahrscheinlichkeit, dass sie eine allergische Hautreaktion entwickeln, ist doppelt so hoch. Das ergab eine NGFN-Studie aus München an 1.872 Kindern.

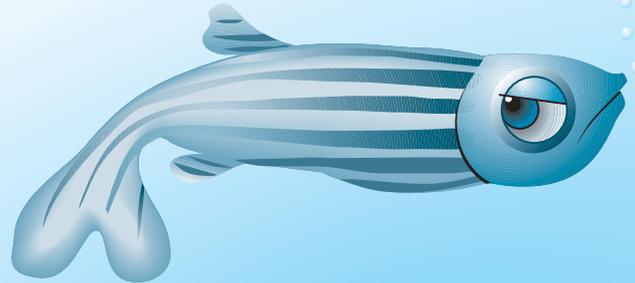
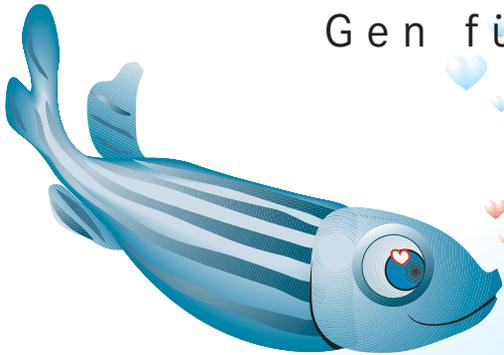
„Wir wollen das Wissen um die Mutation im CARD15-Gen nutzen, um neue Therapien zu entwickeln. Jeder Mensch besitzt von jedem Gen zwei Versionen. Meistens ist nur eine defekt. Ein Weg zur Heilung könnte deshalb darin bestehen, die gesunde CARD15-Variante anzukurbeln. Eine große Hoffnung der Genomforschung ist aber vor allem, dass wir eine gezielte Vorbeugung entwickeln können, durch die der Ausbruch bei Menschen, die eine Krankheitsveranlagung in sich tragen, verhindert werden kann.“

Professor Dr. Stefan Schreiber, Kiel



ZEBRAFISCHE MIT LIEBESKUMMER -

Gen für Herzwachstum entdeckt



» Bei Zebrafischen löst eine Gen-Mutation Liebeskummer-Symptome aus: Das Herz ist schwer geschädigt – es zerbricht –, die Körperachse ist „geknickt“ und aufgrund von Fehlbildungen im Magen-Darm-Trakt schwindet der Appetit. Dr. Wolfgang Rottbauer hat die Mutation deshalb „Liebeskummer“, kurz „lik“, genannt. Seine Arbeit dreht sich jedoch nicht um romantische Gefühle. Vielmehr forscht Rottbauer an den genetischen Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der 34-jährige Wissenschaftler hofft, dadurch neue Medikamente für Herzinfarkt-Patienten entwickeln zu können. Nach einem Herzinfarkt ist nämlich der Herzmuskel zum Teil zerstört. Das Wissen über die Folgen von „lik“ könnte helfen, gesundes Gewebe nachwachsen zu lassen. Das betroffene Gen ist an einem zentralen Signalweg in der Zelle beteiligt, der die Organentwicklung steuert.

Warum ausgerechnet Zebrafische?

Ein ausgesprochener Fischliebhaber ist Rottbauer nicht. Zwar teilte sich der Mediziner während seiner Studienzeit ein Zimmer mit einem Goldfisch, doch das Aquarium ist längst verwaist. „Die Embryonalentwicklung hat mich schon immer fasziniert. So bin ich zu den Zebrafischen gekommen.“ Zebrafische bieten Herz-Kreislauf-Forschern eine Reihe von Vorteilen: Zu Beginn der Entwicklung sind die kleinen Fischembryos durchsichtig. Die Herzfunktion kann deshalb unter dem Lichtmikroskop im lebenden Fisch beobachtet werden. In den ersten zehn Tagen ihres Lebens sind die kleinen Fischchen außerdem nicht auf ein gesundes Herz angewiesen. Sie überleben trotz Herzfehler und man kann beobachten, wie sie sich entwickeln. Weitere Vorteile sind das schnelle Wachstum und die große Anzahl an Nachkommen.

Dr. Wolfgang Rottbauer, Heidelberg

„Deutschland wurde durch die Gründung des NGFN ein äußerst interessanter Wissenschaftsstandort, in dem es möglich ist, krankheitsrelevante Genomforschung in Vernetzung mit hervorragenden Kernbereichen erfolgreich durchzuführen. Die Gründung des NGFN war für mich ein wesentlicher Beweggrund, aus den USA nach Deutschland zurückzukehren.“



Genseits von **AFRIKA**



» Mutationen – da denkt man sofort an schreckliche Krankheiten und Horrorfilme. Aber Fehler im Erbgut können auch nützlich sein. Zum Beispiel in Gegenden Afrikas, die stark von Malaria betroffen sind. Dort lassen sich bei vielen Menschen genetische Varianten nachweisen, die vor der Erkrankung schützen. Hamburger Wissenschaftler suchen nach solchen Varianten. Sie wollen sie für Impfungen und Therapien gegen die Malaria nutzen. In der Region um die Millionenstadt Kumasi in Ghana ist die Malaria besonders weit verbreitet. Von Mai bis Dezember 2002 durchstreiften Dr. Jennifer Evans und ihre Kollegen die Dörfer um Kumasi und untersuchten pro Woche rund 450 Kinder auf Malaria. Dabei sammelten sie insgesamt mehr als 14.000 Blutproben. Keine andere Malariastudie war bisher so umfassend.

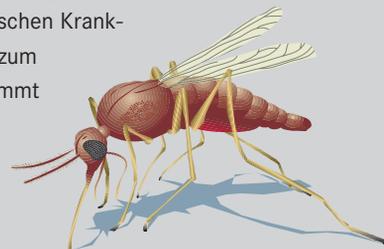


Evans und ihre Kollegen gehören zu einer NGFN-Arbeitsgruppe am Hamburger Tropeninstitut, die unter der Leitung von Professor Rolf Horstmann der Malaria auf den Grund geht. „Mit zwei Millionen Todesfällen und 500 Millionen Neuerkrankungen jährlich ist die Malaria eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit“, sagt Horstmann. Doch ein Impfstoff ist nach wie vor nicht in Sicht, und gegen gängige Medikamente sind die Erreger immer häufiger resistent. Er und seine Arbeitsgruppe konzentrieren sich auf die Genomforschung. Einige genetische Varianten, die einen gewissen Schutz vor Malaria bieten, sind bereits heute bekannt. Horstmann und seine Kollegen sind sich aber sicher, dass es noch weitere solcher Besonderheiten im Erbgut geben muss – sie wurden bisher nur nicht entdeckt. Welche Genvarianten das genau sind, liegt noch in der riesigen Menge an Untersuchungsmaterial verborgen, die Evans und ihre Kollegen in Afrika mühsam zusammengetragen haben und die nun im Hamburger Tropeninstitut auf ihre Auswertung wartet. Wenn die Ergebnisse vorliegen, wird eine einzigartige Datensammlung zur Verfügung stehen.

» Malaria

ist weltweit nach AIDS und Tuberkulose die dritthäufigste Infektionskrankheit. Erreger sind einzellige Parasiten, die Plasmodien. Sie werden durch Stechmücken auf den Menschen übertragen. Die Patienten leiden unter heftigen Fieberschüben mit Begleitsymptomen wie Schwäche, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Übelkeit. Vier verschiedene Plasmodien-Arten können den Menschen befallen. Sie verursachen unterschiedliche Krankheitsbilder: Bei Malaria tertiana und Malaria quartana kommt es alle drei beziehungsweise vier Tage zu Fieberschüben. Häufigste Malariaform ist die Malaria tropica. Hier treten die Fieberschübe unregelmäßig auf. Nur Malaria tropica

kann tödliche Komplikationen zur Folge haben. Ihre Besonderheit: Die von den Erregern befallenen roten Blutkörperchen lagern sich an die Wände kleinster Blutgefäße an. Dadurch wird die Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinträchtigt. Das kann zu schwerem Sauerstoffmangel im Gehirn führen mit neurologischen Krankheitszeichen bis hin zum Koma. Außerdem kommt es bei der Malaria tropica häufig zu einer ausgeprägten Blutarmut.



EPILEPSIE: zu wenig gehemmt oder zu stark erregt

» Bonner Wissenschaftler untersuchen, welche Gene bei der Epilepsie eine Rolle spielen. Ein NGFN-Projekt unter der Leitung von Dr. Albert Becker befasst sich mit den Schläfenlappen-Epilepsien. Diese Krankheitsform lässt sich auf Störungen im linken oder rechten Schläfenlappen des Gehirns zurückführen. Oft ist eine spezifische Struktur des Gehirns, der Hippokampus, beteiligt. Wenn in diesem Bereich Nervenzellen zu stark erregt oder zu wenig gehemmt sind, können Anfälle entstehen. Die Wissenschaftler haben mehrere verdächtige Gene gefunden. Sie stehen mit den Mechanismen in Zusammenhang, die im Gehirn Anfälle auslösen. Schläfenlappen-Epilepsien lassen sich mit Medikamenten oft nicht beherrschen. Mithilfe der neuen Erkenntnisse hofft Becker, diesen Typ der Epilepsie in Zukunft besser behandeln zu können.

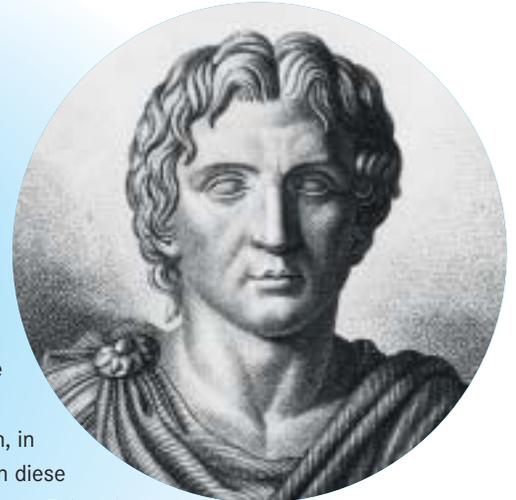
Eine andere Epilepsieform sind idiopathische Epilepsien. Sie machen 40 Prozent aller Krankheitsfälle aus. Bei idiopathischen Epilepsien lässt

» Berühmte Epileptiker

Sokrates, Caesar, Dostojewskij, Flaubert und Alexander der Große sind berühmte Epileptiker. Ihre Beispiele verdeutlichen, dass Epilepsie die geistige Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt. Auch Napoleon, van Gogh und Paulus litten sehr wahrscheinlich unter Epilepsie. Von Lord Byron und Alfred Nobel weiß man, dass sie nur in bestimmten Lebensabschnitten epileptische Anfälle hatten.

sich kein klarer Herd erkennen, von dem die Anfälle ausgehen. Das Erbgut von 46 Familien, in

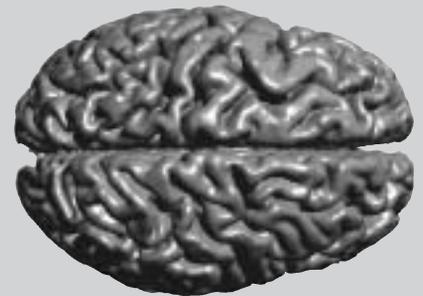
denen diese Form der Epilepsie häufig vorkam, brachte Dr. Armin Heils und sein Team aber auf die Spur eines Gens, das eine entscheidende Rolle bei der Entstehung dieser Krankheit spielt. Wenn das Gen verändert ist, werden Nervenzellen enthemmt oder übererregt und der epileptische Anfall nimmt seinen Lauf. „Dadurch, dass wir die molekularen Ursachen idiopathischer Epilepsien aufklären, haben wir die Möglichkeit, neue medikamentöse Therapieansätze zielgerichtet zu entwickeln“, erläutert Heils.



» Epilepsie

Epilepsie ist eines der häufigsten Leiden des Zentralnervensystems. Über 800.000 Menschen sind in Deutschland betroffen. Epileptische Anfälle äußern sich in Zuckungen, Krämpfen oder Stürzen. Dabei kommt es häufig zu schweren Verletzungen. Während der Attacken verändert sich außerdem mehr oder weniger lang andauernd die Gehirnfunktion. Das schränkt die Bewegungs- und Wahrnehmungsfähigkeit, das

Sprechvermögen, das Gedächtnis oder das Bewusstsein vorübergehend ein. Die Anfälle unterscheiden sich mitunter erheblich in ihrer Dauer und Häufigkeit, sowie darin, wie sehr sie den Patienten beeinträchtigen. Neben genetischen Besonderheiten kann eine Epilepsie durch Hirnverletzungen, Fehlbildungen, Tumoren, Vergiftungen, Stoffwechselstörungen und eine Reihe anderer Faktoren entstehen.



Wie sieht DNA

eigentlich aus?



ISOLIERUNG VON GENOMISCHER DNA AUS DER TOMATE



Reagenzien:

- 5 ml Spülmittel (kein Konzentrat)
- 1/2 TL Kochsalz
- 50 ml Wasser
- 1 Tomate
- einige Körner Feinwaschmittel
- Alkohol: 70% Isopropanol, Raumtemperatur (gibt es in der Apotheke)

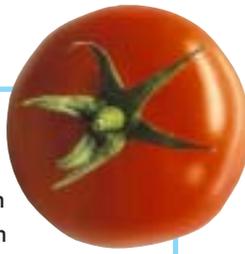
Geräte:

- zwei Glasgefäße
- Wasserbad (60°C)
- Mörser oder Stabmixer
- Glas- oder Plastikfilter
- passende Filtertüte
- Holzspieß

VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

- 1. Wasser, Spülmittel und Salz in ein Gefäß geben und vorsichtig mischen, bis das Salz gut gelöst ist.**
» Spülmittel beinhalten Detergenzien (man nennt diese auch Tenside oder Emulgatoren). Sie zerstören die Wände der einzelnen Zellen der Tomate sowie die Wand der Zellkerne, wodurch die DNA freigesetzt werden kann. Das Salz unterstützt diesen Vorgang.
- 2. Tomate sehr klein schneiden und zu dem Gemisch geben.**
» Spülmittel beinhalten Detergenzien (man nennt diese auch Tenside oder Emulgatoren). Sie zerstören die Wände der einzelnen Zellen der Tomate sowie die Wand der Zellkerne, wodurch die DNA freigesetzt werden kann. Das Salz unterstützt diesen Vorgang.
- 3. Gefäß mit dem Gemisch für 15 Minuten in das 60 Grad heiße Wasserbad stellen.**
» Durch die Wärme wird die Freisetzung der DNA beschleunigt. Außerdem werden Enzyme, so genannte DNasen, die DNA abbauen, zerstört.
- 4. Anschließend das Gefäß mit dem Gemisch für fünf Minuten in kaltem (Eis-)Wasser abkühlen.**
» Die hohe Temperatur würde auch die freigesetzte DNA schädigen, deshalb muss das Gemisch schnell wieder abgekühlt werden.

DNA, die Substanz, um die sich in der Genomforschung alles dreht, ist Bestandteil unseres täglichen Speiseplans. Täglich essen wir 1–2 Gramm DNA. Komplette Genome von Gemüse, Obst, Getreide und unterschiedlicher tierischer Herkunft wandern in unseren Magen. Doch wie sieht DNA eigentlich aus? DNA zu sehen, ist mit ein paar ganz einfachen Mitteln, wie Spülmittel und Waschpulver, möglich.



5. **Gemisch in einem Mörser zerquetschen, so dass ein körniges Mus entsteht; alternativ kurz (max. fünf Sekunden) mit einem Stabmixer pürieren.**

» Nicht zu stark reiben bzw. zu lange pürieren, sonst werden auch die DNA-Stränge zerstört.

6. **Gemisch durch den Kaffefilter in ein frisches Glasgefäß filtrieren.**

» Bei diesem Schritt werden die Zellwände der Tomate von der DNA und den gelösten Proteinen abgetrennt.

7. **Einige Körner Feinwaschmittel dazugeben und gut mischen.**

» Waschmittel enthalten Enzyme, so genannte Proteasen, die noch in der Lösung vorhandene Proteine abbauen.

8. **Anschließend zu dem Filtrat vorsichtig die gleiche Menge Isopropanol dazugeben.**

9. **Die DNA fällt in der Alkoholphase schlierenartig aus und kann mit einem Holzspießchen aufgewickelt werden.**

» Da die DNA in Isopropanol nicht löslich ist, fällt sie aus und wird sichtbar.

Migräne:

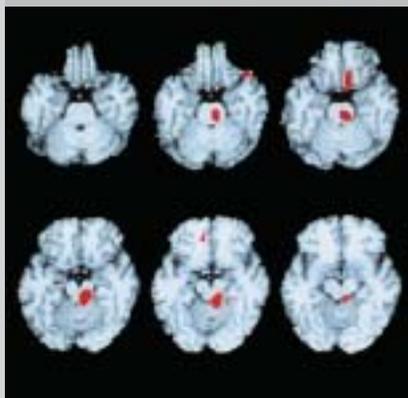
GEWITTER IM KOPF



» Zu wenig Schlaf, Schokolade, Hormonschwankungen, der gestrige Wetterumschwung – die Auslöser für Migräne sind vielfältig.

Trotzdem scheinen der Migräne bei sehr vielen Patienten genetische Veranlagungen zugrunde zu liegen. Dr. Christian Kubisch und seine Arbeitsgruppe am Institut für Humangenetik der Universität Bonn haben jetzt eine dieser Anlagen nachgewiesen. Sie entdeckten Veränderungen in einem Gen, das an der Entstehung der häufigen Migräne-Formen beteiligt ist, der Migräne mit und ohne Aura. Weil Migräne in manchen Familien gehäuft auftritt, hatte man schon lange angenommen, dass Migräne auch vererbt wird. Um zu klären, ob an dieser Vermutung tatsächlich etwas dran ist, befragten die Forscher Betroffene und ihre Familien und entnahmen Blutproben. Aus dem Blut isolierten sie die Erbsubstanz DNA und verglichen sie mit der DNA von Gesunden. Die Wissenschaftler fanden so Veränderungen in einem DNA-Abschnitt, die

nur bei Mitgliedern solcher Migräne-Familien nachzuweisen waren und die die Funktion des betroffenen Gens negativ beeinflussen. Damit liegt jetzt möglicherweise ein Ansatzpunkt für neue Therapien vor, mit denen Migräne erstmals ursächlich bekämpft werden könnte.



» Migräne

Etwa 16 Prozent der Frauen und sechs Prozent der Männer leiden an Migräne. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, meist beginnt sie jedoch zwischen der Pubertät und dem 40. Lebensjahr. Sie äußert sich in heftigen, meist einseitigen Kopfschmerzen. Am häufigsten ist die Migräne ohne Aura, bei der sich die Kopfschmerzen allmählich steigern und oft von Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit begleitet sind. Von einer Migräne mit Aura spricht man, wenn sich der Migräne-Anfall zusätzlich durch Kribbeln in Armen und Beinen sowie kurzzeitige Seh- und Sprachstörungen ankündigt. Die Beschwerden einer Migräne-Attacke können Stunden aber auch mehrere Tage lang andauern.

Interview mit Dr. Christian Kubisch, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn

Wie viele unterschiedliche Formen der Migräne kennt man heute?

Man kennt mehr als 150 verschiedene Kopfschmerz-Erkrankungen und mehr als zehn verschiedene Migräne-Formen. Die beiden mit Abstand häufigsten Migräne-Formen sind die Migräne ohne Aura (ca. 80 Prozent der Fälle) und die Migräne mit Aura (ca. zehn Prozent der Fälle).

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass Eltern mit Migräne, diese an die eigenen Kinder weitervererben?

Diese Frage ist nicht allgemein zu beantworten. Bei den häufigsten Formen der Migräne (Migräne mit und ohne Aura) müssen wahrscheinlich verschiedene erbliche Faktoren und Umweltfaktoren zusammenkommen, damit die Erkrankung auftritt. Aus großen Studien weiß man, dass Kinder eines Elternteils mit z. B. Migräne mit Aura durchschnittlich ein ca. vierfach erhöhtes Risiko besitzen, ebenfalls an dieser Migräne-Form zu leiden. Sind beide Elternteile

betroffen, ist das Risiko natürlich höher. Auch gibt es offensichtlich einige Familien in denen das Risiko noch größer ist, ohne dass wir die Ursache hierfür bis jetzt kennen.

Denken Sie, dass Ihre Entdeckung zur Entwicklung eines neuen Medikamentes führen wird?

Ob unser Befund direkt zur Entwicklung eines neuen Medikamentes führen wird, ist schwer abzusehen. Wir versuchen natürlich, unsere Erkenntnisse in diese Richtung weiterzuentwickeln. Aber solche Forschungsarbeiten sind in der Regel sehr langwierig. Oft wird erst nach vielen Jahren harter Arbeit klar, ob es ein erfolgreicher Weg war. Ich bin jedoch davon überzeugt, dass unsere Befunde für das Grundverständnis der Migräne von Bedeutung sind. Und nur mit diesem Wissen kann man neue Medikamente entwickeln, die an der richtigen Stelle ansetzen. Deshalb wird unsere Forschung zumindest mittelbar und langfristig auch zu einer verbesserten Therapie führen.



„Für mich hat die Arbeit des Nationalen Genomforschungsnetzes zwei Seiten: Auf der einen betrachte ich die Genforschung kritisch, weil machtgierige Menschen damit Missbrauch betreiben könnten. Davor hätte ich große Angst. Hier ist der Gesetzgeber gefordert, den richtigen Einsatz des erlangten Wissens zu gewährleisten. Die andere Seite ist die, in der die große Chance liegt: Die Möglichkeit, Krankheiten wie Alzheimer, Schizophrenie, Migräne, Leukämie, Brustkrebs oder Dickdarmkrebs eines Tages heilen zu können. Das macht mir große Hoffnung.“

**Veronika Ferres,
Schauspielerin**

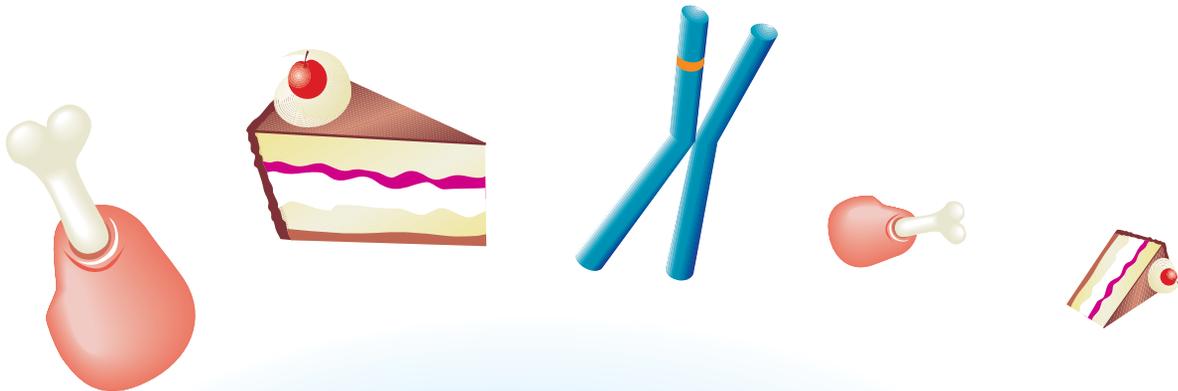
» Böse Geister unter der Schädeldecke

Migräne gibt es nicht erst, seitdem Stress und Hektik unseren Alltag bestimmen. Schon in griechischen Schriften, die über 3.000 Jahre alt sind, werden die typischen Symptome beschrieben. Unsere Vorfahren glaubten, dass böse Geister die Kopfschmerzen verursachen. Gebete, Opfertgaben und Geisterbeschwörungen gehörten daher zu den üblichen Behandlungsmethoden. In schweren Fällen wurde sogar ein Loch in die Schädeldecke gebohrt, damit die bösen Geister entweichen konnten. Inzwischen bleiben Migräne-Patienten von solchen drastischen Maßnahmen zum Glück verschont. Doch trotz einer Reihe von wirksamen Medikamenten können viele noch immer nicht dauerhaft von ihren Schmerzen befreit werden.



Gene:

DIE WAHREN DICKMACHER



» „Ich esse ganz wenig. Übergewicht liegt bei uns einfach in der Familie.“ - Ausrede? Oder ist was dran an der Geschichte von den Genen, die dick machen? „Zu etwa 60 Prozent sind die Erbanlagen dafür verantwortlich, dass jemand Übergewicht entwickelt“, antwortet Professor Johannes Hebebrand von der Universität Marburg. Mehrere Gene, die das Gewicht beeinflussen, sind bereits bekannt. Einige verursachen Übergewicht, andere halten dünn. Aktuell interessieren sich die Wissenschaftler besonders für Veränderungen des MC4R-Gens. Etwa zwei Prozent der Menschen mit extremem Übergewicht zeigen Mutationen in diesem Gen. Es liefert den Bauplan für den Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R). Dieser Rezeptor kommt vor allem im Hypothalamus vor, einer Struktur des Gehirns. Er beeinflusst den Energiehaushalt des Organismus und reguliert das Körpergewicht. Die betroffenen Menschen neigen zu Über-

gewicht, weil sie mehr Hunger haben und wahrscheinlich gleichzeitig weniger Kalorien verbrennen als andere. Hebebrand betont aber, dass neben Umweltfaktoren noch eine ganze Reihe weiterer Erbanlagen eine Rolle spielen müssen. Durch die Fortschritte der Genforschung werden auch sie wahrscheinlich bald entdeckt. Hebebrand ist überzeugt: „Das Gewicht ist bei Menschen nicht genormt. Wie bei der Körpergröße gibt es eine erhebliche Streubreite. Dafür sind zu einem großen Teil unsere Gene verantwortlich.“ Seiner Ansicht nach wird zu selten zur Kenntnis genommen, dass stark Übergewichtige es wegen ihrer genetischen Veranlagung kaum schaffen können, dauerhaft deutlich abzunehmen. Eine Folge sind frustrierende Hungerkuren, die oft das Gewicht sogar noch steigern. Hebebrand: „Wir sollten keine Hoffnungen wecken, die sich nicht erfüllen lassen. Wichtiger ist, dass auch stark Übergewichtige lernen, sich selbst zu akzeptieren.“

» Übergewicht als Evolutionsvorteil

Die längste Zeit in der Geschichte waren Menschen, die aufgrund ihrer genetischen Veranlagung rasch zunehmen konnten, im Vorteil. Denn wer in guten Zeiten ausreichende Fettreserven bildete, überstand auch Hungerperioden. In den Industrienationen kehrt sich dieser Vorteil um: Die modernen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten begünstigen Übergewicht, und gleichzeitig kommen Hungerperioden nicht mehr vor. Daher nehmen Menschen mit der entsprechenden erblichen Veranlagung oft extrem zu. Übergewicht ist ein entscheidender Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Leiden, Zuckerkrankheit und andere Zivilisationskrankheiten.



NEUES KREBSMEDIKAMENT -

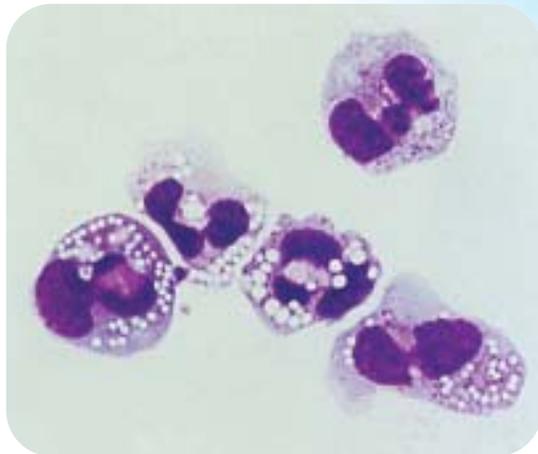
aus der Forschung in die Wirtschaft

» Wissenschaftler des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt, des Forschungszentrums Karlsruhe und der GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München entwickeln ein neues Medikament gegen Krebs. Die Arbeitsgruppen von Privatdozent Dr. Thorsten Heinzel und Professor Martin Göttlicher haben nachgewiesen, dass Valproinsäure das Wachstum von Krebszellen hemmen kann. Versuche mit gezüchteten Krebszellen und Blutkrebszellen, die Patienten direkt entnommen wurden, waren bereits erfolgreich.

Valproinsäure wird schon seit 30 Jahren bei der Behandlung von Epilepsie-Patienten eingesetzt. Das Medikament hat kaum Nebenwirkungen. Die Wissenschaftler fanden jetzt heraus, dass Valproinsäure Gene



aktiviert, die das Wachstum von Krebszellen hemmen. Umfangreiche Studien mit betroffenen Patienten sollen nun nachweisen, dass Valproinsäure tatsächlich gegen Krebs hilft. Die Forscher wollen herausfinden, welche Dosierung für die Behandlung von Krebspatienten geeignet ist und wie das Mittel in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten wirkt.



Um die Studien voranzutreiben und um sicherzustellen, dass die wissenschaftlichen Entdeckungen zur Produktion eines Medikamentes führen und den Patienten zugute kommen, wurde die Firma G2M Cancer Drugs AG gegründet. Studien für die Anwendung bei Leukämie und Dickdarmkrebs sind bereits in Vorbereitung. Dank der engen Zusammenarbeit akademischer und kommerzieller Partner könnte Valproinsäure schon 2007 als neues Medikament gegen Krebs in Deutschland zugelassen sein, schätzt Heinzel. Ein großer Gewinn für die Patienten und für den Pharmastandort Deutschland.

„Valproinsäure wirkt unterschiedlich gut auf verschiedene Krebsarten. Teilweise kann die Kombination mit anderen Medikamenten die Wirksamkeit noch beträchtlich steigern. Besonders viel versprechend erscheint die Behandlung von Leukämien, Dickdarmkrebs und dem besonders bösartigen Hautkrebs, dem Melanom.“

**PD Dr. Thorsten Heinzel,
Frankfurt**

„Es ist wichtig, dass die Genomforschung versucht herauszufinden, welche Gene bei Krebs eine Rolle spielen. Dann können die Ärzte den Krebs in Zukunft vielleicht früher erkennen und behandeln.“

**Jasmin Wagner,
Popsängerin**



GENiale Grüße



Herausgeber

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)
Projektmanagement
Projektträger im DLR
Postfach 24 01 07
53154 Bonn
Tel.: 0228/38 21-3 31
Fax: 0228/38 21-3 32
E-Mail: pm-ngfn@dlr.de
Internet: www.ngfn.de

Projektmanagement NGFN

Dr. Markus Albertini, Helga Frankenstein,
Alexandra Hennes, Dr. Anja Hügel,
Dr. Olaf Krüger, Dr. Uta Straßer

Redaktion

Nationales Genomforschungsnetz
MasterMedia Public Relations

Gestaltung

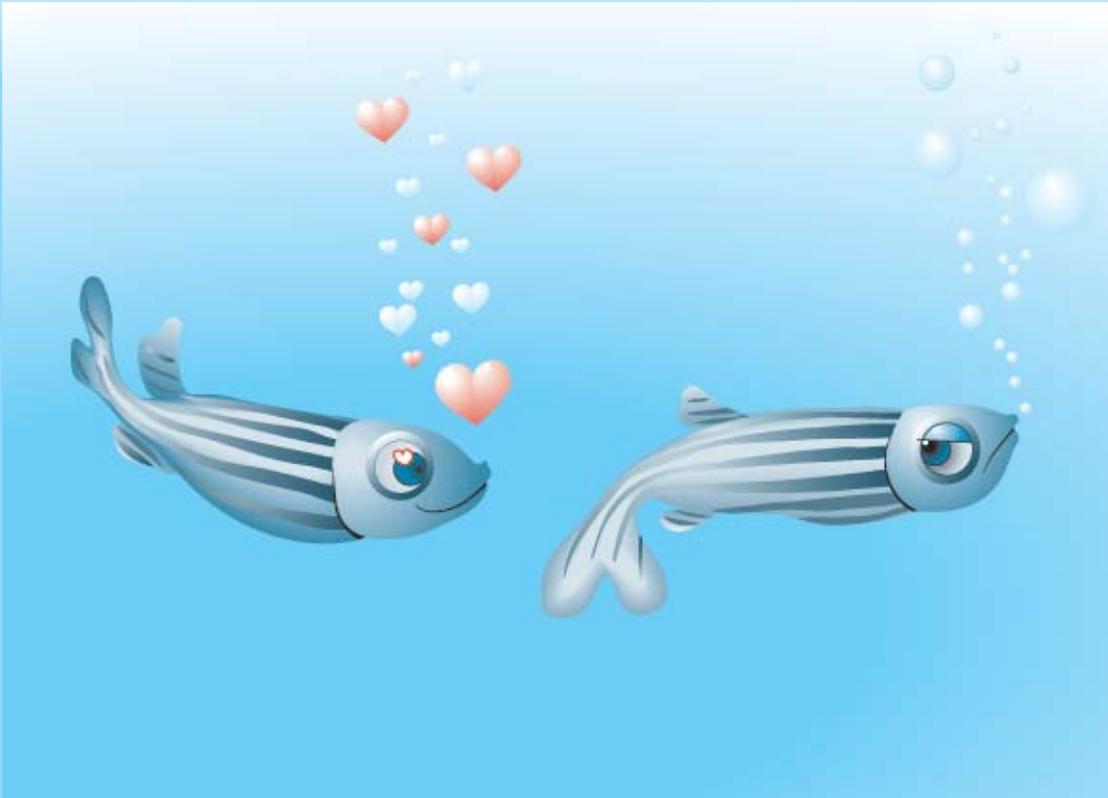
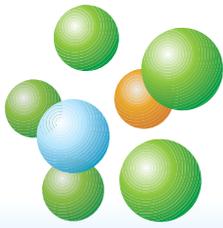
MasterMedia Public Relations

Druckerei

Digital Connection, Hamburg

Stand

März 2004



Bildnachweis:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Deutschland: S. 2, getty images: S. 15 oben und S. 26 unten, Prof. Dr. Spanagel: S. 15 unten, Marianne Müller: S. 16 oben, Pressebüro Peter Bischoff: S. 16 unten, Photodisc Grün: S. 17, Mika/Sureshot: S. 20 (2), Taxi: S. 21 oben, Neurologische Universitätsklinik Hamburg, Prof. Dr. Weiller, Dr. Büchel: S. 21 unten, DAK/Wigger: S. 24 oben (2), BMBF/Diener: S. 24 unten, delmod: S. 25, Göttlicher et al. 2001, EMBO J. 20, 6969–6978: S. 27 oben, AB GLANZ Entertainment GmbH: S. 27 unten, alle übrigen Fotos: BMBF, NGFN



Nationales
Genomforschungsnetz

Projektmanagement
Projekträger im DLR
Postfach 24 01 07
53154 Bonn
Tel.: 0228/38 21-3 31
Fax: 0228/38 21-3 32
E-Mail: pm-ngfn@dlr.de
Internet: www.ngfn.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung