

GENFORSCHUNG aktuell



» Presseworkshop des
Nationalen Genomforschungsnetzes
14./15. September 2006

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

NGFN

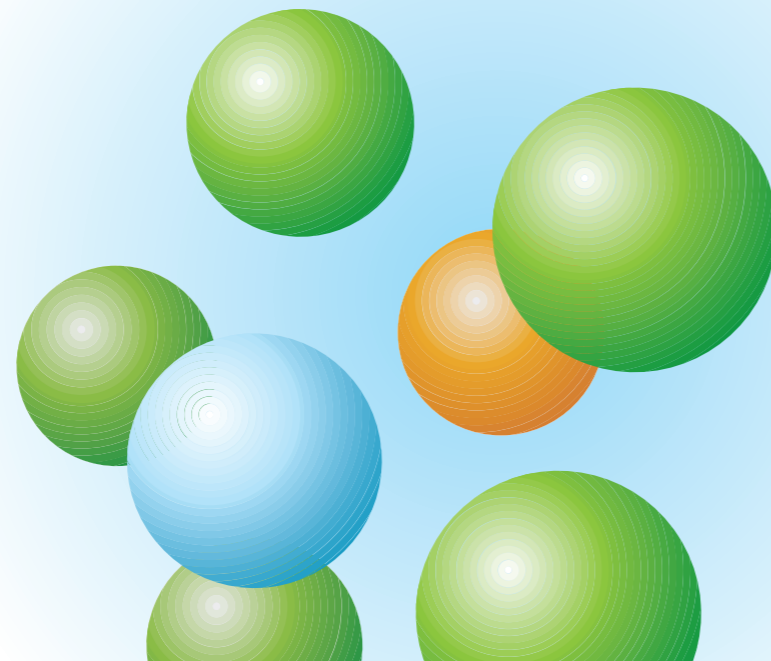
Nationales
Genomforschungsnetz

GENFORSCHUNG AKTUELL

Presseworkshop des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)
14./15. September 2006

INHALT

Programm	4
Das Nationale Genomforschungsnetz	6
Tiermodelle zur Entschlüsselung menschlicher Krankheiten Prof. Dr. Wolfgang Wurst	8
Biobanken und bevölkerungsbezogene genetische Studien Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann	13
Die Rolle der Genetik bei der Entstehung von Übergewicht Prof. Dr. Johannes Hebebrand	19
Der chronischen Entzündung auf der Spur Exkursion zum Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ)/Charité Prof. Dr. Andreas Radbruch/Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester	25
Gene des Vergessens: Suche nach Ursachen und Heilung der Alzheimerkrankheit Prof. Dr. Tobias Hartmann	36
Vererbte Allergien: Schicksal oder Chance? PD Dr. Michael Kabesch	39
Eine Klinik (nur) für Mäuse Prof. Dr. Martin M. Hrabé de Angelis	43
Genetische Untersuchungen bei affektiven und schizophrenen Störungen Prof. Dr. Marcella D. C. Rietschel	47
Grundlagen der Genomforschung	52
Impressum	73



GENFORSCHUNG AKTUELL

Presseworkshop des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)
14./15. September 2006

PROGRAMM

**Moderation: Prof. Dr. Martin M. Hrabé de Angelis,
Sprecher des NGFN-Projektkomitees**

Donnerstag, 14. September 2006

bis 11.30 Uhr	individuelle Anreise INNSIDE Hotel, Lange Straße 31, 10243 Berlin
11.30 bis 12.00 Uhr	Mittagssnack
12.00 bis 12.10 Uhr	Begrüßung, Prof. Dr. Martin M. Hrabé de Angelis, Sprecher des NGFN-Projektkomitees
12.10 bis 12.55 Uhr	Tiermodelle zur Entschlüsselung menschlicher Krankheiten Prof. Dr. Wolfgang Wurst
12.55 bis 13.40 Uhr	Biobanken und bevölkerungsbezogene genetische Studien Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann
13.40 bis 14.00 Uhr	Pause
14.00 bis 14.45 Uhr	Die Rolle der Genetik bei der Entstehung von Übergewicht Prof. Dr. Johannes Hebebrand
14.45 bis 18.30 Uhr	Der chronischen Entzündung auf der Spur Exkursion zum Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ)/Charité Prof. Dr. Andreas Radbruch/Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester
ab 19.30 Uhr	gemeinsames Abendessen INNSIDE Hotel, Lange Straße 31, 10243 Berlin

Freitag, 15. September 2006

9.00 bis 9.45 Uhr	Gene des Vergessens: Suche nach Ursachen und Heilung der Alzheimerkrankheit Prof. Dr. Tobias Hartmann
9.45 bis 10.30 Uhr	Vererbte Allergien: Schicksal oder Chance? PD Dr. Michael Kabesch
10.30 bis 10.45 Uhr	Pause
10.45 bis 11.30 Uhr	Eine Klinik (nur) für Mäuse Prof. Dr. Martin M. Hrabé de Angelis
11.30 bis 12.15 Uhr	Genetische Untersuchungen bei affektiven und schizophrenen Störungen Prof. Dr. Marcella D. C. Rietschel
12.15 bis 12.45 Uhr	Abschlussdiskussion
ab 12.45 Uhr	Mittagssnack individuelle Abreise

DAS NATIONALE GENOMFORSCHUNGSNETZ

» Seit 2001 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN), um die Funktion der menschlichen Gene aufzuklären. Im Mittelpunkt der Arbeiten im NGFN steht die Erforschung der genetischen Ursachen von häufigen Krankheiten. Hierfür wurde eine einzigartige Netzwerkstruktur geschaffen, in der führende Experten aus der systematischen Genomforschung und der klinischen Forschung eng zusammenarbeiten. Gemeinsam wollen sie das komplexe Regelwerk unseres Körpers auf Ebene der DNA, RNA und der Proteine verstehen, um Ansatzpunkte für die Behandlung bisher unheilbarer Krankheiten zu finden.

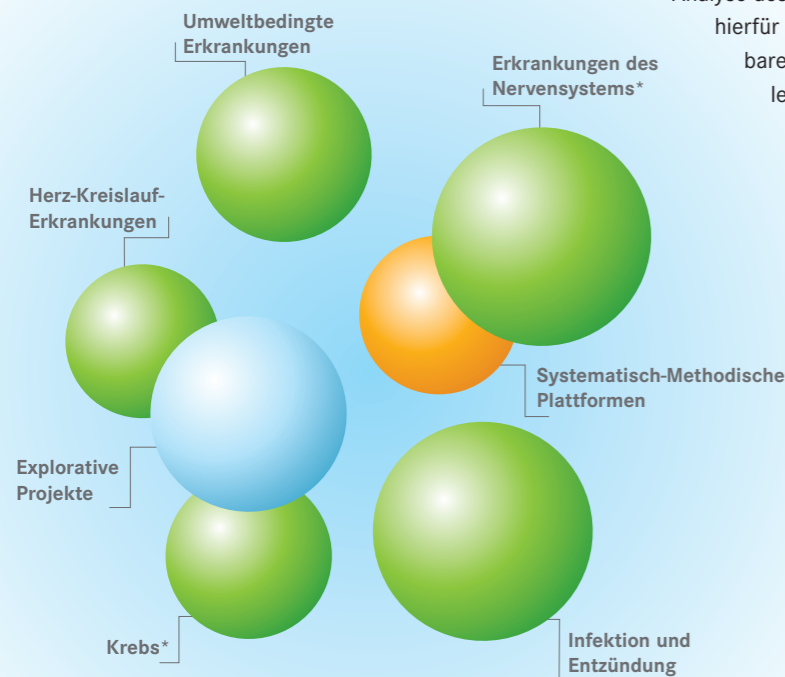
Das NGFN baut auf dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) auf, in dem von 1995 bis 2004 grundlegende genetische Analysen für die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und anschließend Funktionsanalysen durchgeführt wurden. Bereits in der ersten Förderphase des NGFN von 2001 bis 2004 konnten die Wissenschaftler eindrucksvolle Ergebnisse erzielen. 2003 wurden die Arbeiten des NGFN von einem internationalen Expertengremium evaluiert. Die Ergebnisse der Begutachtung waren Anlass für die zweite, aktuelle Förderphase, die noch bis Ende 2007 andauert.

Krankheitsorientierte und systematische Genomforschung

In neun krankheitsorientierten Genomnetzen erforschen NGFN-Wissenschaftler, welche Prozesse Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems zugrunde liegen. Außerdem untersuchen sie Krankheiten, die auf Infektionen und Entzündungen sowie Umweltfaktoren beruhen. Die patientenorientierte

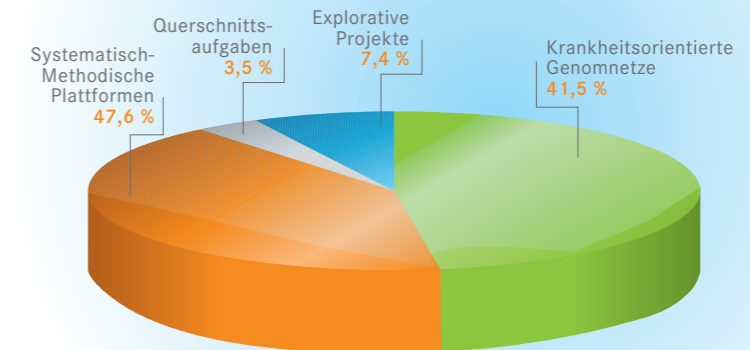
Forschung geht im NGFN Hand in Hand mit der systematischen Analyse des Genoms, Transkriptoms und Proteoms. Um den hierfür nötigen Kosten- und Zeitaufwand auf ein vertret-

bares Maß zu reduzieren, werden solche groß angelegten Untersuchungen von den Arbeitsgruppen der Systematisch-Methodischen Plattformen (SMP) übernommen. In zwölf SMP wenden hoch spezialisierte Fachleute leistungsfähige Technologien der modernen Hochdurchsatzforschung an und entwickeln diese kontinuierlich weiter. Außerdem stellen sie allen NGFN-Wissenschaftlern eine effiziente Datenverarbeitung zur Verfügung. Seit 2004 wurde mit den Explorativen Projekten (EP) darüber hinaus ein Instrument geschaffen, das neue Technologien und Anwendungsgebiete für die Humangenomforschung erschließen soll. In insgesamt 19 EP können Wissenschaftler ihre innovativen Forschungsideen überprüfen und umsetzen.



*jeweils drei Genomnetze

Fördervolumen des NGFN (2004–2007): **175 Millionen Euro**



Standards etablieren und Ergebnisse nutzen

Ein umfassendes Qualitätsmanagement stellt sicher, dass alle NGFN-Wissenschaftler nach den gleichen Qualitätsstandards arbeiten, die sich an internationalen Richtlinien orientieren. Neben einer gleichbleibend hohen Qualität aller im NGFN erzeugten Materialien und Ergebnisse wird so auch ein optimaler Datenaustausch innerhalb des Netzwerks gewährleistet. Außerdem wurde im NGFN eine Koordinierungsstelle für den Technologietransfer eingerichtet. Ihre Aufgabe ist es, wirtschaftlich interessante Ergebnisse aus dem NGFN zu identifizieren und möglichst rasch einer zielgerichteten Verwertung durch die Industrie zuzuführen. Damit erhöhen sich auch die Chancen für Patienten, zeitnah von den im NGFN entwickelten neuen Therapie- und Diagnoseverfahren zu profitieren.

Beraten, koordinieren und organisieren

Die inhaltliche Ausrichtung und die wissenschaftliche Strategie des NGFN wird maßgeblich von den Mitgliedern des Lenkungsausschusses gestaltet. Es hat die Funktion eines unabhängigen und externen Beraterkreises. Außerdem steuert und überwacht das Lenkungsausschuss die Programmumsetzung und unterstützt damit die Entwicklung des NGFN. Dem Ausschuss gehören acht Persönlichkeiten aus der akademischen und industriellen Forschung sowie aus großen Forschungsorganisationen an, die alle ehrenamtlich tätig sind. Die interne Selbststeuerung des NGFN erfolgt durch das Projektkomitee. Es setzt sich aus Vertretern der Systematisch-Methodischen Plattformen, der krankheitsorientierten Genomnetze sowie einem Vertreter für die Explorativen Projekte zusammen. Die Mitglieder des Projektkomitees überprüfen den Verlauf der wissenschaftlichen Projekte und koordinieren die Forschung sowie die Öffentlichkeitsarbeit. Das Projektmanagement unterstützt das Lenkungsausschuss und das Projektkomitee bei ihren Koordinierungs- und Steuerungsaufgaben. Es informiert die Mitglieder dieser Gremien regelmäßig über die Situation und Entwicklung des Gesamtprojekts und organisiert wissenschaftliche Tagungen. Über Maßnahmen der Öffentlichkeitsarbeit fördert das Projektmanagement die Akzeptanz für die medizinische Genomforschung in der Bevölkerung.

TIERMODELLE ZUR ENTSCHLÜSSELUNG MENSCHLICHER KRANKHEITEN

Prof. Dr. Wolfgang Wurst

» Die Genome von Mensch, Maus und anderen Lebewesen sind sequenziert. Die Funktion der meisten Gene ist jedoch keinesfalls bekannt. Es ist daher eine der größten Herausforderungen unserer Zeit, aufzuklären, welche Funktion unsere Gene bei Krankheiten und im gesunden Organismus haben. Die Mutation von Genen ist hierbei ein wichtiges Hilfsmittel: Sie führt zu Funktionsverlusten im Organismus, wodurch sich erkennen lässt, welche Aufgabe diese Gene normalerweise erfüllen.

Mäuse sind ideale Modellorganismen, um die Funktion von Genen aufzuklären. Denn das Erbgut von Mensch und Maus gleicht sich zu etwa 99 Prozent und die grundlegenden physiologischen Prozesse und Verhaltenseigenschaften sind sehr ähnlich. Wir können daher erwarten, durch die Mutation von Mausgenen und die Erstellung von Mausmodellen einen besseren Einblick in die Entstehung von Volkskrankheiten zu erhalten. Für die Mutation von Genen stehen dabei verschiedene Techniken zur Verfügung. Im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) hat sich das Institut für Entwicklungsgenetik am GSF-Forschungszentrum auf zwei der modernsten und effizientesten Verfahren zur Erzeugung von Mutationen spezialisiert: die RNA-Interferenz (RNAi) und die Genfallentechnologie (siehe „Grundlagen der Genomforschung“, S. 70). Beide Techniken haben das Ziel, humane Krankheiten möglichst realistisch im Modellorganismus Maus nachzubilden, um das Krankheitsbild anschließend zu analysieren.

RNA-Interferenz als Routineverfahren

Seit Anfang der 90er Jahre weiß man, dass kurze RNA-Moleküle die Übersetzung von Genen in Proteine hemmen. „Knock-down“ nennt man diesen Effekt auf die Genexpression (siehe „Grundlagen der Genomforschung“, S. 56). Anders als beim klassischen Knock-out, bei dem ein Gen funktionsunfähig gemacht wird (Nullmutation), greift der Knock-down auf Ebene der RNA an und lässt das entsprechende Gen unbeschädigt. Es können sogar mehrere Gene gleichzeitig inaktiviert werden. Dadurch lassen sich auch Erkrankungen darstellen, die durch mehrere Gene hervorgerufen werden. Zusätzlich ist die RNAi-Technologie wesentlich unaufwendiger als die klassischen Knock-out-Verfahren, sowohl zeitlich als auch finanziell.

Innerhalb des NGFN wird die vielversprechende RNAi-Technologie in der Systematisch-Methodischen Plattform (SMP) RNAi zu einem Routineverfahren für Genfunktionsanalysen weiterentwickelt. Führende deutsche Gruppen auf den Gebieten der Zellbiologie, Molekularbiologie, Genetik und Bioinformatik haben sich zusammengefunden, um die RNAi-Technologie für Genfunktionsassays in Zellkulturen und im Gesamtorganismus zu optimieren und sie für die medizinische Forschung nutzbar zu machen. Innerhalb der SMP RNAi haben wir eine Pipeline zur Genfunktionsanalyse mittels RNAi aufgebaut. Die Analyse von Genen beginnt in dieser Pipeline mit genomweiten Untersuchungen zur Identifizierung von Genen, die grundlegende zellbiologische Funktionen steuern, gefolgt von Untersuchungen in Mausembryonen, und endet mit Analysen erwachsener Knock-down-Mäuse. Nach der erfolgreichen Etablierung erster Mausmodelle für Depression, Parkinson, Angst- und affektive Störungen, sind wir überzeugt, die RNAi-Technologie zu einem Routineverfahren für die Genfunktionsanalyse in Zellkulturen und im Gesamtorganismus weiterzuentwickeln.

Funktionale Analysen mittels Genfallen

Neben der SMP RNAi unterstützt das NGFN auch das Deutsche Genfallen Konsortium (German Gene Trap Consortium, GGTC). Mittels Zufallsmutagenese durch Genfallenvektoren (siehe „Grundlagen der Genomforschung“, S. 71) hat das GTC bisher mehr als 4.400 Gene verändert. Davon sind ungefähr 340 Gene an der Entstehung humaner Erbkrankheiten beteiligt und spielen zum Beispiel bei Huntington, geistiger Behinderung, Darmkrebs, Brustkrebs, Alzheimer und Parkinson eine wesentliche Rolle. Die durch diese Methode mutierten embryonalen Mausstammzellen stehen der Wissenschaftsgemeinschaft zur Verfügung, um die molekularen Ursachen der Krankheiten weiter zu studieren und die daraus entstehenden Tiermodelle zur Entwicklung therapeutischer Ansätze zu nutzen. Gleichzeitig haben wir die Genfallentechnologie kontinuierlich weiterentwickelt, sodass wir mittlerweile in der Lage sind, Gene gezielt und reversibel an- und auszuschalten. So konnte zum Beispiel eine Mauslinie mit einer Mutation im CRHR1-Gen etabliert werden, deren Analyse darauf schließen lässt, dass das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) das Angstverhalten in einer bestimmten Hirnregion reguliert. Außerdem haben wir festgestellt, dass CRHR1 eine ebenso wichtige Rolle bei stressinduziertem Alkoholkonsum spielt. Erst kürzlich konnte der Austausch einzelner Nukleotide im CRHR1-Gen beim Menschen mit stark ausgeprägtem Alkoholismus assoziiert werden. Diese Resultate sprechen CRHR1 eine wesentliche Rolle in der Entwicklung psychiatrischer Störungen zu. Tatsächlich bestätigen erste klinische Studien, dass spezifische Gegenspieler, sogenannte Antagonisten des CRHR1-Gens, einen antidepressiven Effekt haben. Somit könnten sich in naher Zukunft CRHR1-Antagonisten zu einer möglichen Alternative zu klassischen Antidepressiva entwickeln.

Internationale Zusammenarbeit

Basierend auf dem wissenschaftlichen Erfolg des Deutschen Genfallen Konsortiums ist es uns gelungen, das ambitionierte europäische Programm EUCOMM (European Conditional Mouse Mutagenesis Program) ins Leben zu rufen, in dessen Rahmen bis zu 20.000 Gene durch Mutationen inaktiviert werden sollen – dies entspricht etwa 70 Prozent des gesamten Mausgenoms. Dieses ehrgeizige Ziel soll durch die intensive internationale Zusammenarbeit hochrangiger Forschungsteams erreicht werden.

Im Rahmen von EUCOMM werden wir mutierte embryonale Mausstammzellen erstellen und diese in einer Bibliothek archivieren, auf die Wissenschaftler weltweit über eine Datenbank freien Zugriff haben werden. Die archivierten Stammzellen werden erlauben, Mausmutanten in jedem geeigneten Labor standardisiert und kosteneffektiv zu erstellen, sodass die Auswirkungen defekter Gene – insbesondere im Hinblick auf menschliche Krankheiten – direkt am lebenden Organismus untersucht werden können. Auch die Entwicklung neuer Therapien und Medikamente kann so preiswerter und schneller vorangetrieben werden.

Mit EUCOMM fördert die EU die zurzeit weltweit größte Plattform zur Mutagenese des Mausgenoms. Europa ist auf dem Gebiet der funktionellen Mausgenomik weltweit führend und spielt international bei der Erforschung der genetischen Ursachen menschlicher Krankheiten eine tragende Rolle. Dieses Programm bildet die Grundlage, die Funktion aller Gene zu bestimmen und so die molekularen Ursachen genetisch bedingter Krankheiten aufzuklären.



PROF. DR. WOLFGANG WURST

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Institut für Entwicklungsgenetik
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Tel.: 089 3187-4110
Fax: 089 3187-3099
E-Mail: wurst@gsf.de

Geboren am 16. August 1955 in Bieringen

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

- 1975–1983 Studium der Biologie und Chemie an der Universität Freiburg/Br.
- 1983–1988 Promotionsstudium am Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg und an der Universität Göttingen, Abt. Immunogenetik
- 28.4.1988 Promotion an der Universität Göttingen, Abt. Immunogenetik; Dissertation zum Thema „Molekulargenetische Analyse der Klasse I-Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Ratte (RT1)“; Note: „summa cum laude“
- 1988–1989 Postdoktorand, Universität Göttingen, Abt. Immunogenetik (Prof. Dr. E. Günther)
- 1989–1991 Postdoktorand, Samuel Lunenfeld Research Institute of the Mount Sinai Hospital, Div. of Molecular and Developmental Biology, Toronto, Canada (Dr. A. Joyner)
- 1991–1994 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Samuel Lunenfeld Research Institute, Toronto, Canada (Dr. A. Joyner)
- 1994–1997 Nachwuchsgruppenleiter, GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, Institut für Säugetiergenetik
- 1997–2002 Gruppenleiter (C3 äquivalent) der Forschungsgruppe „Molekulare Neurogenetik“ am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
- seit Mai 2002 Direktor (C4) des Instituts für Entwicklungsgenetik, Technische Universität München und GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg; Leitung der Forschungsgruppe „Molekulare Neurogenetik“ am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Genetik
- Embryologie
- Molekulare Neurogenetik
- Neuralentwicklung
- Neurale Musterbildung
- Verhalten
- Neurologische und psychiatrische Krankheitsmodelle
- Entwicklung und Anwendung gentechnischer Methoden zur In-vivo-Genfunktionsanalyse (gene trapping, gene targeting, RNA-Interferenz)

Aktuelle Forschungsprojekte

- BMBF, NGFN-2: NeuroNet, SP 8.2.12 Animal models for Morbus Parkinson (parkin, DJ-1, synphilin-1)
- BMBF, NGFN-2: NeuroNet, SP 8.3.3 Identification of candidate genes for unipolar depression
- BMBF, NGFN-2: SMP Models, SP 2.1 German Gene Trap Consortium
- BMBF, NGFN-2: SMP Models, SP 3.3 German Mouse Clinic: Behavioural Screen
- BMBF, NGFN-2: SMP RNAi, SP 7 Disease models established with RNAi technology (coordinator)
- BMBF: Cell-based Regenerative Medicine, Role of the Wnt1 signalling pathway in regeneration of adult Substantia nigra dopaminergic neurons
- DFG, SFB 596: Molecular Mechanisms of Neurodegeneration
- EU, 5th Framework: EUMORPHIA - Understanding human molecular physiology and pathology through integrated functional genomics in the mouse model
- EU, 6th Framework: EUCOMM - The European Conditional Mouse Mutagenesis Program; SP A 12: Animal Models for Recessive Hereditary Parkinson's Disease (coordinator)

Koordinierungsfunktion bei nationalen und internationalen Forschungsverbänden

- Koordinator des Forschungsverbundes EC BIOTECH 960146 der EU
- Koordinator des German Gene Trap Consortium (GGTC) und Koordinator der NGFN-2-Plattform „RNA-Interferenz (SMP RNAi)“, beide gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
- Koordinator des European Conditional Mouse Mutagenesis Program (EUCOMM), gefördert durch das 6. EU-Rahmenprogramm

Stipendien

- 1984–1988 DFG-Doktorandenstipendium
- 1988 DFG-Reisestipendium
- 6–11/1989 DAAD-Postdoc-Stipendium
- 12/1989–12/1991 DFG-Postdoc-Stipendium

Patente

- Wurst, W., and Prochiantz, A.: Method for the identification of target genes of transcription factors, PCT 98 117 436.0-2116 (1998)
- Schnütgen, F., von Melchner, H., Wurst, W., Ruiz, P.: Enhanced gene trap vectors for random and targeted gene trapping, EP04028194.1 (2004)
- Schnütgen, F., von Melchner, H., Wurst, W., Ruiz, P.: Gene trap cassettes for random and targeted conditional gene inactivation, EP05103092.2 (2005)

Herausgebertätigkeiten/Editorial Board

- Editorial Board „Anatomy & Embryology“
- Editor „Drug Discovery Reviews“

Ausgewählte Publikationen

Prakash N, Brodski C, Naserke T, Puelles E, Gogoi R, Hall A, Panhuysen M, Echevarria D, Sussel L, Weisenhorn DM, Martinez S, Arenas E, Simeone A and **Wurst W**. 2006. A Wnt1-Regulated Genetic Network Controls the Identity and Fate of Midbrain-Dopaminergic Progenitors in Vivo. *Development*. 133, 1:89-98

Muller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MS, Droste SK, Kuhn R, Reul JM, Holsboer F and **Wurst W**. 2003. Limbic Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Mediates Anxiety-Related Behavior and Hormonal Adaptation to Stress. *Nat Neurosci*. 6, 10:1100-7

Sillaber I, Rammes G, Zimmermann S, Mahal B, Ziegansberger W, **Wurst W**, Holsboer F and Spanagel R. 2002. Enhanced and Delayed Stress-Induced Alcohol Drinking in Mice Lacking Functional Crh1 Receptors. *Science*. 296, 5569:931-3

Wiles MV, Vauti F, Otte J, Fuchtbauer EM, Ruiz P, Fuchtbauer A, Arnold HH, Lehrach H, Metz T, von Melchner H and **Wurst W**. 2000. Establishment of a Gene-Trap Sequence Tag Library to Generate Mutant Mice from Embryonic Stem Cells. *Nat Genet*. 24, 1:13-4

Broccoli V, Boncinelli E and **Wurst W**. 1999. The Caudal Limit of Otx2 Expression Positions the Isthmic Organizer. *Nature*. 401, 6749:164-8

BIOBANKEN UND BEVÖLKERUNGSBEZOGENE GENETISCHE STUDIEN

Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann

» Die genetische Epidemiologie beschäftigt sich mit den genetischen Ursachen von Krankheiten in Populationen. Sie untersucht vorrangig komplexe Erkrankungen, die in der Bevölkerung relativ häufig vorkommen. Sie werden komplexe Krankheiten genannt, weil an ihrer Entstehung mehrere Gene gleichzeitig beteiligt sind. Darüber hinaus spielen Umwelteinflüsse wie der Lebensstil oder der Kontakt mit giftigen oder krebserzeugenden Substanzen eine wichtige Rolle. Typischerweise liefern einzelne Gene oder einzelne Risikofaktoren nur einen kleinen bis moderaten Beitrag zur Entstehung einer komplexen Erkrankung.

Phänotypisierung

Um die genetischen Grundlagen von komplexen Erkrankungen erforschen zu können, werden in der Regel mehrere tausend Patienten mit der entsprechenden Krankheit benötigt. Dabei ist es üblich, Patienten über Krankenhäuser und Arztpraxen einzubeziehen. Bei dieser multizentrischen Rekrutierung ist eine sorgfältige, qualitativ hochwertige Erfassung des Krankheitsbildes enorm wichtig, um genetische Effekte – insbesondere schwache Effekte – nachweisen zu können.

Der einfachste Weg, Informationen zum Krankheitsbild (Phänotyp!) zu sammeln, besteht darin, der Patientenakte die Arzt diagnose zu entnehmen. Jedoch werden für viele komplexe Krankheiten verschiedene Elemente mit wahrscheinlich unterschiedlichem genetischen Ursprung in einer Diagnose zusammengefasst. Deshalb erfordert die genetische Epidemiologie gut definierte und standardisierte Phänotypen, die es ermöglichen, Untergruppen von Patienten mit einheitlichen klinischen Eigenschaften zu identifizieren. Dies macht allerdings den Einsatz von spezifischen Laborparametern und verfeinerter Diagnostik notwendig.

Ein anderer Weg ist die Rekrutierung Gesunder, zum Beispiel über Einwohnermeldeämter. Dieser Zugang hat den Vorteil, repräsentativ für die Bevölkerung zu sein. Ferner erlaubt er die Untersuchung intermediärer Phänotypen, die eine frühe Reaktion des Körpers anzeigen, bevor die Krankheit manifest ist. Auf diese Weise lässt sich die Krankheitsentstehung gut untersuchen und man hat die Chance, Biomarker für die Früherkennung zu finden. Allerdings braucht man hierbei einen langen Atem, da es Jahrzehnte dauern kann, bis eine ausreichend große Zahl von Erkrankten vorliegt.

Gen-Umwelt-Interaktionen

Bei komplexen Erkrankungen hängt das Erkrankungsrisiko von einer Kombination aus genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren ab. Zum Beispiel können Umweltfaktoren, die einen geringen Einfluss in der Gesamtpopulation haben, ein erhöhtes Risiko für Menschen mit einer bestimmten genetischen Veranlagung darstellen. Heute haben wir die Methoden, um das Wissen über den genetischen Hintergrund mit der klassischen epidemiologischen Forschung zu verbinden und somit diese Umweltfaktoren zu berücksichtigen.

Gen-Umwelt-Interaktionen zeigen sich unter anderem am Beispiel allergischer Erkrankungen: In der westlichen Welt nehmen Allergien stark zu. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sich die genetische Veranlagung innerhalb von einer oder zwei Generationen im großen Maße geändert hat. Unser Lebensstil hat sich allerdings sehr stark gewandelt, sodass wir heute mit anderen Allergenen in Kontakt kommen als noch vor fünfzig Jahren. Das Zusammenspiel von veränderter Allergenexposition mit jenen Genen, die für die zugehörige Immunreaktion verantwortlich sind, macht die gegenwärtige „Epidemie“ der Allergien verständlich. Um diese Interaktion untersuchen zu können, benötigt man – zusätzlich zur Genotypisierung² – Allergenmessungen im Haus und im Freien sowie Daten zur allergischen Sensibilisierung der Betroffenen.

Genotypisierung

Die technischen Möglichkeiten in der Genotypisierung haben sich in den letzten Jahren enorm verbessert. Jedoch erfordert es weiterhin große finanzielle Mittel, um der technischen Entwicklung folgen zu können. Deshalb gibt es heute eine Reihe von Zentren für die Hochdurchsatz-Genotypisierung, die bis zu 50.000 Genotypen pro Tag effektiv und kostengünstig bestimmen können. Moderne Chip-Technologien ermöglichen es inzwischen, bis zu 500.000 Genotypen, die über das gesamte Genom verteilt sind, gleichzeitig pro Individuum zu messen. In Deutschland sind die Genotypisierungszentren des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) in Berlin, München und Kiel im akademischen Bereich am weitesten entwickelt.

Biobanken: die Situation in Deutschland

In Deutschland laufen aktuell zwei große Biobank-Initiativen im Rahmen des NGFN (www.ngfn.de): POPGEN (www.popgen.de) und KORA-gen (www.gsf.de/KORA).

KORA-gen: eine süddeutsche Biobank

KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) repräsentiert eine große populationsbasierte Kohorte, bestehend aus 18.000 Erwachsenen. Sie basiert auf vier Querschnittsstudien mit jeweils 4.000 bis 5.000 Teilnehmern, die im Alter zwischen 25 und 74 Jahren in der Stadt Augsburg und in zwei benachbarten Landkreisen rekrutiert wurden. Die Beobachtungszeit der Kohorte beträgt bis zu 21 Jahren, die ältesten Teilnehmer sind 95 Jahre alt. In der KORA-Population haben sich mittlerweile viele Krankheiten entwickelt. Das Hauptinteresse gilt den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und dem metabolischen Syndrom, Atemwegserkrankungen, Allergien und Hauterkrankungen sowie zunehmend Erkrankungen der alternden Bevölkerung einschließlich neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Die Stärke von KORA liegt darin, dass eine Vielzahl intermediäre Phänotypen untersucht wurde, als die Krankheiten sich erst entwickelt haben.

Das Ziel von KORA-gen ist die intensive Nutzung von KORA für die genetische Forschung. Grundlagen sind zum einen die genannten phänotypischen Daten, zum anderen werden Populationskontrollen für den Vergleich mit Patientengruppen aus anderen Zentren bereitgestellt. KORA wird seit 2001 für mehr als 50 kooperative genetisch-epidemiologische Forschungsvorhaben genutzt.

POPGEN: eine norddeutsche Biobank

Im Jahr 2002 begann der Aufbau der POPGEN-Biobank in Norddeutschland zwischen dem Nord-Ostsee-Kanal und der dänischen Grenze, ein Gebiet mit insgesamt 1,1 Millionen Einwohnern. POPGEN rekrutiert Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren für acht ausgewählte Krankheiten.

Die Ziele von POPGEN sind

- die Rekrutierung einer geographisch begrenzten, aber dennoch repräsentativen Stichprobe von circa 15.000 Patienten und circa 7.000 zufällig ausgewählten Kontrollpersonen.
- der Aufbau einer vollständigen Phänotypdatenbank und einer DNA-Bank.
- die Durchführung von regelmäßigen Nachfolgeuntersuchungen mit 50 Prozent der Patienten.
- die Verfügbarkeit aller Phänotyp- und Genotypinformationen, die durch POPGEN generiert werden, für andere Partner des NGFN zu gewährleisten.

Bis zum Jahr 2006 sind 3.600 Kontrollpersonen und 1.400 Patienten mit koronarer Herzkrankheit erfasst worden. Darüber hinaus befindet sich die Rekrutierung von 1.100 bis 2.500 Patienten mit Parkinsonerkrankung und essenziellem Tremor sowie von Patienten mit Asthma, Peridontitis, entzündlichen Darmerkrankungen und Sarkoidose in Vorbereitung.

Biobanken: internationale Entwicklungen

Viele andere Länder planen momentan große Biobanken oder haben schon welche eingerichtet (Anzahl der Teilnehmer in Klammern). Die erste nationale Biobank realisierte Island (270.000, DECODE – Genetics Biobank Iceland, www.decode.com), gefolgt vom estnischen Projekt (100.000, Estonian Genome Project, www.geenivaramu.ee). Die schwedische Biobank (500.000, www.ki.se), die UK Biobank (500.000, www.ukbiobank.ac.uk), die japanische Biobank (500.000, www.atip.org/public/atip.reports.03/atip03.042.pdf) und die Biobank des Western Australian Genome Health Project (2.000.000, www.genepi.com.au/waghp) befinden sich derzeit im Aufbau. Auch in den USA diskutieren Wissenschaftler ein Biobankprojekt mit 500.000 bis 1.000.000 Teilnehmern. Daneben gibt es noch eine Vielzahl kleinerer und mittlerer Biobanken. Da verschiedene Vorgehensweisen gewählt wurden, sollen hier einige Biobanken vorgestellt werden.

Biobank Island

Die Iceland-Health-Center-Datenbank war die erste groß angelegte Biobank. Sie enthält alle 270.000 Einwohner Islands mit ihren Gesundheitsdaten (seit 1915) und Familienstammbäumen. In diesem Fall besteht das Ziel der Forschung darin, den Zusammenhang zwischen häufigen Krankheiten und genetischen Ursachen zu untersuchen, wobei die familiären Beziehungen berücksichtigt werden. Diese Biobank läuft seit einigen Jahren erfolgreich.

UK Biobank

Das Ziel der UK Biobank ist die Untersuchung der einzelnen und der kombinierten Effekte von genetischen und umweltbedingten Faktoren auf das Risiko von häufigen komplexen Erkrankungen im Erwachsenenalter. Die Studie soll mindestens 500.000 Männer und Frauen im Alter zwischen 45 und 69 Jahren aus der Bevölkerung Großbritanniens beinhalten. Die Teilnehmer werden über die Hausärzte rekrutiert, bei denen sie registriert sind. Das Koordinationszentrum befindet sich in Manchester, mehrere regionale Zentren verteilen sich über

das gesamte Land. Die Rekrutierung begann im Jahr 2006, der Aufbau soll bis 2011 abgeschlossen sein.

Public Population Project in Genomics (P3G)

Ein internationales Projekt (Public Population Project in Genomics, www.p3gconsortium.org) soll eine effiziente Nutzung von Daten und Bioproben über Ländergrenzen hinweg fördern und die Untersuchung von wichtigen biomedizinischen Forschungsfragen ermöglichen, die jenseits der Möglichkeiten eines einzelnen Projekts liegen. Im Jahr 2006 hatte P3G zwölf reguläre Mitglieder, darunter Studienprojekte aus Estland (www.geenivaramu.ee), Kanada (www.cartagene.qc.ca) und Deutschland (www.gsf.de/kora-gen).

Anwendungsbeispiel: genomweite Assoziationsstudien

KORA-gen eignet sich gut, um aktuelle Anwendungsmöglichkeiten von Biobanken exemplarisch darzustellen. In genetischen Assoziationsstudien vergleichen die KORA-Wissenschaftler Daten einer Patientenstichprobe mit denen gesunder Personen, um dadurch ein mit der Krankheit verknüpft genetisches Merkmal zu identifizieren. So gelang es zum Beispiel im Frühjahr 2006 wichtige Zusammenhänge zwischen den Genen und starkem Übergewicht zu identifizieren. Gemeinsam mit internationalen Partnern wurden hierfür gleichzeitig 100.000 Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (single-nucleotide-polymorphismen, SNPs)³ analysiert. Die Studie zeigte, dass Personen mit einer bestimmten Genvariante deutlich häufiger übergewichtig sind als Personen ohne diese Genvariante. Dabei wiegen die Betroffenen im Durchschnitt zwei Kilogramm mehr. Dennoch erklärt auch diese bisher wichtigste in der Literatur beschriebene Genvariante nur einen geringen Teil des Übergewichts in der Bevölkerung. Vielmehr spielt der Lebensstil (energiereiche Ernährung und mangelnde Bewegung) hier die entscheidende Rolle.

Derzeit läuft in KORA-gen eine genomweite Assoziationsstudie auf der Grundlage von 500.000 SNPs. Das Besondere dabei ist die gleichzeitige Analyse von über zehn Phänotypen bei denselben 1.800 Probanden.

Schlussfolgerung

Die Genetische Epidemiologie ist eine Disziplin, die sich gegenwärtig sehr schnell entwickelt. Sie erforscht die Genetik komplexer Erkrankungen und bildet eine wichtige Ergänzung zur Grundlagenforschung in der molekularen Genetik. Insbesondere die parallele Betrachtung von genetischen Einflüssen und Umweltfaktoren sowie deren Interaktion bei der Entwicklung komplexer Erkrankungen rückt zunehmend stärker in den Fokus der genetischen Forschung. Biobanken, die Daten und Bioproben von Patienten und von Gruppen aus der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung stellen, werden hierfür dringend benötigt.

¹ Als Phänotyp bezeichnet man das äußere Erscheinungsbild eines Organismus. Dies umfasst auch die physiologischen Eigenschaften.

² Mit der Genotypisierung werden Variationen in DNA-Sequenzen (Polymorphismen) ermittelt, durch die sich das Erbgut einzelner Individuen voneinander unterscheiden.

³ Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) sind Varianten einzelner Basenpaare in einem DNA-Strang. Zum Beispiel würde eine Person an einer bestimmten Stelle die Base „A“ haben, während sich an der entsprechenden Stelle einer anderen Person die Base „T“ befindet. Circa 90 Prozent aller genetischen Veränderungen im menschlichen Genom sind SNPs, sie treten bevorzugt in bestimmten Regionen des Erbguts auf.



PROF. DR. DR. H.-ERICH WICHMANN

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Epidemiologie
Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Epidemiologie
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Tel.: 089 3187-4066

Fax: 089 3187-4499

E-Mail: wichmann@gsf.de

Geboren am 20. April 1946 in Elmshorn

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1968–1973	Studium der Physik, Universität Köln
1973	Dipl.-Phys., Universität Köln
1974–1983	Wissenschaftlicher Assistent, Medizinische Universität Köln
1976	Dr. rer. nat., Universität Köln
1977–1982	Studium der Medizin, Universität Köln
1983	Dr. med.
1983	Habilitation in Biomathematik, Medizinische Dokumentation und Statistik
1983–1988	Abteilungsleiter, Medizinisches Institut für Umwelthygiene, Düsseldorf
1988–1995	Leiter FG Arbeitssicherheit und Umweltmedizin, Universität Wuppertal
seit 1990	Direktor des Instituts für Epidemiologie, GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg bei München
1993	Zertifikat in Epidemiologie
seit 1995	Professur (C4) und Lehrstuhl für Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Forschungsschwerpunkte

- Umweltepidemiologie
- Genetische Epidemiologie

Laufende Forschungsschwerpunkte

- Genetisch-epidemiologische Methoden
- Genetik komplexer Krankheiten (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrebs, Diabetes, Asthma/Allergien)
- Kohortenstudien (Neugeborene, Schulkinder, Erwachsene)
- Langzeitstudien zu Allergien und ihren Risikofaktoren

Auszeichnungen

- 1984 Ludwig-Heilmeyer-Medaille in Silber
2005 Bayerische Staatsmedaille für Umwelt und Gesundheit

Ausgewählte Publikationen

Arking DE, Pfeufer A, Post W, Kao WH, Newton-Cheh C, Ikeda M, West K, Kashuk C, Akyol M, Perz S, Jalilzadeh S, Illig T, Gieger C, Guo CY, Larson MG, **Wichmann HE**, Marban E, O'donnell CJ, Hirschhorn JN, Kaab S, Spooner PM, Meitinger T, Chakravarti A: A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. Nat Genet. 2006 Jun;38(6):644-651

Heid IM, Vollmert C, Hinney A, Doring A, Geller F, Lowel H, **Wichmann HE**, Illig T, Hebebrand J, Kronenberg F; KORA Group: Association of the 1031 MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. J Med Genet. 42(4) (2005)

Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, **Wichmann HE**, Meitinger T, Hunter D, Hu FB, Colditz G, Hinney A, Hebebrandt J, Koberwitz K, Zhu X, Cooper R, Ardlie K, Lyon H, Hirschhorn JN, Laird N, Nenburg ME, Lange C, Christman MF: A common genetic variant 10 kb upstream of INSIG2 is associated with adult and childhood obesity. Science. 2006 Apr 14;312(5771):279-83

Mueller, J C, Lohmussaar, E, Mägi, R, Remm, M, Bettecken, T, Lichtner, P, Biskup, S, Illig, T, Pfeufer, A, Luedemann, J, Schreiber, S, Pramstaller, P, Pichler, I, Romeo, G, Gaddi, A, Testa, A, **Wichmann HE**, Metspalu, A, Meitinger, T: Linkage disequilibrium patterns and tagSNP transferability among European populations. Am J Hum Genet 76, 387-398 (2005)

Wichmann HE, Gieger, C, Illig, T, for the MONICA/KORA Study Group: KORA-gen - Resource for Population Genetics, Controls and a Broad Spectrum of Disease Phenotypes. Gesundheitswesen 67, S26-S30 (2005)

Wichmann HE: Genetic epidemiology in Germany - from biobanking to genetic statistics. Methods Inf Med. 44(4):584-9 (2005)

Wichmann HE, Gieger C: Biobanken mit und ohne Populationsbezug. Erscheint im Bundesgesundheitsblatt (2006)

DIE ROLLE DER GENETIK BEI DER ENTSTEHUNG VON ÜBERGEWICHT

Prof. Dr. Johannes Hebebrand

» Übergewicht hat verschiedene Ursachen. Ohne entsprechende genetische Veranlagung kann es wahrscheinlich nicht entstehen; eine unabdingbare Voraussetzung ist aber der Konsum kalorienhaltiger Nahrungsmittel. Die meisten einzelnen Genvarianten (Allele) haben mutmaßlich nur einen kleinen quantitativen Einfluss auf das Körpergewicht. Erst die Summe aller Wirkungen der zu Übergewicht prädisponierenden Allele entscheidet darüber, wann, unter welchen Umweltbedingungen und in welchem Umfang Übergewicht resultiert. Genetische Faktoren nehmen auch Einfluss auf Art und Schweregrad der Folgestörungen (zum Beispiel Diabetes mellitus, Schlaganfall oder Bluthochdruck).

Man nimmt an, dass sich solche Allele, die zu Zeiten knapper Futter- beziehungsweise Nahrungsvorräte vorteilhaft waren, im Verlauf der menschlichen Evolution ausgebreitet haben („thrifty genotype“, sparsamer Genotyp). Denn wer früher in guten Zeiten ausreichend Fettreserven bildete, überstand auch Hungerperioden. In den Industrienationen kehrt sich dieser Vorteil um: Die weite Verbreitung dieser Genvarianten und die modernen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten bedingen aktuell, dass ein erheblicher Teil der Bevölkerung Übergewicht entwickelt. In Deutschland sind circa 50 Prozent aller Erwachsenen übergewichtig, 20 Prozent haben eine Adipositas. Unter dem Begriff Adipositas versteht man ein ausgeprägtes Übergewicht mit einem Body-Mass-Index (BMI) von über 30 kg/m², wobei der BMI ein Maß für das relative (körperhöhenbereinigte) Gewicht ist.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körperlänge (m}^2\text{)}}$$

Allele, die Adipositas begünstigen, sind nur schwer zu identifizieren. Trotzdem hat es in den letzten zehn Jahren erste Durchbrüche gegeben. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Identifikation relevanter Genvarianten in den nächsten Jahren erheblich beschleunigen wird. Schon jetzt erhebt sich die Frage, wie sich diese Erkenntnisse auf unser Verständnis der Adipositas, auf unseren Umgang mit übergewichtigen Individuen und auf Diagnostik und Therapie auswirken werden.

In Deutschland wird im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) im Netzwerk „Adipositas und assoziierte Störungen“ insbesondere zur Molekulargenetik der Adipositas geforscht. Hierzu haben sich in Deutschland circa 15 Forschergruppen zusammengeschlossen. Es stehen große Patientenkollektive zur Verfügung, mit deren Hilfe sich relevante Erbanlagen identifizieren lassen. Parallel arbeiten Wissenschaftler an verschiedenen Tiermodellen. Zudem ermöglichen funktionelle Studien, dem Wirkmechanismus einer identifizierten Mutation nachzugehen.

Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien

Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien deuten einheitlich darauf hin, dass die genetische Komponente beim Körpergewicht beziehungsweise bei der Adipositas eine wichtige Rolle spielt. Allerdings gibt es zwischen diesen Studien erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die Schätzung des Ausmaßes der Erbllichkeit. Mit Abstand am höchsten wird diese bei den Zwillingsuntersuchungen eingestuft, wobei teilweise über 2.000 Zwillingspaare untersucht wurden. Diese Zwillingsuntersuchungen zeigen, dass circa 60 bis 80 Prozent des Körper-

gewichts genetisch bedingt sind und dass höchstens 40 Prozent der Varianz des Körpergewichts durch Umweltfaktoren zu erklären sind. Erstaunlicherweise unterscheiden sich gemeinsam und getrennt aufgewachsene eineiige Zwillinge im Hinblick auf ihr Körpergewicht kaum, sodass gemeinsame Umwelteinfahrungen („shared environment“) – wie zum Beispiel das Aufwachsen in der gleichen Familie – offenbar keine wesentliche Rolle spielen. Allerdings muss hierbei das Alter berücksichtigt werden: Im Gegensatz zu Erwachsenen scheinen gemeinsame Umweltbedingungen bei Kindern relevant zu sein. Die Umweltfaktoren haben sich in den letzten Jahrzehnten gravierend verändert – allen voran das Ernährungs- und Bewegungsverhalten. Dies liegt unter anderem an einer Vielzahl wirtschaftlicher und sozialer Veränderungen sowie am wissenschaftlichen und technischen Fortschritt unserer Zeit. Umwelteinflüsse, die Auswirkungen auf das Essverhalten haben, umfassen Veränderungen des Nahrungsangebots, einen zunehmenden Außer-Haus-Verzehr, die Werbung, das Marketing und die Preisgestaltung für Nahrungsmittel. Die rückläufige körperliche Aktivität steht in engem Zusammenhang mit einer Zunahme sitzender Tätigkeiten.

In einzelnen Zwillingsstudien ist der Einfluss einer systematischen Über- beziehungsweise Unterernährung auf das Körpergewicht untersucht worden. Hierbei zeigte sich, dass sich der Genotyp auf die Reaktion des Organismus auf veränderte Umweltbedingungen auswirkt. So nahmen einzelne Zwillinge nach hunderttägiger Überernährung über zehn Kilogramm an Gewicht zu, andere hingegen weniger als fünf. Innerhalb eines Paares fiel die Gewichtszunahme jeweils relativ ähnlich aus. Dieser Versuch belegt, dass manche Menschen aufgrund ihrer genetischen Ausstattung stärker als andere dazu veranlagt sind, bei übermäßiger Nahrungszufuhr zuzunehmen.

In Adoptionsstudien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf das Körpergewicht haben. Man hat beispielsweise die Körpergewichte der leiblichen und der Adoptiveltern von untergewichtigen, normalgewichtigen beziehungsweise übergewichtigen Adoptivkindern verglichen. Es zeigte sich, dass die leiblichen Eltern der untergewichtigen Adoptivlinge ebenfalls eher ein niedriges Gewicht hatten, während die leiblichen Eltern der übergewichtigen Adoptivlinge zu Übergewicht neigten. Interessanterweise fand man keinen Zusammenhang zwischen dem Gewicht der Adoptivkinder und dem Gewicht der Adoptiveltern. Sind demnach zwei oder mehr gemeinsam aufgewachsene Geschwister übergewichtig, kann dies allenfalls nur zu einem geringen Anteil durch die gemeinsame Umwelt erklärt werden. Die Ähnlichkeit dürfte weitaus stärker auf genetische Faktoren zurückzuführen sein.

In zahlreichen Familienstudien konnte gezeigt werden, dass die Eltern eines übergewichtigen Kindes ebenfalls gehäuft übergewichtig sind. Sowohl der Ausprägungsgrad als auch die Häufigkeit, mit der Eltern übergewichtig sind, hängt mit dem Ausprägungsgrad des Übergewichts bei dem Kind selbst zusammen. Bei derartigen Untersuchungen kann man natürlich nicht den erblichen Einfluss vom Umwelteinfluss trennen. So könnten beispielsweise übergewichtige Eltern durch ihre eigenen Lebensgewohnheiten, insbesondere im Hinblick auf Nahrungsaufnahme und Bewegung, das Gewicht ihrer Kinder beeinflussen. Gerade die vorgenannten Zwillings- und Adoptionsstudien zeigen jedoch, dass den genetischen Faktoren ein starker Einfluss zukommt.

Beim Menschen weiß man heute noch relativ wenig über die Erbanlagen, die das Körpergewicht beeinflussen. Auch weiß man bis auf wenige Ausnahmen nicht, wie diese Erbanlagen das Übergewicht bewirken. Ganz allgemein könnten sich diese Erbanlagen auf die Nahrungsaufnahme, den Stoffwechsel und den Umfang der körperlichen Aktivität auswirken. Tatsächlich zeigen Zwillingsstudien, dass erbliche Faktoren unsere Geschmacksvorlieben ebenso wie unseren Energieverbrauch und das Bewegungsverhalten beeinflussen. Hieraus wird deutlich, dass erbliche Faktoren offensichtlich auf zahlreiche Funktionen einwirken.

Molekulargenetische Befunde

Alle bislang beim Menschen identifizierten Regelkreise, die bei der Gewichtsregulation mitwirken, wurden zunächst bei Nagetieren entdeckt. Mutationen im Leptingen ebenso wie im Leptinrezeptorgen führen bei Mensch und Maus zu übermäßigem Essen (Hyperphagie), extremer und früh ausgeprägter Adipositas und Unfruchtbarkeit. Weltweit sind nur einzelne Personen mit solchen Mutationen bekannt. Insofern haben diese Mutationen keine klinische Relevanz, jedoch einen herausragenden Modellcharakter. Eine dauerhafte Behandlung mit künstlich hergestelltem Leptin führt dazu, dass sich das Essverhalten rasch normalisiert, insbesondere die Fettmasse abnimmt und sich die sexuelle Reife einstellt. In den letzten Jahren ist die zentrale Rolle des Melanocortin-4 (MC4)-Rezeptors für die Gewichtsregulation deutlich geworden. Dieses Protein befindet sich im Hypothalamus, dem Steuerzentrum des autonomen Nervensystems, und reguliert dort den Energiehaushalt und das Körpergewicht. Sowohl appetitanregende als auch das Hungergefühl dämpfende Faktoren binden an den MC4-Rezeptor. Mittlerweile sind weltweit über 60 verschiedene Mutationen im Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) bekannt, die zu einem vollständigen oder teilweisen Verlust der Rezeptorfunktion führen, sodass nur eines der beiden Allele funktionsfähig ist. Hierdurch könnte die Rezeptordichte in relevanten Hirnarealen um 50 Prozent reduziert sein. Bislang fand sich bei fast allen derartigen Mutationsträgern eine Adipositas. Wir gehen davon aus, dass ein erwachsener Mann mit einer solchen Mutation im Durchschnitt circa 15 bis 20 Kilogramm schwerer ist, als wenn er sie nicht hätte. Von über 800 extrem übergewichtigen deutschen Kindern und Jugendlichen wiesen 2,5 Prozent funktionell relevante Mutationen im MC4R auf. Bei adipösen deutschen Erwachsenen liegt die Rate niedriger.

MC4R-Mutationen machen aber nicht nur dick: Wir haben kürzlich festgestellt, dass Menschen, die in ihrem Erbgut eine bestimmte Variante im MC4R-Gen tragen, durchschnittlich circa 1,5 Kilogramm weniger wiegen, als Menschen, die diese Genvariante nicht haben. In Deutschland tragen ungefähr 3,5 Prozent aller Menschen diese Variante in sich. Um einen solch schwachen Effekt sichern zu können, mussten rund 8.000 Personen untersucht werden. In jüngster Vergangenheit sind neue Techniken zur Identifizierung solcher Genvarianten mit geringem Effekt entwickelt worden; hierbei handelt es sich um sogenannte DNA-Chips, mit deren Hilfe sich bis zu 1.000.000 Varianten gleichzeitig bei einem Individuum genotypisieren lassen (siehe „Grundlagen der Genomforschung“, S. 69). Eine statistische Auswertung zeigt dann, welche Allele gehäuft bei Fällen im Vergleich zu Kontrollen vorkommen. Eine internationale Forschergruppe hat 2006 erstmalig eine Genvariante mit Auswirkung auf das Körpergewicht mithilfe solcher Chips ermittelt. Diese Variante des Insulin Induced Gene-2 (INSIG2) findet sich gehäuft bei Menschen mit Übergewicht. Das INSIG2-Protein reguliert die Aktivität von Genen, die beim Fett- beziehungsweise Cholesterinstoffwechsel eine Rolle spielen. Menschen, die auf beiden Chromosomen diese Genvariante tragen (ca. 10 Prozent der deutschen Bevölkerung) sind zwei bis drei Kilogramm schwerer als Wildtypträger. Es sind weitergehende Studien erforderlich, um diesen Befund zu bestätigen.



PROF. DR. JOHANNES HEBEBRAND

Universität Duisburg-Essen, Rheinische Kliniken Essen
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Virchowstraße 174, 45147 Essen

Tel.: 0201 7227-465
Fax: 0201 7227-302
E-Mail: johannes.hebebrand@uni-duisburg-essen.de

Geboren am 16. April 1957 in Erlangen

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

- 1977–1983 Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg;
Promotion am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ)
- 1983–1984 Wissenschaftlicher Assistent am Kinderzentrum München, Klinik für
Sozialpädiatrie; stationäre Betreuung von Kindern mit geistiger Behinde-
rung und/oder zentralen Bewegungsstörungen einschließlich entspre-
chender Elternarbeit
- 1984–1985 Beschäftigung als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Rahmen des DFG-
Projektes „Genetische Untersuchungen an zentralen Rezeptoren“ von
Prof. Dr. P. Propping, Institut für Humangenetik der Universität Bonn
- 1985–1986 DFG-Ausbildungsstipendium für medizinische Genetik
- 1986–1990 Wissenschaftlicher Angestellter der Universität Bonn,
Institut für Humangenetik
- 1987 Erlangung der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“
- 1990 Habilitation im Fachgebiet Humangenetik an der Universität Bonn
mit dem Thema „Heterogenität des GABAA/Benzodiazepinrezeptors:
Phylogenetische, ontogenetische und regionale Untersuchungen“;
Erlangung der Venia legendi für das Lehrgebiet Humangenetik
- 1990–1995 Wissenschaftlicher Assistent der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
der Philipps-Universität Marburg; stationäre Betreuung von Kindern und
Jugendlichen mit psychiatrischen Erkrankungen; poliklinische Tätigkeit
- 1990–1993 Besuch des Marburger Weiterbildungsseminars für Kinder-, Jugend-
lichen- und Familientherapie einschließlich der Teilnahme an einer
Selbsterfahrungsgruppe
- 1995 Ernennung zum Universitätsprofessor „Genetik in der Kinder- und Ju-
gendpsychiatrie“ auf Lebenszeit (C3; 7.7.95);
Übernahme der Leitungsfunktion und Aufbau der DFG-Klinischen For-
schergruppe „Genetische Mechanismen der Gewichtsregulation unter
besonderer Berücksichtigung von Essstörungen und Adipositas“
- 1997 Funktionsoberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des
Kindes- und Jugendalters der Philipps-Universität Marburg

- 1988–2004 Oberarzt der Tagesklinik der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters der Philipps-Universität Marburg;
Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
- 2004 Ernennung zum Universitätsprofessor für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie an der Universität Duisburg-Essen (1.6.04);
Leiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und
Jugendalters der Rheinischen Kliniken Essen (Träger: Landschaftsver-
band Rheinland); Ernennung zum Landesmedizinaldirektor

Forschungsschwerpunkte

- Formal- und Molekulargenetik der frühmanifesten Adipositas, Anorexia und Bulima
nervosa und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
- Epidemiologie von Adipositas und Untergewicht
- Neurobiologische Aspekte von Adipositas, Essstörungen und Gewichtsregulation
- Leptinsekretion bei Anorexia nervosa
- Mechanismen und Behandlung Psychopharmaka-induzierter Gewichtsveränderungen
- Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und Körpergewichtsregulation
- Evaluation kinder- und jugendpsychiatrischer Therapien, Konzeption und Evaluation
computergestützter Therapieprogramme für Kinder und Jugendliche
- Suchterkrankungen im Jugendalter

Koordinierungsfunktion bei interdisziplinären Forschungsprojekten

- Bewilligung der Klinischen Forschergruppe „Genetische Mechanismen der Gewichts-
regulation unter besonderer Berücksichtigung von Ess-Störungen und Adipositas“
durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (21.12.94); Abschlussbericht 2003
- Koordinator des BMBF-Konsortiums (Deutsches Humangenomprojekt) „Körpergewichts-
regulation – Analyse molekulargenetischer Mechanismen“ (1.11.00) mit Beteiligung der
Universitäten Heidelberg, Marburg und Ulm, des Max-Planck-Instituts Bad Nauheim und
der Fa. IntegraGen, Ivry, Frankreich; Fördervolumen: 3,5 Millionen DM
- Koordinator der BMBF-Studie innerhalb des Nationalen Genomforschungsnetzes „Früh-
manifeste Regulations- und Entwicklungsstörungen“ unter Beteiligung der Universitäten
Marburg, Aachen, Regensburg und Würzburg und des Max-Planck-Instituts Bad Nauheim;
Fördervolumen: 6,1 Millionen DM (2000)
- Koordinator vom des BMBF geförderten (Nationales Genomforschungsnetz; zweite För-
derperiode) NeuroNetzes „Adipositas und Assoziierte Störungen“ (1.10.03) mit Beteiligung
verschiedener Forschergruppen aus Bad Nauheim, Berlin, Essen, Leipzig, Magdeburg,
Marburg und München; Fördervolumen: ca. 4 Millionen Euro

Mitgliedschaften

- seit 2002 Deutsche Adipositasgesellschaft
- seit 2006 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Editorial Board

- International Journal of Eating Disorders
- European Journal of Child and Adolescent Psychiatry
- Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics

Gutachtertätigkeiten

- Fachzeitschriften: u. a. The Lancet, American Journal of Psychiatry, American Journal of Human Genetics, Journal of Medical Genetics, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Molecular Psychiatry
- Förderinstitutionen: BMBF, DFG, England, Irland, Italien

Publikationen

202 Arbeiten in Pubmed gelistet (Stand: 1.9.06; „peer review“); > 2600-fach zitiert (Science Citation Index; ISI Web of Knowledge); Zeitschriften u. a. American Journal of Psychiatry, British Journal of Psychiatry, Molecular Psychiatry, American Journal of Human Genetics, Journal of Medical Genetics, Neuroscience Biobehavioral Reviews, The Lancet, PLOS Biology, Journal of Clinical Metabolism and Endocrinology, Pediatrics, Journal of Neurochemistry, Brain Research, FEBS Letters

Zahlreiche deutschsprachige Übersichtsartikel und Buchbeiträge, Mitherausgeber des Buches „Adipositas im Kindes- und Jugendalter“ (Wabitsch, Hebebrand, Kiess, Zwiäuer, 2005; Springer Verlag)

DER CHRONISCHEN ENTZÜNDUNG AUF DER SPUR EXKURSION ZUM DEUTSCHEN RHEUMA-FORSCHUNGSZENTRUM (DRFZ)/CHARITÉ

Prof. Dr. Andreas Radbruch/Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester

Das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum: ein Institut für ein Krankheitsbild?

» Rheuma hat viele Gesichter. Der Begriff kommt aus dem Griechischen und bedeutet „fließender, reißender Schmerz“. Man versteht darunter chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates, das heißt Erkrankungen der Gelenke, der Muskeln und Sehnen, aber auch des Bindegewebes einschließlich des systemischen Lupus erythematodes (SLE), einer Autoimmunerkrankung, bei der es aus bisher ungeklärter Ursache zu Abwehrreaktionen gegen körpereigene Zellelemente und dadurch zu Entzündungen in verschiedenen Organen kommt. Betroffen sind vor allem die Haut, Blutgefäße Nieren und Gelenke.

Rheuma kann jeden treffen. Allein in Deutschland leiden 1,5 Millionen Menschen an einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung – Männer und Frauen, Kinder und Jugendliche. Gemeinsam ist allen Krankheitsbildern ständiger Schmerz, eingeschränkte Beweglichkeit mit Gelenkerstörung und Befall innerer Organe sowie die fehlende Heilungsmöglichkeit.

Forschung auf hohem Niveau

Um die Ursachen von Rheuma aufzuklären, wurde 1988 in Berlin das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) gegründet. Das DRFZ ist das einzige Institut in Deutschland mit dem ausschließlichen Auftrag der interdisziplinären Erforschung der rheumatischen Erkrankungen. Es zählt heute, wie der Wissenschaftsrat 2004 bei seiner Empfehlung für die Aufnahme des DRFZ in die Leibniz-Gemeinschaft betonte, zu den international führenden Instituten auf dem Gebiet der Immunologie, der experimentellen Rheumatologie und der Rheuma-Epidemiologie.

Vernetzung wird großgeschrieben

Im DRFZ arbeiten Experten aus allen Teilen der Welt in derzeit 21 wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, die sich jeweils speziellen Fragestellungen widmen. In vertraglich geregelten Kooperationen arbeiten sie mit Forschungsgruppen der Charité, der Max-Planck-Gesellschaft und der Technischen Universität Berlin zusammen. Durch gemeinsame Forschungsgruppen von Rheumatologen der Charité und Wissenschaftlern des DRFZ ist der Dialog zwischen Klinik und Forschung gesichert. Wissenschaftler des DRFZ und der Charité sind Partner in mehreren Sonderforschungsbereichen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), in zwei Schwerpunktprogrammen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und zahlreichen europäischen Forschungsnetzwerken.

Genomforschung

Seit 2001 arbeiten zahlreiche Mitarbeiter von Prof. Andreas Radbruch (DRFZ) und Prof. Gerd-Rüdiger Burmester (Charité) gemeinsam im Bereich des krankheitsorientierten Genomnetzes „Infektion und Entzündung“ des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN). Dieses Netzwerk bietet die außergewöhnliche Gelegenheit, den Erkenntnisstand zweier scheinbar unterschiedlicher Wissensgebiete miteinander zu verbinden und damit die molekularen Zusammenhänge zwischen Infektion, akuter und chronischer Entzündung und Autoimmunität besser verstehen zu lernen. Ziel ist es, die rasanten technischen Fortschritte bei der Erforschung des menschlichen Genoms für die Diagnose und Therapie von Infektions- und Entzündungskrankheiten nutzbar zu machen.

Der Fokus am DRFZ und an der Charité liegt dabei auf der Entwicklung von neuen molekularen Werkzeugen für die frühe Diagnostik und die Prognostik des Therapieverlaufs von chronisch-entzündlich rheumatischen Erkrankungen sowie der Aufklärung ihrer molekularen Ursachen.

VOM MOLEKULAREN FINGERABDRUCK CHRONISCHER ENTZÜNDUNGEN ZUR ENTWICKLUNG NEUER DIAGNOSEWERKZEUGE IN DER RHEUMATOLOGIE

Erläuterung zu den Stationen der Exkursion

» An vier Stationen wird das experimentelle Vorgehen erläutert, das im Rahmen des NGFN verfolgt wird, um neue krankheitsassoziierte Gene bei chronisch-entzündlich rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA), dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) zu identifizieren und diese für eine verbesserte Diagnose im Frühstadium der Erkrankungen einzusetzen oder für neue Therapien zu verwenden.

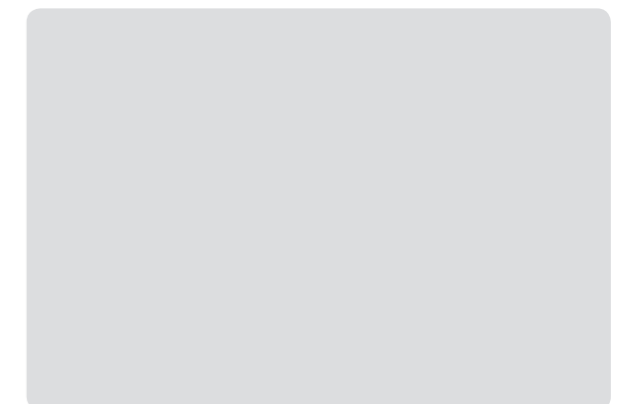
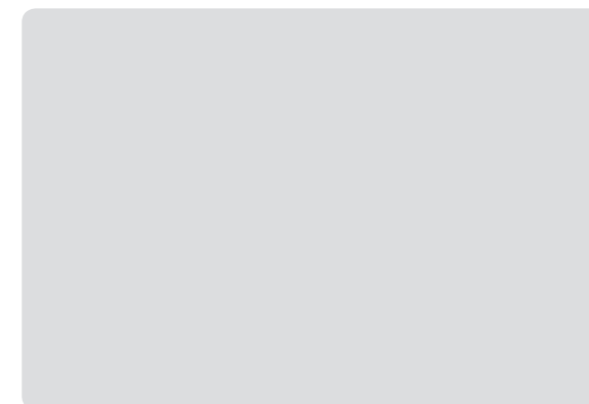
Die Stationen umfassen zum einen ein Patientengespräch, das exemplarisch Auskunft über den Leidensweg chronischkranker Rheumapatienten geben wird. Des Weiteren wird demonstriert, wie aus dem Blut von Patienten Entzündungszellen gewonnen werden, die mithilfe der sogenannten Genchip-Analytik (siehe „Grundlagen der Genomforschung“, S. 69) auf krankheitsrelevante Veränderungen in der Genaktivität von insgesamt circa 40.000 verschiedenen Genprodukten (Boten-RNA oder mRNA) untersucht werden. Letztlich soll an einem Beispiel gezeigt werden, wie ein mittels Genchip-Analytik identifiziertes Kandidatengen auf Proteinebene dazu genutzt werden kann, „kranke“ Blutzellen von gesunden zu unterscheiden.

Einführungsvortrag

Prof. Gerd-Rüdiger Burmester (Charité Universitätsmedizin Berlin) gibt einen Überblick über die aktuellen Forschungsaktivitäten des DRFZ und der Rheumatologie der Charité im Rahmen des krankheitsorientierten Genomnetzes „Infektion und Entzündung“ des NGFN.

Station 1: Welche Konsequenzen hat Rheuma für den Patienten?

Chronisch kranke Rheumapatienten geben Auskunft darüber, wie der klinische Verlauf der Erkrankung aussehen kann und welche krankheitsbedingten Einschränkungen in der Lebensqualität hingenommen werden müssen. Ein Rheumatologe stellt aktuelle Diagnoseverfahren und Therapiekonzepte vor.



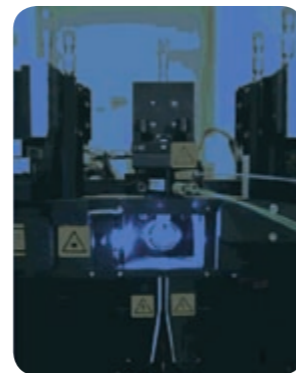
Station 2: Welche Rolle spielen verschiedene Entzündungszellen im Krankheitsgeschehen von Rheuma und wie kann man sie isolieren?

Bereits 1858 formulierte Rudolf Virchow die zentrale These der „Cellularpathologie“, wonach nicht der ganze Körper erkrankt, sondern immer nur einzelne Zellen oder Zellgruppen. Diesem Gedanken folgend wird im Rahmen der vom NGFN geförderten Forschung untersucht, welche Entzündungszellen im Blut und im Gewebe primär an der Entstehung chronisch-entzündlich rheumatischer Erkrankungen beteiligt sind. Für diese Untersuchungen hat es sich als essenziell erwiesen, funktionell einheitliche Zellgruppen des Immunsystems (sog. Zellpopulationen, wie bspw. die T-Helfer-Lymphozyten, Makrophagen oder Granulozyten) aus dem Blut beziehungsweise dem Gewebe zu isolieren.

Zu diesem Zweck wurde vor sechs Jahren am DRFZ ein Zentrallabor für Zellsortierung eingerichtet, das von verschiedenen Forschungseinrichtungen in Berlin genutzt wird und die derzeit modernsten Zellsortier-Technologien unter einem Dach vereint. Im Zellsortierlabor wird die Funktionsweise eines FACS-Zellsortiergerätes (Fluorescence-Activated-Cell-Sorting) demonstriert, das bei der Gewinnung homogener Zellpopulationen aus dem Blut zum Einsatz kommt. Die Technologie der Zellisolierung beruht in der Regel auf dem Einsatz von Antikörpern, die an die Oberfläche von bestimmten Zellen binden. Diese Antikörper sind mit einem fluoreszierenden Farbstoff oder mit einem Magnetpartikel verbunden. Wenn die Zellen mit den gebundenen Antikörpern den Sensor des Gerätes passieren, wird ihre Fluoreszenz oder ihr Magnetismus gemessen. Die Zellen können dann nach ihrer Markierung sortiert werden.

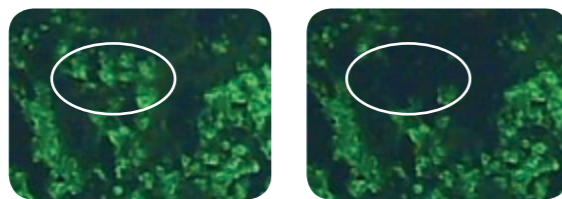


Zellsortiergerät FACS Diva



Zellsortiergerät Moflo

Außerdem wird die „Laser Capture Microdissection“ demonstriert, die es ermöglicht, mit Laserstrahl und Mausclick genau definierte Zellen und Zellgruppen aus histologischen Gewebeschnitten (Gefrier- oder Paraffinschnitt) zu gewinnen und somit für molekularbiologische Untersuchungen zugänglich zu machen.

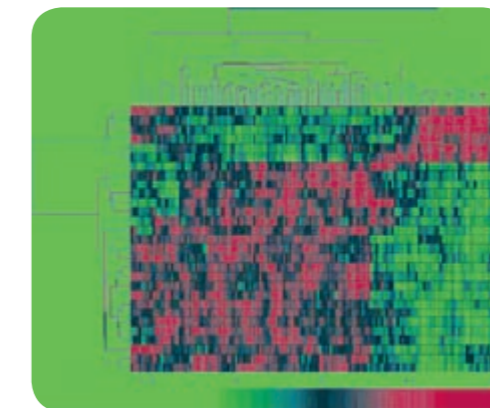


Isolierung von spezifisch gefärbten Zellen aus einem Gewebeschnitt

Station 3: Wie lassen sich krankheitsassoziierte Veränderungen in der Genaktivität von isolierten Zellen messen?

Nachdem man Entzündungszellen aus dem Blut oder dem Gewebe isoliert hat, stellt sich die Frage, wie sich diese Zellen im Vergleich zu Zellen von gesunden Spendern unterscheiden. Mithilfe der eingangs erwähnten Genchip-Analytik (Gene-Array-Technologie) ist es in den letzten Jahren möglich geworden, die Genaktivität von annähernd der Gesamtheit aller Gene einer Zellpopulation parallel quantitativ zu bestimmen. Unter Genaktivität oder Expressionsstärke versteht man dabei, in welchem Ausmaß ein Gen in die komplementäre Boten-RNA übersetzt wird (siehe „Grundlagen der Genomforschung“, S. 57), das heißt je mehr Boten-RNA eines bestimmten Gens gemessen werden kann, desto höher ist die entsprechende Genaktivität.

Am Beispiel der Affymetrix-Technologie (siehe „Grundlagen der Genomforschung“, S. 69) soll im Rahmen dieser Station gezeigt werden, wie krankheits- und zellspezifische Genaktivitätsprofile gewonnen werden. Diese erlauben eine Aussage darüber, welche Gene verstärkt oder vermindert in den „kranken“ Zellen in Boten-RNA übersetzt werden. Das Muster aus ähnlich regulierten Genen (Gensignatur) kann letztlich Hinweise auf den Mechanismus einer Krankheit geben und auch dazu genutzt werden, sogenannte Kandidatengene für diagnostische Zwecke einzusetzen. Als Kandidatengene werden diejenigen Gene bezeichnet, bei denen eine krankheitsbedingte Fehlregulation vermutet wird.



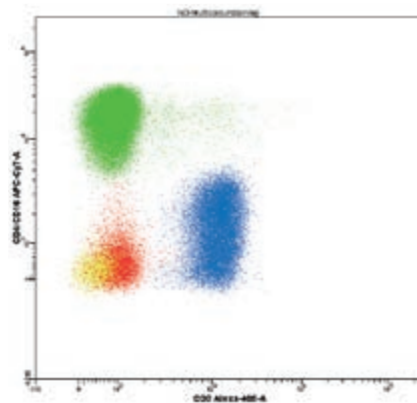
Genvergleich zwischen gesunden und kranken Zellen. In dieser Computerdarstellung zeigen verschiedene Farben, wie aktiv die Gene sind.

ROT: verstärkte Genaktivität – hoch aktiv
GRÜN: verminderte Genaktivität – wenig aktiv

Station 4: Wie kommen Kandidatengene als molekulare Marker in der Rheuma-Diagnostik zum Einsatz?

Nachdem man krankheitsassoziierte Gensignaturen mit der kostenintensiven und zeitaufwendig durchzuführenden Genchip-Analytik identifiziert hat, wird versucht, diese Informationen in alternative Technologien zu überführen, um so preiswerter und schneller an großen Patientengruppen das diagnostische Potenzial von Kandidatengenen zu überprüfen. Ein Weg stellt die zytometrische Messung des vom Kandidatengen codierten Proteins im Vollblut dar. Die Zytometrie erlaubt es, ohne vorherige physikalische Auftrennung der Blutzellen, direkt im Vollblut mithilfe von fluoreszenzmarkierten Antikörpern die Menge von bestimmten Proteinen auf Einzelzellen zu analysieren.

An einem praktischen Beispiel soll dies für ein Protein demonstriert werden, das es erlaubt, Blutzellen von SLE-Patienten und gesunden Spendern zu unterscheiden.

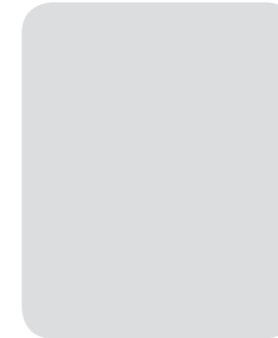


In-silico-Separation von unterschiedlichen Blutzellpopulationen nach Markierung mit verschiedenen zellspezifischen Antikörpern und zytometrischer Analyse. Die funktionell unterschiedlichen Zellpopulationen sind in verschiedenen Farben dargestellt.

GRÜN: Granulozyten
ROT: Monozyten
BLAU: T-Lymphozyten
GELB: B-Lymphozyten

Zusammenfassung

Mit den heutigen Methoden der Genomforschung konnten im krankheitsorientierten Genomnetz „Infektion und Entzündung“ des NGFN neue Werkzeuge für die klinische Prüfung entwickelt werden. Das Netzwerk aus Klinikern, Immunologen, Mikrobiologen und Virologen bietet vor allem für die vergleichende Untersuchung auf molekularer und klinischer Ebene zwischen verschiedenen Krankheitsbildern der ursächlich ungeklärten rheumatologischen Erkrankungen und den Infektionen wie der Sepsis eine große Herausforderung und Chance für die Entschlüsselung der Krankheitsmechanismen und ihrer Behandlung.



PROF. DR. ANDREAS RADBRUCH

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Tel.: 030 28460-601
Fax: 030 28460-603
E-Mail: radbruch@drfz.de

Geboren am 3. November 1952 in Celle

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

- 1976 Diplom in Biologie an der Universität Bonn (Prof. Wohlfarth-Bottermann); Diplomarbeit über die zytogenetische Analyse von Myelom- und Hybridomzellen am Institut für Genetik der Universität zu Köln unter Anleitung von Prof. Klaus Rajewsky
- 1980 Promotion zum Dr. rer. nat. an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln; Dissertation über Antikörper-Klassenwechsel-Varianten in Myelomzelllinien bei Prof. Klaus Rajewsky („summa cum laude“)
- 1980–1982 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Genetik der Universität zu Köln
- 1982–1988 Hochschulassistent (C1) am Institut für Genetik der Universität zu Köln
- 1988 Habilitation an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln; Venia Legendi für „Genetik und Immunologie“
- 1988–1989 Bayer-Dozentur am Institut für Genetik der Universität zu Köln
- 1990–1998 Professor (C3) für Genetik und Immunologie an der Universität zu Köln, mathematisch-naturwissenschaftliche Fakultät
- seit 1996 Wissenschaftlicher Direktor am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin
- seit 1998 Professor für Experimentelle Rheumatologie an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité)

Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung und molekulare Prägung des immunologischen Gedächtnisses
- Biologie von B-Lymphozyten und Plasmazellen
- Funktion der T-Helfer-Lymphozyten
- Autoimmunität, Entzündung und chronische Immunreaktionen
- Durchflusszytometrie und Zellsortierung

Wissenschaftliche Funktionen

- seit 1990 Mitglied der Sonderforschungsbereiche 243, 577, 421, 618, 633, 650
- 1999–2001 Mitglied des Senats- und des Bewilligungsausschusses für Sonderforschungsbereiche der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- 2000–2005 Organisation von internationalen Durchflusszytometrie-Kursen
- 2001–2004 Koordinator des Netzwerks „Berlinflame“ im Rahmen der ersten Förderphase des Nationalen Genomforschungsnetzes
- 2003–2005 Sprecher des medizinischen Kompetenznetzes „Rheuma“
- 2005 Koordinator des EU-Netzwerks CELLAID
- 2006 Organisation der ENII/EFIS-Konferenz (Europäisches Netzwerk der Immunologischen Institute)

Mitgliedschaften

- seit 2002 Henry Kunkel Society
- 2003 Anerkennung als Fachimmunologe der Deutschen Gesellschaft für Immunologie
- seit 2003 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
- 2005 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (1. Vizepräsident)
- 2005 Assoziiertes Mitglied des Wissenschaftlichen Ausschusses der Schering Stiftung

Stipendien und Preise

- 1974–1978 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes
- 1980 Promotionspreis der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln
- 1981 Otto-Westphal-Preis der Deutschen Gesellschaft für Immunologie
- 1994 Karl Heinz Beckurts-Preis, zusammen mit Stefan Miltenyi (Technologietransferpreis)
- 2000 Aronson-Preis des Landes Berlin

Editorial Board

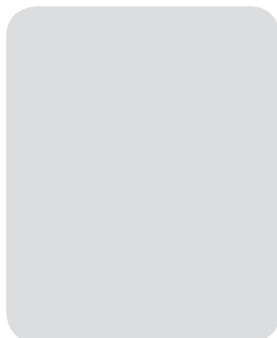
- 1994–2000 Immunotechnology
- 1995–2000 Cytometry
- 2004 Journal of Molecular Medicine

Herausgebertätigkeit

- 2004 Zeitschrift für Rheumatologie (Mitherausgeber/Beirat)

Ausgewählte Publikationen

- Odendahl M., H. Mei, B.F. Hoyer, A.M. Jacobi, A. Hansen, C. Berek, F. Hiepe, R. Manz, T. Dörner, and **A. Radbruch**. 2005. Generation of migratory antigen-specific plasmablasts and mobilisation of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood* 105:1614-1621.
- Tykocinski, L.O., P. Hajkova, H.D. Chang, T. Stamm, O. Sözeri, M. Löhning, J. Hu-Li, U. Niesner, S. Kreher, B. Friedrich, C. Pannetier, G. Grütz, J. Walter, W.E. Paul, and **A. Radbruch**. 2005. A critical control element for interleukin-4 memory expression in T helper lymphocytes. *J Biol Chem* 280: 28177-28185.
- Löhning, M., A. Richter, T. Stamm, J. Hu-Li, M. Assenmacher, W.E. Paul, and **A. Radbruch**. 2003. Establishment of memory for IL-10 expression in developing T helper 2 cells requires repetitive IL-4 costimulation and does not impair proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 12307-12312.
- Scheffold, A., M. Assenmacher, L. Reiners-Schramm, R. Lauster, and **A. Radbruch**. 2000. High-sensitivity immunofluorescence for detection of the pro- and anti-inflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-10 on the surface of cytokine-secreting cells. *Nat Med* 6: 107-110.
- Manz, R.A., A. Thiel, and **A. Radbruch**. 1997. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature* 388:133-134.



PROF. DR. GERD-RÜDIGER BURMESTER

Charité – Universitätsmedizin Berlin, CCM
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Tel.: 030 450-513061
Fax: 030 450-513917
E-Mail: gerd.burmester@charite.de

Geboren am 30. November 1953 in Hannover

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

- 1972–1978 Medizinstudium an der Medizinischen Hochschule Hannover
- 1978 Approbation als Arzt (26.10.) und Promotion an der Medizinischen Hochschule Hannover zum „Doctor medicinae“
- 1978–1980 Grundwehrdienst als Truppenarzt
- 1980–1982 Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit Forschungsaufenthalt als Postdoctoral Fellow an der Rockefeller University New York im Department of Immunology und im Department of Rheumatic Diseases am Hospital for Joint Diseases – Mount Sinai Medical School, New York (Prof. Dr. H. G. Kunkel und Prof. Dr. R. J. Winchester)
- 1982–1988 Ausbildung zum Arzt für Innere Medizin als Akademischer Rat auf Zeit am Institut und Poliklinik für Klinische Immunologie und Rheumatologie (Direktor: Prof. Dr. J. R. Kalden) und der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. L. Demling, anschließend: komm. Direktor Prof. Dr. W. Domschke)
- 1988 Ernennung zum Oberarzt der Medizinischen Klinik III mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
- 1989 Abschluss des Habilitationsverfahrens an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Ernennung zum Privatdozenten
- 1990 Berufung zum Universitätsprofessor (Extraordinariat, C3) auf Lebenszeit für Rheumatologie und Klinische Immunologie an der Medizinischen Klinik III mit Poliklinik der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; Vertreter des Klinikdirektors in den Bereichen Rheumatologie und Klinische Immunologie
- 1993 Berufung zum Universitätsprofessor (Ordinariat, C4) für Rheumatologie an die Medizinische Fakultät (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin; Annahme des Rufes
- seit 1993 Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt: Rheumatologie und Klinische Immunologie
- 1995–1997 Prodekan der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
- seit 2006 Ärztliche Leitung, Centrum für Innere Medizin und Dermatologie, Charité

Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Rheumatologie
- Klinische Immunologie
- Pathogenese-Mechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen
- Immuntherapie
- Tissue Engineering

Mitgliedschaften

- 1997 Wahl zum ordentlichen Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
- 2001 Ehrenmitglied der Ungarischen Gesellschaft für Rheumatologie
- 2001–2002 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Mitglied im Beirat seit 1992)
- 2002–2006 Vorsitzender des European League Against Rheumatism (EULAR)-Ausschusses für „Investigative Rheumatology“ und Vorstandsmitglied der EULAR
- 2006 Ehrenmitglied der (EULAR)

Stipendien und Preise

- 1979 Stipendienpreis der Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover für die besten Dissertationen des Jahres 1976/77
- 1980–1982 Ausbildungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- 1992 Bruno-Schuler-Preis der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
- 1996 Förderpreis der Sandoz-Stiftung für therapeutische Forschung
- 1997 1. Preis des Rhone-Poulenc-Forschungspreises für Neuromuskuläre Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke
- 1998 Jan-van-Breemen-Preis der Niederländischen Gesellschaft für Rheumatologie

Ausgewählte Publikationen

Skriner K, Adolph K, Jungblut PR, **Burmester GR** (2006). Citrullinated Proteins are associated with Synovial Exosomes. Arthritis Rheum, in press.

Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Muller GA, **Burmester GR**, Backhaus M (2005). A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 52:733-43.

Schnitzer TJ, **Burmester GR**, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P, Gimona A, Hawkey CJ; TARGET Study Group (2004). Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 364:665-74.

Stuhlmüller B, Ungethüm U, Scholze S, Martinez L, Backhaus M, Kraetsch H.G, Kinne RW, **Burmester GR** (2000). Identification of known and novel genes in activated monocytes from patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 43; 775-790.

Burmester GR, Daser A, Kamradt T, Krause A, Mitchison NA, Sieper J, Wolf N (1995). Immunology of reactive arthritides. Ann Rev Immunol 13:229-250.

GENE DES VERGESSENS: SUCHE NACH URSACHEN UND HEILUNG DER ALZHEIMERKRANKHEIT

Prof. Dr. Tobias Hartmann

» Die Alzheimerkrankheit betrifft circa ein Drittel der Bevölkerung, das heißt jeder Dritte wird gegen Ende seines Lebens zumindest einen Teil seiner geistigen Leistungsfähigkeit durch diese Erkrankung verlieren. Vereinfacht dargestellt entspricht dieser Verlust der umgekehrten Entwicklung, die wir in der Kindheit durchlaufen: Komplexe Vorgänge werden als Erstes „verlernt“, es folgen dann die weniger schwierigen und zuletzt können auch einfachste geistige Leistungen nicht mehr erbracht werden. Dies hat drastische Konsequenzen für den Patienten der bald nicht mehr am sozialen Leben teilnehmen kann und immer pflegebedürftiger wird. Der zunehmende geistige Zerfall lässt sich bis heute weder verlangsamen noch aufhalten. Lediglich die Symptome der Krankheit können für begrenzte Zeit gemildert werden. Alzheimer-Forscher auf der ganzen Welt suchen deshalb nach neuen Behandlungsmöglichkeiten. Die Identifizierung von Risikogenen ist dabei ein wichtiger Aspekt.

Komplexes Zusammenspiel

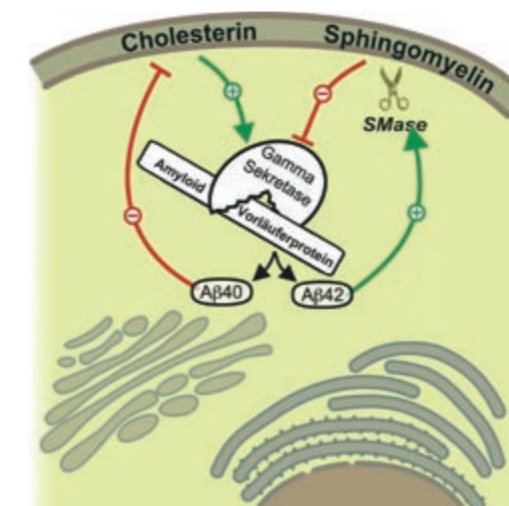
Die meisten Alzheimer-Patienten tragen zumindest ein oder sogar mehrere Risikogene. Trotzdem ist es nicht einfach, diese Gene aufzuspüren, denn zumeist wirken bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit diverse Gene zusammen. Daher hat sich der Alzheimer-Schwerpunkt innerhalb des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) gebildet, in dem die Wissenschaftler gemeinsam versuchen, Risikogene zu identifizieren und zu charakterisieren. Einige Gruppen beschäftigen sich mit den wichtigsten zur Krankheit führenden zellulären Prozessen. Die Forscher untersuchen die dabei identifizierten verdächtigen Gene anschließend in verschiedenen Tiermodellen und überprüfen, ob diese Gene bei Alzheimer-Patienten vorkommen. Damit wollen Sie sicherstellen, dass die verdächtigen Gene auch tatsächlich am Krankheitsprozess beteiligt sind. Andere Forschungsgruppen des Alzheimer-Netzwerkes entwickeln Behandlungsmethoden, die an besonders kritischen Kandidatengen ansetzen. Durch die intensive Vernetzung der unterschiedlichen Forschungsgruppen konnten bereits mehrere Durchbrüche erzielt werden. Die Tübinger Arbeitsgruppe um Professor Jucker entwickelte ein Tiermodell, bei dem die Tiere innerhalb weniger Wochen die für Alzheimer typischen Amyloid-Ablagerungen im Gehirn ausbilden. Solche Tiermodelle sind unerlässlich, um zu testen, ob neu entwickelte Therapieansätze wirksam sind. Außerdem untersuchten Münchner Wissenschaftler um Professor Riemenschneider die Funktion mehrerer Enzyme, die an der Herstellung des Amyloids beteiligt sind. Dabei stellte sich unter anderem heraus, dass bestimmte genetische Varianten besonders häufig bei Alzheimer-Patienten auftreten und zu einer erhöhten Amyloid-Menge im Gehirn führen. Verschiedene Gene (z. B. HMGR, a/nSMase, IDE, PLAU, TNF, Neuregulin, ADAM, PS, BACE) stehen daher in dringendem Verdacht, den Amyloid-Stoffwechsel zu beeinflussen und werden auf ihren möglichen Wirkmechanismus und potenzielle therapeutische Angriffspunkte bei der Alzheimer-Krankheit untersucht.

Risikofaktor Cholesterin

Ein möglicherweise therapierelevanter Mechanismus konnte durch das Alzheimer-Netzwerk bereits weitgehend aufgeklärt werden. Meine Arbeitsgruppe entdeckte, welche natürliche Funktion die der Amyloid-Bildung zugrunde liegt. Amyloid besteht aus Ablagerungen kleiner Proteinbruchstücke, sogenannte A β Peptide (A-beta Peptide). Es werden zwei Varianten pro-

duziert. Zum einen das A β 42, dessen übermäßige Produktion zur Alzheimer-Krankheit führt, sowie das A β 40, welches wahrscheinlich bei Krankheiten, die von Durchblutungsstörungen ausgelöst werden, zum Beispiel bei vaskulärer Demenz, eine wichtige Rolle spielt. Beim Menschen werden diese Peptide von jeder Körperzelle gebildet, besonders viel produzieren dabei die Zellen im Gehirn. Bei Zellen oder Tieren, denen das Gen für das Protein, aus welchem das A β herausgeschnitten wird, fehlt, ist die Regulation des Cholesterinhaushaltes stark beeinträchtigt, wie wir zusammen mit Professor Müller aus Heidelberg und seinen Kollegen aus Europa und den USA herausfanden. Die Bestätigung, dass tatsächlich A β für diesen Vorgang verantwortlich ist, erhielten wir unter anderem als wir die A β -produzierende Enzymschere (PS) untersuchten. Auch hier zeigt sich der Vorteil eines Forschungsnetzes, denn mit Professor Haas aus München steht dem Alzheimer-Netz der führende PS-Experte zur Seite. Letzlich entschlüsselten wir so einen komplexen Regelkreis: Das Peptid A β 40 hemmt das Schlüsselenzym der Cholesterinproduktion (HMGR). A β 42 aktiviert Enzymschere (SMasen), die das Sphingomyelin abbauen, ein im Gehirn besonders wichtiges Fett. Sofern das richtige Mengenverhältnis von A β 40 zu A β 42 vorliegt, bleibt der Fettstoffwechsel im Lot. Genetische, aber auch Umweltfaktoren können dieses wichtige Mengenverhältnis beeinflussen. Verändert sich zum Beispiel die Cholesterinmenge in den Nervenzellen, so wird vermehrt A β gebildet und die Cholesterinproduktion sinkt. Allerdings funktioniert dieses System nur innerhalb gewisser Grenzwerte. Sobald diese überschritten werden, kann das System aus dem Ruder laufen. Tatsächlich ist ein erhöhter Cholesterinwert ein etablierter Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit. Umgekehrt tritt die Alzheimer-Krankheit bei Patienten, die mit sehr wirksamen Cholesterinsenkern (Statine) behandelt werden, auffällig selten auf. So fand meine Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit den Tübinger Kollegen Simons und Schulz heraus, dass der A β -Gehalt in der Hirnflüssigkeit von Alzheimer-Patienten nach einer Behandlung mit Statin sinkt. Dieses Ergebnis soll nun auch therapeutisch zur Behandlung und Prävention genutzt werden. Entsprechende Studien hierzu sind bereits initiiert. Dieses Beispiel zeigt, dass es möglich ist, hochkarätige Grundlagenforschung innerhalb sinnvoller Zeiträume in Erfolg versprechende und klinisch relevante Forschung auszubauen.

Andere bereits weit vorangeschrittene Ansätze im Alzheimer-Netzwerk beschäftigen sich unter anderem mit der Hemmung bösartiger Enzymschere (bzw. der Förderung gutartiger) oder der Frage der Myelinisierung, welche auch für die Leistungsfähigkeit von Nervenzellen von Bedeutung ist.



Ein geschlossener Regelkreis: Amyloid β -Proteine steuern die Produktion der Fettsorten Cholesterin und Sphingomyelin, die wiederum die Herstellung der Amyloid-Proteine kontrollieren.

Im Detail funktioniert das so:

- Ein hoher Cholesterinspiegel aktiviert (+) die Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins, sodass vermehrt A β 40 entsteht.
- Das A β 40 wiederum blockiert (-) die Produktion von Cholesterin.
- Die zweite Amyloid-Form – das A β 42 – aktiviert (+) in der Zelle winzige Scheren, die Sphingomyelin abbauen.
- Sphingomyelin verhindert (-) die Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins, sodass weniger A β 42 produziert wird.



PROF. DR. TOBIAS HARTMANN

Universität des Saarlandes
Neurodegeneration und Neurobiologie
Gebäude 90
Kirrberger Straße
66421 Homburg/Saar

Tel: 06841 16-47918
Fax: 06841 16-24137
E-Mail: tobias.hartmann@uniklinikum-saarland.de

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

- 1984–1991 Biologiestudium in Heidelberg und Münster
- 1992 Diplom in Heidelberg
- 1996 Promotion
- 1996–1999 Post doc bei Konrad Beyreuther
- 1999–2002 Projektleiter am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH)
- 2003–2006 Gruppenleiter am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH)
- seit 2006 Professur (W3) für Neurobiologie an der Universität des Saarlandes

Wissenschaftliche Funktion

- seit 2002 Koordinator des Projektes „LipiDiet“, EU-Rahmenprogramm
- seit 2004 Standortkoordinator des Sonderforschungsbereichs Transregio 13 „Lipid Mikrodomänen“
- seit 2005 Evaluationspanel-Mitglied, Research Programme on Neurosciences (NURO), Academy of Finland (science Foundation Mental Health an Addiction)
- seit 2005 Programmkomitee, Internationale Conference on AD/PD

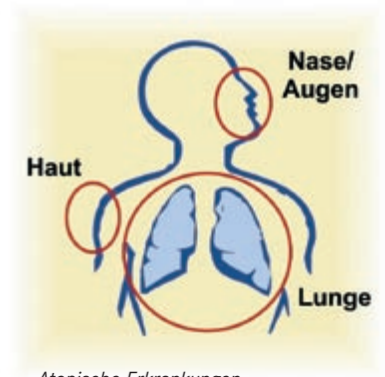
Editorial Board

- seit 2002 Neurobiology of Lipids
- seit 2003 Current Alzheimer Research
- seit 2005 Recent Patents on CNS Drug Discovery
- seit 2005 Topics in neurodegeneration (Mitbegründer)

**VERERBTE ALLERGIEN: SCHICKSAL ODER CHANCE?
ASTHMA BRONCHIALE UND ALLERGIE IM KINDESALTER –
VOM GEN ZUR FUNKTION UND ZUR MEDIZINISCHEN ANWENDUNG**

PD Dr. Michael Kabesch

» In Deutschland leiden 10 Prozent aller Kinder an Asthma bronchiale und circa 30 Prozent sind bereits im Alter von 10 Jahren gegen eigentlich harmlose Umweltstoffe sensibilisiert (atopische Sensibilisierung). Damit sind Allergien die häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters. Genetische Ursachen und Veränderungen in der Umwelt werden für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht. Der genetische Anteil an der Krankheitsentstehung wird dabei auf circa 70 Prozent geschätzt.



Unser Projekt im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) zielt darauf ab, die Mechanismen, die bei der Entstehung von Asthma und Allergien eine Rolle spielen, besser zu verstehen. In enger Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern aus dem NGFN und Forschungsgruppen aus ganz Europa werden moderne Technologien (Mikroarrays, Mausmodelle und Genotypisierungsplattformen) verwendet, um neue Kandidatengene und Genveränderungen zu identifizieren, die für die Entstehung von Asthma bronchiale verantwortlich sind.

In einem weiteren Schritt wird die Relevanz dieser neu entdeckten Genveränderungen in großen Studien mit mehreren tausend Teilnehmern überprüft. Dazu stehen im NGFN weltweit einzigartige Studienkohorten mit mehr als 12.000 Kindern zur Verfügung. In diesen Studien wird untersucht, welche Gene unter welchen Bedingungen zur Krankheitsentstehung beitragen. Im Besonderen werden dabei Interaktionen zwischen mehreren Genen und zwischen Genen und der Umwelt untersucht.

Genanalyse identifiziert Kinder mit erhöhtem Risiko

Wie wichtig diese Dimension der Analyse ist, zeigt ein Beispiel: Aufgrund einer Deletion (genetisches Verlustereignis) fehlt bei circa 50 Prozent aller Europäer ein bestimmtes Entgiftungsenzym namens GSTM1 (Glutathion S Transferase M1). Personen mit diesem GSTM1-Entgiftungsenzym-Mangel haben eigentlich kein erhöhtes Risiko, an Asthma zu erkranken. Sind Kinder mit GSTM1-Mangel allerdings Zigarettenrauch ausgesetzt, dann steigt ihr Risiko für Asthma dramatisch an und auch die Schwere der Erkrankung ist deutlich erhöht. Durch die genetische Analyse gelingt es also, Kinder mit besonders hohem Asthmarisiko bei einer bestimmten Umweltexposition zu identifizieren. Diese Kinder profitieren natürlich besonders von einer rauchfreien Umgebung, eine gezielte Präventionsmaßnahme ist möglich.

Asthma hat viele Ursachen

Gerade genetische Studien haben aber gezeigt, dass es nicht nur einen einzigen Mechanismus gibt, der zur Entstehung von Asthma führt. Viele Gene und Umwelteinflüsse sind daran beteiligt. Oft führen erst Kombinationen von Genveränderungen zur Erkrankung, indem

diffizile Gleichgewichte im Immunsystem gestört werden. So ist bekannt, dass durch T-Zell-Aktivierung, Polarisierung (Programmierung einer bestimmten Immunreaktion) und Differenzierung (Weiterentwicklung zu spezialisierten Zellen) die Entstehung von allergischen Erkrankungen wie Asthma wesentlich beeinflusst wird. Regulationsfaktoren, sogenannte Zytokine, nehmen eine zentrale Position in der Differenzierung des Immunsystems ein. Zu den Zytokinen gehören die Interleukine. Das sind körpereigene Botenstoffe, die bestimmte Zellen des Immunsystems zu Wachstum, Reifung und Teilung anregen. Genetische Veränderungen in diesen Genen, besonders in den Interleukinen 4 und 13, könnten das Gleichgewicht zwischen Allergie und Toleranz und damit die Entstehung von allergischem Asthma beeinflussen.

In unseren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass genetische Veränderungen in den Interleukinen 4 und 13 bei der Asthma- und Allergieentstehung wichtig sind. Die wahre Bedeutung wird klar, wenn Genveränderungen nicht nur in einem Gen, sondern in der funktionellen Einheit der IL4/IL13-Signalkaskade betrachtet werden. Sind mehrere Gene dieses Aktivierungsweges gestört, so kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Asthma- und Allergierisikos bis auf das circa 15-Fache!

Basierend auf diesen Ergebnissen wird nun versucht, neue Methoden für Prävention, Diagnose und Therapie von Asthma bronchiale zu entwickeln.



PD DR. MICHAEL KABESCH

Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU München
Forschungsgruppe Asthmagene.de
Lindwurmstraße 4, 80337 München

Tel: 089 5160-2792 oder 5160-2811 (Pforte)
Fax: 089 5160-4764
E-Mail: michael.kabesch@med.uni-muenchen.de

Geboren am 26. August 1970 in Salzburg

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

- 1989–1995 Studium der Humanmedizin an der Universität Innsbruck
- 1996 Promotion
- 1996–1998 und 2001–2005 Weiterbildung zum Kinderarzt als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München
- 1998–2001 Forschungsaufenthalt am Respiratory Sciences Center, University of Arizona, USA: Ausbildung in Populationsgenetik (bei Prof. F. D. Martinez) und Molekularbiologie/Immunologie (bei Prof. D. Vercelli)
- 2001 Forschungsstipendium der LMU München; Aufbau der eigenen Arbeitsgruppe „Allergiegenetik“
- 2001–2003 Projektleiter im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN); Projektleiter im EU Multicenterprojekt PASTURE
- 2004 Projektleiter im NGFN II und nationaler Koordinator für Asthmagenetik im NGFN II
- 2005 Projektleiter im Transregionalen Sonderforschungsbereich 22 der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Facharzt für Pädiatrie; Habilitation für den Fachbereich Pädiatrie

Forschungsschwerpunkte

- Asthma, Allergie, Lungenerkrankungen bei Kindern
- Genetik
- Molekularbiologie
- Immunologie
- Epidemiologie

Aktuelle Forschungsprojekte (als Projektleiter)

- Protection against allergy: Study in rural environments, PASTURE (gefördert durch die EU)
- Genetic background of atopy and asthma in childhood – NGFN II (gefördert durch Bundesministerium für Bildung und Forschung)
- Transregionaler Sonderforschungsbereich TR22 „Allergische Immunantwort der Lunge“ (zwei Projekte, gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft)
- Genomes, Asthma and Environments in Europe, GABRIEL (gefördert durch die EU)
- Global Allergy and Asthma European Network of Excellence, GALEN (gefördert durch die EU)

Mitgliedschaften

- Internationale Fortbildungsorganisation IPOKRATES (Leiter der Sektion pädiatrische Pulmonologie)
- European Respiratory Society School
- „Faculty of a 1000“ für pädiatrische Pulmonologie

Preise

- | | |
|------|---|
| 2002 | Forschungspreis für Pädiatrie der European Respiratory Society |
| 2004 | Linneweh Forschungspreis der deutschen pädiatrischen Forschungsgesellschaft;
„International Klosterfrau Research Award for Childhood Asthma“ |

Ausgewählte Publikationen

M. Kabesch, W. Peters, D. Carr, W. Leupold, S. K. Weiland, and E. von Mutius. 2003. Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in two German populations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111(4): 813–817 (2003)

M. Allen, A. Heinzmann, E. Noguchi, G. Abecasis, J. Broxholme, C. P. Ponting, S. Bhattacharyya, J. Tinsley, Y. Zhang, R. Holt, E. Yvonne Jones, N. Lench, A. Carey, H. Jones, N. J. Dickens, C. Dimon, R. Nicholls, C. Baker, L. Xue, E. Townsend, **M. Kabesch, S. K. Weiland, D. Carr, E. von Mutius, I. M. Adcock, P. J. Barnes, G. Mark Lathrop, M. Edwards, M. F. Moffatt, and W. O. C. M. Cookson.** Positional cloning of a novel gene influencing asthma from Chromosome 2q14. *Nature Genetics* 35 (3): 258–263 (2003)

M. Kabesch, R. P. Lauener. Why Old McDonald had a farm but no allergies: Genes, environments, and the hygiene hypothesis. *Journal of Leukocyte Biology* 75 (3): 383–387 (2004)

M. Kabesch, C. Hoefler, D. Carr, W. Leupold, S. K. Weiland, and E. von Mutius. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 59 (7): 569–573 (2004)

M. Kabesch, M. Schedel, D. Carr, B. Woitsch, C. Fritsch, S. K. Weiland, and E. von Mutius. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 117 (2): 269–74 (2006)

EINE KLINIK (NUR) FÜR MÄUSE

Prof. Dr. Martin M. Hrabé de Angelis

» Im Alter von fünf Wochen geht es los: In der Deutschen Mauslinik (German Mouse Clinic, GMC) am GSF –Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in Neuherberg werden die Mausmutanten auf Herz und Nieren geprüft. Zuerst wiegen und vermessen Klinikmitarbeiter die Mäuse und untersuchen, ob Fehlbildungen vorliegen. Anschließend tragen sie alle Ergebnisse und das Geburtsdatum in eine Datenbank ein. Doch damit nicht genug: Insgesamt 14 Stationen werden die Mäuse in den nächsten vier Monaten durchlaufen. Denn die Deutsche Mauslinik ist eine Diagnoseklinik, in der genetisch veränderte Mäuse systematisch phänotypisiert werden. Verhalten und Lungenfunktion gehören dabei ebenso zu den Untersuchungsmodulen wie Neurologie, Kardiologie und Allergien – bei den Untersuchungen wird kein wichtiger Bereich ausgelassen. Ziel ist es, Tiermodelle für genetisch bedingte menschliche Krankheiten zu finden, um diese besser zu verstehen. Dafür müssen die Mausmutanten einer gründlichen Diagnose unterzogen werden. Denn nur wenn die Wissenschaftler bis ins letzte Detail verstehen, was in den Mutanten passiert, können sie die Genfunktionen mit medizinischer und biologischer Relevanz aufklären.

Diagnose im Wochentakt

Ein Managementteam der GMC hat einen detaillierten Ablaufplan erstellt, nach dem die einzelnen Mauslinien im wöchentlichen Rhythmus in die verschiedenen Untersuchungsmodulen vorrücken. Alle Tests sind zeitlich so aufeinander abgestimmt, dass sie sich nicht gegenseitig beeinflussen können. Die Mauslinik bietet außerdem die weltweit einzigartige Möglichkeit, Mauslinien anderer wissenschaftlicher Arbeitsgruppen aufzunehmen und zu untersuchen. Alle zwei Wochen werden diese „fremden“, nur wenige Tage alten Mausmutanten angeliefert. Die Neuankömmlinge haben erst einmal zwei Wochen Zeit, sich an die neue Umgebung, das Futter, die Gerüche, Geräusche und Tierpfleger zu gewöhnen, bevor sie untersucht werden. Denn alle Mäuse sollen die gleiche Ausgangssituation haben, sodass die Wissenschaftler sie miteinander vergleichen können.

240 Parameter pro Maus

Für die vielfältigen und umfassenden Untersuchungen arbeitet die Mauslinik mit zahlreichen Spezialisten zusammen. So testen zum Beispiel Neurologen der Ludwig-Maximilians-Universität in München Reflexe und Muskelspannung, an der Technischen Universität München werden Blutproben der Mäuse auf Infektions- und Autoimmunerkrankungen untersucht und eine weitere Arbeitsgruppe baut gerade eine kardiologische Abteilung auf. Für die Diagnose setzen die Wissenschaftler Geräte ein, die man auch aus einer normalen Klinik kennt: Elektrokardiogramm, Röntgen- und Ultraschallgeräte sowie Blutanalysemaschinen. Sie unterscheiden sich lediglich in der Größe. So wurde zum Beispiel ein Mikro-Computertomograph speziell für Mäuse entwickelt. Nach Abschluss dieser Untersuchung liegen den Wissenschaftlern dann 240 unterschiedliche Parameter vor. Anhand dieser Daten können sie beurteilen, ob es sich um eine Mauslinie mit einem Phänotyp handelt, der einer menschlichen Erkrankung ähnelt. 40 genetisch veränderte Mauslinien haben wir seit dem Aufbau der GMC bereits untersucht. Bei fast allen fanden wir zahlreiche Abweichungen im Vergleich zu den genetisch unveränderten Mäusen. Zu den Erfolgen zählt zum Beispiel die Cra1-Mausmutante, ein Modell für erbliche degenerative Erkrankungen der Motoneuronen. Die Mauslinie wurde bei einem einfachen neurologischen Test entdeckt: Wenn die Maus hochgehalten wurde, krampften die Hinterbeine. Mit zunehmendem Alter verschlechtern sich bei dieser

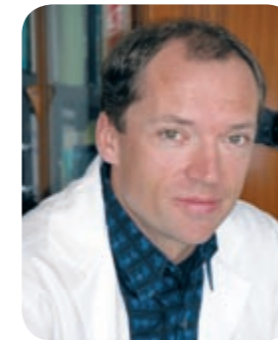


Röntgenaufnahme einer Maus

Mauslinie dann die motorischen Fähigkeiten. Ursache ist ein einziger Aminosäureaustausch im intrazellulären Transportprotein Dynein, durch den die Motoneurone im Rückenmark degenerieren. Aber auch Mauslinien, die es bereits seit Jahren gibt, werden in der GMC noch einmal gründlich durchgecheckt. Erst kürzlich zeigte sich, dass sich dieser Aufwand lohnt: Wir entdeckten bei einer zehn Jahre alten Mauslinie mit einer Mutation in einem wichtigen Cytoskelett-Bestandteil einen ausgeprägten immunologischen Phänotyp. Bislang hatte man vergeblich versucht herauszufinden, was diese Mutation bewirkt. Ein weiteres Beispiel ist eine Mausmutante, die ein Modellsystem für das Down-Syndrom darstellt. Bei diesen schwer zu züchtenden Mäusen konnten an der GMC nicht nur immunologische Effekte nachgewiesen werden, die auch beim Menschen bekannt sind, sondern auch Veränderungen am Auge und im Verhalten.

Die Kunst des Einfrierens

Doch wie bewahrt man eine wissenschaftlich relevante Mauslinie auf? Sie immer weiter zu züchten, wäre zu aufwendig und auch viel zu riskant. Wir greifen deshalb auf die Kryokonservierung zurück: Spermien oder Embryonen der mutanten Mauslinie werden in flüssigem Stickstoff eingefroren. Bei Bedarf können sie dann aufgetaut, revitalisiert und weiter untersucht werden. Doch nicht alle Forschungseinrichtungen beherrschen dieses aufwendige Verfahren, das ein hohes technisches Know-how erfordert. Deshalb wurde das Europäische Maus-Mutanten-Archiv (EMMA) gegründet, das allen Wissenschaftlern die kostenlose Aufbewahrung ihrer Mauslinien anbietet. Als Direktor von EMMA koordiniere ich dieses einzigartige Archiv, das sich aus sieben Instituten in sechs europäischen Ländern zusammensetzt. Alle Arbeitsabläufe vom Einfrieren über die Gesundheitskontrolle bis hin zur Handhabung und dem Transport der lebenden Mäuse sowie des gefrorenen Materials sind in Standard-Operating-Protokollen (SOP) genauestens geregelt. Somit entspricht die Arbeit von EMMA den höchsten Qualitätsstandards. An der GSF in Neuherberg werden hauptsächlich Spermien eingefroren, die Partnerinstitute in England, Frankreich, Italien, Portugal und Schweden haben sich auf das Embryo-Freezing spezialisiert.



PROF. DR. MARTIN MATTHIAS HRABÉ DE ANGELIS

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Institut für Experimentelle Genetik
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Tel.: 089 3187-3302
Fax: 089 3187-3500
E-Mail: hrabe@gsf.de

Geboren am 29. Oktober 1964 in Gießen

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

- 1990–1994 Wissenschaftlicher Assistent, Philipps-Universität Marburg
- 1994 Postdoc, Philipps-Universität Marburg
- 1994–1997 Postdoc, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA
- 1997–1998 Mitglied der Patent- und Lizenzagentur im Deutschen Humangenomprojekt
- 1997–2000 Arbeitsgruppenleiter im Deutschen Humangenomprojekt und Koordinator des ENU-Maus-Mutagenese-Projekts, Institut für Experimentelle Genetik, GSF, München
- 1997–2003 Mitglied des Komitees zur Koordination von Patenten im Deutschen Humangenomprojekt
- 1998 Begründer der „INGENIUM Biopharmaceuticals AG“
- 1999–2004 Mitglied des wissenschaftlichen Koordinierungskomitees im Deutschen Humangenomprojekt
- 1999 Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der „INGENIUM Biopharmaceuticals AG“
- seit 1999 Mitglied des „Mutagenesis Scientific Advisory Board“ (SAB) der Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA
- seit 2000 Direktor des Instituts für Experimentelle Genetik, GSF, München
- seit 2000 Leiter und Koordinator des Europäischen Maus-Mutanten-Archiv (EMMA), Monterotondo, Italien
- seit 2001 „Incarico di Ricerca“ des Nationalen Forschungsrates Italien (CNR)
- seit 2001 Mitglied des Projektkomitees des Nationalen Genomforschungsnetzes 1 und 2
- 2002 Gründung der Deutschen Mausklinik
- seit 2002 Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Academia Sinica Taiwan, Taipeh (Programm „Mausgenetik“)
- seit 2002 Vorstandsmitglied der International Mammalian Genome Society
- seit 2003 Professor an der Technischen Universität, München
- seit 2006 Sprecher des Projektkomitees des Nationalen Genomforschungsnetzes

Forschungsschwerpunkte

- „Large-scale“ Mutagenese
- Untersuchungen am Mausmodell um vererbare Krankheiten im Menschen zu analysieren
- Delta/Notch-Signalweg
- Knochenkrankungen

Ausgewählte Publikationen

Hrabe de Angelis, M. H., H. Flaswinkel, et al. (2000). „Genome-wide, large-scale production of mutant mice by ENU mutagenesis.“ *Nat Genet* 25(4): 444-7.

Vreugde, S., A. Erven, et al. (2002). „Beethoven, a mouse model for dominant, progressive hearing loss DFNA36.“ *Nat Genet* 30(3): 257-8.

Hafezparast, M., R. Klocke, et al. (2003). „Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport.“ *Science* 300(5620): 808-12.

Brown, S. D., Chambon, P., **Hrabe de Angelis, M. H.** (2005). „EMPreSS: standardized phenotype screens for functional annotation of the mouse genome.“ *Nat Genet* 37(11): 1155.

Gailus-Durner, V., H. Fuchs, et al. (2005). „Introducing the German Mouse Clinic: open access platform for standardized phenotyping.“ *Nat Methods* 2(6): 403-4.

Zeiser, S., H. V. Liebscher, et al. (2006). „Number of active transcription factor binding sites is essential for the Hes7 oscillator.“ *Theor Biol Med Model* 3(1): 11.

GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI AFFEKTIVEN UND SCHIZOPHRENEN STÖRUNGEN

Prof. Dr. Marcella D. C. Rietschel

Epidemiologie

» Psychische Krankheiten sind sehr häufig. Sie treten allein und in Kombination mit vielen somatischen Erkrankungen auf. So entwickelt jeder Zweite im Laufe seines Lebens ein- oder mehrmals eine psychische Störung. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation gehören Depressionen, bipolare Störungen und Schizophrenien zu den zehn Hauptursachen krankheitsbedingten Leidens. Depressionen stehen sogar sowohl in den Industrie- als auch in den Entwicklungsländern gleich nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen an vorderster Stelle. Das Lebensrisiko, an einer Depression zu erkranken, liegt bei circa zehn bis 15 Prozent, wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Das Risiko, im Laufe seines Lebens eine bipolare oder schizophrene Störung zu entwickeln, ist für beide Geschlechter gleich hoch und liegt weltweit bei circa 0,5 bis ein Prozent. Bei allen drei Störungen treten häufig Rückfälle auf und sie gehen mit einer erhöhten Suizidrate von zehn bis 15 Prozent einher. Die Störungen beginnen in der Regel sehr früh, wobei jede Krankheitsepisode das Risiko für die nächste Krankheitsepisode erhöht.

Krankheitsbild

Bei reinen Depressionen ist die Stimmung gedrückt, bei bipolaren Störungen wechselt die Stimmung zwischen den Polen „depressiv niedergedrückt“ und „himmelhoch jauchzend“. Manische Phasen sind allerdings nicht positiv zu sehen, sondern gehen mit einer „Überdrehtheit“ in allen Bereichen und einer unrealistischen Einschätzung der eigenen Fähigkeiten einher, die sie bis ins Wahnhafte steigern kann und somit auch die Handlungsweisen der Betroffenen bestimmen. Schizophrene Störungen zeichnen sich durch eine umfassende Beeinträchtigung des Wollens, Denkens, Fühlens und Handelns aus, wobei wahnhaftige Symptome für den Laien häufig das eindrucklichste Merkmal sind, aber letztendlich die sogenannte Negativsymptomatik wie Antriebs- und Denkstörungen das therapeutisch schwerwiegendere Problem darstellt. Die einzelnen Symptome, die die Krankheiten kennzeichnen, sind jedoch nicht krankheitsspezifisch. Wahnvorstellungen beispielsweise können sowohl bei Schizophrenien, bipolaren Störungen als auch bei reinen Depressionen vorkommen. Darüber hinaus können diese auch als eigenständige Störung, als „wahnhaftige Störung“, isoliert auftreten. Depressionen, die definitionsgemäß auch zum Krankheitsbild der bipolaren Störungen gehören, treten ebenfalls gehäuft bei schizophrenen Störungen auf, manchmal Jahre vor Ausbruch dieser, oftmals aber auch begleitend zur schizophrenen Symptomatik. Die klare diagnostische Abgrenzung der Krankheitsbilder voneinander, wie sie in den psychiatrischen Lehrbüchern dargestellt wird, ist inzwischen umstritten, nicht zuletzt aufgrund der Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen.

Krankheitsursachen

Affektive Störungen, sowohl bipolare Störungen als auch Depressionen, sind schon seit Jahrtausenden bekannt und es wurde eine Vielzahl von Theorien über deren Ursachen aufgestellt. Zu Hippokrates Zeit wurde beispielsweise ein Übermaß an schwarzer Gallenflüssigkeit für die Entstehung von Depressionen verantwortlich gemacht. Heute sehen wir die Erkrankung im Wesentlichen als eine Störung der Neurotransmitter und wissen, dass bei einem Teil der affektiven Störungen die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse gestört ist. Aber letztlich wissen wir kaum mehr als Hippokrates über die zugrunde liegenden Ursachen dieser Störungen. Das Krankheitsbild der Schizophrenie hingegen, so wie wir es heute sehen, wurde erstmals 1809 als Krankheitsentität erkannt und beschrieben.

Genetische Ursachen

Aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien wissen wir, dass es sich bei affektiven und schizophrenen Störungen um sogenannte genetisch komplexe Erkrankungen handelt. Wie auch bei allen anderen Volkskrankheiten, zum Beispiel Diabetes, Bluthochdruck oder Krebserkrankungen, sind genetische Faktoren zu mehr als 50 Prozent für die Krankheitsentstehung verantwortlich. Die Interaktion von Genen mit Umweltfaktoren führt dann dazu, dass ein Mensch erkrankt oder dass er gesund bleibt.

Gensuche

Welche Gene beziehungsweise welche Genvarianten hierzu beitragen, ist noch weitgehend unbekannt. Durch Identifikation dieser Gene, wollen wir die den Erkrankungen zugrunde liegende Pathologie verstehen lernen, um sowohl kausale und individuelle Therapien als auch prophylaktische Maßnahmen entwickeln zu können. Nicht nur ein Gen oder eine Genvariante trägt zu einer Erkrankung bei. Eine Vielzahl von Genvarianten mit jeweils begrenztem Effekt, die miteinander und mit der Umwelt interagieren, sind für die Erkrankung verantwortlich. Während die Suche nach diesen Genen in den letzten Jahrzehnten durch viele Misserfolge und Rückschläge gekennzeichnet war, konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden. Unabhängige Ergebnisse von Kopplungsuntersuchungen bei schizophrenen und bipolaren Störungen zeigten chromosomale Kandidatenregionen auf, in denen weiter nach Risikogenen gesucht wurde. Einige dieser Gene konnten bislang mehrfach von unterschiedlichen Forschern in ihren Patientenpopulationen sowohl für bipolar affektive als auch für schizophrene Störungen bestätigt werden. Dabei hat sich gezeigt, dass Assoziationen von bestimmten Genvarianten mit psychischen Krankheiten über Diagnosegrenzen hinweg gefunden werden. Diese Befunde weisen erstmals auf molekulargenetischer Ebene darauf hin, dass die seit Kraepelin¹ geltende Trennung von schizophrenen und bipolaren Störungen so nicht aufrechtzuerhalten ist. Wir konnten beispielsweise für das G72-Gen zeigen, dass bipolar affektiv Erkrankte mit Verfolgungswahn die gleiche Assoziation mit bestimmten Varianten des G72-Gens wie schizophren Erkrankte aufwiesen, während bipolar affektiv Erkrankte ohne Verfolgungswahn dies nicht taten. Auch konnten wir nachweisen, dass Patienten mit Depressionen eine Assoziation mit bestimmten Varianten des BDNF-Gens zeigten. Patienten mit Schizophrenie, die unter depressiven Phasen litten, zeigten die gleiche Assoziation, während schizophren Erkrankte ohne Depressionen keine Assoziation aufwiesen.

Auch wenn diese Befunde noch lange nicht die Grundlagen für die Revision gängiger Klassifikationen darstellen, so untermauern sie auf molekularer Basis die klinische Beobachtung, dass es biologisch bedingte Symptomüberlappungen geben kann und dass Patienten, die die gleiche Diagnose haben, sich in ihrem Krankheitsverlauf unterscheiden können. Dies ist von immenser Bedeutung für die Therapie, da dies bedeutet, dass Schizophrenie nicht gleich Schizophrenie und affektive Störung nicht gleich affektive Störung ist. Auch wenn bislang noch nicht abzusehen ist, wann die molekulargenetische Forschung, tatsächlich greifbare Ergebnisse für die Behandlung und Prophylaxe psychischer Störungen erbringen wird, ist es das Ziel dieser Forschung, diagnostisch homogenere Patientengruppen identifizieren zu können und Wege zu finden, kausale und damit spezifischere, auf das jeweilige Individuum zugeschnittene Therapien zu entwickeln.

¹ Emil Kraepelin (1856–1926), deutscher Psychiater. Alle heute gebräuchlichen psychiatrischen Klassifikationssysteme basieren auf der „Kraepelinschen Dichotomie“, also der von ihm postulierten Trennung der Psychosen in „manisch depressives Irresein“ und „Dementia Praecox“.



PROF. DR. MARCELLA DOMINICA CATHARINA RIETSCHEL

Universität Heidelberg, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Arbeitsgruppe Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie
J5, 68159 Mannheim

Tel: 0621 1703-6052

Fax: 0621 1703-6055

E-Mail: marcella.rietschel@zi-mannheim.de

Geboren am 20. November 1957 in Stuttgart

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

- 10/1976–10/1977 Psychologie- und Philosophiestudium in Tübingen und Konstanz
- 1977–1984 Studium der Humanmedizin in Marburg
- 4/1981–5/1981 Feldarbeit für meine Doktorarbeit in Sierra Leone/Afrika
- 6/1984 Approbation
- 11/1984–4/1986 Assistenzärztin (halbtags) in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
- 4/1986–10/1986 Mutterschaftsurlaub
- 10/1986–4/1987 Assistenzärztin (halbtags) in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
- 8/1987–9/1987 „Ärzte für die Dritte Welt“-Arbeit in Cali/Kolumbien
- 1/1988 Promotion mit dem Thema: „Seroepidemiologische Untersuchungen auf Marburg-Virus- und Ebola-Virus-Antikörper an Humansen aus Afrika.“, Note: Magna cum laude
- 9/1988–4/1991 Wissenschaftliche Assistentin im Institut für Humangenetik der Universität Bonn
- 5/1991–3/1995 Ausbildung zur Ärztin für Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie, Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller), Klinik für Neurologie, Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. F. Jerusalem)
- seit 4/1995 Oberärztin an der Psychiatrischen Klinik der Universität Bonn; Leiterin der Arbeitsgruppe „Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie“
- 6/1995 Fachärztin für Psychiatrie
- 2/1996 Zusatzbezeichnung: Medizinische Genetik
- 12/1998 Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie
- 1/2000 Habilitation für das Lehrgebiet „Psychiatrie und Psychotherapie“, Universität Bonn, mit dem Thema: „Identifikation des Einflusses genetischer Varianten zentralnervös exprimierter Gene auf Krankheitsentstehung und individuelle Pharmakoresponser. Untersuchungen bipolar affektiv und schizophren erkrankter Patienten.“
- 9/2001 Berufung der Universität Heidelberg auf die C3-Professur für „Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie“ am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim, Universität Heidelberg
- 4/2002 C3 Professorin der Abteilung „Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie“ am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim, Universität Heidelberg

Forschungsschwerpunkte

- Ursachenforschung bei psychiatrischen Krankheiten unter Anwendung von Strategien der modernen Genetik
- Pharmakogenetik
- Ethische Implikationen psychiatrisch genetischer Forschung

Funktionen in ausgewählten aktuellen Forschungsprojekten

- Leiterin der Task Force Gruppe „Clinical Pharmacogenomics study“ im Integrated Project GENOME-BASED THERAPEUTIC DRUGS FOR DEPRESSION (GENDEP) im 6. EU-Rahmenprogramm
- Steering Group Member des Public Health Genomic European Network (PHGEN) im 6. EU-Rahmenprogramm
- Leiterin des Projektes „Rekrutierung einer populationsbasierten Kohorte von Patienten mit bipolar affektiven Störungen“ im Neuronetz des NGFN2
- Leiterin des Projektes „Differenzierte Phänotypcharakterisierung bei bipolar affektiven Störungen: Eine Voraussetzung für die Identifikation von Krankheitsgenen“ im Neuronetz des NGFN2
- Leiterin des Projektes „The impact of psychiatric susceptibility genes on personality traits in the general population“ im Graduiertenkolleg 793 „Epidemiologie übertragbarer und chronischer, nicht übertragbarer Erkrankungen und deren Wechselbeziehungen“
- Leiterin der Molekulargenetischen Plattform im Sonderforschungsbereich 636 „Lernen, Gedächtnis und Plastizität des Gehirns: Implikationen für die Psychopathologie“
- Leiterin des Subprojektes „EthicsImagen“ im Integrated Project REINFORCEMENT-RELATED BEHAVIOUR IN NORMAL BRAIN FUNCTION AND PSYCHOPATHOLOGY (IMAGEN) im 6. EU-Rahmenprogramm (Start 2007)

Ausgewählte Publikationen

Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, Gross M, Tullius M, Heidmann V, Kovalenko S, Jamra RA, Becker T, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J, Illig T, Klopp N, Wellek S, Cichon S, Henn FA, McMahon FJ, Maier W, Propping P, Nothen MM, **Rietschel M** (2005) Genotype-Phenotype Studies in Bipolar Disorder Showing Association Between the DAOA/G30 Locus and Persecutory Delusions: A First Step Toward a Molecular Genetic Classification of Psychiatric Phenotypes. *Am J Psychiatry* 162:2101-2108

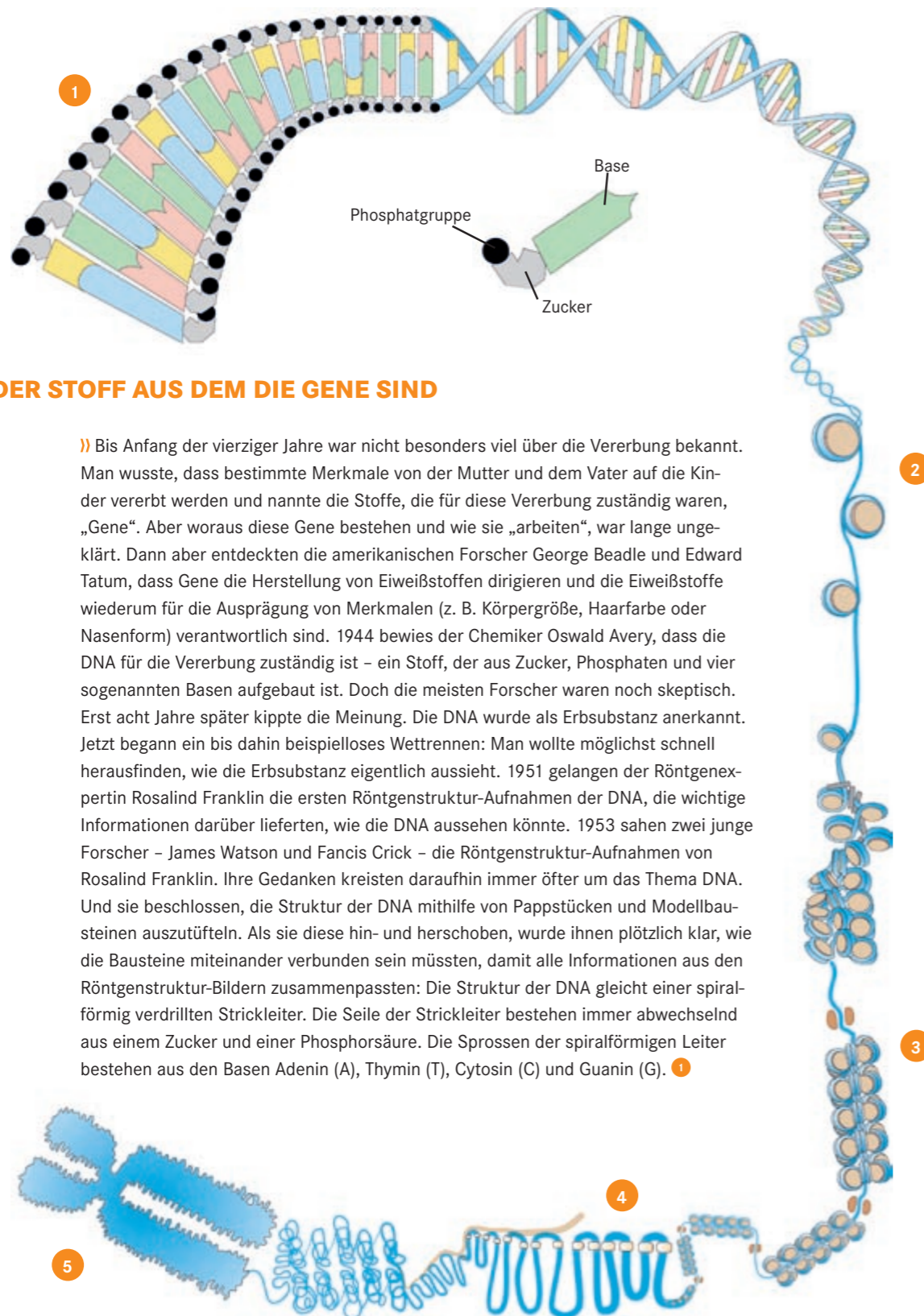
Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Hofels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kolsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nothen MM, Propping P, Heun R, Maier W, **Rietschel M** (2005) The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 57:247-251

Schumacher J, Kaneva R, Jamra RA, Diaz GO, Ohlraun S, Milanova V, Lee YA, Rivas F, Mayoral F, Fuerst R, Flaquer A, Windemuth C, Gay E, Sanz S, Gonzalez MJ, Gil S, Cabaleiro F, del Rio F, Perez F, Haro J, Kostov C, Chorbov V, Nikolova-Hill A, Stoyanova V, Onchev G, Kremensky I, Strauch K, Schulze TG, Nurnberg P, Gaebel W, Klimke A, Auburger G, Wienker TF, Kalaydjieva L, Propping P, Cichon S, Jablensky A, **Rietschel M**, Nothen MM (2005) Genome-wide scan and fine-mapping linkage studies in four European samples with bipolar affective disorder suggest a new susceptibility locus on chromosome 1p35-p36 and provides further evidence of loci on chromosome 4q31 and 6q24. *Am J Hum Genet* 77:1102-1111

Rietschel M, Illes F (2004) Molekulargenetische Forschung bei psychischen Störungen und deren Rezeption in der Bevölkerung. In: Bormuth M, Wiesing U (Hrsg.) Ethische Aspekte der Forschung in Psychiatrie und Psychotherapie. Deutscher Ärzte-Verlag:81-96

Rietschel M, Illes F (2005) Molekulargenetische Forschung und ethische Implikationen am Beispiel der Genpatentierung in den Kompetenznetzen „Depression und Suizidalität“ und „Schizophrenie“. In: Rietschel M, Illes F (Hrsg.) Patentierung von Genen - molekulargenetische Forschung in der ethischen Kontroverse. Dr. Kovac Verlag, Hamburg

GRUNDLAGEN DER GENOMFORSCHUNG



DNA – DER STOFF AUS DEM DIE GENE SIND

» Bis Anfang der vierziger Jahre war nicht besonders viel über die Vererbung bekannt. Man wusste, dass bestimmte Merkmale von der Mutter und dem Vater auf die Kinder vererbt werden und nannte die Stoffe, die für diese Vererbung zuständig waren, „Gene“. Aber woraus diese Gene bestehen und wie sie „arbeiten“, war lange ungeklärt. Dann aber entdeckten die amerikanischen Forscher George Beadle und Edward Tatum, dass Gene die Herstellung von Eiweißstoffen dirigieren und die Eiweißstoffe wiederum für die Ausprägung von Merkmalen (z. B. Körpergröße, Haarfarbe oder Nasenform) verantwortlich sind. 1944 bewies der Chemiker Oswald Avery, dass die DNA für die Vererbung zuständig ist – ein Stoff, der aus Zucker, Phosphaten und vier sogenannten Basen aufgebaut ist. Doch die meisten Forscher waren noch skeptisch. Erst acht Jahre später kippte die Meinung. Die DNA wurde als Erbsubstanz anerkannt. Jetzt begann ein bis dahin beispielloses Wettrennen: Man wollte möglichst schnell herausfinden, wie die Erbsubstanz eigentlich aussieht. 1951 gelangen der Röntgenexpertin Rosalind Franklin die ersten Röntgenstruktur-Aufnahmen der DNA, die wichtige Informationen darüber lieferten, wie die DNA aussehen könnte. 1953 sahen zwei junge Forscher – James Watson und Francis Crick – die Röntgenstruktur-Aufnahmen von Rosalind Franklin. Ihre Gedanken kreisten daraufhin immer öfter um das Thema DNA. Und sie beschlossen, die Struktur der DNA mithilfe von Pappstücken und Modellbausteinen auszutüfteln. Als sie diese hin- und herschoben, wurde ihnen plötzlich klar, wie die Bausteine miteinander verbunden sein müssten, damit alle Informationen aus den Röntgenstruktur-Bildern zusammenpassten: Die Struktur der DNA gleicht einer spiralförmig verdrillten Strickleiter. Die Seile der Strickleiter bestehen immer abwechselnd aus einem Zucker und einer Phosphorsäure. Die Sprossen der spiralförmigen Leiter bestehen aus den Basen Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). ①

Ideale Eigenschaften

Die DNA erfüllt alle Anforderungen, die sich einem Träger von Informationen stellen. Sie kann Informationen verschlüsseln. In der Computertechnik wird ein Code aus den Ziffern 0 und 1 verwendet. Das Morsealphabet, die Blindenschrift oder unser Buchstabenalphabet verwenden eine größere Anzahl von Zeichen. In der DNA wird die Erbinformation durch vier verschiedene Zeichen (die Basen A, T, G, C) codiert. Die Basenabfolge innerhalb eines Einzelstrangs (= Basen- oder Nukleotidsequenz) verschlüsselt die Erbinformation, so wie aneinandergereihte Buchstaben ein Wort ergeben können. Außerdem ist die DNA sehr stabil und kann selbstständig Reparaturvorgänge (bei schadhafter DNA) durchführen. Diesen Eigenschaften ist es zu verdanken, dass die genetische Information über Generationen mit nur geringen Veränderungen weitergegeben wird.

„Verpackung“ der DNA

Die genetische Information einer Zelle ist sehr umfangreich. In jeder menschlichen Zelle beträgt die DNA-Länge knapp zwei Meter (mit rund sechs Milliarden Basenpaaren). Die DNA muss bei dieser Länge „verpackt“ werden (= Kondensierung). Dabei wickelt sich die DNA zweimal um so genannte Histonkomplexe, die wie „Lockenwickler“ wirken. Diese Struktur wird Nukleosom genannt. ② Sie ist die Grundeinheit der Chromosomen. Jedes Chromosom enthält durchschnittlich 675.000 solcher Nukleosomen, die im Elektronen-mikroskop wie Perlen an einer Schnur erkennbar sind. Die Dicke der DNA beträgt hier etwa elf Nanometer (nm = ca. 1/100.000 mm). Dadurch wird der Strang auf rund ein Sechstel verkürzt. Der Nukleosomenstrang wird nochmals regelmäßig zu einer 30 Nanometer dicken Faser aufgewunden, ③ die durch andere Proteine weiter zu Schleifen geordnet wird. ④ Diese werden wiederum bei einer Zellteilung um ein zentrales Proteingerüst zu einer 700 Nanometer dicken sogenannten Chromatide kondensiert. ⑤

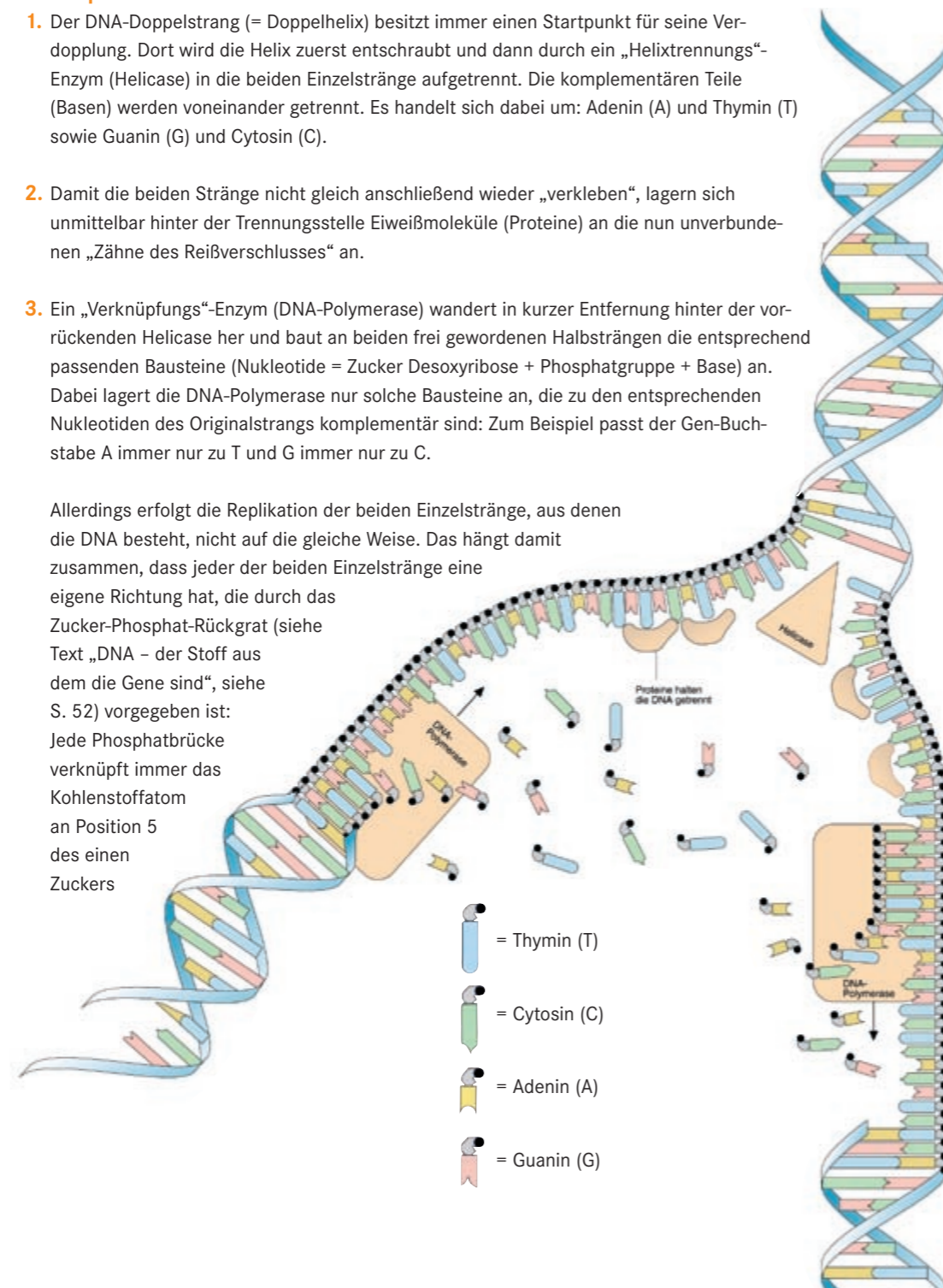
DIE IDENTISCHE DNA-REPLIKATION: AUS EINS MACH ZWEI

» Nach Teilung von Körperzellen haben die beiden Tochterzellen die gleiche Erbinformation wie die Mutterzelle. Die DNA wurde also identisch kopiert. Dieser Vorgang läuft im Zellkern ab und wird auch als Replikation bezeichnet.

Die Replikation verläuft bei allen Lebewesen ähnlich:

1. Der DNA-Doppelstrang (= Doppelhelix) besitzt immer einen Startpunkt für seine Verdopplung. Dort wird die Helix zuerst entschrraubt und dann durch ein „Helixtrennungs“-Enzym (Helicase) in die beiden Einzelstränge aufgetrennt. Die komplementären Teile (Basen) werden voneinander getrennt. Es handelt sich dabei um: Adenin (A) und Thymin (T) sowie Guanin (G) und Cytosin (C).
2. Damit die beiden Stränge nicht gleich anschließend wieder „verkleben“, lagern sich unmittelbar hinter der Trennungsstelle Eiweißmoleküle (Proteine) an die nun unverbundenen „Zähne des Reißverschlusses“ an.
3. Ein „Verknüpfungs“-Enzym (DNA-Polymerase) wandert in kurzer Entfernung hinter der vorrückenden Helicase her und baut an beiden frei gewordenen Halbsträngen die entsprechend passenden Bausteine (Nukleotide = Zucker Desoxyribose + Phosphatgruppe + Base) an. Dabei lagert die DNA-Polymerase nur solche Bausteine an, die zu den entsprechenden Nukleotiden des Originalstrangs komplementär sind: Zum Beispiel passt der Gen-Buchstabe A immer nur zu T und G immer nur zu C.

Allerdings erfolgt die Replikation der beiden Einzelstränge, aus denen die DNA besteht, nicht auf die gleiche Weise. Das hängt damit zusammen, dass jeder der beiden Einzelstränge eine eigene Richtung hat, die durch das Zucker-Phosphat-Rückgrat (siehe Text „DNA – der Stoff aus dem die Gene sind“, siehe S. 52) vorgegeben ist: Jede Phosphatbrücke verknüpft immer das Kohlenstoffatom an Position 5 des einen Zuckers



mit dem Kohlenstoffatom an Position 3 des folgenden Zuckers. Der Einzelstrang bekommt dadurch zwei verschiedene Enden: Das 3'-Ende, an dem das dritte Kohlenstoffatom des Zuckers keine Phosphatgruppe trägt, und das 5'-Ende, an dem das fünfte Kohlenstoffatom des Zuckermoleküls keine Phosphatgruppe trägt. Eine DNA-Doppelhelix besteht aus zwei Strängen mit umgekehrter Orientierung, so dass das 5'-Ende des einen Strangs mit dem 3'-Ende des anderen Strangs zusammenfällt. Man spricht auch vom Vorwärts- und vom Rückwärtsstrang. Die DNA-Polymerase kann die Einzelstränge nur in eine Richtung verdoppeln, denn sie benötigt phosphatfreie 3'-Enden, um den neu entstehenden Strang zu verlängern. Während sie also den Vorwärtsstrang in die Richtung verdoppelt, in die auch die Helicase wandert, kann sie den Rückwärtsstrang nur von der Helicase weg verdoppeln – also entgegen der Aufwindungsrichtung.

Die Replikation erfolgt häppchenweise: Die Polymerase lagert sich an der Aufwindungsstelle an und verdoppelt immer nur ein kurzes DNA-Stück von circa 1.000 Nukleotid-Bausteinen. Dann löst sich die Polymerase ab, springt zurück in die Nähe der inzwischen weitgewanderten Aufwindungsstelle und produziert wieder einen kurzen DNA-Abschnitt. Die DNA-Polymerase benötigt für diese wiederholten Anlagerungen kleine Startermoleküle, sogenannte Primer, die das 3'-Ende bereitstellen, das die Polymerase zum Anknüpfen von Nukleotid-Bausteinen benötigt. Es handelt sich hierbei um kurze RNA-Stücke, die über die komplementären Basen an den DNA-Einzelstrang gebunden sind. Die RNA-Stücke werden später durch ein Enzym aus dem entstehenden Strang entfernt und die Lücken geschlossen. Die so entstehenden Stücke des neuen DNA-Strangs werden dann über ein weiteres Enzym, die Ligase, zu einem durchgängigen Strang verbunden.

4. Als Ergebnis erhält man im neuen Doppelstrang dieselbe „Bausteinsequenz“ (Basensequenz) wie in der ursprünglichen Doppelhelix. Dadurch wird die Identität der genetischen Information gewahrt.

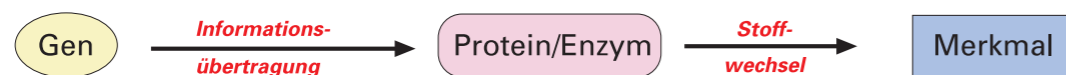
Kopierfehler bei der Replikation können schwere Schäden für die entstehenden Tochterzellen bedeuten. Deshalb ist die Kopiergenauigkeit sehr hoch: Sie liegt bei etwa einem Fehler pro eine Milliarde (10^9) Bausteinverbindungen. Das entspricht in etwa einem Tippfehler auf ca. 500.000 Schreibmaschinenseiten. Die Zelle verfügt über besondere Enzyme, die hinter der Replikationsgabel „Korrektur lesen“ und nicht passende Bausteine durch die „richtigen“ ersetzen.

Schnell geht es darüber hinaus auch noch: Nimmt man zum Beispiel für das Darmbakterium *E. coli* (verfügt über rund 4,2 Millionen Basenpaare) einen Replikationszyklus von rund 20 Minuten an, errechnet sich daraus eine Replikationsgeschwindigkeit von 7.000 Verknüpfungen pro Sekunde.

GENE UND PROTEINE

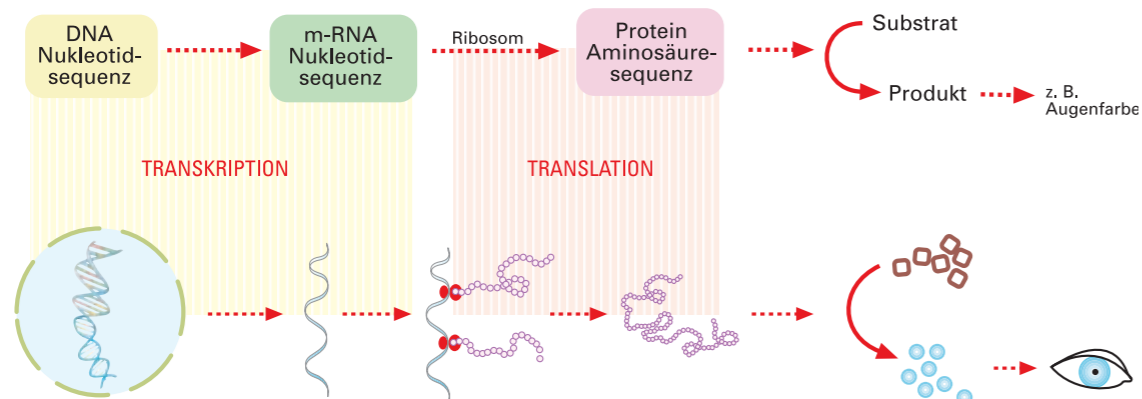
» Ein Gen ist eine Funktionseinheit auf der DNA. In den Genen stehen die Anweisungen, wie die Bestandteile des Körpers hergestellt werden. Die meisten Gene enthalten die Anleitung zur Herstellung eines Proteins (= Eiweiß). Es gibt aber auch Gene, die die Bauanleitung für mehrere Proteine tragen. Einige Gene enthalten die Erbinformation zur Herstellung einer sogenannten Ribonukleinsäure (engl. Ribonucleic acid = RNA). Aber nur ein kleiner Teil der DNA enthält Gene. Zwischen diesen liegen DNA-Abschnitte, deren Funktion bislang unbekannt ist. Manche Wissenschaftler glauben, dass diese Abschnitte – die immerhin etwa 98 Prozent des menschlichen Erbgutes ausmachen – gar keine Funktion haben.

Proteine sind die wichtigsten Baustoffe des Körpers. Sie bewerkstelligen alle Aufgaben, die zur Lebenserhaltung und Funktion unseres Körpers notwendig sind. Proteine sind zum Beispiel für die Ausbildung von Muskeln, Haaren, Augenfarbe, Körpergröße oder Nasenform verantwortlich. Allerdings reicht ein Protein in den meisten Fällen nicht aus, um ein bestimmtes Merkmal zu produzieren. Vielmehr ist ein Zusammenspiel vieler verschiedener Proteine nötig. Manche Proteine bilden kleine Miniaturwerkzeuge in einer Körperzelle, die man „Enzyme“ nennt.



Schema der Informationsübertragung vom Gen zum Merkmal

Proteine sind winzig klein, man kann sie noch nicht einmal mit den besten Mikroskopen sehen. Aber es gibt spezielle Techniken und Computerprogramme, mit denen man ein Modell der Proteinstruktur erstellen kann. Proteine bestehen aus kleineren Bausteinen, den Aminosäuren, die in Form einer langen Kette aneinander geknüpft sind. Die unglaubliche Vielfalt an Proteinformen kommt dadurch zustande, dass diese Bausteine in unterschiedlicher Kombination miteinander verbunden sind.



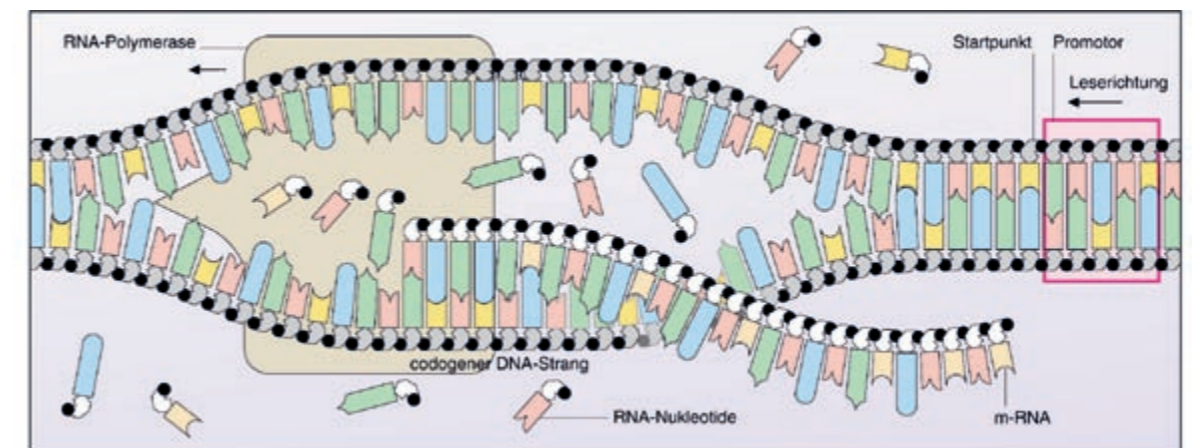
Vom Gen zum Merkmal (Übersicht)

TRANSKRIPTION – DIE GENETISCHE INFORMATION WIRD BEWEGLICH

» Die Transkription ist das Abschreiben der DNA-Information. Doch warum müssen Gene überhaupt abgeschrieben werden?

Die Baupläne für die Protein-Bestandteile einer Zelle befinden sich auf sehr langen DNA-Fäden im Zellkern, während die Ribosomen (= „Montagewerke“ der Proteine) sich außerhalb des Zellkerns befinden. Irgendwie müssen also die Protein-Baupläne aus dem Zellkern heraus zu den Ribosomen transportiert werden. Dies geschieht durch das Umschreiben der Information vom langen DNA-Faden auf einen beweglichen Überträgerstoff. Das Transportmolekül für die genetische Information ist eine Ribonukleinsäure (RNA). Diese RNA nennt man die Boten-RNA (engl. messenger-RNA = mRNA), weil sie die genetische Botschaft zu den Ribosomen trägt. Die RNA besteht im Vergleich zur DNA aus einem Einzelstrang, ist sehr viel kürzer (sie trägt ja nur die Information eines Gens), verfügt über Ribose als Zuckerbaustein und weist anstelle von Thymin eine andere Base (U= Uracil) auf.

Die Transkription verläuft in einigen Punkten ähnlich wie die Replikation der DNA: Die DNA-Spirale wird an einer Stelle aufgetrennt und teilt sich in zwei Stränge. Die passenden (komplementären) RNA-Nukleotide werden nach den Gesetzen der Basenpaarung angelagert und zu einem RNA-Einzelstrang, der mRNA, mithilfe eines Enzyms (RNA-Polymerase) verbunden.



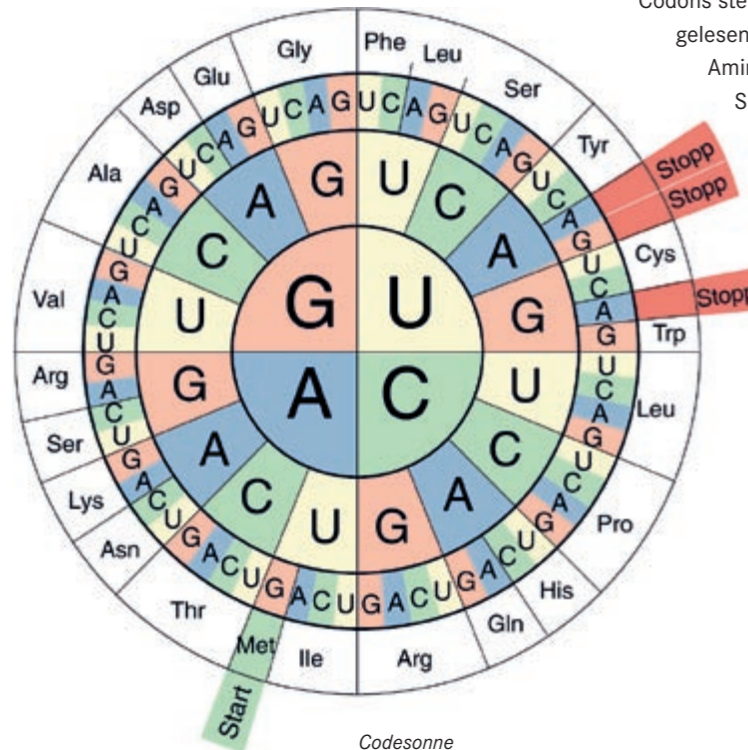
Transkriptionsvorgang (schematisch)

Bevor die mRNA den Zellkern verlässt, werden nicht informationstragende Abschnitte (sog. Introns) herausgeschnitten, so dass nur die Abschnitte, die wichtige Informationen tragen (Exons), den Zellkern durch die Kernporen verlassen und zu im Zellzytoplasma befindlichen Ribosomen gelangen. Die Veränderungen an der mRNA werden Processing genannt, das „Herausschneiden“ der Introns wird als Splicing bezeichnet.

DER GENETISCHE CODE – WÖRTERBUCH DES LEBENS

» Die Basenabfolge der mRNA enthält die Information für den Bau eines Proteins. Die „Protein-Montagewerke“ der Zelle – die Ribosomen – stellen anhand dieser mRNA-Bauanleitung ein Protein her. Wie ein Codebuch die Übersetzung verschiedener Schriften erlaubt, zum Beispiel die des Morsealphabets in normale Buchstaben, so ist der genetische Code eine direkte Übersetzungsvorschrift für diesen Prozess. Je drei Nukleotide der mRNA – zum Beispiel AGT – bilden ein Code-Wort (= Codon oder Triplet). Die Ribosomen erkennen, dass jedes Drei-Buchstaben-Wort für eine von insgesamt 20 Aminosäuren (= Bausteine der Proteine) steht. Die Instruktion des 3er-Codes „AGT“ bedeutet zum Beispiel, dass Serin als nächster Baustein an die bereits zusammengesetzte Bausteinkette gefügt werden soll. Dann folgen weitere Codes und so werden Baustein um Baustein zu einem Protein zusammengefügt. Zum Schluss kommt ein Codon an die Reihe, das dem Ribosom signalisiert, dass die Proteinkette fertiggestellt ist.

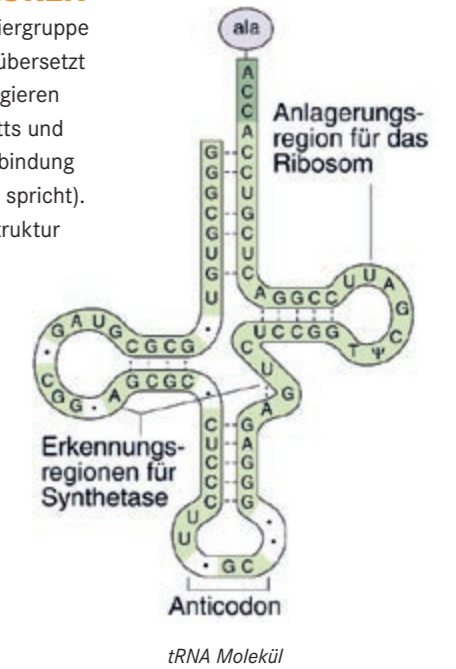
Die Codesonne gibt an, welches Codon der mRNA an den Ribosomen in welche Aminosäure „übersetzt“ wird. Das erste Nukleotid des Codons steht innen; die Codons werden von innen nach außen gelesen. Die Basenabfolge GCC steht zum Beispiel für die Aminosäure Alanin (= Ala), UCA für die Aminosäure Serin (= Ser). Der Code ist redundant, das heißt einige Aminosäuren werden von mehreren Triplets codiert. Die einzelnen Codons haben bei nahezu allen Lebewesen die gleiche Bedeutung. Eine bestimmte mRNA wird also in fast allen Organismen in das gleiche Protein übersetzt. Damit ist der genetische Code bis auf wenige Ausnahmen universell.



tRNA – VERMITTLER ZWISCHEN RNA UND AMINOSÄUREN

» Der genetische Code gibt an, welche Basendreiiergruppe (Basentriplett) der mRNA in welche Aminosäure übersetzt wird. Die verschiedenen tRNAs (transfer-RNAs) agieren dabei als Vermittlermoleküle, die die Basentriplets und die zugehörigen Aminosäuren miteinander in Verbindung bringen (wie ein Dolmetscher, der zwei Sprachen spricht). Aufgrund ihres Aussehens bezeichnet man die Struktur der tRNA-Moleküle als Kleeblatt.

An einer speziellen Stelle besitzt das tRNA-Molekül ein Basentriplett, das zu einem mRNA-Basentriplett (Codon) passt. Es wird auch Anticodon genannt. An der dem Anticodon gegenüberliegenden Stelle befindet sich die Verbindungsstelle zwischen tRNA und der zu transportierenden Aminosäure. Auch die seitlich herausragenden Schleifen haben spezifische Funktionen. Zum Beispiel als Anlagerungsregion für das Ribosom oder Erkennungsregionen für besondere Enzyme, die die Substanzen miteinander verbinden und die richtigen biochemischen Vorgänge gewährleisten. Rund 50 verschiedene tRNA-Arten sind bekannt – genug, um jeweils eine der 20 Aminosäuren spezifisch zu binden.



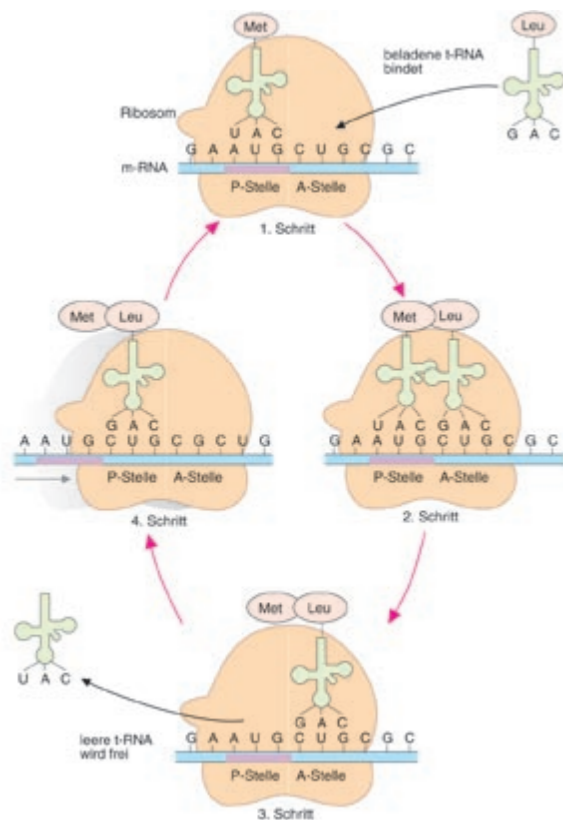
TRANSLATION – EIN PROTEIN WIRD „MONTIERT“

» Durch die Transkription wird die Information eines Gens von der DNA auf mRNA übertragen. Nach dieser Information wird ein Protein mit einer bestimmten Aminosäureabfolge zusammengebaut. Dieser Vorgang wird als Translation zusammengefasst. Die Translation erfolgt an den Ribosomen, den Montagewerken für Proteine. Mit rund 25 Nanometer (= 1/40.000 mm) sind sie so klein, dass sie selbst im Elektronenmikroskop nur schwer darzustellen sind. Sie bestehen immer aus einer kleinen und einer großen Untereinheit. Die kleine Untereinheit hat primär die Aufgabe, mRNA und tRNA zusammen-zuführen und so für die richtige Reihenfolge der Aminosäuren im Protein zu sorgen. Die große Untereinheit ist für die chemische Verknüpfung der Aminosäuren zuständig. Die mRNA und die Ribosomen treffen im Zytoplasma, der Zellflüssigkeit, aufeinander.



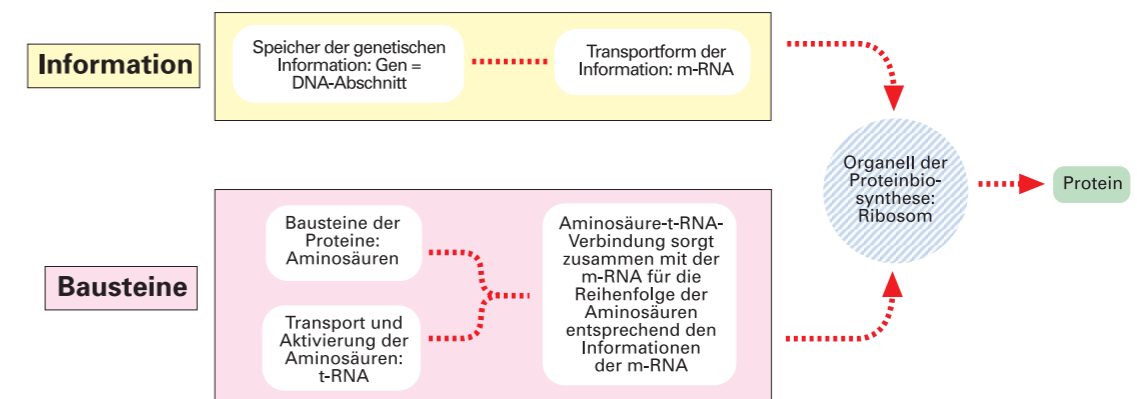
Die Ribosomen lagern sich zunächst am Startcodon der mRNA zum funktionsfähigen Ribosom (aufgebaut aus den beiden Untereinheiten) zusammen. Das Starter-Basentriplett der mRNA ist immer AUG. Das Anticodon der tRNA ist entsprechend dem Prinzip der komplementären Basenpaarung UAC und trägt die Aminosäure Methionin (s. Codesonne). Neben dieser ersten Bindungsstelle (sog. P-Stelle) verfügt jedes

Ribosom über eine weitere Bindungsstelle. An diese zweite Bindungsstelle (sog. A-Stelle) wird nun das nächste mit einer Aminosäure beladene tRNA-Molekül angelagert (1. und 2. Schritt). Ihr Anticodon (in der Abbildung GAC) kommt mit dem zweiten Codon der mRNA (hier CUG) in Kontakt und wird fest verbunden. Nun werden die beiden Aminosäuren chemisch miteinander verknüpft. Die Aminosäurekette wird nach Vorgabe des nächsten Codons der mRNA verlängert. Dabei rückt die tRNA an der P-Stelle aus dem Ribosom heraus. Ihre Aminosäure bleibt aber an das entstehende Protein gebunden (3. Schritt). Die tRNA der A-Stelle rückt zur P-Stelle vor, die A-Stelle wird frei und kann eine neue tRNA mit passendem Anticodon binden (4. Schritt). Durch die Wiederholung dieses Vorgangs wird das angefangene Protein jeweils um eine Aminosäure verlängert. Und zwar exakt so, wie es die Codons der mRNA vorschreiben.



Translationsvorgang (schematisch)

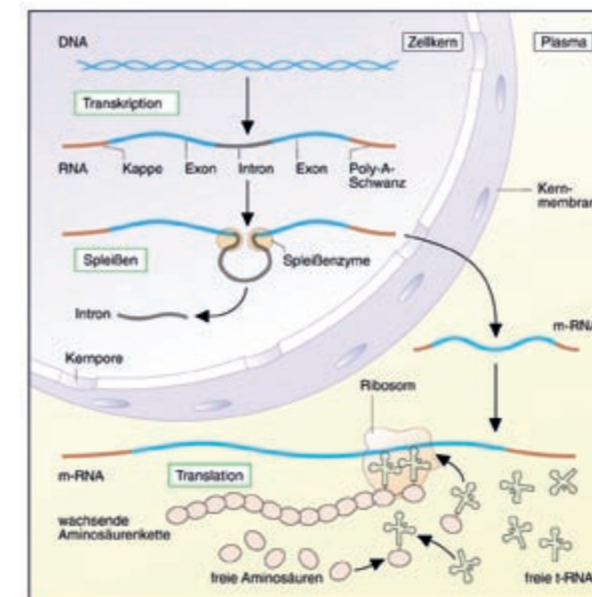
Wenn das Ribosom einige Codons weitergerückt ist, kann sich an das frei gewordene Startcodon derselben mRNA bereits das nächste Ribosom anlagern. So können zeitgleich mehrere Proteine synthetisiert werden. Die Aminosäureketten „wachsen“, bis das benötigte Protein fertig ist. Kommt das Ribosom an ein so genanntes Stopp-Codon der mRNA (UAA, UAG oder UGA), wird der Translationsprozess abgebrochen und das Ribosom zerfällt in seine Untereinheiten. Das gebildete Protein wird frei und nimmt seine funktionsfähige Struktur ein.



Proteinbiosynthese: beteiligte Stoffe und Aufgaben

Zusammenfassung

Die Proteinbiosynthese umfasst Transkription und Translation. Nach der Übersetzung der DNA in die RNA wird diese noch an mehreren Stellen verändert (prozessiert, engl. processing). Nur einige Abschnitte der RNA, die Exons, enthalten die Informationen für das Protein. Nicht informationstragende Abschnitte (Introns) werden „herausgeschnitten“ (splicing, engl. splicing). „Kappe“ und „Schwanz“ schützen die mRNA an ihren Enden vor einem ungewollten Abbau. Die so veränderte mRNA verlässt den Zellkern und kann ihre Funktion im Zytoplasma an den Ribosomen aufnehmen. Die entstehenden Proteine können ihre Funktion in der Zelle beziehungsweise im Organismus übernehmen.



Die so veränderte mRNA verlässt den Zellkern und kann ihre Funktion im Zytoplasma an den Ribosomen aufnehmen. Die entstehenden Proteine können ihre Funktion in der Zelle beziehungsweise im Organismus übernehmen.

Zusammenfassende Gesamtübersicht zur Proteinbiosynthese

METHODEN DER GENTECHNIK

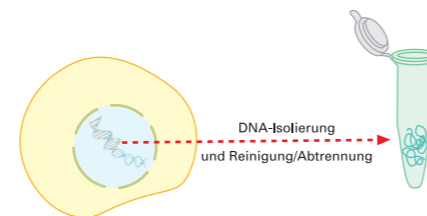
» Die Gentechnik umfasst sämtliche Methoden, die sich mit der Isolierung, Charakterisierung, Vervielfältigung und Neukombination von Genen befassen. Gentechnische Verfahren haben auch in der modernen Medizin Einzug gehalten. Sie werden dort bei der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln, in der Gendiagnostik und in der Gentherapie eingesetzt.

Einige grundlegende gentechnische Verfahren

Mithilfe gentechnischer Verfahren werden bestimmte Abschnitte aus dem im Zellkern befindlichen Träger der Erbsubstanz (DNA) „herausgeschnitten“ und in das Genom eines anderen Organismus eingesetzt. Folgende Schritte sind dazu notwendig:

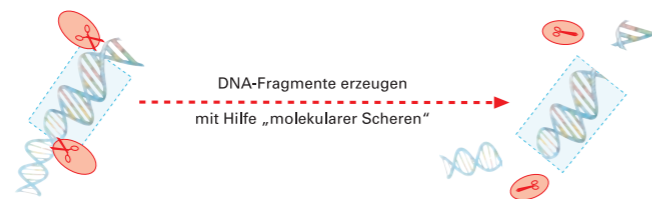
Erbgut gewinnen

Das genetische Material kann mit relativ einfachen chemischen Methoden aus Zellen isoliert und von anderen Zellbestandteilen abgetrennt werden.

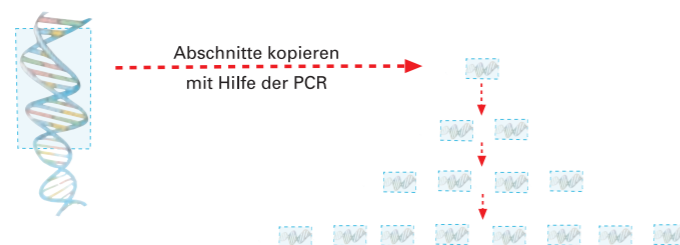


Fragmente erzeugen und Abschnitte kopieren

Um einen bestimmten Abschnitt der DNA zu erhalten und untersuchen zu können, wird die gewonnene DNA mit sogenannten Restriktionsenzymen behandelt. Restriktionsenzyme sind aus Bakterien gewonnene Proteine, die als „molekulare Scheren“ die DNA in definierte Teilstücke (Fragmente) zerschneiden.



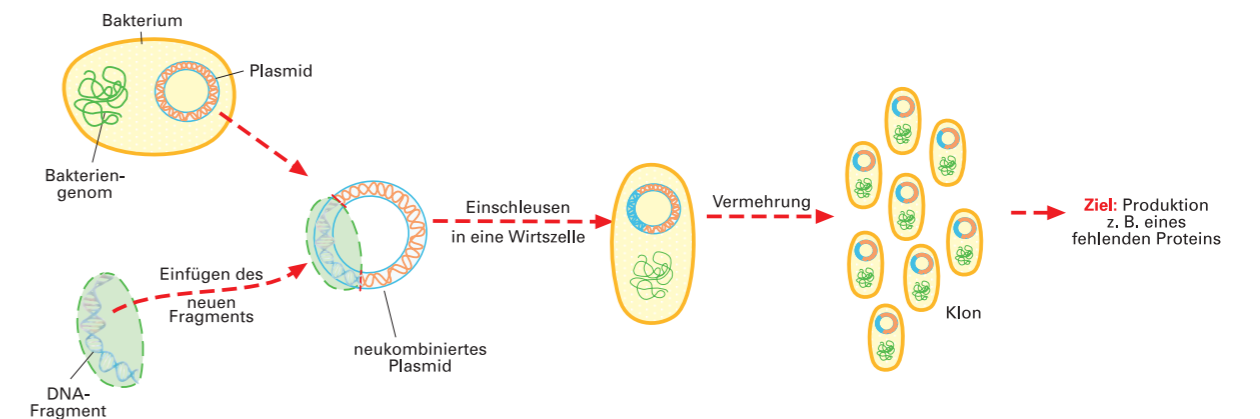
Mit der PCR (= Polymerase Chain Reaction, dt. Polymerase-Kettenreaktion) wird eine hohe Kopienzahl der Fragmente erzeugt. Die Vervielfältigung erfolgt durch ein Eiweiß, das (in hitzelebenden Bakterien) die Funktion der DNA-Verdopplung (identische Replikation) erfüllt.



Die durch die beiden Verfahren erhaltenen Fragmente werden dann mittels der Gel-Elektrophorese der Größe nach aufgetrennt: Dabei durchwandern die Fragmente in einem Gel (eine Art „molekulares Sieb“) ein elektrisches Feld. Abschließend werden sie zum Beispiel mit Farbstoffen sichtbar gemacht, wodurch sich Verlauf und Ergebnis des Experiments überprüfen und vergleichen lassen. Die markierten und nach Größe aufgetrennten DNA-Fragmente können nun isoliert und weiterverarbeitet werden. Bereits bekannte Gene und Veränderungen (Mutationen) lassen sich mittels „DNA-Sonden“ nachweisen. Eine endgültige Analyse der gesuchten Gene oder ihrer Mutationen wird durch die „Sequenzierung“, das heißt die Bestimmung der Basenabfolge auf der DNA vorgenommen.

Fragmente klonieren

Isolierte DNA-Fragmente können in verschiedene Organismen übertragen werden. Häufig werden hierfür Bakterien ausgewählt. Wenn sie sich teilen, vermehren sie gleichzeitig das übertragene DNA-Fragment. Sofern es sich dabei um ein Gen handelt, produzieren sie außerdem das entsprechende (gewünschte) Protein. Zur Übertragung und Vermehrung von Genen oder Genabschnitten werden häufig Plasmide und Viren als „Träger“ (= Vektoren) verwendet. Erbmateriale, in das DNA aus einem anderen Organismus eingefügt wurde, nennt man rekombinant. Organismen, denen ein oder mehrere Gene aus einer anderen Art eingesetzt wurden, nennt man transgen.



PCR: AUTOMATISIERTES KOPIEREN VON DNA-ABSCHNITTEN

» Kaum eine Methode hat die biologische Wissenschaft so schnell und umfassend revolutioniert wie die PCR (Polymerase-Kettenreaktion). Die PCR ist ein Kopierverfahren, bei dem winzige Mengen an DNA in kürzester Zeit vervielfältigt werden, so dass genügend Material für weitere Untersuchungen zur Verfügung steht. Theoretisch genügt für die PCR ein einziges DNA-Molekül – die PCR ist damit eine der empfindlichsten biologischen Techniken überhaupt. Mithilfe der PCR können zum Beispiel Krankheitserreger oder krankheitsrelevante Gen-Veränderungen nachgewiesen werden. Weitere Anwendungsgebiete neben der medizinischen Diagnostik sind: Archäologie, Gerichtsmedizin, Vaterschaftsnachweise, genetische und biologische Forschung.

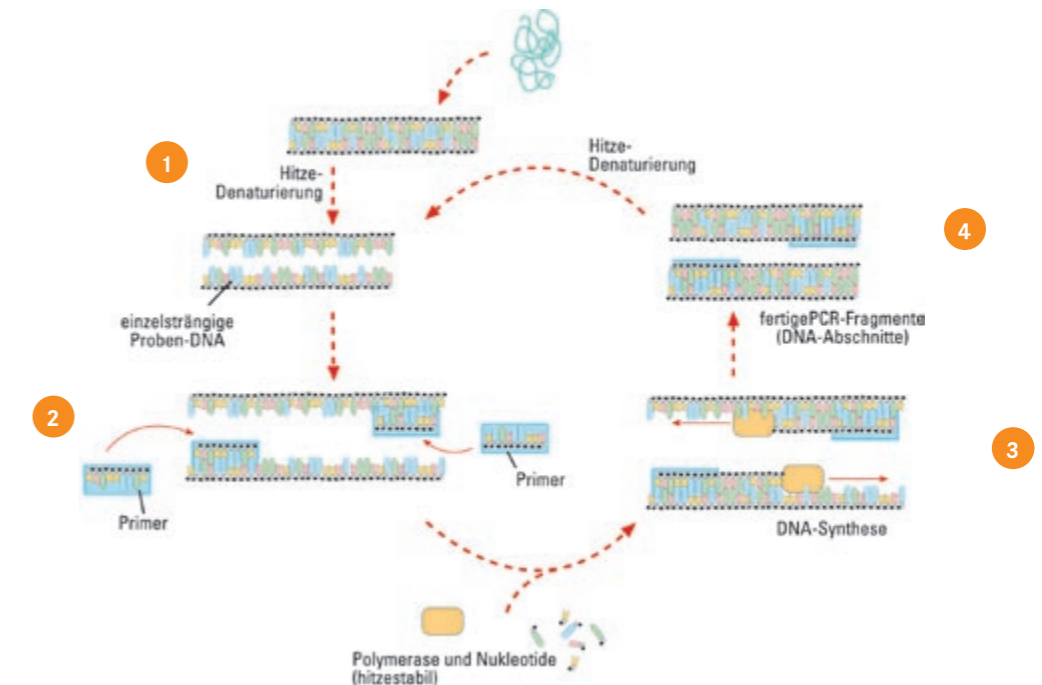
Das Grundprinzip der PCR ist einfach: Die Anzahl der kopierten DNA-Moleküle wird in einer Kettenreaktion immer und immer wieder verdoppelt, so dass aus einem DNA-Molekül nach 20 Verdopplungsrunden (= PCR-Zyklen) etwa eine Million Moleküle entstehen. Die DNA-Strang-Verdopplung wird von einem bestimmten Protein, der Taq-DNA-Polymerase, durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein Enzym, das aus einer Bakterienart stammt, die in Heißwasserquellen lebt. Deshalb ist diese Polymerase besonders hitzebeständig. Das ist eine wichtige Voraussetzung, da einzelne Schritte der PCR bei hohen Temperaturen (bis zu 95°C) durchgeführt werden müssen. Bei diesen Temperaturen werden Proteine normalerweise zerstört. Die Taq-DNA-Polymerase verbindet einzelne Nukleotid-Bausteine zu langen DNA-Molekülsträngen. Sie benötigt dafür

- die Bausteine der DNA – die Nukleotide mit den Basen Adenin, Thymin, Cytosin oder Guanin (A, T, C oder G).
- ein kleines Stück DNA, an das sie die Bausteine anbauen kann (die sogenannten Startermoleküle, engl. „Primer“).
- einige Exemplare des DNA-Moleküls, von dem ein definierter Abschnitt kopiert werden soll. Diese DNA-Moleküle dienen sozusagen als Schablone (= Matrize) für den Zusammenbau der neuen Stränge.

Für die PCR werden zwei Startermoleküle benötigt. Diese Primer kann man synthetisch herstellen. Ihre Basenabfolge wird so gewählt, dass die Sequenz des einen Primers komplementär zur Startsequenz eines Strangs der DNA-Doppelhelix ist, während die des anderen zur Startsequenz des zweiten Strangs derselben DNA-Doppelhelix des jeweiligen DNA-Abschnitts passt, den man vervielfältigen möchte. Die beiden Startermoleküle lagern sich deshalb genau an die Flanken des interessierenden DNA-Bereichs an, der eine am ersten Einzelstrang und der andere am komplementären zweiten Einzelstrang. Die Taq-DNA-Polymerase baut nun an die Starter einen zum Matrizenstrang jeweils passenden Nukleotid-Baustein an. Enthält das nächste Nukleotid der Matrize beispielsweise ein A, dann bekommt der Starter ein T-Nukleotid angehängt, bei einem G ist es ein C-Nukleotid. Auf diese Weise kann die Polymerase den Primer bis zum Ende der Matrize verlängern. In der Natur erfolgt ein ähnlicher Vorgang bei der Zellteilung, wenn die DNA-Polymerase das Erbgut verdoppelt (= Replikation, s. Kap. „Grundlagen der Genomforschung“). Der DNA-Doppelstrang windet sich auf und die Basenpaare lösen sich voneinander. Jeder der bisherigen DNA-Einzelstränge bildet die Vorlage für den neu zu bildenden komplementären Strang. Allerdings wird bei der Replikation der gesamte DNA-Strang verdoppelt, und nicht – wie bei der PCR – nur ein Abschnitt von mehreren hundert Basenpaaren vervielfältigt.

PCR-Ablauf

Die PCR beruht auf einem mehrfach wiederkehrenden Zyklus aus drei Schritten:



1 Denaturierung („Auftrennung“)

Zunächst wird der DNA-Doppelstrang durch Erhitzen auf über 90°C in die beiden Einzelstränge getrennt (= denaturiert).

2 Primer-Anlagerung

Im zweiten Schritt wird die Temperatur auf ca. 37 bis 65°C abgekühlt, so dass sich die beiden Primer an den DNA-Strang anlagern können.

3 Verlängerung

Im dritten Schritt wird die Temperatur wieder erhöht, diesmal auf 72°C. Das ist die ideale Arbeitstemperatur für die verwendete Taq-DNA-Polymerase. Die Polymerase baut Nukleotide an die Primer an und verlängert diese so zu DNA-Strängen.

4 Endprodukt

Endprodukte des ersten PCR-Zyklus sind zwei DNA-Stränge (PCR-Fragmente).

RNA-PCR

» Auch RNA-Moleküle kann man mithilfe der PCR vervielfältigen. Allerdings kann das RNA-Molekül selbst nicht für die PCR verwendet werden, denn es wird von der Taq-DNA-Polymerase nicht als Matrize akzeptiert. Die RNA ist mit der DNA zwar eng verwandt, sie unterscheidet sich jedoch in zwei wesentlichen Punkten:

- Der Zuckerbestandteil der RNA ist Ribose (anstelle von Desoxyribose).
- Statt Thymin enthält sie die Base Uracil.

Um dennoch das RNA-Molekül über eine PCR vervielfältigen zu können, wird die Basenabfolge der RNA in eine DNA-Sequenz „umgeschrieben“. Dazu verwendet man ein Protein namens „Reverse Transkriptase“ (eine Polymerase, die aus einem RNA-Virus stammt). Lagert sich ein Startermolekül an das RNA-Molekül an, dann wird dieses durch die Reverse Transkriptase verlängert. Dabei hängt das Enzym allerdings DNA-Nukleotid-Bausteine an den Primer an, so dass ein DNA-Einzelstrang entsteht, der komplementär zur RNA-Sequenz ist. Das Produkt enthält also dieselbe genetische Information wie das RNA-Molekül, ist aber aus DNA-Bausteinen aufgebaut.

Mithilfe der RNA-PCR können bestimmte Viren nachgewiesen werden, denn das Erbgut etlicher klinisch relevanter Viren (z. B. HI-Virus, Hepatitis-C-Virus) besteht aus RNA. Außerdem ist die RNA-PCR ein wichtiger Schritt bei der Herstellung von cDNA-Bibliotheken.

KLONSAMMLUNGEN UND CDNA-BANKEN

cDNA-Bank

» Wir kennen heute die Buchstabenabfolge der Erbinformation vieler Organismen – einschließlich der des Menschen. Der Fokus der Wissenschaft richtet sich nun darauf, die Gene und Genprodukte zu analysieren und ihre Funktionen zu entschlüsseln. Obwohl alle Zellen eines Organismus die gleiche Erbinformation besitzen, wird in einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt immer nur ein kleiner Anteil abgelesen und umgesetzt. Dadurch entsteht ein genetisches Muster, das die Zelle charakterisiert und ihre Funktionen festlegt. Eine Leberzelle weist zum Beispiel ein anderes Muster auf als eine Nervenzelle. Die Kenntnis in welchen Geweben und wann beziehungsweise wie oft ein Gen abgelesen wird, kann deshalb Hinweise auf die Funktion des Genprodukts geben. Ein wichtiges Instrument für die Funktionsanalysen sind sogenannte cDNAs. cDNA ist die Abkürzung für complimentary-DNA. Es handelt sich um DNA-Kopien der mRNA, die als mobiler Überträgerstoff zwischen der im Zellkern fixierten DNA und dem Synthesort der Genprodukte (Proteine) außerhalb des Zellkerns dient. Sie wird nur von den Genen angefertigt, die im Folgenden in Proteine übersetzt werden sollen. Nimmt man alle mRNA-Moleküle einer Zelle zusammen, hat man also Kopien aller Gene, die in dieser Zelle in diesem Moment in Proteine übersetzt werden (man spricht hier auch von aktiven Genen). Eine direkte biochemische Analyse dieser mRNA-Moleküle ist allerdings nur schwer möglich, da mRNA instabil ist und schnell abgebaut wird. Zur besseren Handhabung wird deshalb zunächst eine DNA-Kopie der mRNA erstellt. Dies geschieht über die sogenannte RNA-PCR, die sich nur in wenigen Punkten von der DNA-PCR unterscheidet (siehe „RNA-PCR“, S. 66). Die entstandenen cDNA-Fragmente werden dann in kleine, ringförmige DNA-Moleküle (= Vektoren) eingebaut. Diese Vektoren dienen sozusagen als Transportvehikel: Durch sie können die cDNA-Fragmente leicht in Wirtszellen eingeschleust und dort vermehrt werden. Zellen, die von derselben Mutterzelle abstammen und demnach alle einen Vektor mit demselben cDNA-Fragment besitzen, bezeichnet man als Klone – sie sind genetisch identisch. In diesem Fall spricht man auch von cDNA-Klonen. Eine Sammlung von unterschiedlichen cDNA-Klonen, die die abgelesene und umgesetzte Erbinformation einer Zelle (oder eines Gewebes) repräsentieren, bezeichnet man als cDNA-Bank oder Bibliothek.

Genomische Banken

Genomische Banken stellt man her, indem zunächst die Erbgut-DNA der Zellen isoliert und dann durch „molekulare Scheren“ (Restriktionsenzyme) in kleinere Stücke zerlegt wird. Diese DNA-Fragmente werden in Vektoren eingefügt, in Wirtszellen eingeschleust und dort vermehrt. Im Unterschied zur cDNA-Bank beinhaltet eine Vielzahl der so entstandenen Konstrukte keine vollständigen Gene, sondern besteht aus Gen-Bruchstücken und/oder aus Sequenzbereichen, die nicht für Proteine kodieren. Die Klone einer genomischen Bank repräsentieren zusammen große Bereiche oder sogar die gesamte genomische Sequenz (das gesamte Genom) eines Organismus.

Einen besonderen Service bietet die Klonsammlung des Deutschen Ressourcenzentrums für Genomforschung (RZPD) in Berlin: Über 35 Millionen verschiedene, einzeln adressierbare cDNA- und genomische Klone stehen den Wissenschaftlern zur Verfügung. Alle Klone befinden sich in Mikrotiterplatten. Das sind Lochplatten mit 96 beziehungsweise 384 Löchern. Diese Löcher sind regelmäßig angeordnet (12 x 8 = 96): 12 Spalten (Nummerierung auf der Platte: 1–12), 8 Reihen (Nummerierung auf der Platte: A–H). Jedes Loch einer jeden Platte – die Platten sind ebenfalls fortlaufend durchnummeriert – gehört zu einer bestimmten Bibliothek. Die Bibliotheken tragen ebenfalls einzigartige Nummern. Die Adresse eines jeden Lochs einer jeden Platte und des darin lebenden Klons ist damit eindeutig. Dieses umfassende Angebot, das über eine benutzerfreundliche Suchmaschine auf der Webseite des RZPD zugänglich ist, ist einzigartig – das RZPD besitzt die größte öffentliche Klonsammlung weltweit.

ARRAYS

» Bei der Array-Technologie handelt es sich um ein Hochdurchsatzverfahren, das die gleichzeitige Analyse einer großen Anzahl von Genen oder Genprodukten ermöglicht. So kann zum Beispiel mithilfe eines sogenannten DNA-Chips schnell und effektiv untersucht werden, welche Gene in welchen Geweben oder zu welchem Zeitpunkt abgelesen werden. Der DNA-Chip ist nicht viel größer als eine Münze und besteht aus Glas oder aus einer Membran. Er ist in viele kleine Felder unterteilt und auf jedem dieser kleinen Felder ist ein bestimmtes Gen fixiert, so dass dessen Position auf dem Chip genau festgelegt ist. Daher wird ein solcher Chip auch DNA-Array genannt (engl. array = Anordnung). Manche Chips haben bis zu 1,3 Millionen Felder, so dass es möglich ist, zehntausende von Genen gleichzeitig zu untersuchen.

Interessiert einen Wissenschaftler, welche Gene nur in einer Tumorzelle – und nicht in einer gesunden Zelle – in Eiweiße übersetzt werden, so kann er das mithilfe eines DNA-Arrays bestimmen. Für diesen Ansatz werden zunächst die mRNA-Moleküle der beiden Zelltypen isoliert und in cDNA übersetzt (siehe „Klonsammlungen und cDNA-Banken“, S. 67). Die entstandenen cDNA-Fragmente werden mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert. Zum Beispiel die cDNA-Fragmente der Krebszellen rot und die der gesunden Zellen grün. Die beiden Ansätze werden im folgenden Schritt gemischt, und Pipettier-Roboter impfen kleine Tröpfchen dieses Gemisches auf jedes Feld des DNA-Arrays. Wenn es in dem Gemisch ein cDNA-Fragment gibt, das genau zu dem Gen des jeweiligen Chip-Feldes passt (= komplementär ist), dann bindet dieses Fragment an das Gen. Aufgrund der Fluoreszenzmarkierung leuchtet das entsprechende Feld dann unter Laserlicht farblich auf. Gene, die spezifisch für Krebszellen sind, würden in diesem Ansatz rot leuchten, während Gene, die nur in gesunden Zellen abgelesen werden, grüne Signale ergeben. Ein Gen wiederum, das in beiden Zellarten aktiv ist, würde aufgrund der Farbüberlappung gelb dargestellt werden. Ein Vergleich dieser Farbsignale deckt die Unterschiede der genetischen Aktivität der beiden Zelltypen auf.

Affymetrix GeneChip®

Die Firma Affymetrix verwendet eine andere Technik, um Gensequenzen zu untersuchen. Es werden nicht DNA-Fragmente oder Wirtszell-Kolonien auf den Chip aufgebracht, sondern kurze charakteristische Sequenzen von 25 Nukleotiden (Oligonukleotide) werden direkt auf der Trägersubstanz synthetisiert. Hierbei setzt Affymetrix ein Verfahren ein, das auch bei der Herstellung von Computer-Chips verwendet wird: die Fotolithographie. Die Expressions-Arrays von Affymetrix repräsentieren alle bekannten Gene eines Organismus.

Eine andere Variante der GeneChips® – die sogenannten Mapping Arrays – ermöglicht den Vergleich von mehr als 116.000 einzelnen Basen in unterschiedlichen Abschnitten des menschlichen Genoms. Unterscheidet sich eine dieser Basen zwischen zwei Menschen, so handelt es sich hierbei um eine der häufigsten genetischen Variationen im menschlichen Genom, die alle 500 bis 1.000 Basenpaare auftritt (Einzelnukleotid-Sequenzvariationen, engl. Single Nucleotide Polymorphism, SNP). Mithilfe dieser SNPs können Wissenschaftler „Krankheits-Gene“ lokalisieren.

RNAi – DAS SCHWEIGEN DER GENE

» RNA-Interferenz – eine neue Wunderwaffe? Die Hoffnungen vieler Wissenschaftler ruhen auf dieser Technik. Dabei begann alles zunächst mit einem Rückschlag: Forscher versuchten, Petunien mit besonders violetten Blüten zu züchten, indem sie in die Pflanzen ein zusätzliches Gen einschleusten, das die Produktion der violetten Blütenfarbstoffe verstärken sollte. Doch das Experiment schlug fehl, heraus kamen Pflanzen mit gefleckten, zum Teil sogar ganz weißen Blüten. Erst einige Jahre später kam man der Ursache dieses rätselhaften Phänomens auf die Spur: Die Pflanzenzellen erkannten, dass eine ungewöhnliche hohe Menge an Farbstoff-mRNA produziert wurde und setzten einen Mechanismus in Gang, um die zusätzliche RNA abzubauen. Hierbei wurde die einzelsträngige mRNA zunächst von einem Enzym zu einer doppelsträngigen RNA umgebaut und dann über das RNA-Interferenz-Verfahren schnell abgebaut.

Heute weiß man, dass RNA-Interferenz ein natürlich vorkommender Mechanismus der Zelle ist, der in vielen Organismen von der Pflanze bis zum Menschen abläuft. Er wehrt Angriffe von Viren ab und reguliert zelluläre Prozesse wie Wachstum und Entwicklung. Ausgelöst wird er zum Beispiel durch doppelsträngige RNA (dsRNA), eine Form der RNA, die entsteht, wenn sich bestimmte Viren vermehren. Das Protein Dicer erkennt diese dsRNA und zerschneidet sie in kleine charakteristische Stücke. Der Multiproteinkomplex RISC erkennt wiederum diese RNA-Stücke und bindet sie. Ihm dient das kleine Stück als Matrize, um in der Zelle gezielt nach RNA zu suchen, die zu diesem Stück passt. Findet er eine RNA, so zerstört er sie.

Über diesen Mechanismus lässt sich nahezu jedes Gen in einer Zelle zielgerichtet ausschalten. Alles was dafür bekannt sein muss, ist die Sequenz des Gens. Die Wissenschaftler können dann eine dsRNA herstellen, die in Ihrer Sequenz ein Teil des Gens enthält, das abgeschaltet werden soll. Die synthetisch produzierten, kurzen Moleküle werden in die Zelle eingeschleust und vernichten alle mRNAs, die die gleiche Sequenz tragen. Diesen Ablauf kann man für Therapien nutzen. So wollen Ärzte in Zukunft die Vermehrung von Viren im Körper verhindern, Krebszellen stoppen oder Krankheiten behandeln. Therapien auf der Basis von RNA-Interferenz sind bislang allerdings noch im Forschungsstadium. Als besonders schwierig gilt es zum Beispiel, gezielt die kranken Zellen zu treffen.

GENFALLEN-MUTAGENESE: MAUGENE IN DER FALLE

» Ein Stück Käse, ein bisschen Speck – schon sitzt die Maus in der Falle. Ganz so einfach machen es die Gene der kleinen Nager den Wissenschaftlern nicht. Doch Forscher des Deutschen Genfallenkonsortiums (engl. German Gene Trap Consortium, GGTC) kennen viele Tricks, um die Erbmerkmale zu erwischen. Mithilfe sogenannter Genfallen (gene trap) verändern sie die Gene embryonaler Maus-Stammzellen. Hierfür schleusen sie spezielle Vektoren (= ringförmige DNA-Konstrukte) in die Zelle ein. Wenn sich bei der Genfallen-Mutagenese die Vektoren in ein Gen einfügen, zerstören sie seine Sequenz. Dadurch kann das vom Gen codierte Protein nicht mehr gebildet werden, was schwere Auswirkungen für die Zelle haben kann.

Um eine Mutagenese des gesamten Genoms zu erzielen, benötigt man ein ganzes Repertoire an Genfallen-Vektoren. Eins haben aber alle Genfallen-Vektoren gemeinsam: Sie besitzen ein Gen, das Milchzucker abbauen kann – ein sogenanntes Reporter-gen. Sobald der Vektor in ein Gen gesprungen ist, wird das Reporter-gen von den Steuerungselementen des Gens abgelesen. Das entstehende Reporterprotein können die Wissenschaftler über eine Farbreaktion nachweisen. So können die Forscher kontrollieren, ob der Vektor in ein Gen gesprungen ist oder nicht. Wurde ein für eine menschliche Krankheit wichtiges Gen erwischt, werden aus den embryonalen Mausstammzellen Mäuse gezüchtet. Diese Mäuse tragen das veränderte Gen in allen Zellen ihres Körpers und sind wertvolle Modelle für die entsprechende Krankheit. Ihre Entwicklung und ihr Verhalten werden genauestens untersucht, um die Rolle des veränderten Gens bei der Entstehung und dem Verlauf dieser Krankheit verstehen zu können.

IMPRESSUM

Herausgeber

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)
Projektmanagement
Projekträger im DLR
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-331
Fax: 0228 3821-332
E-Mail: pm-ngfn@dlr.de
Internet: www.ngfn.de

Projektmanagement NGFN

Dr. Markus Albertini, Helga Frankenstein, Dr. Olaf Krüger, Hans-Peter Mierau,
Dr. Uta Straßer, Dr. Gesa Westermann

Redaktion

Projektmanagement NGFN
MasterMedia Public Relations

Gestaltung

MasterMedia Public Relations

Druckerei

Dürmeyer GmbH, Hamburg

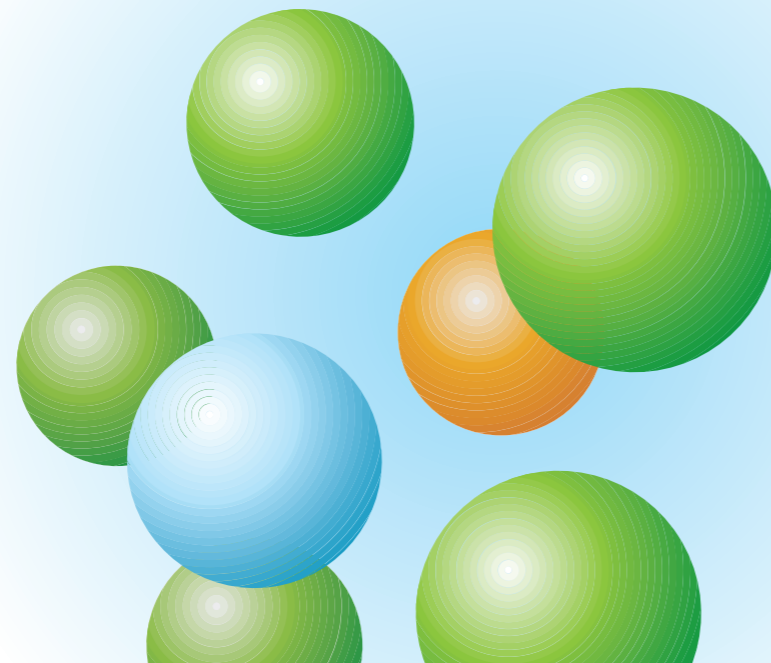
Bildnachweis

- Titel und Rücktitel: Getty Images
- S. 37: T. Hartmann, Universität des Saarlandes
- S. 39: Monatsschrift für Kinderheilkunde 2004, Bd. 152(11). M. Kabesch: Genetik von Asthma bronchiale und Atopie, S. 1202–1210
- Grafiken im Kapitel „Grundlagen der Genomforschung“: © Ernst Klett Verlag GmbH, Stuttgart. Eine Vervielfältigung der Abbildungen bedarf der vorherigen Genehmigung des Ernst Klett Verlages.
- Referentenfotos: Privat
- Alle anderen Bilder und Grafiken: Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)

Stand

September 2006

Teile des Kapitels „Grundlagen der Genomforschung“ entstammen dem BMBF-Presseordner „Gentherapie“ vom 15./16. Mai 2001, der im Internet heruntergeladen werden kann:
www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/80.php



GENFORSCHUNG aktuell



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

NGFN

Nationales
Genomforschungsnetz