

Auf der Suche nach den genetischen Grundlagen von Krankheiten

Führende Wissenschaftler der medizinischen Genomforschung in Deutschland trafen sich zur Jahrestagung von NGFN-Plus und NGFN-Transfer in Berlin

Johanna Lampert & Tanja Jutzi

Vom 26. bis 28. November 2009 bot der Henry-Ford-Bau der Freien Universität Berlin den etwa 700 Teilnehmern der 2. Jahrestagung des Programms der Medizinischen Genomforschung eine hervorragende Plattform für wissenschaftliche Diskussionen und Ideenaustausch. In insgesamt 24 Kurzvorträgen und fast 300 Posterpräsentationen stellten die Forscher ihre bisherigen Ergebnisse vor. Zu Beginn jedes der insgesamt 6 wissenschaftlichen Symposien gaben international bekannte Experten in einem Plenarvortrag einen Überblick über das jeweilige Thema.

Den Auftakt zur Tagung machten am Donnerstag, 26. November zwei sehr gut besuchte Workshops zu den Themen Next Generation-Sequenzierung und Epigenetische Regulation. Der Workshop „**Next Generation-Sequenzierung**“, in diesem Jahr organisiert von Dr. Ralf Sudbrak vom MPI für Molekulare Genetik in Berlin, fand bereits zum zweiten Mal statt, wobei diesmal der Fokus vor allem auf der Vorstellung einzelner Projekte lag, die sich dieser Technologie bedienen. Ein solches

Projekt ist beispielsweise das Neandertal Projekt, vorgestellt durch Adrian Briggs vom MPI für Evolutionäre Anthropologie in Leipzig. Ziel dieses Projektes ist es, die 3 Milliarden Basen des nächsten Verwandten des Menschen, des Neandertalers, zu sequenzieren. Anhand der erhaltenen Daten soll unter anderem ein Katalog der Unterschiede zwischen dem Genom des modernen Menschen und dem des Neandertalers erstellt werden und überprüft werden, ob die Neandertaler einen Beitrag zu den genetischen Variationen des heutigen Menschen leisten und wenn ja welchen. Die Extraktion und Sequenzierung der fossilen DNA, die aus winzigen Knochensplittern stammt, ist eine große Herausforderung, da die DNA im Laufe der Jahre abgebaut wird und somit nur noch kleine, teilweise chemisch veränderte Fragmente übrig bleiben. Ohne die `Next Generation´-Sequenzierungstechnologien wäre dieses, wie auch die weiteren spannenden, in diesem Workshop vorgestellten Projekte nicht realisierbar.



Abb. 1: Der helle, freundliche Henry-Ford-Bau bot einen ausgezeichneten Rahmen für wissenschaftliche Diskussionen.

Der anschließende Workshop unter Vorsitz von Prof. Dr. Peter Lichter aus dem DKFZ in Heidelberg behandelte das Thema **Epigenetik**. Noch bis vor 2 Jahren eher unbekannt, ist die Epigenetik eines der gegenwärtig spannendsten Forschungsfelder der Molekularbiologie und entwickelt sich mit enormer Geschwindigkeit. Epigenetisch sind alle Prozesse in einer Zelle, die über die Inhalte und Vorgänge der Genetik hinausgehen. Dazu gehört die Anordnung der DNA um Histonproteine (Chromatin), nicht kodierende RNA und chemische Anhänge der DNA (z.B. Methylierungen). Im Rahmen des Workshops konnten die Epigenetiker ihre großen Fortschritte beim Verständnis dieser übergeordneten Steuermechanismen vorstellen. So findet man in fast allen Tumorarten veränderte Methylierungsmuster. Diese aufzuspüren, kann zu genaueren Prognosen sowie zu neuen epigenetischen Therapieformen für Krebspatienten führen. Auch wurde deutlich, dass das Epigenom durch äußere Einflüsse weit leichter verändert werden kann als die Gene selbst und es damit als Mediator von Umweltfaktoren auf einen Organismus dient.

Die Konferenz startete offiziell am Freitag, 27.11.2009 mit einem Symposium zum Thema „**Genomik von Volkskrankheiten**“. Prof. Dr. Heribert Schunkert vom Universitätsklinikum in Lübeck gab hierzu den Einstieg mit seinem Plenar-Vortrag über die genetischen Grundlagen des Herzinfarkts. Mit Hilfe von Genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) gelang es ihm und seinem Team sowie weiteren Arbeitsgruppen mehrere Gene zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt oder Erkrankung der Herzkranzgefäße darstellen. Die Untersuchungen der genetischen Grundlagen von Herzerkrankungen sind Voraussetzung, um die Präventions- und Therapiemöglichkeiten dieser Leiden in Zukunft zu verbessern.

Prof. Dr. Martin Hrabé de Angelis, Sprecher des Projektkomitees von NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung, eröffnete die Konferenz offiziell. Er gab zunächst einen Überblick über die bisherigen Erfolge des NGFN und dankte allen, die dazu beigetragen haben. Dr. Helge Braun,



Abb. 2: Dr. Helge Braun, Parlamentarischer Staatssekretär im BMBF, begrüßte die Teilnehmer der Tagung.

Parlamentarischer Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) betonte in seiner anschließenden Begrüßung die wichtige Rolle der Forschung des NGFN für die Verbesserung von Diagnose und Behandlung der verschiedensten Volkskrankheiten und den hohen Stellenwert, den das BMBF der nationalen und internationalen Genomforschung beimisst. Aus diesem Grund hat das BMBF die Genomforschung schon früh gefördert und sieht dies auch zukünftig vor. Er wünschte dem NGFN viel Glück und Erfolg für

die Zukunft sowie allen Teilnehmern ein faszinierendes und erfolgreiches Meeting 2009. Schließlich dankte Prof. Dr. Hans Lehrach in seiner Funktion als lokaler Organisator des Jahrestreffens, welche er gemeinsam mit Prof. Dr. Volker Erdmann ausübte, dem BMBF für seine Unterstützung und wünschte ebenfalls eine gelungene Konferenz.

Im folgenden Symposium „**Sporadische Krebserkrankungen**“ referierte Dr. Ivo Gut vom Institut de Génomique Centre National de Génotypage in Frankreich in seinem Übersichtsvortrag über mit Krebs assoziierte, häufig vorkommende genetische Varianten, welche mit Hilfe von GWAS identifiziert wurden. Dafür werden die Genome von Krebspatienten und gesunden Personen verglichen. So konnten beispielsweise Veränderungen in einer Region, in der auch eine Untereinheit des Nikotinrezeptors liegt, mit Lungenkrebs assoziiert werden. Solche Varianten können als Ausgangspunkt zur Erforschung der Mechanismen, die möglicherweise Ursache der Krankheit sind, dienen. Des Weiteren zeigte er erste Ergebnisse im Rahmen des International Cancer Genome Consortium, an dem das NGFN maßgeblich beteiligt ist und welches die lückenlose genetische Katalogisierung von mindestens fünfzig Tumoren zum Ziel hat. Dies soll durch die Analyse der in diesen Tumoren vorliegenden genomischen, transkriptomischen und epigenetischen Veränderungen und deren Korrelation mit den entsprechenden klinischen Daten erreicht werden.

Im Symposium „**Tier- Zell- und Gewebemodelle**“ stellte Dr. Marc Moore vom Wellcome Trust, London, in seinem Plenarvortrag die Planungen für das internationale, groß angelegte „Maus Phänotypisierungskonsortium“ (IKMC) vor. Die langfristige Vision des Konsortiums ist es, die Expertise verschiedener Maus-Genotypisierungseinrichtungen weltweit zu bündeln um somit eine wichtige Quelle an Knockout-Mäusen mitsamt der dazugehörigen phänotypischen Daten zu schaffen, die der Forschungsgemeinde frei zur Verfügung stehen soll. In den folgenden Vorträgen machten NGFN-Wissenschaftler anhand sehr unterschiedlicher Krankheitsbilder wie Krebs, Adipositas und Parkinson die Wichtigkeit von Modellsystemen deutlich.

Prof. Dr. Hans Lehrach vom MPI für Molekulare Genetik in Berlin stellte anschließend im Rahmen des Symposiums „**Systembiologie**“ das TREAT 1000 - Projekt vor. Jeder dritte erkrankt heutzutage im Laufe seines Lebens an Krebs, nur jeder vierte stirbt auch daran. Die verbesserte Überlebensrate ist vor allem auf die frühere Erkennung zurückzuführen. Das Sequenzieren von DNA-Proben sowohl des Tumors als auch des angrenzenden gesunden Gewebes von 1.000 Tumorpatienten soll den Onkologen helfen, die spezifischen Mechanismen der Tumoresistenz zu verstehen. Dadurch wäre es möglich, die Wahrscheinlichkeit für Krebserkrankungen vorherzusagen sowie das Ansprechen auf bestimmte Therapien abschätzen zu können.

Einen Höhepunkt des diesjährigen Treffens bot der **Abendvortrag**, in dem Prof. Dr. Jens Reich vom Max-Delbrück Centrum in Berlin und Mitglied des Deutschen Ethikrates über ethische Fragen der Forschung an Chimären in der Entwicklungsbiologie sprach. Eine Chimäre ist ein Organismus, der aus zwei oder mehr Geweben verschiedener genetischer Zusammensetzung besteht. Sie entsteht selten auf natürliche Weise durch Fusion von nichtidentischen Zwillingen, im Übrigen werden Chimären durch Organ-, Gewebs- oder Zelltransplantation oder durch Genmanipulation erzeugt.

Intraspezifische Chimären stellen beispielsweise genetisch manipulierte Mausstämme wie Knock-out oder Knock-in-Mäuse dar. Beispiele für die Erzeugung von interspezifische Chimären sind die Generierung von Mensch-Hamster-Hybriden (als Test für die Funktionalität von Spermien) oder die Xenotransplantation von Schweinegeweben in Menschen (beispielsweise fötaler Neurone bei Parkinson-

Patienten). Ethische Überlegungen, die für (beispielsweise eine mögliche therapeutische Anwendung) bzw. gegen (moralische Einwände wie die der Übertretung der natürlichen Ordnung, der Verletzung der menschlichen Würde etc.) die Herstellung von Chimären sprechen, müssen in jedem konkreten Fall gegeneinander abgewogen werden. Der Deutsche Ethikrat befasst sich unter anderem mit derartigen Fragestellungen.



Abb. 3: Beim abendlichen Get-Together konnten alte Kontakte aufgefrischt und neue geknüpft werden.

Das folgende sehr gut besuchte „Get-Together“ bot die Möglichkeit, sich in ungezwungener Atmosphäre bei Wein und Häppchen auszutauschen und rundete einen höchst informativen und gelungenen Meetingtag ab.

Im Symposium **“Neue Technologien“** stellte Prof. Erich Wanker vom MDC für Molekulare Medizin in Berlin-Buch ein neuartiges Modell-System vor, mit dessen Hilfe die Identifizierung und Charakterisierung der pathogenen Moleküle und zellulären Prozesse ermöglicht wird, welche zu Krankheiten führen, die auf fehlgefaltete Proteine zurückgehen. Hierzu zählen Krebs, Diabetes Arterienverkalkung und auch seltene Stoffwechselkrankheiten.

Hans-Jörg Warnatz vom MPI-MG in Berlin stellte Zell-Matrix-basierende funktionelle Analysen von Gen-Promotoren im großen Maßstab vor, welche die Untersuchung der subzelluläre Lokalisation und Interaktionen von Proteinen ermöglichen.

Andreas Schlicker vom MPI-INF in Saarbrücken beschrieb mit MedSim einen neuen Ansatz, um aus der Flut von Daten, die bei GWAS entstehen, die erfolgreichsten Kandidatengene und -proteine herauszufiltern. Dabei werden basierend auf der Gen-Ontologie automatisch Funktionsprofile erstellt, die die Interpretation von Ergebnissen erleichtern.

Das letzte Symposium des Jahrestreffens widmete sich dem **Transfer von der Genomforschung zur medizinischen Anwendung**. In seinem einführenden Vortrag berichtete Prof. Dr. Jörg Rademann vom Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie in Berlin über das Screening von kleinen Molekülen mit dem Ziel, Wirkstoffe zu finden, die an Proteine binden und deren Funktionen ändern können. Sie kommen dann als Werkzeuge für die Forschung sowie als Bausteine für neue Arzneimittel in Frage. Eine von Prof. Rademann und seiner Arbeitsgruppe neu entwickelte Screening-Methode ist das Dynamische Ligations-Screening (DLS), mit dessen Hilfe bereits ein möglicher Wirkstoff gegen das Corona-Virus, den Erreger

der Lungenkrankheit SARS gefunden werden konnte. Bei dieser Methode werden keine vollständigen Substanzen getestet sondern Bruchstücke. Ausgehend von einem Molekül, welches bekanntermaßen an die gewünschte Bindungstasche des Eiweißes von Interesse bindet, diese aber nicht ganz ausfüllt, werden weitere Substanzen zugegeben, in der Hoffnung, solche zu finden, die direkt daneben binden. Hat man eine solche Substanz entdeckt, kann mit deren Hilfe wiederum nach einem zweiten passenden Fragment gesucht werden. Das Zieleiweiß baut sich gewissermaßen selbst einen passenden Wirkstoff zusammen. Diese Methode, so besteht die Hoffnung, könnte in Zukunft mögliche Wirkstoffe gegen eine Vielzahl von Krankheiten liefern.

Im Rahmen des Jahrestreffens informierten verschiedene Firmen an Ständen oder in Vorträgen über ihre innovativen biotechnologischen Entwicklungen und Produkte.

Die Annemarie Poustka **Posterpreise der Medizinischen Genomforschung 2009**, gesponsert durch die Firma Roche, wurden in diesem Jahr vergeben an Claudia Schulte vom Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung in Tübingen, die für ihr Poster mit dem Titel „Genome-Wide Association Study reveals genetic risk underlying Parkinson’s disease“ mit dem 1. Preis ausgezeichnet wurde, der 2. Preis ging an Dr. Jan Rodriguez Parkitna vom DKFZ Heidelberg für das Poster „Conditional ablations of glutamate receptors in dopaminergic and dopaminoceptive neurons, den 3. Preis erhielt Frank Schnütgen vom Universitätsklinikum Frankfurt am Main für sein Poster “In situ protein tagging for proteome analysis in mouse embryonic stem cells“.

Das Meeting wurde von Prof. Dr. Katus vom Uniklinikum Heidelberg, Sprecher des Projektkomitees von NGFN-plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung, beschlossen. Er dankte allen Vortragenden, Organisatoren und Teilnehmern für die überaus erfolgreiche und wissenschaftlich stimulierende NGFN-Jahrestagung 2009.