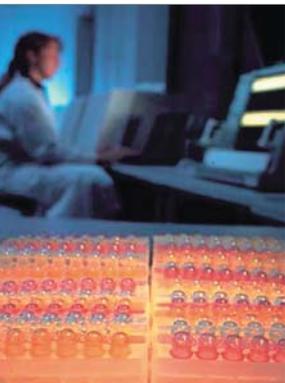




Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

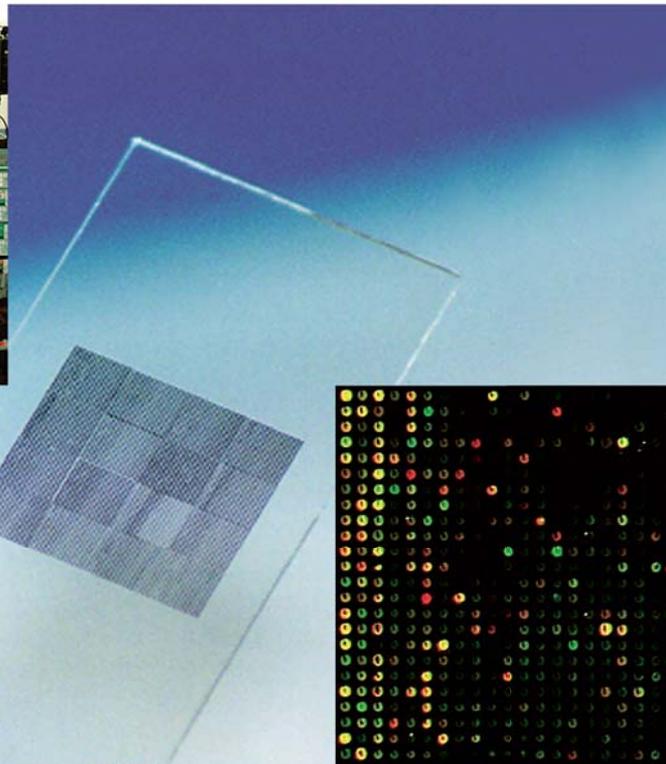
Krankheitsbekämpfung durch Genomforschung

Das Nationale Genomforschungsnetz



NSGFN

Nationales
Genomforschungsnetz



BMBF PUBLIK



Herausgeber

Bundesministerium
für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Öffentlichkeitsarbeit
53170 Bonn

Bestellungen

Schriftlich an den Herausgeber
Postfach 30 02 35
53182 Bonn

oder telefonisch unter der
Rufnummer 01805-BMBF02
bzw. 01805-262302
Fax: 01805-BMBF03
bzw. 01805-262303
0,12 Euro/Min.

E-Mail: books@bmbf.bund.de
Internet: <http://www.bmbf.de>

Redaktion

Projektmanagement des NGFN
Koblenzerstraße 112, 53177 Bonn-Bad Godesberg
Tel.: 0228-3821-331
E-Mail: pm-ngfn@dlr.de

Projektmanagement NGFN:

Dr. Markus Albertini, Dr. Anja Hügel,
Dr. Olaf Krüger, Dr. Uta Straßer

Projekträger Gesundheitsforschung im DLR:

Monika Bürvenich

Gestaltung

der springende punkt kommunikation, köln
www.derspringendepunkt.info

Druckerei

Ritterbach Medien GmbH, Frechen

Stand

Januar 2003

Gedruckt auf Recyclingpapier

Bildnachweis

NGFN, DHGP

alle außer

Aventis Pharma DtlD., Bad Soden
Bildagentur Focus, Hamburg
Deutsche Presseagentur, Frankfurt
Foto B. Stühmer
GBF, Braunschweig
H. J. Wiedl, Berlin
Marco Urban, Berlin

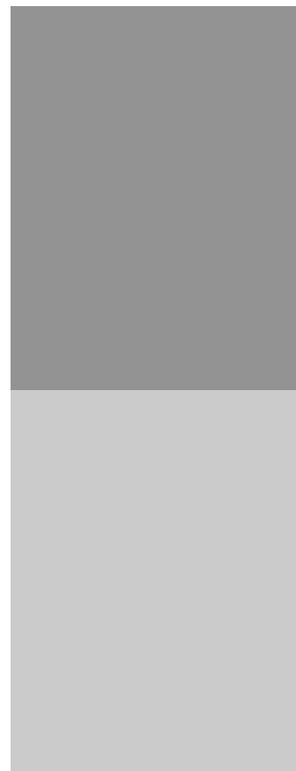
8 (2)
21(3)
26, 40(2)
41, 43
in Titelmontage
13(4)
44

Okapia, Frankfurt

11, 21

Krankheitsbekämpfung durch Genomforschung

Das Nationale Genomforschungsnetz





Inhalt



Vorwort	6
----------------	----------

Einführung

Was ist Genomforschung?	8
--------------------------------	----------

Die Struktur des Nationalen Genomforschungsnetzes	14
--	-----------

Krankheitsbekämpfung durch Genomforschung

Umweltbedingte Erkrankungen	17
------------------------------------	-----------

Proteomforschung	22
------------------	-----------

Herz-Kreislauf-Erkrankungen	24
------------------------------------	-----------

Bioinformatik im NGFN - Wegbereiter im Daten-Dschungel	29
--	-----------

Erkrankungen des Nervensystems	32
---------------------------------------	-----------

Infektion und Entzündung	38
---------------------------------	-----------

Wissenschaft und Öffentlichkeit – ein notwendiger öffentlicher Diskurs	43
--	-----------

Krebs	45
--------------	-----------

Anhang

Partner im NGFN	52
------------------------	-----------

Die Gremien des NGFN	53
-----------------------------	-----------

Unternehmen als Kooperationspartner des NGFN	55
---	-----------

Weiterführende Informationen	56
-------------------------------------	-----------

Glossar	57
----------------	-----------



In nicht allzuferner Zukunft wird die Anwendung moderner molekularbiologischer Methoden und Erkenntnisse die tägliche medizinische Praxis revolutionieren. Diagnose, Vorbeugung und Therapie menschlicher Erkrankungen werden auf dem Wissen über die molekularen Ursachen der Erkrankung bei jedem einzelnen Patienten beruhen. Deshalb kann es im Idealfall für jeden Patienten eine maßgeschneiderte Therapie geben, die auf den Erkenntnissen über seine individuelle Erkrankung aufbaut.

Bereits vor Ausbruch einer Erkrankung wird es möglich sein, durch zielgenaue Diagnose im Wege der Vorbeugung Risikofaktoren und schädliche Umweltbedingungen auszuschalten, die zur Entstehung einer konkreten Erkrankung führen können. Auch hier ist die patientenbezogene Diagnose das Ziel der molekularbiologischen Forschung.

Um diese Ziele zu erreichen, ist es notwendig, die molekularen Ursachen von Erkrankungen zu verstehen und darauf aufbauend neue Medikamente zu entwickeln. Mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms und der Entwicklung von leistungsfähigen Technologien zur automatisierten Funktionsanalyse der Gene sind wir diesen Zielen einen großen Schritt näher gekommen. Es kommt jetzt darauf an, die krankheitsorientierte Genomforschung zu stärken.

Für diese anspruchsvolle Aufgabe ist die Bündelung der führenden personellen, materiellen und technologischen Ressourcen unseres Landes notwendig. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat deshalb im Rahmen des Zukunftsinvestitionsprogramms der Bundesregierung „Forschung für den Menschen“ das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) auf den Weg gebracht. Für dieses Forschungsprogramm stellt das BMBF bis zum Jahr 2003 rund 180 Millionen € an Projektmitteln zur Verfügung.

Die vorliegende Broschüre soll jeder und jedem Interessierten Einblick in die laufenden Forschungsarbeiten im Rahmen des NGFN geben. Namhafte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die dem Steuerungsgremium (Projektkomitee) des NGFN angehören, berichten anhand von konkreten Beispielen über den derzeitigen Stand der Arbeiten. Die Berichte sollen auch eine wesentliche Besonderheit des NGFN verdeutlichen: Die komplexe Zielsetzung des NGFN wird nur dann zu den erhofften Verbesserungen der praktischen Versorgung beitragen können, wenn zwischen Wissenschaftlern der molekulargenetischen Forschung und forschenden Klinikern eine enge und fruchtbare Zusammenarbeit möglich ist. Die Struktur des NGFN ist auf diesem Erfordernis angelegt und spiegelt sich wieder in den krankheitsbezogenen Berichten, die von jeweils zwei Wissenschaftlern unterschiedlicher Fachdisziplinen verfasst worden sind.

Mit dem Projektstart im Jahr 2001 stehen die Arbeiten naturgemäß erst am Anfang. Aber unser Ziel ist es, dass - durch diese Initiative des BMBF - die Entwicklung der molekularen Medizin mit konkreten Fortschritten in der Bekämpfung der großen Volkskrankheiten einen großen Schritt nach vorn machen wird.



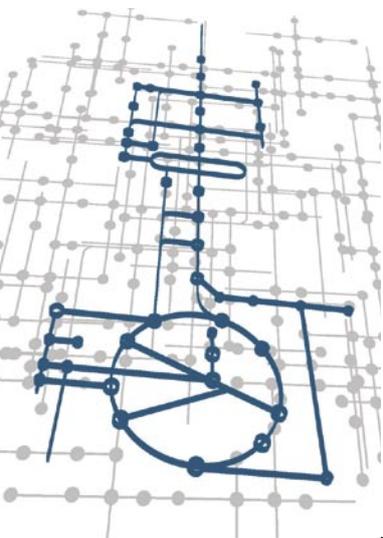
Edelgard Bulmahn
Bundesministerin für Bildung und Forschung

Was ist Genomforschung?

Bei der Aufklärung der molekularen Grundlagen von Erkrankungen gehen die beiden unterschiedlichen Disziplinen, Medizin und Biowissenschaften, immer stärker aufeinander zu, birgt doch das molekulare Wissen neue wirkungsvolle Ansätze für die Diagnose, Prävention und individuelle Therapie. Zunehmend bearbeiten Wissenschaftler aus den beiden Gebieten deshalb gemeinsam Forschungsprojekte. Die Genomforschung spielt bei diesem Annäherungsprozess eine entscheidende Rolle.

Bei vielen Erkrankungen, von denen weite Kreise der Bevölkerung in den Industrienationen betroffen sind und die wir gemeinhin als Volkskrankheiten bezeichnen, also beispielsweise Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wirken mehrere Gene, Schadstoffe aus der Umwelt sowie individuelle Lebensgewohnheiten zusammen. Diese Erkrankungen werden deshalb als polygen und multifaktoriell oder auch als komplexe Krankheiten bezeichnet. Für diese Krankheiten sind die zugrunde liegenden vielfältigen molekularen Veränderungen im Netzwerk der Zelle noch weitgehend unbekannt.

Hier eröffnet die Genomforschung neue Ansätze. Analysiert man die komplexen Vorgänge mit Hilfe der systematischen Genomforschung, die eine funktionelle Charakterisierung aller Gene in einem Organismus anstrebt, können daraus wertvolle Informationen für individuelle Vorbeugung und neue Behandlungsformen gewonnen werden.



[1]



[2]

Dafür identifiziert die Genomforschung systematisch die Gesamtheit der Gene, der Genprodukte, deren Regulation und Wechselwirkungen in den Zellen und Geweben. Auf diese Weise entsteht langsam ein ganzheitliches Bild des molekularen Zusammenspiels in den Zellen und im Organismus sowie der Prozesse, die den Krankheiten zugrunde liegen.

1 Vorgänge, die zur Entstehung einer Krankheit führen, können nur dort ursächlich behandelt werden, wo das molekulare Zusammenwirken der Genprodukte in unserem Körper verstanden wird. Ziel der systematischen Genomforschung ist es deshalb, einen „Schaltplan“ für die komplexen Vorgänge in unserem Körper zu zeichnen.

2 Ausgefeilte Computerprogramme und Analysetechniken sind die Instrumente mit deren Hilfe die Genomforscher systematisch ein Genprodukt nach dem anderen untersuchen, um die Grundlagen der verschiedenen Krankheiten auf molekularer Ebene zu verstehen.

3 Veränderungen im Gen für das Protein Huntingtin verursachen die neurodegenerative Erkrankung Chorea Huntington (Veitstanz). Das defekte Protein bildet in der Zelle Ablagerungen, die schließlich zum Zelltod führen. In der fluoreszenzmikroskopischen Darstellung können die Proteinaggregate als rote Bereiche in den Zellen nachgewiesen werden. Die Zellkerne sind hier blau gefärbt.

DNA und Gene

Die systematische Genomforschung ist eine junge Forschungsrichtung, die sich in den vergangenen 15 Jahren etabliert hat. Als es den Wissenschaftlern James Watson und Francis Crick 1953 gelang, die molekulare Struktur der DNA (englisch: deoxyribonucleic acid) - der Erbsubstanz - aufzuklären, waren sie noch nicht in der Lage, die Reihenfolge der vier unterschiedlichen Bausteine der DNA zu bestimmen. Die Abfolge dieser vier Bausteine, die Sequenz der Basen Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G), bewahrt die genetische Information eines Lebewesens (s. Kasten). Diese Information wird bei jeder Zellteilung kopiert und an die Tochterzellen weitergegeben. Ende der 70er Jahre wurden gentechnische Verfahren entwickelt, mit denen die

kompletten Bausteinabfolgen kleiner Genome von Viren und Phagen ermittelt werden konnten. Zusammen mit anderen molekularbiologischen Methoden, darunter insbesondere die Polymerasekettenreaktion (PCR), die das schnelle Vermehren von DNA-Abschnitten im Reagenzglas erlaubt, bildeten diese Techniken die Basis für einen grundlegenden Wechsel in der wissenschaftlichen Vorgehensweise der Molekularbiologie und die Grundlage der heutigen Genomforschung.

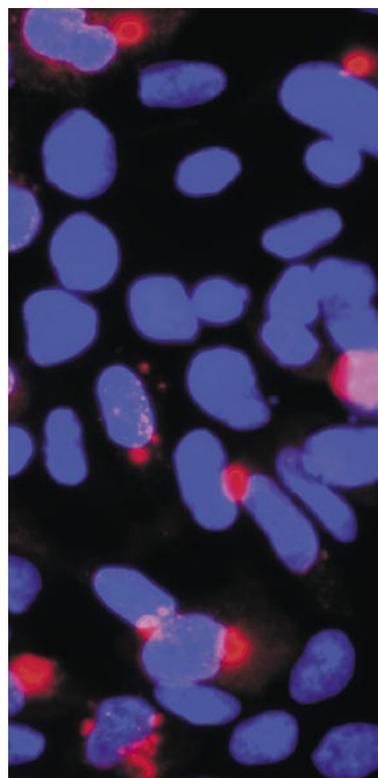
Bislang untersuchten Wissenschaftler jeweils nur einzelne Phänomene und analysierten dabei nur wenige Gene. Dabei klärten sie in jahrelanger Arbeit die molekularen Ursachen von zahlreichen so genannten monogenen Erkrankungen auf. Dies sind Erkrankungen, die auf Veränderungen in einem Gen beruhen, wie zum Beispiel die Mukoviszidose und Chorea Huntington, dem Veitstanz. Auch zahlreiche zelluläre Prozesse, die zur Entstehung von Krebs beitragen, wurden so beschrieben.

Die Systematische Genomforschung

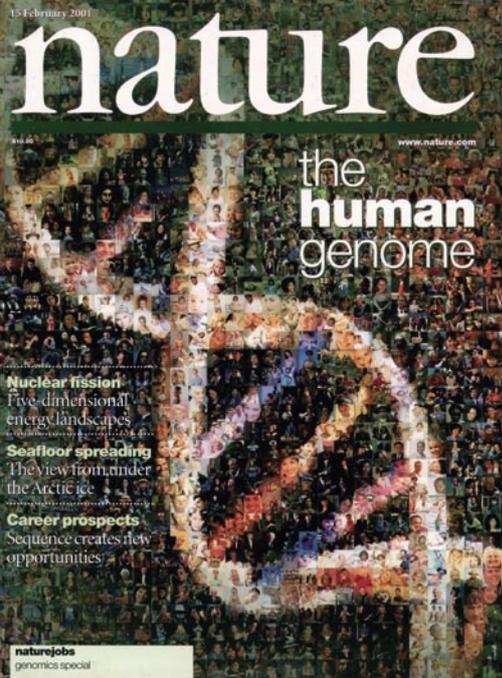
Im Gegensatz hierzu analysiert die Genomforschung systematisch die Gesamtheit aller Gene, die Genome, der zu untersuchenden Organismen. Dieser Ansatz stützt sich auf eine hochgradige Automatisierung der angewendeten molekularbiologischen Techniken und nutzt die so genannten Hochdurchsatzverfahren (s. Kasten auf Seite 48). Die Sequenzanalyse der DNA ist wie viele andere Techniken mittlerweile vollständig automatisiert - die gleichzeitige Analyse von bis zu 96 unterschiedlichen Proben ist heute Routine. Die dabei erzeugten Daten lassen sich nur mit

Das Alphabet der Erbinformation

Diese Broschüre ist mit den 26 Buchstaben unseres Alphabets geschrieben. Andere Sprachen beruhen auf unterschiedlicher Anzahl und Darstellungsform von Schriftzeichen. Rechenanlagen benutzen zur Speicherung und Verarbeitung von Information sogar nur zwei Schriftzeichen, nämlich die Zahlen 0 und 1. Die genetische Information ist in vier „Buchstaben“ (A, T, C und G) niedergelegt. Sie werden dargestellt durch spezielle Moleküle, die von den Genetikern kurz „Basen“ genannt werden, wobei A für die Base Adenin, T für Thymin, C für Cytosin und G für Guanin steht. Wie in der uns geläufigen Sprache ergibt auch die Erbinformation erst durch die spezifische Reihenfolge (Sequenz) der Schriftzeichen ihren Sinn.



[3]



[1]

Vom Lesen zum Verstehen des menschlichen Genoms

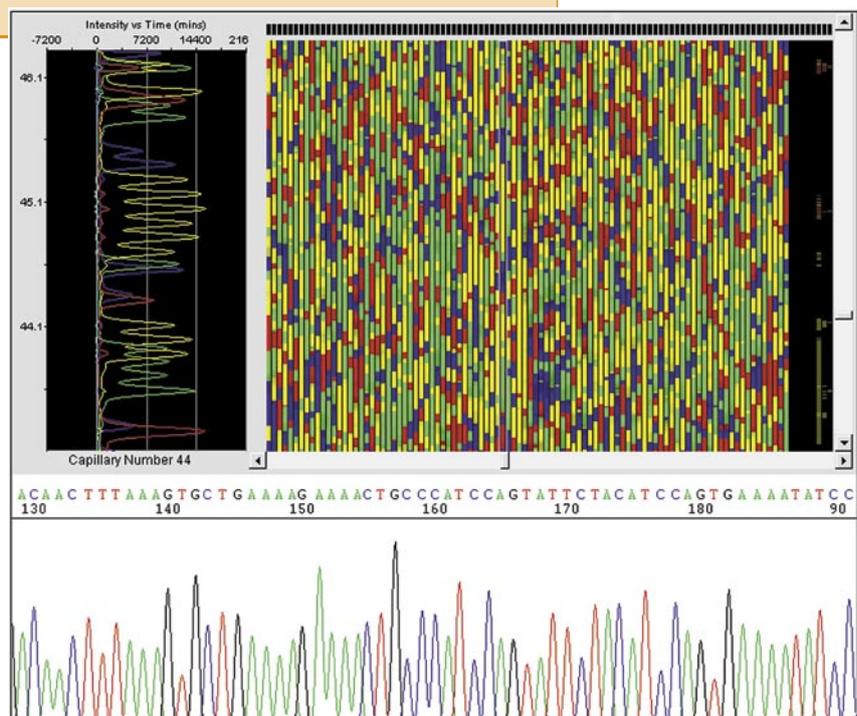
Vor wenigen Jahren stand das Bemühen, die im Erbgut des Menschen niedergelegte Information lesen zu können, weltweit an vorderster Stelle des Forscherinteresses. Heute ist dieses internationale Großprojekt bereits Bestandteil der biowissenschaftlichen Geschichtsschreibung und es steht eine weitere, größere Herausforderung an: Der Schritt vom Lesen des Bauplans zum Verstehen seines Inhalts. Im Sprachgebrauch der Biowissenschaftler wird dieser Schritt auch als Funktionsaufklärung bezeichnet. Die Funktionsaufklärung führt insgesamt zum Verständnis zellulärer Prozesse und dadurch auch zum Erkennen von genetischen Veränderungen, die im ursächlichen Zusammenhang mit Krankheitsentwicklung stehen. Das **Nationale Genomforschungsnetz (NGFN)** ist der deutsche Beitrag zu dieser wiederum internationalen Anstrengung.

Hilfe von modernen rechnergestützten Systemen erfassen, bearbeiten und auswerten. Das Erzeugen und die Pflege der riesigen Datenbanken sowie das Erstellen der benötigten Software übernimmt die in den letzten Jahren neu etablierte Disziplin der Bioinformatik.

Zu den größten Erfolgen der international koordinierten öffentlichen systematischen Genomforschung zählt die im Frühjahr 2001 publizierte Arbeitsversion des menschlichen Genoms. Deutsche Wissenschaftler waren dabei maßgeblich an der Sequenzanalyse der Chromosomen 21, X, 11, 8 und 7 beteiligt.

Die 3,2 Milliarden Bausteine der 24 menschlichen Chromosomen wurden mittlerweile identifiziert und in die richtige Reihenfolge gebracht. Die endgültige Version mit der angestrebten Genauigkeit von 99,99 Prozent wird im Frühjahr 2003 vorliegen. Die Anzahl der in dieser Sequenz verborgenen Gene des Menschen schätzen die Bioinformatiker auf 30.000 bis 40.000. Sie nehmen nur etwa zwei Prozent des gesamten humanen Genoms ein und sind kompliziert aufgebaut. Wie ein längerer Zeitschriftenartikel, der von Werbeseiten unterbrochen wird, sind die menschlichen Gene mit DNA-Abschnitten durchsetzt, die nicht in Genprodukte (Proteine) umgesetzt werden. Aufgrund von vorliegenden Analysen der Transkripte

– der vom Genom abgelesenen Bauanleitungen für die Proteine – schätzen die Forscher, dass jedes Gen des Menschen durchschnittlich als Vorlage für drei oder mehr unterschiedliche Proteine dient.



[2]

Mit der publizierten Arbeitsversion bzw. der in 2003 erwarteten endgültigen Version des sequenzierten menschlichen Genoms hat die systematische Genomforschung ein beachtliches Etappenziel erreicht. Für die medizinische Nutzung bleiben aber viele Fragen offen. Weder ist die genaue Anzahl der menschlichen Gene noch die Funktion sämtlicher Gene bekannt. Es ist auch ungeklärt, in welchem Stadium des Lebens oder in welchem Gewebe einzelne Gene aktiv sind und welche Gene die Empfänglichkeit für bestimmte Erkrankungen steuern. Um die molekularen Grundlagen der komplexen Erkrankungen verstehen zu können, müssen genau diese offenen Fragen beantwortet werden (s. Kasten auf Seite 10).

[3]



Aufklären durch Vergleichen

Die Evolution hat viele grundlegende Prozesse des Lebens, wie beispielsweise den Stoffwechsel, konserviert. Sie verlaufen daher in allen Organismen in gleicher Weise. Aus diesem Grund hat man zusätzlich zum menschlichen Genom die Basenabfolgen des Erbguts von weiteren Lebewesen heran gezogen. In den letzten Jahren wurden die Genome von fast 100 unterschiedlichen Organismen, darunter die Genome des Darmbakteriums *E. coli*, des Fadenwurms *C. elegans*, der Maus sowie der Bäckerhefe und zahlreicher Krankheitserreger analysiert.

Die Bioinformatik nutzt diese Tatsache und kann aus dem Vergleich der genetischen Information verschiedener Organismen entsprechende menschliche Gene identifizieren. Dazu werden auch bekannte Gene und Proteine herangezogen. Aufgrund von Sequenzvergleichen kann auch die Lage der Gene im Genom vorhergesagt werden. Da die Gene teilweise ineinander verschachtelt sind, helfen diese bioinformatisch theoretischen Analysen beim Identifizieren der Gene, sie müssen aber mit molekularbiologischen Methoden abgesichert werden. Dafür erstellt man über das „Zurückschreiben“ von aus der Zelle isolierten Botenmolekülen (Transkripte) so genannte cDNA. Diese cDNAs sind wertvolle Kopien der Gene, da sie frei von den dazwischen liegenden DNA-Bereichen sind, die keine Genominformation enthalten. Die Wissenschaftler bestimmen ihre Basenabfolge, stellen Mastersets von mehreren tausend cDNAs für die weitere funktionelle Analyse zusammen und bewahren sie für andere Forscher in Bakterien auf.

Mit Hilfe dieser cDNAs können auch die von dem Gen kodierte Proteine gentechnisch hergestellt und weitergehend untersucht werden. Auch das Design von so genannten Bio- oder DNA-Chips ermöglichen die charakterisierten cDNAs. Mit Hilfe der Bio-Chips kann man beispielsweise die Aktivität der Gene in gesunden und kranken Geweben und in unterschiedlichen Stadien einer Erkrankung wie beispielsweise bei einem Tumor bestimmen.

1 Am 15. Februar 2001 veröffentlichte die internationale Wissenschaftszeitschrift *Nature* die erste Arbeitsversion der Humangenomsequenz. Insgesamt wurden 3,2 Milliarden Bausteine „gelesen“ und in die richtige Reihenfolge gebracht.

2 Die grundlegende Technik für die Entschlüsselung der menschlichen Erbinformation ist die DNA-Sequenzierung. Bei ihrer Einführung im Jahr 1977 konnten zunächst nur wenige DNA-Bausteine in einem Versuch gelesen werden. Heute wird vollautomatisch sequenziert.

3 *C. elegans* – der Fadenwurm – war der erste vielzellige Organismus, dessen Genom vollständig entschlüsselt wurde.

Die Strukturelle Genomforschung

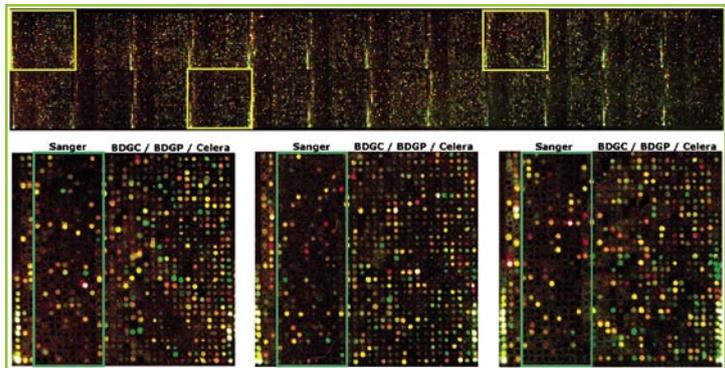
Den eigentlichen Akteuren in der Zelle, den Proteinen (die Produkte der Gene), widmet sich die strukturelle Genomforschung. Die Kenntnis des Aufbaus eines Proteins ist notwendig, um seine Funktion zu verstehen und eventuell durch geeignete Wirkstoffe zu beeinflussen. Aus der Bauanleitung für ein Protein, dem Gen mit seiner Basenfolge, lässt sich zwar auf die Folge der Bausteine des Proteins schließen, nicht aber auf seine dreidimensionale Struktur. Da die dreidimensionale Struktur eines Proteins jedoch entscheidenden Einfluss auf seine Funktion hat, gewinnt die systematische Strukturaufklärung der Proteine an Bedeutung. Auch die durch Krankheiten ausgelösten Veränderungen im Proteom, der Gesamtheit der Proteine einer Zelle, werden in aktuelle Forschungsansätze einbezogen.



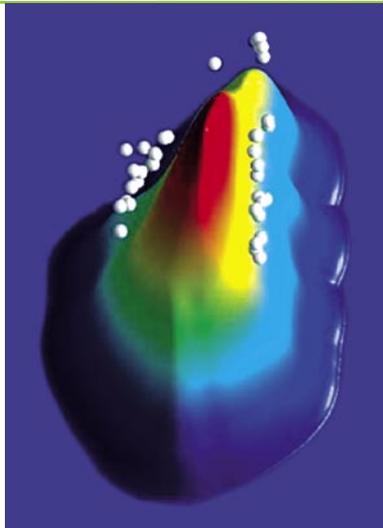
[1]

Zu allen genannten strategischen Ansätzen der funktionellen Genanalyse laufen hierzulande großangelegte Forschungsprojekte, die auch international große Beachtung finden. Es sind dies vor allem das cDNA-Konsortium, der ENU-Mouse-Mutagenese-Screen und das Gene-Trap-Konsortium sowie die Proteinstrukturfabrik, die alle im Rahmen von verschiedenen Förderprogrammen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung realisiert wurden.

Der molekularen Basis für Erkrankungen nähert sich die Forschung auch auf einem anderen Weg. Jeder Mensch, mit Ausnahme der eineiigen Zwillinge, unterscheidet sich von seinem Mitmenschen in durchschnittlich jedem tausendsten Baustein seiner Erbinformation. Diese Varianten eines einzelnen Bausteins der DNA heißen Single Nucleotide Polymorphism (SNP, s. hierzu auch Kasten auf Seite 21) und bilden die Basis für unterschiedliche Krankheitsrisiken und für die individuelle Wirkungsweise von Arzneimitteln. Die SNPs können dabei helfen, Krankheit auslösende Gene und ihre Varianten aufzuspüren. Deshalb werden diese SNPs weltweit katalogisiert. Mittlerweile sind über drei Millionen SNPs in öffentlichen Datenbanken gespeichert. Neueste Forschungserkenntnisse deuten darauf hin, dass die SNPs nicht gleichmäßig über das gesamte Genom verteilt sind, sondern in Blöcken gehäuft vorkommen, was deren Analyse vereinfachen könnte.



[2]



[3]

Genomforschung und Volkskrankheiten

Wie schon zu Beginn des Beitrages kurz dargestellt, ist ein großer Teil der Krankheiten durch mehrere Gene gleichzeitig bedingt und wird in Verbindung mit Umweltfaktoren ausgelöst. Dazu gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die nahezu die Hälfte der Todesfälle in Deutschland ausmachen, gefolgt von Krebserkrankungen mit 25 Prozent der Todesfälle.

Mit steigender Lebenserwartung spielen auch Alterserkrankungen eine zunehmende Rolle. So prognostizieren Untersuchungen für die Zukunft eine rapide steigende Zahl von Demenzpatienten. Auch Al-

lergien und Asthma nehmen in den Industrienationen deutlich zu. Diese häufig chronisch verlaufenden Erkrankungen sind mit einer erheblichen Belastung der Betroffenen verbunden und verursachen hohe Kosten. Werden durch neue Erkenntnisse die Maßnahmen zur Vorbeugung, Diagnose und Therapie verbessert, profitieren nicht nur die Patienten, sondern auch das Gesundheitssystem.

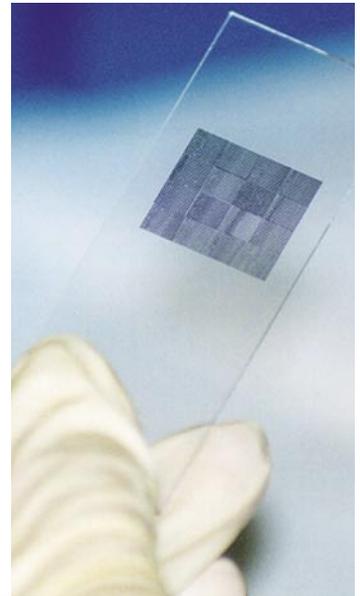
Die an diesen Erkrankungen beteiligten Gene sind gegenwärtig noch sehr schwer zu identifizieren, da sie - einzeln betrachtet - häufig das Krankheitsrisiko nur geringfügig beeinflussen. Das Ausmaß des Einflusses dieser Gene auf die Krankheit wird meistens durch weitere Faktoren wie Schadstoffe in der Umwelt oder durch die Ernährung bestimmt.

Die Umsetzung des Genotyps - also der im Zellkern lokalisierten genetischen Information - zum Phänotyp - also dem beschreibbaren Erscheinungsbild - des Menschen, übernimmt in der Zelle und den Organen ein selbstorganisiertes Netzwerk von Genen, Proteinen und Signalmolekülen. Um die Gene und die Auswirkungen auf das Netzwerk zu untersuchen, müssen klinische Studien mit den Methoden und Ergebnissen der Genomforschung vernetzt werden. Schon jetzt existieren in vielen klinischen Zentren große und gut dokumentierte Sammlungen von phänotypischen Biomaterialien (Gewebe, Blut), die nun in Verbindung gesetzt werden mit den Daten der Genotypisierung.

Um Gene aufzuspüren, die bestimmte Erkrankungen beeinflussen, vergleicht man die Genaktivität in den Geweben gesunder und kranker Menschen. Dabei können Gruppen von Genen identifiziert werden, die unterschiedlich aktiv sind. Mit Hilfe von Genexpressionsprofilen werden spezielle Diagnostik-Chips hergestellt, die für die Untersuchung einer speziellen Erkrankung geeignet sind. Die Genaktivität bei verschiedenen Erkrankungen und die Auswirkungen von Therapien können dann auf genetischer Ebene nachvollzogen werden. Epidemiologische Studien werden mit Hilfe der Genomforschung ausgewertet und liefern neue Erkenntnisse über die Auswirkung von beispielsweise einzelnen Umweltfaktoren. Dabei können auch Varianten (Polymorphismen) in einem Gen identifiziert werden, die einen bestimmten Schritt im Stoffwechsel eines Umweltfaktors kontrollieren, und damit ein auslösender Umweltfaktor gefunden werden.

Die moderne Genomforschung ist ein interdisziplinärer Forschungszweig. Experten aus unterschiedlichen Disziplinen arbeiten hier zusammen: U.a. Molekularbiologen, klinische Mediziner und Genetiker sowie Bioinformatiker und Verfahreningenieure, die technische Lösungen für die Automatisierung der Prozesse liefern. Die gemeinsam erarbeiteten Ergebnisse bilden die Basis für weitreichende Verbesserungen in der Vorbeugung und Behandlung der häufigsten Erkrankungen.

[4]



[5]

1 In einem Proteinkristall sind die einzelnen Proteine regelmäßig angeordnet. Sie können unter dem Lichtmikroskop betrachtet werden. Ihre Herstellung ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Strukturbestimmung von Proteinen.

2 Genexpressionsprofile helfen, die Genaktivität in kranken und gesunden Zellen zu vergleichen. Dadurch können Gene lokalisiert werden, an denen Therapien ansetzen können. Im Laserlicht wird dabei ein Muster fluoreszierender Signale sichtbar gemacht, das Aufschluss über die Aktivität der untersuchten Gene gibt.

3 Computergrafische Darstellung einer Genexpressionsanalyse. Die weißen Kugeln symbolisieren Gene, deren Aktivität in kranken Zellen sich auffällig von der Genaktivität in gesunden Zellen unterscheidet. Die meisten anderen Gene zeigen keine oder lediglich geringe Expressionsunterschiede (blau bis rot).

4 DNA-Chips beherbergen auf kleinstem Raum viele tausend Gene oder Genabschnitte. In Zukunft werden sie die Diagnose vieler Krankheiten präzisieren und helfen, die Therapie individuell auf jeden einzelnen Patienten abzustimmen.

5 Welche Gene und Umweltfaktoren sind für die Entstehung von Asthma verantwortlich? Für die Beantwortung dieser Frage liefert die moderne Genomforschung neue Ansätze.

Die Struktur des Nationalen Genomforschungsnetzes

Das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) erfüllt hinsichtlich Komplexität der Aufgabenstellung, Umfang der Fördermittel sowie Bündelung der national verfügbaren Fachkompetenz alle Merkmale eines biomedizinischen Großprojekts. Am NGFN mit seinen bundesweit verteilten ca. 300 Arbeitsgruppen sind maßgebliche Forschungszentren der molekularen Genetik und Medizin, der Bioinformatik und Proteinforschung sowie Universitätskliniken und genetisch-epidemiologische Methodenzentren beteiligt.

Mit dieser Bündelung von Fachkompetenz werden sehr unterschiedliche Fachrichtungen zusammengeführt. Die Struktur des NGFN spiegelt diese unterschiedlichen Kompetenzbereiche wider. In den fünf **krankheitsorientierten Netzen** sind Ärzte und klinische Forscher anderer biomedizinischer Fachrichtungen mit patientenbezogener Forschung tätig. Sie sind naturgemäß vornehmlich an Instituten und Kliniken von Universitäten angesiedelt. Im **Kernbereich** des NGFN ist das verfügbare nationale Forschungspotenzial im Bereich der systematischen Genomanalyse zusammengefasst. Die hier ge-

Standortverteilung
im Nationalen Genomforschungsnetz



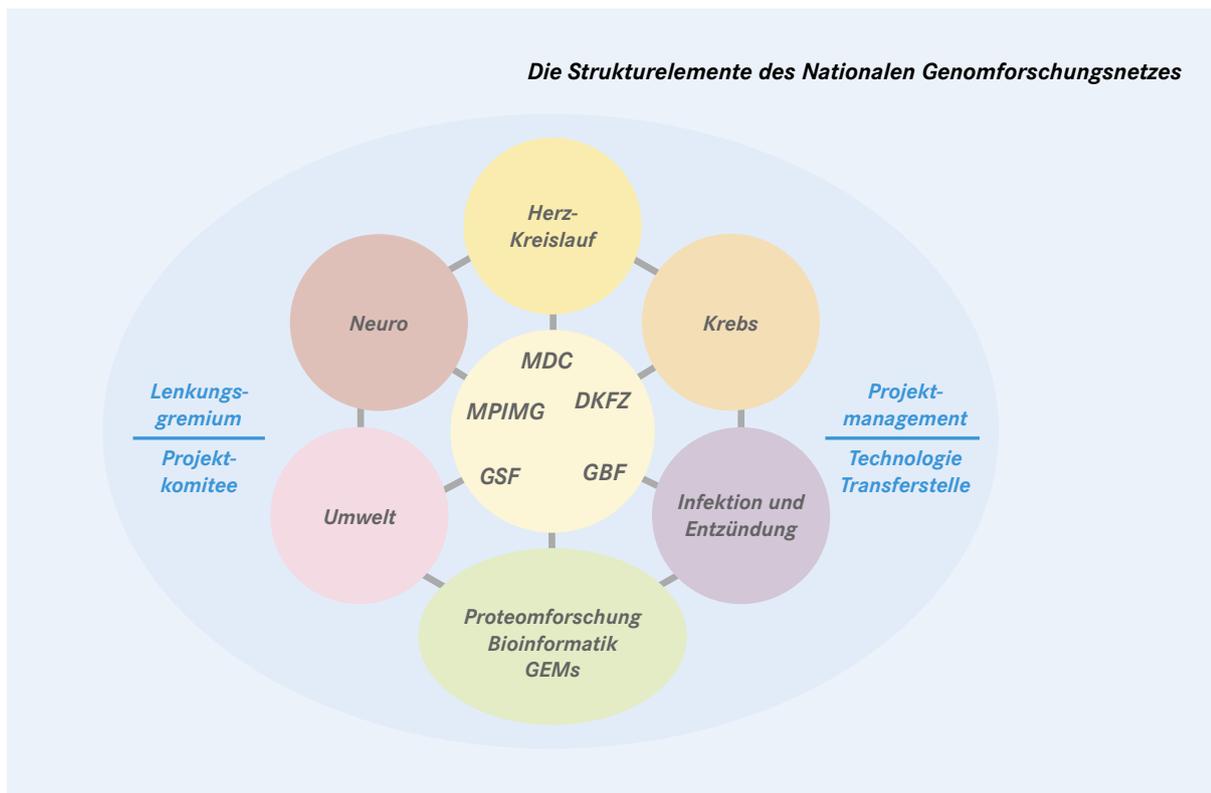
leistete Forschungsarbeit ist die notwendige Ergänzung zur klinischen Forschung.

Die Schwerpunkte der Arbeit im Kernbereich werden im Fachjargon der Genomforscher z.B. mit den Vokabeln Genomische Evolution, Sequenzierung, Genexpressionsanalysen, Genotypisierung oder transgene Tiermodelle charakterisiert. Im Kernbereich sind hochspezialisierte Gruppen vor allem aus Großforschungseinrichtungen des Bundes und Max-Planck-Instituten tätig. Unverzichtbar sind weiterhin das Wissen und die Methodenkenntnis der Querschnittsdisziplinen Bioinformatik und Proteomforschung, letztere ist ein Spezialgebiet der Biochemie. Die erforderlichen Querschnittsdisziplinen, zu denen auch die neu entstandene genomische Epidemiologie gehört, sind im Strukturelement **Plattformtechnologien** des NGFN vertreten.



[1]

Jede der beteiligten forschenden Gruppen bringt ihre spezifische Fachkompetenz ein. Keine der genannten Gruppierungen kann für sich allein die Zielsetzung des NGFN erreichen. Dementsprechend ist das Hauptkriterium für Erfolg die uneingeschränkte Kooperation aller Beteiligten. Die Netzwerkstruktur des NGFN sowie die die Kommunikation und Kooperation fördernde Unterstützung der Wis-



senschaftler durch ein wissenschaftsorientiertes Projektmanagement tragen diesem Anliegen Rechnung.

Für die Steuerung des NGFN hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Organisationskonzept des NGFN zwei Gremien vorgesehen: Das Lenkungsgremium und das Projektkomitee.

Das **Lenkungsgremium** hat die Funktion eines unabhängigen, externen Beraterkreises. Es gestaltet die inhaltlichen Konzepte und

1 Informationsaustausch und Abstimmung zwischen den Partnern im NGFN – hier zwischen Projektkomitee und Projektmanagement – sind wichtige Kriterien für den Erfolg des Forschungsnetzwerkes

die strategische Perspektive des NGFN maßgeblich mit und trägt durch Steuerung und Überwachung der Programmumsetzung zum Erfolg dieser Forschungsinitiative bei. Das Ministerium hat neun Persönlichkeiten aus der akademischen und industriellen Forschung sowie aus den großen Forschungsorganisationen (DFG, MPG) für die Mitwirkung im Lenkungsgremium gewinnen können. Die Mitglieder sind ehrenamtlich tätig.

Das **Projektkomitee** besteht aus insgesamt 12 gewählten Sprechern der vertretenen Forschungsbereiche. Als NGFN-internes Gremium ist seine Funktion der eines Vorstands vergleichbar. Ihm ist die Aufgabe einer wissenschaftsinternen Selbststeuerung übertragen. Das heißt vor allem, für ständige Aktualität der Forschungsarbeiten, für zielorientierte Koordination der Zusammenarbeit im NGFN sowie für effektive Nutzung der gemeinsamen Infrastruktur zu sorgen.

Projektmanagement NGFN

*Das Projektmanagement nimmt im Auftrag des Förderers, des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, folgende Aufgaben wahr: Es informiert die Gremien **Projektkomitee** und **Lenkungsgremium** regelmäßig über Zustand und Entwicklung des Gesamtprojekts, es informiert die Öffentlichkeit über den Projektstand, es unterstützt die Wissenschaftler bei der projektinternen Kommunikation und Kooperation sowie bei der Organisation übergreifender Veranstaltungen. Es leistet für die genannten Gremien Geschäftsstellenfunktion und bereitet deren Sitzungen vor.*

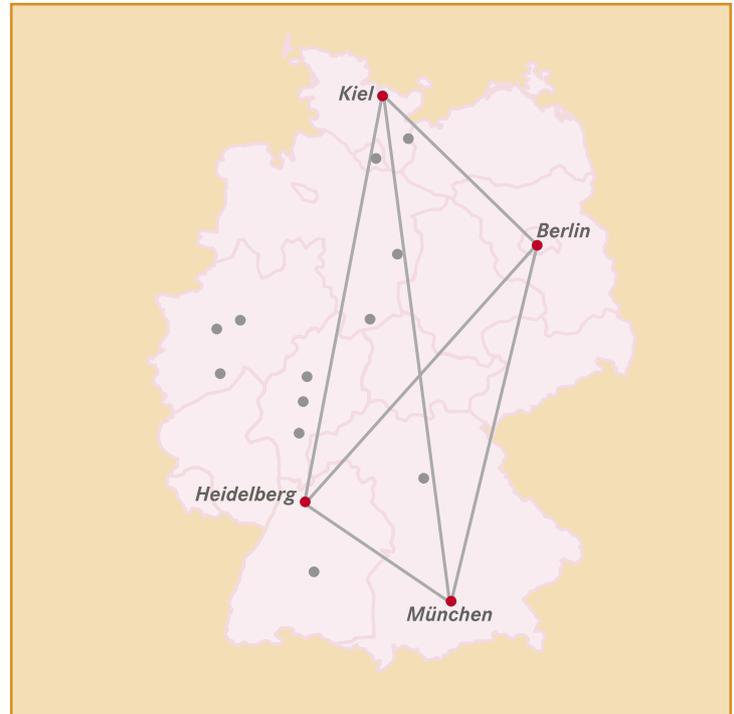
Ein wichtiger Aspekt der Förderinitiative NGFN ist die schnelle und wirtschaftlich erfolgreiche Nutzung der Forschungsergebnisse. Neue diagnostische und therapeutische Ansätze können nur dann den Patienten zugute kommen, wenn sie durch industrielle Verwertung in verlässlicher Qualität und hinreichender Menge zu angemessenen Preisen allgemein verfügbar werden. Das NGFN leistet somit auch einen Beitrag zur Schaffung neuer Arbeitsplätze und trägt zur Stärkung der nationalen biomedizinischen Unternehmen bei.

Ein wesentliches Bindeglied zwischen akademischer Forschung und industrieller Verwertung ist die für das NGFN geschaffene **Technologie-Transferstelle im NGFN (TT-NGFN)** an der Fraunhofer Patentstelle für die Deutsche Forschung in München. Die zentrale Aufgabe der Technologie-Transferstelle ist die Bewertung und Verwertung der Forschungsergebnisse aus dem NGFN nach patentrechtlichen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten. Die Technologie-Transferstelle unterstützt die Wissenschaftler aber auch bei Kooperationen mit dem Ziel die Bildung von Netzwerken und Technologieallianzen zu fördern. Des Weiteren informiert sie die Wissenschaftler in Seminaren und regelmäßigen Veröffentlichungen über aktuelle Themen des Technologietransfers.

Unter dem Indikationsgebiet „Umweltbedingte Erkrankungen“ werden im NGFN diejenigen Krankheiten zusammengefasst, die durch zivilisationsbedingte Faktoren ausgelöst werden. In diese Krankheitsgruppe gehören viele der chronischen Gesundheitsprobleme, die auch junge Menschen betreffen und die in den letzten Jahrzehnten besorgniserregend zugenommen haben. Prototypische Vertreter sind allergische Erkrankungen inklusive Asthma, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Schuppenflechte, chronische Bronchitis und Parodontitis. Der Einfluss dieser Erkrankungen auf die Volksgesundheit und der wirtschaftliche Schaden sind gewaltig. Die Medizin weiß schon lange um die vielen Schattierungen, in denen diese Krankheiten auftreten und verlaufen, und es wird vermutet, dass sich die Erforschung der Ursachen ähnlich kompliziert wie die Entwicklung von Therapien gestalten wird.

Krankheiten sind generell Störungen in komplizierten biologischen Netzwerken, bei denen wahrscheinlich die meisten Gene des Menschen in irgendeiner Form eine Rolle spielen. Solche komplexen Netzwerke können mit den Methoden der klassischen biologischen Forschung nicht effektiv verstanden werden. Deshalb hat das NGFN es sich zum Ziel gesetzt, neue Techniken zur parallelen Analyse aller Gene und Eiweißprodukte des Menschen auf wichtige medizinische Fragestellungen anzuwenden. Dabei wird versucht, die Untersuchungen, die bisher nur an einzelnen Genen des Menschen durchgeführt werden konnten, systematisch mit Hilfe von automatisierten Verfahren und Computertechniken (Hochdurchsatztechniken) an vielen oder allen Genen des Menschen anzuwenden (funktionelle Genomanalyse). Diese Aufgabe wird vor allem in den Zentren des so genannten Kernbereichs des NGFN, und hier vor allem am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin-Dahlem sowie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg durchgeführt. Wie bereits im Vorläuferprogramm des NGFN, dem Deutschen Humangenomprojekt, spielt auch hier das Ressourcenzentrum des DHGP (s. Kasten auf Seite 47) eine wichtige Rolle als zentrale Infrastruktur der molekularen Genomanalyse in Deutschland.

Durch Hochdurchsatztechnologien (s. Kasten auf Seite 48) kann unter anderem ein Vergleich der Messergebnisse zwischen gesunden und kranken Menschen erfolgen. Auf diese Weise werden Prozesse, die diesen Krankheiten zugrunde liegen, immer besser verstanden. Dadurch kann man hoffen, entweder den Krankheitsausbruch zu vermeiden (Prävention) oder die einmal aufgetretene Krankheit besser behandeln zu können (Therapie). Wichtige Gesichtspunkte sind dabei auch die individuelle Anfälligkeit bestimmter Menschen für bestimmte Krankheiten auf Grund genetischer Faktoren (die vererbten Auslöser der Krankheit) sowie die individuelle Reaktion der Patienten auf die Behandlungsmethoden, beziehungsweise die in der Behandlung verwendeten Medikamente (Pharmakogenomik).



Nur durch die Anwendung der neuen Methoden können wir hoffen, viele der komplexen Krankheitsprozesse besser zu verstehen, besser zu vermeiden und besser zu behandeln. Diese Aufgabe ist von höchster gesundheitspolitischer und ökonomischer Bedeutung auch und gerade für Industrienationen, die trotz einer alternden Bevölkerung mehr ‚Gesundheit‘ zu vertretbaren Kosten für das Sozial- und Gesundheitssystem erreichen wollen.

Krankheitsgen für Morbus Crohn

Das Zusammenspiel zwischen Hochleistungstechnologien und Typisierungsplattformen auf der einen Seite und medizinischer Epidemiologie auf der anderen Seite lässt sich gut an einigen Beispielen illustrieren. Bei der Darm zerstörenden Autoimmunerkrankung Morbus Crohn (s. auch Kasten auf Seite 19) führt erst das Zusammenwirken mehrerer Risikogene und verschiedener Umweltfaktoren zur Erkrankung. Neben der Erfassung möglicher Umwelteinflüsse (die wahrscheinlich durch den Lebensstil einer westlichen Industriegesellschaft vermittelt werden) ist es daher eine wichtige Forschungsaufgabe, diese Gene genau zu lokalisieren. Vor kurzem konnte an der Universitätsklinik Kiel mit NOD2 das erste Krankheitsgen beschrieben werden. Die genetischen Veränderungen verursachen Veränderungen der entsprechenden Eiweiße und stören damit die Interaktion des Immunsystems mit den körpereigenen Bakterien. So können veränderte Ernährungsgewohnheiten und andere Lebensbedingungen (z.B. Hygiene) über einen Einfluss auf die Stuhlflora zum Ausbruch der Erkrankung in entsprechend veranlagten Individuen führen.

Erstmals haben Münchner Wissenschaftler festgestellt, dass auf einem kleinen Teil des Chromosoms 6 bestimmte Gene lokalisiert sind, die für Asthma verantwortlich sind. Berliner Kliniker vermuten das erste Krankheitsgen für Allergien auf Chromosom 5. Interessanterweise sind die Genorte für Schuppenflechte (Psoriasis) und die entzündliche Erkrankung Sarkoidose im selben Bereich auf Chromosom 6 wie die von Asthma und Morbus

Crohn. Zur Erfassung genetischer Unterschiede an sehr großen, viele tausend Individuen umfassenden Patientenstichproben müssen hochmoderne Technologien eingesetzt werden. Dazu sind, wie schon erwähnt, Schritte der Technologieentwicklung als auch der Technologieetablierung zu leisten.



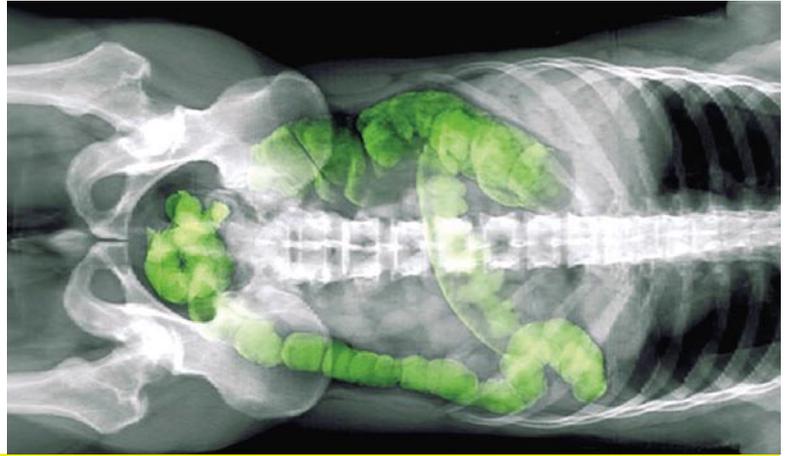
Prof. Dr. Stefan Schreiber

- ▶ *Professor für Medizin und Gastroenterologie an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel*
- ▶ *Sprecher des NGFN Genomnetzes „Umweltbedingte Erkrankungen“*
- ▶ *Sprecher des Projektkomitees des NGFN*

Professor Schreiber (40) hat an der Universität Hamburg Humanmedizin studiert. Nach einer Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie am Universitätskrankenhaus Eppendorf in Hamburg erfolgte 1994 die Habilitation für Innere Medizin an der Medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin. 1996 erhielt er den Ruf an die Medizinische Fakultät der Christian Albrechts Universität zu Kiel. Professor Schreiber erhielt zahlreiche nationale und internationale klinische Wissenschaftspreise.

Im Zentrum des klinisch-wissenschaftlichen Interesses von Prof. Schreiber stehen chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und die Evaluierung/Umsetzung von molekular-epidemiologischen Befunden in klinische Strategien zur Diagnostik und Therapie. Besonders die genomische Analyse von entzündlichen Erkrankungen der Körperbarrieren (Darm-, Bronchial-, Mundschleimhaut) bestimmen die Arbeiten der Arbeitsgruppe von Prof. Schreiber an der Universität Kiel.

[1]



Morbus Crohn

Der Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die typischerweise im jungen Erwachsenenalter erstmals auftritt und die Betroffenen – einer von 200 Erwachsenen in den nordwestlichen Industrienationen – dann ein Leben lang quält. Die typischen Beschwerden, zu denen schmerzhafte Durchfälle, starke Bauchschmerzen und Fieber gehören, treten in Schüben auf. Die Patienten verlieren deutlich an Gewicht, ihre Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sind stark beeinträchtigt.

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine Überreaktion der Körperabwehr, die Krankheitsursache ist bis heute unbekannt. Wie das Immunsystem dazu kommt, so heftig zu reagieren, und worauf genau es dabei „anspringt“, ist noch Gegenstand intensiver Forschung. Bisher besteht die Therapie lediglich darin, die Symptome zu mindern und die Intervalle zwischen den Krankheitsschüben zu verlängern. Nach Erfahrung vieler Patienten lässt sich der Krankheitsverlauf durch Ernährung und Lebensstil günstig beeinflussen.

Die Krankheit tritt familiär gehäuft auf – Geschwister von Betroffenen leiden etwa zehn Mal häufiger an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung wie die übrige Bevölkerung. Der Morbus Crohn ist jedoch keine einfache Erbkrankheit, deren Verlauf sich über Generationen eindeutig verfolgen lässt. Wie bei den Allergien, der Schuppenflechte („Psoriasis“) oder dem Milchschorf („Atopie“), wird auch bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen – zu denen neben dem Morbus Crohn vor allem die Colitis ulcerosa zählt – schon seit einiger Zeit angenommen, dass Umweltfaktoren und Veranlagung gemeinsam im Spiel sind. Sicher ist, dass verschiedene Gene beteiligt sind und es sich somit um eine polygene Erkrankung handelt. Im Rahmen des NGFN konnte zeitgleich mit anderen Forschungsgruppen aus Frankreich und den USA ein erstes krankheitsauslösendes Gen auf Chromosom 16 gefunden werden. Dieses Gen, NOD2, spielt eine wichtige Rolle in der Abschottung der Körperoberfläche gegen Bakterien der Außenwelt (wie z.B. den Bakterien im Stuhl).

1 Abbildung des Darmtrakts in der Röntgenkontrastuntersuchung. Neben Morbus Crohn gehört auch die Colitis ulcerosa (Colitis = Dickdarm, ulcus = Geschwür) zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Während Morbus Crohn den gesamten Darmtrakt befallen kann, bleibt die Colitis ulcerosa auf den Dickdarm beschränkt.



[2]

2 Endoskopische Aufnahme eines entzündlich veränderten Darmabschnitts bei Morbus Crohn (rechts) im Vergleich zum gesunden Darm (links).

Prof. Dr. Hans Lehrach

- ▶ Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin
- ▶ Sprecher des NGFN Kernbereich-Instituts MPI MG

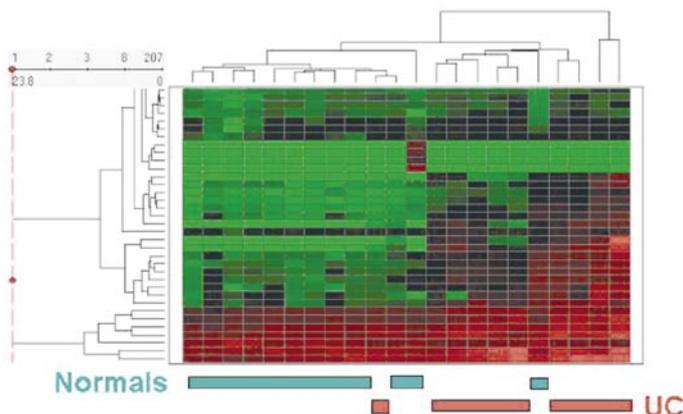


Professor Lehrach (56) studierte Chemie an der Universität Wien. Seine Doktorarbeit führte er am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin und am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, beide in Göttingen, durch, wo er 1974 promovierte. Von 1974 bis 1978 war er als Wissenschaftler an der Harvard University, Boston USA, von 1978 bis 1987 Arbeitsgruppenleiter am EMBL in Heidelberg. Zwischen 1987 und 1994 leitete er die Abteilung „Genomanalyse“ am Imperial Cancer Research Fund in London. Neben diversen anderen Ämtern ist Professor Lehrach auch Mitglied im Aufsichtsrat der internationalen Human Genome Organisation (HUGO).

Im Zentrum der Arbeiten von Prof. Lehrach stehen Genomanalysen von Wirbeltieren sowie die Evolution und Entwicklung dieser Genome. Darüber hinaus ist Prof. Lehrach maßgeblich an der Entwicklung von Hochdurchsatztechnologien für die Genomforschung beteiligt.

Neue Strategien, neue Technologien

Mit Hilfe dieser neuen Technologien ist es nun auch nach der Sequenzierung des „normalen“ menschlichen Genoms möglich, den Vergleich der Erbsubstanz einer großen Zahl von Menschen durchzuführen. Mit diesem Vergleich wird auch die Möglichkeit erschlossen, die Ursache der unterschiedlichen Ausprägungen einer Krankheit auf genetischer Ebene zu erkennen. Mittlerweile werden solche Hochdurchsatzanalysen von Genvarianten („Polymorphismen“) an den beteiligten Kliniken schon selbst durchgeführt (in Kiel wurden allein im Frühjahr 2002 mehr als 2.5 Millionen SNP-Genotypen erstellt). Der breitflächige Einsatz von Gen-Chips („Microarrays“) erlaubt die Analyse von Krankheitsmechanismen unter Einbeziehung aller, auch der noch unbekannt, menschlichen Gene. Diese neuen Strategien und Technologien werden mit dem Ziel der systematischen Genomanalyse entwickelt und finden daher in den meisten Bereichen der Genom- und Proteomforschung Anwendung.



Eine enorme Größe der Patientenstichproben ist notwendig, um nicht nur Haupteffekte einzelner Krankheitsgene, sondern deren komplexes Zusammenspiel zu beschreiben. Es ist außerdem notwendig, in den Patientengruppen die tatsächliche Zusammensetzung der Bevölkerung widerzuspiegeln und die Krankheitsverläufe der Patienten dann über Jahre zu verfolgen, um alle relevanten genomischen Faktoren erkennen zu können. Dies wird erreicht durch Zusammenarbeit mit anderen, außerhalb der NGFN-Förderung laufenden Untersuchungen wie z.B. mit den Kompetenznetzen in der Medizin (z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) oder mit den in Deutschland langfristig angelegten, repräsentativen Bevölkerungsstudien (z.B. KORA in Augsburg oder PopGen in Kiel) und auch durch die enge Einbeziehung großer Patientenorganisationen.

[1]

Die gewaltige Datenflut lesbar zu halten und gleichzeitig noch eine kreative Intuition des Forschers zu erlauben, bedarf ebenfalls besonderer Techniken. An der massiven statistischen Anstrengung sind eigens geschaffene genetisch-epidemiologische Methodenzentren (in Kiel, München und Berlin) beteiligt. Genetische und physiologische Daten aus der Vielzahl der durchgeführten Untersuchungen werden mit bereits vorhandenen Daten aus zahlreichen Datenbanken durch innovative Datenbankkonzepte wie der Genom-Matrix und der Patienten-Matrix, die vom MPI für molekulare Genetik entwickelt wurden, verknüpft und durch eine benutzerfreundliche Gestaltung für den Kliniker einfach zugänglich gemacht.



[2]

Das Zusammenspiel und die hochentwickelte Interaktionskultur auch zwischen den jungen Wissenschaftlern in beteiligten klinischen Institutionen (Uniklinik Kiel, Uniklinik Charité Berlin, GSF München) und ihrer Partner in der Genomforschung (MPI für molekulare Genetik Berlin, Nationale Genotypisierungsplattform) wie den Methodenwissenschaften (genetische Epidemiologie, Bioinformatik) versprechen die Aufklärung wesentlicher Krankheitsmechanismen in Deutschland während der Laufzeit des NGFN. Das weltweit in dieser engen Interaktion einmalige Programm hat Wissenschaftler aus verschiedenen europäischen Ländern wie auch den USA angezogen, um hier an den Fragestellungen mitzuarbeiten. Eine Reihe von EU-Projekten, die an die ersten Ergebnisse aus dem NGFN anknüpfen, konnten ebenso eingeworben werden wie Preise aus dem BMBF-Programm BioChance für Ausgründungen, die einzelne Bereiche kommerziell weiterentwickeln. Gleichzeitig werden die wesentlichen Voraussetzungen und die ersten Schritte zur medizinischen Umsetzung in gesundheitsrelevante Anwendungen geschaffen, damit dieser Prozess zeitlich eng verknüpft mit der molekularen Entdeckung erfolgen wird.

1 Computerprogramme ermöglichen die systematische Auswertung der Gen-Chip-Experimente. Hier dargestellt sind die Aktivitätsprofile ausgewählter Gene von 12 gesunden Menschen und 10 Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Jeder Person ist eine Spalte zugeordnet. Die Farbintensität spiegelt die Expressionsstärke wider.

2 Die Suche nach den entscheidenden Unterschieden in der gewaltigen Datenflut der Erbinformation ist mit dem bloßen Auge praktisch nicht mehr möglich. Jeder schwarze Strich repräsentiert einen Buchstaben des genetischen Alphabets.

3 Der menschliche Chromosomensatz besteht aus 23 Chromosomenpaaren. Jedes Chromosom besteht aus einem DNA-Faden, der bei der Zellteilung stark verdichtet und dadurch sichtbar wird.



[3]

Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs)

SNPs (gesprochen „Snips“) sind Stellen im Genom, an denen zwischen Individuen verschiedene Varianten der Basensequenz vorkommen können, die sich nur in einer Base unterscheiden. Diese Stellen mit Varianten sind fast gleichmäßig über das gesamte Genom verteilt und treten in einem Abstand von etwa 1.000 Basen auf.

SNPs sind zum Großteil zwar ohne große Auswirkungen, können aber auch durchaus zu verschiedenen Modifikationen an den Genprodukten führen. Solche SNPs sind dann insbesondere für die Medizin interessant. Spezifische Varianten dieser SNPs können eine veränderte Anfälligkeit gegenüber Krankheiten begründen oder veränderte Reaktion auf Medikamente bewirken. SNPs dienen in der Genomforschung als „Kartierungsmerkmale“ entlang des Genoms.



Dr. phil. Dr. med. habil. Friedrich Lottspeich

- ▶ *Leiter der Proteinanalytik am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried*
- ▶ *Sprecher der NGFN Plattformtechnologie „Proteomforschung“*

Dr. Lottspeich studierte Chemie an der Universität Wien. 1978 promovierte er am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried, wo er bis 1984 weiterhin wissenschaftlich arbeitete. Ab 1984 leitete er die unabhängige Forschungsgruppe „Mikrosequenzierung“ am Genzentrum der Universität München. Dr. Lottspeich habilitierte an der Universität München und der Universität Innsbruck und wurde 1990 Leiter der Proteinanalytik am Max-Planck-Institut für Biochemie. Der von ihm mitgegründeten Deutschen Gesellschaft für Proteomforschung (DGPF) steht er als Präsident vor.

Die Forschungsbereiche von Dr. Lottspeich konzentrieren sich auf methodische und praktische Ansätze zur Aufklärung von Proteinstrukturen und zur Proteomanalyse. Er ist Mitbegründer der Firma Toplab, die Dienstleister auf den Gebieten der Protein- und DNA-Analytik sowie der Proteomforschung ist.

In den letzten Jahren ist das zentrale Dogma der Biowissenschaften „Ein Gen - ein Protein - eine Funktion“ von den Erkenntnissen der Molekularbiologie und der Genomforschung widerlegt worden. Heute wissen wir, dass der Code eines Gens nicht nur in ein, sondern häufig auch in mehrere Genprodukte umgesetzt werden kann. Die weniger als 50.000 Gene beim Menschen führen zu mehreren hunderttausend unterschiedlichen Proteinen, die in biologischen Vorgängen in einem Organismus hochgradig vernetzt sind. Dabei entsteht ein sehr dynamisches und dennoch außerordentlich robustes System, das vielfältige Störungen von außen ausgleichen kann. Die komplexen Regelkreise und Kontrollmechanismen, die ein reibungsloses Funktionieren des Systems gewährleisten, sind heute noch weitgehend unverstanden. Es wurde auch deutlich, dass ein einzelnes Protein mehrere und ganz unterschiedliche Funktionen ausführen kann. Oft müssen sich Proteine zu Protein-Komplexen zusammenfinden, damit sie ihre Funktionen ausüben und miteinander interagieren und kommunizieren können.

Trotz der großen Erfolge der Genomforschung und Molekularbiologie wurde erkannt, dass sich die Funktion eines Proteins nicht alleine durch die Analyse des für dieses Protein kodierenden Gens aufklären lässt. Der Gen-Code verrät in der Regel nichts darüber, durch welche Kontrollmechanismen der Zusammenbau des Proteinproduktes reguliert wird, ob es nach der Bildung des Proteins in der Zelle noch zu weiteren Veränderungen (posttranslationalen Modifikationen) des Proteins kommt, wo genau es in der Zelle vorkommt, mit welchen anderen Proteinen es interagiert und wie und nach welcher Zeit das Protein in der Zelle wieder abgebaut wird. Außerdem kann die Funktion eines Gens auch durch vielfältige Umweltfaktoren beeinflusst werden. Daher besteht heute kein Zweifel, dass man verstärkt die Genprodukte selbst - die Proteine - ins Zentrum der Untersuchungen stellen muss, um deren Funktion zu verstehen. Also versucht man heute durch eine globale Strategie - die Proteomanalyse - Einblicke in das komplexe Stoffwechsel- und Regulationsgeschehen eines biologischen Systems zu erhalten. Unter einem Proteom verstehen wir die Gesamtheit der zu einem bestimmten Zeitpunkt unter ganz bestimmten Bedingungen in einer Zelle, einem Gewebe oder einem Organismus vorhandenen Proteine.

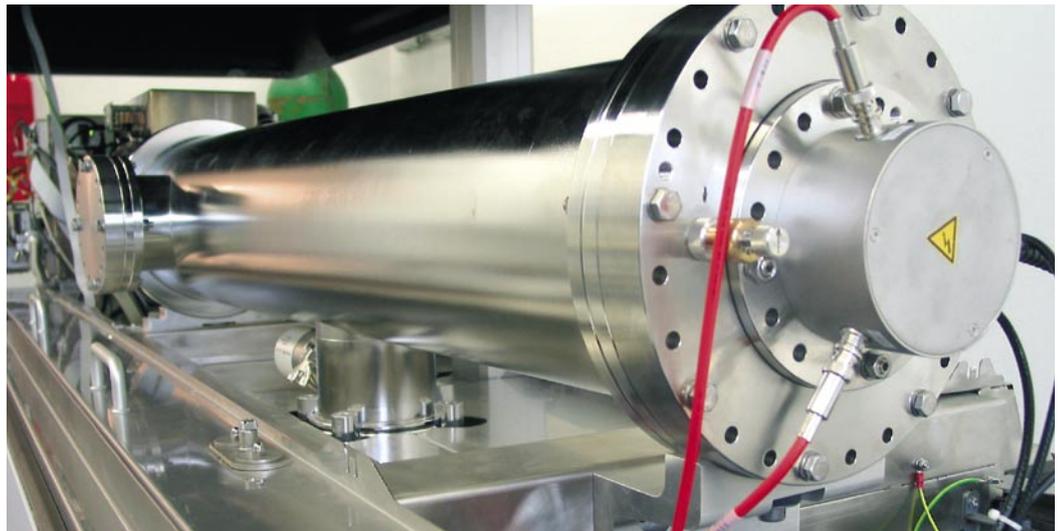
Die Proteomanalyse untersucht

- ▶ die Art und Menge der in einem biologischen System vorhandenen Proteine,
- ▶ posttranslationale Modifikationen der Proteine, die für die biologische Funktion von Proteinen entscheidende Bedeutung haben,
- ▶ den lokalen Kontext innerhalb der Zelle, an dem die Funktion eines Proteins wichtig ist, also Ort und Wechselwirkung eines Proteins mit anderen Proteinen.

Bei Proteomanalysen werden meist unterschiedliche biologische Zustände miteinander verglichen. So wird z.B. untersucht, ob es in der Zellflüssigkeit oder im Gewebe von Gesunden und Kranken, oder in Zellen verschiedener Entwicklungsstadien, oder bei unterschiedlichen äußeren Einflüssen wie Stress oder Medikamentengabe eine Veränderung der Proteine bzw. des Proteommusters gibt.

Um ein komplexes und sehr dynamisches Proteom untersuchen zu können, müssen verschiedene moderne Techniken etabliert werden. So werden zur Zeit neue Probenvorbereitungsstrategien, multidimensionale gekoppelte elektrophoretische und chromatographische Trennmethode und effiziente massenspektrometrische Analyseverfahren ausgearbeitet. Ohne eine leistungsfähige Automatisierung auf allen Ebenen der Trenn- und Analysenmethoden und ohne die Unterstützung der modernen Bioinformatik sind die Anforderungen an die Proteomanalyse nicht zu bewältigen. Auch der Einsatz von so genannten Protein-Chips wird in naher Zukunft eine besondere Bedeutung für die Proteomanalyse haben.

Die Proteomanalyse ist äußerst notwendig, um die komplexen und hochdynamischen Stoffwechsel- und Regulationsnetzwerke der Proteine zu verstehen, aber sie erhält den vollen Wert erst im Zusammenspiel mit den anderen Teilbereichen der Lebenswissenschaften, wie Genomanalyse (Analyse der Erbsubstanz), Transkriptomanalyse (Analyse des Leseprozesses der Gene), Metabolomanalyse (Analyse der kleinen organischen Moleküle, Lipide, Zucker, etc.). Mit Hilfe der so erhaltenen Daten und ihrer Auswertung durch die Bioinformatik werden wir eine Chance bekommen, das komplexe und dynamische Geschehen in einem lebenden Organismus besser zu verstehen.



[1]

1 Massenspektrometer können Proteine oder Bruchstücke von Proteinen (Peptide) anhand ihrer Masse identifizieren. Dazu werden die Moleküle zunächst elektrisch aufgeladen (ionisiert) und dann in einem elektrischen Feld beschleunigt. Die Flugzeiten und -bahnen durch ein Vakuum vergleicht man in einer Datenbankrecherche mit bereits bekannten Daten und kann so das Protein direkt identifizieren oder, wenn es noch nicht bekannt ist, Hinweise auf ähnliche Proteine finden.

Die Netzwerkstandorte und die Themen

Vier universitäre Zentren (Berlin, Göttingen, Lübeck/Heidelberg und München) sind im Herz-Kreislauf-Netz zusammengefasst. Diese arbeiten mit nationalen Forschungszentren wie dem Max-Delbrück Centrum (MDC) für Molekulare Medizin in Berlin-Buch oder dem Max-Planck Institut für molekulare Genetik in Berlin-Dahlem zusammen, die dem Kernbereich des NGFN angehören. Beim Netz-Standort Berlin steht die Erforschung des hohen Blutdrucks (Hypertonie) und der damit zusammenhängenden Organschäden im Vordergrund. Das Zentrum in Göttingen widmet sich vor allem der Herzinsuffizienz. Die Arbeitsgruppen in Lübeck/Heidelberg untersuchen Herzrhythmusstörungen und Herz-Fehlbildungen, das Zentrum in München erforscht in enger Kooperation mit den Arbeitsgruppen Lübeck/Heidelberg die genetischen Ursachen von Herzrhythmusstörungen. Die Aktivitäten der einzelnen Standorte sind inhaltlich und methodisch untereinander eng vernetzt.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Erkrankung der Blutgefäße des Herzens, Herzrhythmusstörungen und hoher Blutdruck (Hypertonie) sind trotz zahlreicher etablierter Behandlungskonzepte immer noch vor den Tumorerkrankungen die Haupttodesursache in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2002). In den letzten Jahren wurde deutlich, dass neben Umweltfaktoren auch genetische Grundlagen für den Krankheitsverlauf wichtig sind. Dies betrifft nicht

nur Erkrankungen, die durch Veränderungen **eines** Gens verursacht werden, wie bestimmte erbliche Formen von Herzmuskelerkrankungen, sondern auch Erkrankungen, die maßgeblich durch **mehrere** genetische Faktoren bestimmt werden, wie z.B. Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz.

Das Herz-Kreislauf-Netz im NGFN widmet sich der Erforschung dieser genetischen Grundlagen unter verschiedenen inhaltlichen und methodischen Gesichtspunkten mit den Methoden der funktionellen Genomik, einem Ansatz, mit dem die Verbindung zwischen Genen und funktionellen Krankheitsveränderungen untersucht wird.



Prof. Dr. Martin Paul

- ▶ *Dekan des Fachbereichs Humanmedizin der Freien Universität Berlin*
- ▶ *Sprecher des NGFN Genomnetzes „Kardiovaskuläre Erkrankungen“*

Professor Paul (44) studierte Medizin an den Universitäten Heidelberg und San Diego, USA. Von 1986 bis 1990 arbeitete er als Wissenschaftler an der Harvard Medical School, Boston USA, 1991-1994 war er wissenschaftlicher Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg. 1993 habilitierte er im Fach Pharmakologie und Toxikologie, ein Jahr später wurde ihm als Privatdozent die Lehrbefugnis für das Fach Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Heidelberg erteilt. 1994 wurde er Arbeitsgruppenleiter am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch, 1995 Universitätsprofessor und Stellvertretender Institutsleiter am Institut für Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin. Seit 1997 ist er Geschäftsführender Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der FU Berlin sowie Professor für Toxikologie und Klinische Pharmakologie an der FU Berlin.

Die Schwerpunkte von Prof. Pauls Arbeit liegen in der molekulargenetischen Analyse von Kandidatengenen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren Relevanz für Diagnostik und Therapie. Hierfür etabliert er experimentelle Techniken zur Herstellung transgener Tiere (Mäuse und Ratten). In seiner Arbeitsgruppe werden an diesen Modellen z.B. Regulationsmechanismen für die Blutversorgung des Herzens, die Wirkung von Pharmaka und deren Einfluss auf den Bluthochdruck untersucht.

Die Aufgaben:

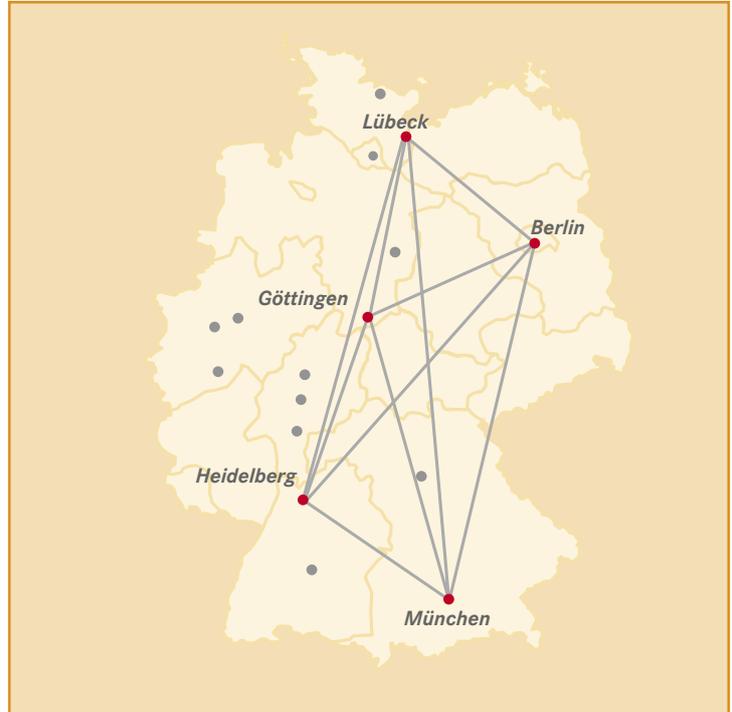
- ▶ Die Suche nach **neuen** Krankheitsgenen, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt sind.
 - ▶ Die Erforschung der Wechselwirkung von **bereits bekannten** Krankheitsgenen und ihres Expressionsverhaltens.
 - ▶ Die Erstellung von genetischen Merkmalen, die eine **Abschätzung des Risikos** für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ermöglichen (Risiko-profil).
 - ▶ Die Erforschung genetischer Faktoren, die die **Arzneimitteltherapie** von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinflussen. Dieser Ansatz wird auch unter dem Oberbegriff Pharmakogenetik zusammen gefasst.
- Übergeordnetes Ziel des Netzwerkes ist es, die Diagnostik und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgrund neuer genetischer Informationen zu verbessern.

Arzneimittelforschung für Bluthochdruck

Chronisch erhöhter Blutdruck (Hypertonie, s. Kasten auf Seite 26) ist eine „Volkskrankheit“, die zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie Herzinfarkt und Schlaganfall führt. Lange wurde vermutet, dass hauptsächlich Organerkrankungen, z.B. eine Verengung der Nierenarterien, oder Umgebungsfaktoren, z.B. eine salzreiche Ernährung, zu chronischem Bluthochdruck führen. Heute wissen wir, dass genetische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Ausprägung dieser Krankheit spielen. Manche dieser Gene können den Krankheitsverlauf beschleunigen, während andere einen Schutzmechanismus einleiten. Die Aufklärung der Funktion bereits bekannter und neu entdeckter Gene kann helfen, Krankheitsursachen besser zu verstehen und früher zu erkennen. Und schließlich ist es denkbar, dass durch die funktionelle Genomforschung neue Genprodukte (Proteine) identifiziert werden, die die Entwicklung neuer und verbesserter Arzneimittel ermöglichen.

Neben der molekularen Untersuchung von Krankheitsursachen, nimmt die Wirkung von Arzneimitteln in der Forschung des NGFN einen besonderen Stellenwert ein. Medikamente wirken nicht bei allen Menschen gleich, da bei der individuellen Antwort auf Arzneimittel auch genetische Faktoren eine Rolle spielen. So können spontane Veränderungen des Gens (Mutationen) oder Variationen der Struktur bestimmter Gene eine veränderte Reaktion auf die Einnahme von Arzneimitteln bewirken. Dies kann zu einer abgeschwächten oder verstärkten Wirkung oder zu spezifischen Nebenwirkungen führen.

Ein Beispiel aus dem Bereich der Bluthochdruck-Forschung ist die Untersuchung des α -adducin-Gens. Das Protein dieses Gens spielt in Zellen, die für die Salzausscheidung in der Niere verantwortlich sind, eine wichtige Rolle. In genetischen Analysen wurde α -adducin als „Krankheitsgen“ bei bestimmten Rattenstämmen mit hohem Blutdruck entdeckt. Die Region des Genoms, in der sich das



Hypertonie (Bluthochdruck)

Das Herz pumpt mit jedem Pulsschlag Blut in den Kreislauf - gegen den Widerstand der Blutgefäße. Um diesen Widerstand zu überwinden, muss das Herz einen gewissen Druck aufbauen, der je nach Situation (Leistungssteigerung, Freude, Angst, Stress u.a.) kurzfristig schwankt, aber stets zum niedrigeren Normalzustand zurückkehrt. Bleibt er jedoch dauerhaft über dem oberen Grenzwert des Normalbereichs (nach WHO 160/95 mm HG), spricht man von Bluthochdruck oder Hypertonie. In der Bundesrepublik Deutschland hat vermutlich jeder fünfte Erwachsene im Alter von über 40 Jahren einen erhöhten Blutdruck. Die tatsächliche Krankheitshäufigkeit lässt sich nur schätzen, da ein erhöhter Blutdruck im Anfangsstadium keinerlei Beschwerden verursacht und die betroffenen Personen deshalb häufig von ihrer Krankheit nichts wissen. So bleibt es dem Zufall überlassen, ob die leichte Hypertonie entdeckt wird oder nicht. Erhöhter Blutdruck ist der Risikofaktor Nummer Eins für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Als Folge eines bestehenden Bluthochdrucks über einen längeren Zeitraum kann sich eine Arterienverkalkung und eine Herzvergrößerung entwickeln, die wiederum Komplikationen wie Herzinfarkt, Nierenschäden und Gehirnschlag auslösen kann. Nach wie vor sterben jährlich mehr Menschen an Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen als an anderen Krankheiten, wie z.B. Krebs.

Bei ca. 85 Prozent der Patienten sind die Ursachen für die erhöhten Blutdruckwerte unbekannt. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Dabei spielen sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren wie Stress, Übergewicht und eine ungesunde Ernährung eine wichtige Rolle. Bei den übrigen 15 Prozent der Patienten ist die Hypertonie eine Folge einer anderen Erkrankung, z.B. des Herz-Kreislauf-Systems oder der Nieren. Heute stehen verschiedene Gruppen von Medikamenten zur Behandlung der Hypertonie zur Verfügung. Die Therapie muss für jeden Patienten individuell abgestimmt werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Zu den wichtigsten blutdrucksenkenden Medikamenten gehören die Diuretika, die Beta-Blocker, die ACE-Hemmer und die Kalzium-Antagonisten.

α -adducin-Gen bei Ratten befindet, ist der entsprechenden Region beim menschlichen Genom sehr ähnlich. Deshalb wurden Studien beim Menschen begonnen, in denen untersucht wird, ob es einen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Variation der Genstruktur (Genpolymorphismus) des α -adducin-Gens und des salzabhängigen Bluthochdrucks gibt. Es konnte gezeigt werden, dass bei Menschen mit einer bestimmten Variation des α -adducin-Gens eine bestimmte Medikamentenklasse, die so genannten Diuretika, besonders gut wirkt. Mit Hilfe eines „Gentests“ für α -adducin könnten nun solche Patienten schneller identifiziert werden, bei denen eine Behandlung mit Diuretika gute Ergebnisse erzielen würde.

1 Bei einem dauerhaft erhöhten Blutdruck muss das Herz ständig mehr Arbeit leisten als unter normalen Druckverhältnissen. Die Arterien werden einer unnötig hohen Belastung ausgesetzt.

2 Eine Folgeerkrankung des Bluthochdruckes ist die arteriosklerotische Veränderung der Herzkranzgefäße. Sie stellt eine häufige Ursache des Myokardinfarkts dar.

3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Ungefähr jeder 2. Todesfall kann auf sie zurückgeführt werden.



[1]

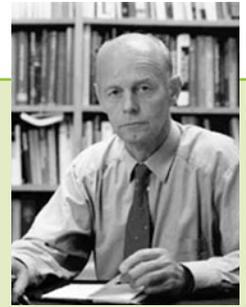
Erste Ergebnisse der vergleichenden Genomforschung

Ähnlich wie im Fall des oben genannten α -adducin-Gens sind zahlreiche Genregionen, die für Herz-Kreislauf-Erkrankungen besonders wichtig sind, bei verschiedenen Tierspezies ähnlich. Diese Tierspezies werden deshalb in der Herz-Kreislauf-Forschung seit Jahrzehnten als Modellorganismen eingesetzt. Im Tiermodell können Krankheiten schneller untersucht werden und mit Hilfe der so erhaltenen Erkenntnisse können dann gezielte Studien am Menschen durchgeführt werden.

Zunächst wurden Methoden entwickelt, um die Ausprägung bestimmter Gene während der Bluthochdruck-Erkrankung an geeigneten Tiermodellen (s. Kasten auf Seite 28) zu untersuchen. Dieses Verfahren nennt man eine Genexpressionsanalyse. Mit Hilfe von Lasern ist es möglich, aus Geweben kleine Bereiche herauszulösen, aus denen genetisches Material für die weiteren Untersuchungen gewonnen wird. Aus diesem genetischen Material werden dann „Gen-Chips“ hergestellt, die erkennen lassen, welche krankheitsspezifischen Genprodukte in verschiedenen Gewebeproben stärker oder schwächer ausgeprägt werden. Diese werden in weiterführenden Untersuchungen genauer charakterisiert. Auf diese Weise wurden bereits eine Anzahl neuer Kandidatengene für den Bluthochdruck identifiziert, deren Bedeutung für die Krankheit jetzt weiter untersucht wird.

Prof. Dr. Detlev Ganten

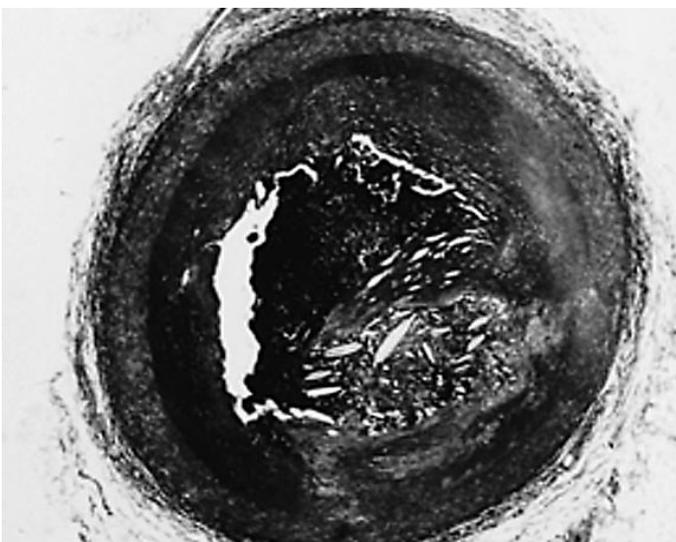
- ▶ Gründungsdirektor und Stiftungsvorstand des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
- ▶ Sprecher des NGFN Kernbereich-Instituts MDC



Professor Ganten (61) studierte Medizin in Würzburg, Montpellier und Tübingen. Zwischen 1969 und 1973 war er Wissenschaftler am Clinical Research Institute Montreal (Canada), wo er an der McGill-Universität promovierte. Nach seiner Rückkehr nach Deutschland habilitierte er sich an der Universität Heidelberg, wo er 1975 mit 34 Jahren eine Professur am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg erhielt. Seit 1993 ist Prof. Ganten Lehrstuhlinhaber für Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin. Prof. Ganten ist unter anderem Mitglied des Nationalen Ethikrates.

Als Bluthochdruckforscher klärte Prof. Ganten grundlegende Mechanismen der Entstehung des Bluthochdrucks auf. Sein Forschungsgebiet umfasst die hormonale Regulation des Blutdrucks, besonders das Renin-Angiotensin-System und die molekulare Genetik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

[2]

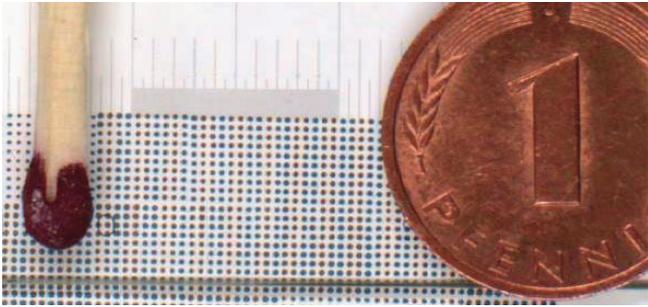


[3]



Ausblick

Die Forschungsergebnisse aus dem krankheitsorientierten Genomnetz „Herz-Kreislauf“ bieten die Möglichkeit, die Diagnostik und Behandlung des chronischen Bluthochdrucks und anderer verbreiteter Herz-Kreislauf-Erkrankungen entscheidend zu verbessern. Die neu gewonnenen genetischen Informationen könnten vor allem auch dazu dienen, das Risiko einer Erkrankung abzuschätzen. Dies kann bei der Beratung von Patienten, zur frühzeitigen Erkennung von Krankheitsfaktoren und für präventive Maßnahmen von großer Bedeutung sein. Auch die verbesserte Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und bestimmten Genprodukten stellt eine große Herausforderung innerhalb dieses Projektes dar, da so die Voraussetzung für eine effizientere und nebenwirkungsärmere Therapie des Bluthochdruckes und anderer schwerer Krankheiten ermöglicht wird.



[1]

1 Größenvergleich: DNA-Proben können als winzige Tröpfchen in präziser Anordnung auf einen Gen-Chip aufgebracht werden.



Tiermodelle in der Genomforschung

Um die Funktion der Gene und ihre Rolle bei der Entstehung von Krankheiten genauer untersuchen zu können, sind Modellorganismen von der Bäckerhefe über Insekten wie beispielsweise die Fruchtfliege bis hin zur Maus unerlässlich. Damit lassen sich gezielte Genveränderungen zum Studium von Krankheitsbildern vornehmen und Medikamente testen.

Da Veränderungen in einzelnen Genen bei Mensch und Maus oft zu vergleichbaren Erkrankungen führen, ist die Maus hervorragend dafür geeignet: Wird ein menschliches Gen mit der Entstehung einer bestimmten Erkrankung in Verbindung gebracht, wird dieses Gen in eine Maus eingeschleust, die anschließend in der Regel ein ähnliches Krankheitsbild entwickelt. Umgekehrt können bestimmte Gene auch im Modellorganismus gezielt ausgeschaltet werden. Diese so genannten Knock-out-Modelle lassen dann Rückschlüsse auf die Genfunktion zu.

Ein anderer Ansatz ist das Mutagenese-Screening: Hier werden mit Hilfe von Chemikalien in großem Maßstab unspezifisch genetisch veränderte Maus-Stämme erzeugt und weiter gezüchtet. Die Folgen der unterschiedlichen Änderungen in den Genen werden anschließend systematisch untersucht (s. Kasten Seite 37 zur Maus-Klinik)

Wenn Wirtschaftsinformatik die Anwendung der Informatik in der Wirtschaft ist, was ist dann Bioinformatik? Die Anwendung von Informatik in der Biologie? So sehr der Begriff dieses einfache Schema auch suggeriert, die Definition greift doch wesentlich zu kurz.

In der Biologie werden Mathematik und Informatik nicht nur zur Beschreibung experimentell untersuchter Sachverhalte eingesetzt, sondern auch zur eigenständigen Gewinnung neuer Erkenntnisse. Dementsprechend beschäftigt sich die Bioinformatik

- ▶ mit der Analyse der Sequenzen (also der Codierung) von DNA und Proteinen,
- ▶ mit den dreidimensionalen Strukturen, die diese Makromoleküle annehmen,
- ▶ mit der Aufklärung der Sequenz der Erbsubstanz, der so genannten Genomsequenz (kleinere Sequenz-Bereiche können heute von so genannten Sequenzierautomaten maschinell entschlüsselt werden, aber das Zusammensetzen der zahlreichen Sequenz-Puzzleteilchen erfolgt durch die Bioinformatik),
- ▶ mit der Speicherung, der Organisation und (wichtig!) dem Wiederfinden und Verknüpfen biologischer und medizinischer Daten,
- ▶ mit der Planung und Auswertung groß angelegter Experimente der funktionalen Genomforschung,
- ▶ mit der Simulation und Modellierung von zellulären Prozessen und Krankheitsprozessen.

Die Bedeutung der Bioinformatik für die Entwicklung der modernen biomedizinischen Forschung kann gar nicht hoch genug eingeschätzt werden. Ohne Bioinformatik wäre der Code der menschlichen Erbsubstanz noch nicht entschlüsselt und die Forschung über die Funktion einzelner Bestandteile der Erbsubstanz läge noch weit zurück. Die modernen Experimente brauchen sowohl in der Planung als auch zur Auswertung Methoden der Bioinformatik.

Als interdisziplinäres Gebiet bewegt sich die Bioinformatik an der Schnittstelle zwischen Molekularbiologie, Biochemie, Mathematik, Statistik und Informatik. Dies wird beispielsweise bei der Anwendung der heute vielfach genutzten DNA-Array-Technik



Prof. Dr. Martin Vingron

- ▶ *Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin*
- ▶ *Sprecher der NGFN Plattformtechnologie „Bioinformatik“*

Professor Vingron (41) studierte Mathematik an der Universität in Wien und promovierte anschließend im Fach Mathematik an der Universität Heidelberg und dem EMBL. Seine Forschungstätigkeit führte ihn an die University of South California und an das Forschungszentrum für Informationstechnik (GMD) St. Augustin. Von 1995 bis 2000 leitete er die Abteilung Theoretische Bioinformatik am DKFZ in Heidelberg. Professor Vingron ist Honorarprofessor im Fachbereich Mathematik/Informatik an der FU Berlin.

Professor Vingrons Forschungsschwerpunkte liegen in der biologischen Sequenzanalyse, in Sequenzvergleichen und der Genomanalyse. In theoretischen Arbeiten entwickelt er neue Algorithmen und statistische Werkzeuge für die Molekularbiologie.

deutlich. Der DNA-Array ermöglicht den Vergleich einer großen Zahl von menschlichen Genen, aber dafür benötigt man zunächst das Wissen über die Code-Zusammensetzung eines Gens. Mit bioinformatischen Methoden werden für jedes Gen die Abschnitte bestimmt, welche auf dem DNA-Array repräsentiert sein sollen. Hier kommen komplexe Computeralgorithmen zum Vergleich von Sequenzen zum Einsatz. Nach einem DNA-Array-Experiment müssen dann die Daten statistisch ausgewertet werden, um eine zuverlässige Aussage über das Ergebnis des Experimentes zu erhalten. Auch dies geschieht wieder mit Methoden der Bioinformatik.

Solch eine Zusammenarbeit von Bioinformatikern mit im Labor tätigen Wissenschaftlern fand beispielsweise im Rahmen einer genomweiten Studie statt, die vor kurzem am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik durchgeführt wurde. Dort untersuchten Mediziner und Bioinformatiker gemeinsam die Genexpression, d.h. den Grad der Umsetzung der genetischen Information in Proteine, bei verschiedenen Erkrankungen des menschlichen Herzens. Dazu wurden Gewebeproben von Patienten mit unterschiedlichen angeborenen Fehlbildungen des Herzmuskels (Morbus Fallot, Ventrikel-Septum-Defekt, rechtsventrikuläre Hypertrophie) mit Gewebeproben gesunder Herzen verglichen. Das Ziel war es, auf molekularer Ebene

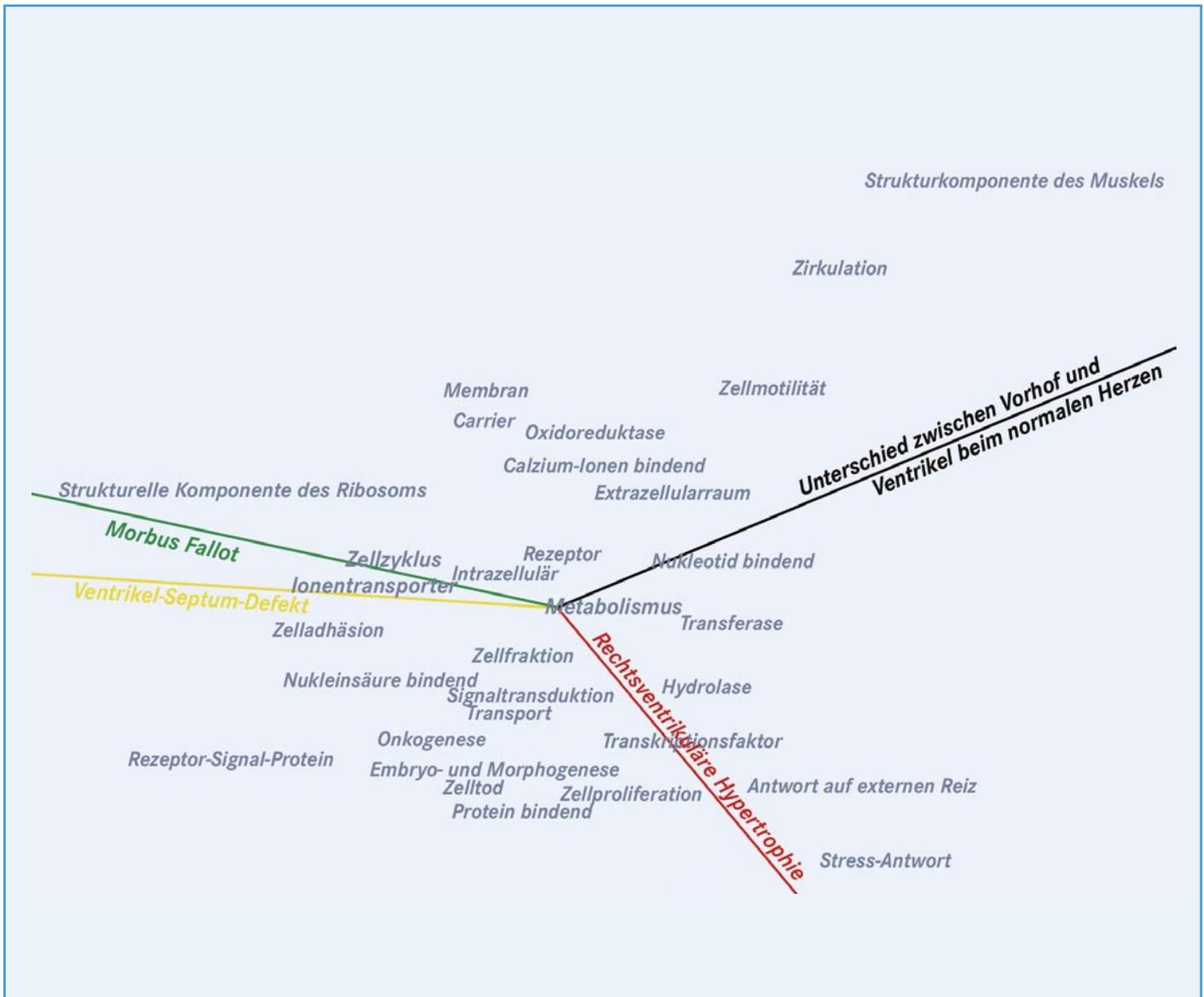
mehr über die biologischen Prozesse zu erfahren, welche entweder zu Fehlbildungen des Herzens führen können oder als Anpassung des Herzgewebes aus vorhandenen Fehlbildungen entstehen. Je nach Art einer Erkrankung sind bestimmte Gene, die z.B im Zellteilungszyklus, bei der Bildung von Strukturkomponenten des Muskels oder als Bindestelle für Signalmoleküle (Rezeptoren) eine wichtige Rolle spielen, verstärkt oder vermindert aktiv. Die Aktivitätsunterschiede der einzelnen Gene erlauben dann Rückschlüsse auf die biologischen Prozesse, die bei der jeweiligen Erkrankung eine Rolle spielen.

Mit Hilfe von DNA-Array-Experimenten konnten von insgesamt 55 Herzmuskel-Proben die Aktivitätszustände einer Vielzahl von Genen bestimmt werden (insgesamt 73.000 Aktivitätszustände verschiedener Gene pro Probe).

Die Ergebnisse dieser bioinformatischen und statistischen Analyse von über acht Millionen Messwerten aus den DNA-Array-Experimenten sind in der Abbildung auf Seite 31 graphisch dargestellt: Die geringste Bedeutung bei den unterschiedlichen Erkrankungen (dargestellt durch farbige Linien) haben diejenigen Prozesse (blau), die sich in der Nähe des Ursprungs der Linien befinden. So spielt zwar der Stoffwechsel (Metabolismus) der Herzzellen bei allen untersuchten Zuständen (erkranktes und gesundes Herz) eine Rolle, es ist aber nicht festzustellen, dass Veränderungen im Stoffwechsel für Herzerkrankungen eine besondere Bedeutung haben. Je weiter ein biologischer Prozess vom Mittelpunkt der Abbildung bzw. Ursprung einer Linie entfernt ist und je näher er an der betreffenden Linie liegt, desto wichtiger sind die an diesem Prozess beteiligten Gene bei der jeweiligen Fehlbildung. Bei der krankhaften Verdickung der Wand der rechten Herzkammer (rechtsventrikuläre Hypertrophie) spielen beispielsweise die Gene, die an der Reaktion der Herzmuskelzelle auf äußere Reize sowie auf Stress beteiligt



[1]



[2]

sind, eine wichtige Rolle. Beide Kategorien finden sich in der Nähe der Linie, welche das Krankheitsbild der rechtsventrikulären Hypertrophie repräsentiert.

Innerhalb des NGFN nehmen solche DNA-Array-Experimente eine zentrale Stellung ein. Die Suche nach Genen, die bei bestimmten Krankheitsbildern signifikant stärker oder schwächer aktiv sind als bei gesunden Vergleichspersonen, ist eine der großen Aufgaben der funktionalen Genomforschung. Auf diesem Gebiet besteht ein massiver Bedarf an Unterstützung durch die Bioinformatik. Diese wird von verschiedenen Forschungsgruppen an mehreren Standorten des NGFN erbracht. Kollegen in Heidelberg und München arbeiten intensiv an der Entwicklung von Datenbanken und Analysesystemen für Genexpressionsdaten. Langfristig soll es möglich werden, mit Hilfe solcher Datenbanken die Resultate des DNA-Array-Experiments mit klinischen Daten zu verknüpfen, um dadurch Hilfestellungen für die Diagnose und Behandlung einer Krankheit zu erhalten. Durch die Verwendung und Weiterentwicklung von Methoden und Verfahren der Informatik ermöglicht und beschleunigt die moderne Bioinformatik die Arbeitsprozesse der Genomforschung und wird so zu einer der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts.

1 *Miteinander „verkabelt“: Für die Archivierung, Auswertung und Verknüpfung der großen Datenmengen aus der systematischen Genomforschung benötigen die Forscher des NGFN eine leistungsfähige Bioinformatik.*

2 *Ergebnisdarstellung von ca. 8 Millionen DNA-Array Experimenten, die mit den Methoden der Bioinformatik analysiert wurden. Grafik und Experiment werden ausführlich im Artikel beschrieben.*

Prof. Dr. Peter Propping

Prof. Dr. Martin Hrabé de Angelis

Im krankheitsorientierten Genomnetz „Erkrankungen des Nervensystems“ stehen neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen im Mittelpunkt des Interesses. Partner im Netzwerk sind Universitäten, Kliniken und Forschungseinrichtungen an den Standorten Bonn, Hamburg, Heidelberg, Marburg und München. An den einzelnen Standorten werden folgende Krankheiten untersucht:

- ▶ **Bonn:** Schizophrenie, Migräne, Epilepsie, bipolar affektive Krankheit (manisch depressive Erkrankung), Dyslexie (Leseschwäche) u. a.
- ▶ **Hamburg:** Störungen der Sinnesorgane und Übererregbarkeit des Nervensystems, Schwerpunkt auf degenerativen Nervenschädigungen
- ▶ **Heidelberg:** Schlaganfall, Alzheimersche Krankheit, geistige Behinderung, Alkoholismus
- ▶ **Marburg:** Störungen der Gewichtsregulation (Adipositas, Anorexia nervosa, konstitutionelle Entwicklungsverzögerung) und neurologische Störungen des Bewegungsapparates (Hyperkinetisches Syndrom, Dystonien, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom)
- ▶ **München:** Parkinsonsche Krankheit, Alzheimersche Krankheit, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Depression



Prof. Dr. Peter Propping

- ▶ *Direktor des Instituts für Humangenetik am Universitätsklinikum Bonn*
- ▶ *Sprecher des NGFN Genomnetzes „Erkrankungen des Nervensystems“*

Professor Propping (60) studierte Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, wo er 1970 zum Dr. med. promovierte. Von 1970 bis 1980 arbeitete er am Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Heidelberg. 1976 habilitierte er im Fach Humangenetik. Als Heisenberg-Stipendiat arbeitete er von 1980 bis 1983 auf dem Gebiet der Psychiatrischen Genetik gleichzeitig am Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg und am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. 1984 wurde er Professor für Humangenetik an der Universität Bonn. Neben diversen Ämtern in humangenetischen Gesellschaften ist Professor Propping auch Mitglied im Nationalen Ethikrat.

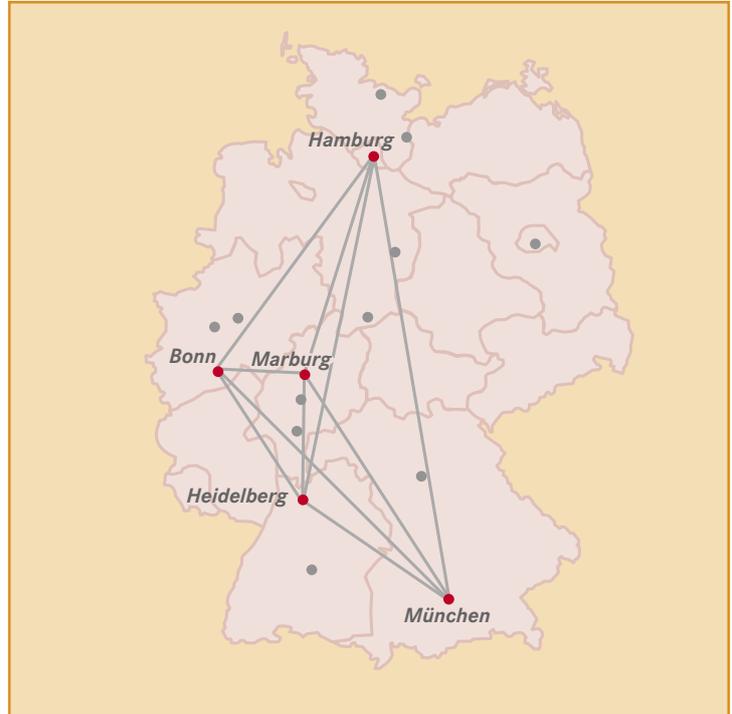
Das wissenschaftliche Interesse von Prof. Propping ist vorrangig das Gebiet der medizinischen Genetik: Sein Fokus liegt hierbei auf der Analyse genetisch komplexer, vor allem neuropsychiatrischer Erkrankungen. Darüber hinaus beschäftigt er sich mit der Genetik erblicher Krebserkrankungen.

Das Gehirn – das komplizierteste menschliche Organ

Das Gehirn ist das mit Abstand komplizierteste Organ des menschlichen Organismus. Es enthält 10^{12} Nervenzellen mit etwa 10^{15} Verbindungsstellen (Synapsen). Die Nervenzellen sind zu einem außerordentlich komplizierten, aber hochgeordneten Netzwerk verschaltet, das von einfachen Bewegungen bis zu schwierigen gedanklichen Leistungen und Wahrnehmungen alle Lebensäußerungen eines Organismus steuert. Ordnung wird ins Chaos dieser Komplexität durch genau koordinierte Entwicklungsprogramme gebracht. Diese Entwicklungsprogramme sorgen während der Gehirnentstehung für die spezifischen Verschaltungsmuster zwischen den Nervenzellen. Dabei bilden sich im frühen Embryo zunächst Vorläuferzellen, aus denen Stütz- und Nährzellen des

Gehirns sowie unreife und später reife, miteinander spezifisch verschaltete Nervenzellen hervorgehen.

Der gesamte Prozess der Bildung und Funktionsweise des Gehirns sowie dessen Steuerung ist bisher allenfalls ansatzweise verstanden. An der Steuerung der Gehirnentwicklung und -funktion sind Gene maßgeblich beteiligt. Nur so ist erklärlich, dass Form und Funktion des Gehirns innerhalb einer Tierart immer gleich sind. Treten Störungen im genetischen Programm auf, wie z.B. bei Mausmutanten, denen spezifische Gene für einzelne Moleküle fehlen, können tiefgreifende Entwicklungs- oder Funktionsstörungen des Gehirns die Folge sein. Der Mensch besitzt geschätzte 30.000 – 40.000 Gene, von denen jedes zwar 10 bis 100 Proteine bilden kann, aber eben 10^{12} Neurone. Es gibt also sehr viel mehr Nervenzellen mit den unterschiedlichsten spezifischen Funktionen und noch viel mehr zentralnervöse Nervenverknüpfungen (Synapsen) als Gene oder Genprodukte. Der Gesamtrahmen der Bildung und der Funktion des Gehirns ist zwar ohne Zweifel genetisch bestimmt, für die individuelle Ausformung von Nervenverschaltungen und die Möglichkeiten von Anpassungen durch Erfahrungen muss es aber Mechanismen geben, die über die genetische Steuerung hinausgehen. Dem entsprechend sind an der Entstehung der meisten Krankheiten des Gehirns sowohl genetische als auch äußere Faktoren beteiligt.



Für die Aufklärung der genetischen Krankheitsursachen sind grundsätzlich zwei Ansätze zu unterscheiden:

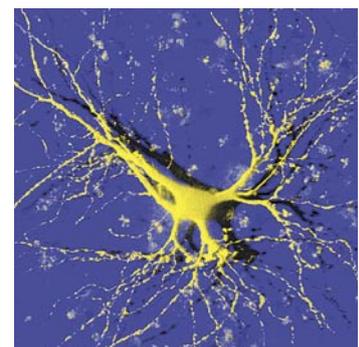
- a. Ausgehend von einem Krankheitsbild werden Genveränderungen identifiziert, die Teil der Krankheitsursache sind.
- b. Ausgehend von bekannten Genveränderungen werden die entsprechenden funktionellen Auswirkungen untersucht, z.B. am Versuchstier oder in der Zellkultur.

Beide Ansätze werden im Genomnetz „Erkrankungen des Nervensystems“ verfolgt.

Wie die Untersuchungen im Genomnetz „Erkrankungen des Nervensystems“ ablaufen, soll an einzelnen Beispielen veranschaulicht werden.

Schizophrenie, Epilepsie, Migräne, manisch-depressive Krankheit, Dyslexie: Genomforschung in Bonn

Die Arbeitsgruppen am Bonner Universitätsklinikum sind in zwei miteinander verflochtene Themenbereiche organisiert: Im ersten Bereich werden mit dem unter a) dargestellten Ansatz u.a. die folgenden Krankheiten untersucht: Schizophrenie, Epilepsie, manisch-depressive Krankheit, Migräne, Dyslexie (Leseschwäche). Aufbauend auf einer Vielzahl von Patienten und/oder Familien, wird in größeren DNA-Regionen, in denen bereits früher Gene lokalisiert wurden, die mit der jeweiligen Krankheitsentstehung in Verbindung



[1]

1 Eine Nervenzelle ist über ihre baumkronartigen Fortsätze mit bis zu 10.000 anderen Nervenzellen verbunden.

Prof. Dr. Martin Hrabé de Angelis

- ▶ *Direktor des Institutes für Experimentelle Genetik GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München-Neuherberg*
- ▶ *Sprecher des NGFN Kernbereich-Instituts GSF*



Prof. Hrabé de Angelis studierte Biologie an der Philipps Universität in Marburg und promovierte 1994 in Zoologie. Von 1994 bis 1997 arbeitete er als Wissenschaftler am renommierten Jackson Laboratory in den USA. Nach seiner Rückkehr nach Deutschland wurde er 1997 Arbeitsgruppenleiter am Institut für Säugetiergenetik der GSF. Im Jahr 2000 erhielt er mit 36 Jahren die Berufung als Direktor des Instituts für Experimentelle Genetik an der GSF. Neben verschiedenen anderen Aktivitäten ist Prof. Hrabé de Angelis auch Direktor des European Mouse Mutant Archive (EMMA).

Prof. Hrabé de Angelis arbeitet in den wissenschaftlichen Gremien der deutschen Genomforschungsprojekte DHGP und NGFN. Seine Forschungsschwerpunkte sind funktionelle Genomik, Etablierung von Tiermodellen sowie molekulare Ursachen von Knochen- und Knorpeldegenerationen.

gebracht werden, nach den spezifischen Veränderungen dieser Gene gesucht. Hierfür werden diese Regionen auf genetische Marker (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs siehe Kasten auf Seite 21) abgesucht. Diese Untersuchungen laufen im großen Maßstab in Kooperation mit dem Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF) in München sowie dem Max-Delbrück-Centrum (MDC) in Berlin-Buch. Die DNA-Proben sind anonymisiert und werden aus dem Blut der Patienten gewonnen.

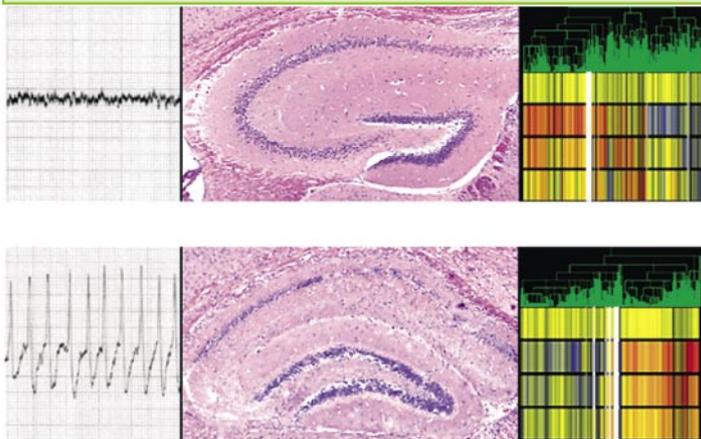
Die medizinischen Befunde werden unter Berücksichtigung von Informationen über die Verbreitung der Krankheiten (Methoden der genetischen Epidemiologie) analysiert. In Kombination mit Verfahren der Bioinformatik

werden schließlich aus genetischen Datenbanken die so genannten Kandidatengene heraus gesucht, die eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit haben, für eine bestimmte Krankheit von Bedeutung zu sein. Auf diese Weise sollen die bisher ungeklärten Krankheitsursachen aufgeklärt werden, um damit neue Therapieverfahren entwickeln zu können. Die Bonner Arbeitsgruppen konnten hierdurch in jüngster Zeit wichtige Befunde erheben.

Im zweiten Bereich führen die Bonner Wissenschaftler für eine spezifische Epilepsieform (Temporallappen-Epilepsie)

den unter b) dargestellten Ansatz der funktionellen Untersuchungen an Tiermodellen durch. An der Ratte lässt sich ein der menschlichen Epilepsie ähnliches Krankheitsbild auslösen. Nicht alle Gene einer Zelle werden zu jeder Zeit abgelesen. Daher zeigt jede Zelle entsprechend ihrem aktuellen Zustand ein spezifisches Muster von abgelesenen Genen und damit vorhandenen Genprodukten (Expressionsprofil). Erkrankte Gewebe zeigen also oft typische Expressionsprofile. Von den betroffenen Geweben im Epilepsie-Modell werden deshalb Proben entnommen und mit molekularbiologischen Methoden wird das Profil der in diesen Geweben vorhandenen Genprodukte systematisch analysiert.

In einem anderen Projekt geht es um die zellulären Auswirkungen einer Polyglutaminkrankheit. Die betreffende degenerative neurologische Krankheit, die beim Menschen schwere Bewegungsstörungen zur Folge hat, ist durch die veränderte Zusammensetzung eines bestimmten Eiweißkörpers bedingt. Darüber hinaus werden in einem gemeinsam mit der GSF durchgeführten Vorhaben Gehirne von systematisch genetisch veränderten Tieren gesammelt und analy-



[1]

1 *Reaktion des Gehirns auf epileptische Anfälle. Durch ein Krampfleiden kommt es im Gehirn zu dramatischen Veränderungen des Hirnstrombildes (linke Spalte), zu erkennbaren Nervenzellschäden (mittlere Spalte) und, zu sehen im Genexpressionsprofil, zu tiefgreifenden Störungen des genetischen Programms der Gehirnzellen (rechte Spalte). Die Abbildung zeigt das gesunde (oben) im Vergleich zum erkrankten Gehirn (unten).*

2 *Durch einen Gendefekt im Mausmodell kommt es zu einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung: Der Hippocampus, ein wichtiges Gedächtniszentrum, wird nicht gebildet. Im Querschnitt des Gehirns einer gesunden Maus ist der Hippocampus dunkel eingefärbt.*

3 *Mäuse, die eine mutierte Kopie des α -Synuklein-Gens aus dem Menschen tragen, bilden in ihren Gehirnzellen krankhafte Ablagerungen, die denen von Parkinson-Patienten vergleichbar sind. Dadurch ist die Erforschung dieses Krankheitsprozesses am Mausmodell möglich. Die veränderten Areale sind in den abgebildeten Gewebeschnitten rot eingefärbt.*

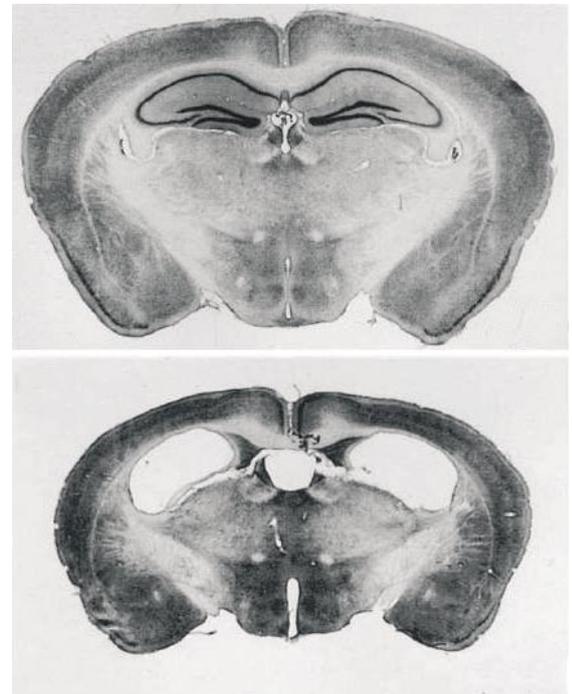
siert. Auf diesem Wege können Veränderungen identifiziert werden, die in ähnlicher Weise für menschliche Erkrankungen charakteristisch sind. Hierdurch bietet sich die Möglichkeit, aufgrund einer im Tiermodell entdeckten genetischen Veränderung die genetischen Ursachen angeborener Hirnkrankheiten des Menschen aufzuklären.

Genomforschung in München

Die Arbeitsgruppen an den Universitätskliniken, dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie und der GSF haben das gemeinsame Ziel, zur Aufklärung der Ursachen von vier der wichtigsten und häufigsten zentralnervösen Erkrankungen beizutragen:

- ▶ Parkinsonsche Krankheit (s. Kasten)
- ▶ Alzheimersche Krankheit, die wichtigste Form der Demenz
- ▶ Prion-Erkrankungen (v.a. die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung), die durch das Auftreten einer wahrscheinlich vom Rind (BSE) auf den Menschen übertragenen Form besondere Aktualität erreicht hat
- ▶ Depressionen, die zu den häufigsten seelischen Erkrankungen des Menschen zählen.

Bei allen genannten Erkrankungen spielen genetische Faktoren im Hinblick auf Entstehung und Verlauf eine wichtige Rolle, in einzelnen Fällen kennt man auch schon bestimmte krankheitsverursachende Veränderungen im Erbgut. Die Wissenschaftler bedienen sich für alle vier Erkrankungen eines gleichartigen Vorgehens: Bereits bekannte Genveränderungen werden in Zellkulturen und Tiermodellen biochemisch und physiologisch untersucht. Die in diesen Modellen identifizierten Stoffwechselwege werden dann wieder beim Menschen auf ihre mögliche Krankheitsrelevanz analysiert.

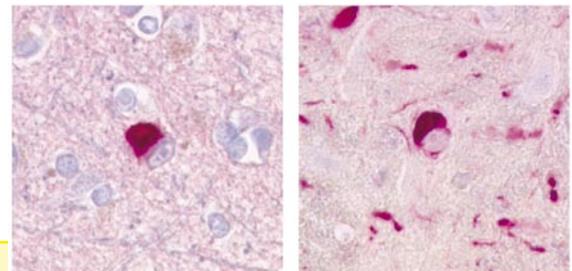


[2]

Parkinson-Patient

Parkinson-Mausmodell

[3]



Morbus Parkinson

Die Parkinsonsche Erkrankung ist vor allem durch Bewegungsstörungen gekennzeichnet und betrifft etwa 1-2 Prozent der Bevölkerung über 60 Jahre. Mit steigendem Alter nimmt auch die Häufigkeit der Erkrankung stark zu. Typische Symptome sind Bewegungsverlangsamung, Muskelsteifheit und Zittern im Ruhezustand. Darüber hinaus kann es zu depressiven Verstimmungen und Verlust der Mimik kommen. Obwohl die sichtbaren Symptome den Bewegungsapparat betreffen, ist die Parkinsonsche Erkrankung jedoch eine neurologische Erkrankung: In einem spezifischen Gehirnbereich (Substantia nigra) kommt es durch das Absterben von Nervenzellen zu einem Mangel an einem Botenstoff (Dopamin), was zu einer gestörten Kommunikation zwischen Nervenzellen und schließlich zu einer fehlerhaften neurologischen Steuerung des Bewegungsapparates führt. Bei verspäteter oder fehlerhafter Therapie beträgt die durchschnittliche Krankheitsdauer von den ersten Symptomen bis zum Tod ca. neun Jahre, während bei frühzeitiger Diagnose und optimaler Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung der Patienten möglich ist. Derzeit verfügbare Therapien basieren vor allem auf dem Ausgleich des bestehenden Dopaminmangels.

Die Gründe für den Auslöser der Parkinsonschen Erkrankung, das Absterben der Nervenzellen, sind in neun von zehn Fällen unbekannt. Nur bei einem Zehntel der Patienten beruht die Erkrankung auf bekannten Auslösern, z.B. einer Hirnhautentzündung, Vergiftungen oder Gehirntumoren. Da die Prognose bei früher Krankheitserkennung sehr viel günstiger ist, kommt der Früherkennung essentielle Bedeutung zu. Die Aufklärung genetischer Faktoren mit Relevanz für die Krankheitsentstehung kann hier zu einer optimierten Frühdiagnostik und potentiell auch zu mehr an den Ursachen der Krankheit orientierten Therapien beitragen.

Morbus Alzheimer

Das große Interesse, das dieser Erkrankung auch innerhalb einer breiten Öffentlichkeit entgegengebracht wird, liegt in ihrer Häufigkeit, in ihrem jahrelangen und unausweichlich fortschreitenden Verlauf und ihren Symptomen begründet, die ein würdevolles menschliches Dasein schwer beeinträchtigen. Die Alzheimersche Erkrankung ist die häufigste Form der Demenz (Verlust von intellektuellen und kognitiven Hirnfunktionen). In den westlichen Ländern sind 5 Prozent der Bevölkerung über 65 Jahre und 20 Prozent der Bevölkerung über 80 Jahre betroffen. Die Zahl der in Deutschland erkrankten Personen wird derzeit auf ca. 800.000 geschätzt. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit der Erkrankung stark zu, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Typisch ist der chronisch fortschreitende Verlauf, beginnend mit Gedächtnisstörungen, der im Endstadium zu vollkommener Pflegebedürftigkeit führt. Angesichts einer stetig steigenden Lebenserwartung wird in den kommenden Jahrzehnten eine drastische Zunahme von Alzheimer-Patienten erwartet.

Charakteristisch für die Erkrankung ist die Ablagerung von so genannten Amyloid-Plaques im Gehirn. Diese sind jedoch erst nach dem Tod der Patienten nachweisbar. Die Diagnose erfolgt daher über das Ausschließen anderer, zum Teil behandelbarer Demenzformen. Eine Heilung ist zur Zeit nicht möglich, eine gute Betreuung und neue Medikamente können den Verlauf jedoch verzögern. Die Ursachen der Alzheimerschen Erkrankung sind noch unbekannt, es werden aber eine Reihe von Möglichkeiten diskutiert, die genetische, giftige, infektiöse und immunologische Faktoren berücksichtigen. Die Aufklärung der Krankheitsursachen könnte zunächst die Diagnosemöglichkeiten drastisch verbessern, vor allem aber Ansatzpunkte für die Entwicklung von dringend benötigten Therapien bieten. Die Suche nach therapeutisch beeinflussbaren Faktoren der Krankheitsentstehung steht aus diesem Grund weltweit im Mittelpunkt zahlreicher Forschungsvorhaben.

Beispiel Parkinson:

Die Parkinsonsche Krankheit (s. Kasten Seite 35) tritt bei rund 2 Prozent der Menschen über dem 60. Lebensjahr auf und zählt damit zu den häufigsten neurologischen Bewegungsstörungen. Genauer gesagt müsste man von einzelnen Formen der Parkinsonschen Erkrankung sprechen, da sie in verschiedenen Ausprägungen vorkommt. Eine Veränderung im Gen für das Protein „ α -Synuklein“ verursacht z.B. eine spezifische Form dieser Krankheit. Für Untersuchungen zum Krankheitsmechanismus wurde das veränderte Gen für α -Synuklein in die Erbsubstanz einer Maus integriert. Erste Ergebnisse im Tiermodell zeigen, dass diese gentechnisch veränderten Mäuse im Gehirn ganz ähnliche krankhafte Veränderungen aufweisen wie Parkinson-Patienten. Wie beim Menschen entwickelt sich bei den Mäusen das Vollbild der Erkrankung erst im hohen Lebensalter. Untersuchungen zu Veränderungen im Profil der Aktivität weiterer Gene im Tiermodell können auch Hinweise darauf geben, welche zusätzlichen Gene bei der Entstehung der Erkrankung im Menschen möglicherweise eine Rolle spielen. Diese Gene werden dann gezielt bei einer großen Zahl von Parkinson-Patienten, die zuvor sorgfältig klinisch untersucht und diagnostiziert wurden, analysiert. Da die zu identifizierenden Änderungen in der Genaktivität sehr subtil sein können und zudem eine Vielzahl von Proben zu analysieren sind, müssen hierfür besonders empfindliche Techniken der Hochdurchsatz-DNA-Analyse angewandt werden.

Beispiel Alzheimer:

Die Alzheimersche Erkrankung (s. Kasten) stellt die häufigste Form der Demenz und aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung in Industrienationen eine immense Belastung für viele Patienten und Angehörige, aber auch für das Gesundheitswesen dar.

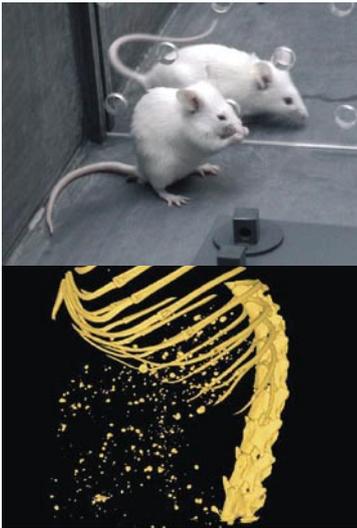
Im Rahmen des NGFN werden Tiermodelle für die Alzheimersche Erkrankung untersucht, die Hinweise auf die Mechanismen der menschlichen Erkrankung liefern können. Bei der Alzheimer-Krankheit wird ein „klebriges“ Eiweiß (Amyloid) mit molekularen Scheren (Enzymen) aus einem großen Vorläufer-eiweiß herausgeschnitten und anschließend in Form von verklumpten Amyloid-Plaques abgelagert. Die scherenartigen Enzyme, die für die Bildung dieser Ablagerungen wichtig sind, nennt man Sekretasen. Die Sekretasen sind auch beim gesunden Menschen ständig aktiv und produzieren das „giftige“ Amyloid, das im Alter jedoch zu akkumulieren scheint und in Plaques abgelagert wird. Dadurch wird vermutlich schon im jugendlichen Alter der Grundstein für die spätere Entwicklung der Alzheimer-Krankheit gelegt. Eine Blockierung dieser Scheren sollte aber zu einer Verminderung der Amyloid-Produktion und damit zu einer Verhinderung des Krankheitsausbruches führen.

Erste Forschungsergebnisse führten bereits zu einem wesentlich besseren Verständnis einer der beiden Scheren. Die so genannte gamma-Sekretase besteht aus mehreren Untereinheiten, die alle für die Aktivität der Schere notwendig sind. Mit Hilfe dieser genetischen Methoden gelang es, Mausmodelle zu etablieren, in denen die Gene für die einzelnen Untereinheiten des Enzyms ausgeschaltet sind, was ein Auseinanderfallen der gamma-Sekretase und damit deren vollständige Inaktivierung zur Folge hat. Diese Arbeiten tragen zur Identifizierung neuer Angriffspunkte für Medikamente zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit bei.



[1]

[2]



[3]

1 In der Deutschen Mauslinik (GMC, „German Mouse Clinic“) werden wie bei einem „Patienten Check Up“ im Krankenhaus klinische Routineuntersuchungen vorgenommen.

2 Mäuse im Verhaltens-Labor. Hier werden die Motivation, die Emotionalität, die Aufmerksamkeitsleistung sowie die Lern- und Gedächtnisleistungen von genetisch veränderten Mäusen mit normalen Tieren verglichen.

3 Computertomographie des Brustbereichs einer Maus. Die Anpassung eines Gerätes, das für die Humanmedizin entwickelt wurde, an kleine Tiere ermöglicht die Erfassung von Krankheitsbildern des Skeletts von Mäusen (z.B. Osteoporose).

Die Deutsche Mauslinik („German Mouse Clinic“)

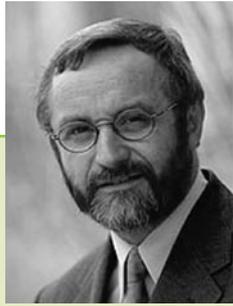
Mausmodelle stellen im NGFN wertvolle Untersuchungsmethoden für die Vorgänge in verschiedenen Krankheiten dar. In groß angelegten Mutagenese-screens werden systematisch Modelle erzeugt, die dann von den entsprechenden Spezialisten vertieft untersucht werden.

Im Institut für Experimentelle Genetik an der GSF (Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit) in München wurde hierfür ein Zentrum für Mausmutanten, die „German Mouse Clinic“ etabliert. Es handelt sich hierbei um ein weltweit einzigartiges Konsortium von Experten aus Universitäten, Max-Planck-Instituten und Forschungszentren in Deutschland, die an einem Ort eine umfangreiche, standardisierte Charakterisierung und Diagnostik von Mausmodellen für erblich bedingte Erkrankungen des Menschen durchführen. Auf diese Weise wird eine umfassende Analyse der schnell wachsenden Zahl von Krankheitsmodellen möglich. Dies garantiert nicht nur einheitliche Versuchsbedingungen für eine standardisierte Phänotypisierung, sondern auch den schnelleren und effektiveren Austausch von Information sowie eine interdisziplinäre Arbeit unter Beteiligung von Biologen, Medizinern, Informatikern und Biochemikern.

Die German Mouse Clinic befindet sich in einem modernen Gebäude mit einer Struktur von elf Spezialabteilungen. Jede Einheit besteht aus einem Labor und einem Maushaltungsraum. Die jeweiligen Einheiten sind auf die Gebiete Verhalten, Neurologie, Dysmorphologie, Augen, Immunologie, Allergologie, Wahrnehmung, Klinische Chemie, Steroidstoffwechsel, allgemeiner Stoffwechsel, Molekulare Phänotypisierung (RNA-Expression Profiling), Lungenfunktion und Pathologie spezialisiert. Zusätzlich stehen drei Module für Gastwissenschaftler zur Verfügung, in denen externe Arbeitsgruppen 6-12 Monate die Expertise der „German Mouse Clinic“ nutzen können.

Mausmutanten werden zuerst einer allgemeinen Untersuchung unterzogen, die die Tiere nicht beeinträchtigt. Mäuse, die beim ersten Durchmustern Auffälligkeiten zeigen, werden mit spezifischen Tests weiter untersucht. Ziel ist es, die molekularen Ursachen solcher Maus-Erkrankungen aufzuklären, die entsprechenden menschlichen Erkrankungen ähneln.

Die „German Mouse Clinic“ bietet allen im NGFN beteiligten Forschungsgruppen die Möglichkeit zur umfassenden Analyse von relevanten Tiermodellen. Es hat sich gezeigt, dass die enge Zusammenarbeit von Grundlagenforschung und klinisch orientierten Gruppen eine wichtige Bedingung für eine erfolgreiche „life science“-Forschung darstellt.



Prof. Dr. Rudi Balling

- ▶ *Wissenschaftlicher Geschäftsführer der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig*
- ▶ *Sprecher des NGFN Kernbereich-Instituts GBF*

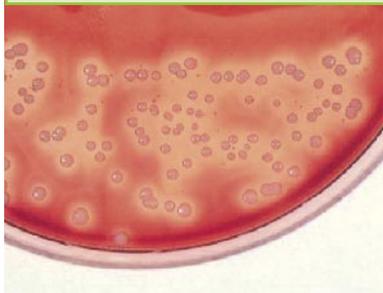
Professor Balling hat nach einem Studium der Ernährungswissenschaften an den Universitäten Bonn und Washington State University, Pullman, USA an der medizinischen Fakultät der RWTH Aachen habilitiert. Von 1987 bis 1991 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Von 1991 bis 1993 war er Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg. 1993 wurde er Direktor des Instituts für Säugetiergenetik an der GSF (Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München). 1998 übernahm er den Lehrstuhl für Entwicklungsgenetik an der TU München. Seit 2001 ist er Honorarprofessor an der TU Braunschweig und Wissenschaftlicher Geschäftsführer der GBF. Herr Prof. Balling ist zur Zeit ebenfalls Präsident der Gesellschaft für Genetik.

Seine Arbeitsgebiete waren bisher Mausgenetik und Genomforschung. Der zukünftige Schwerpunkt liegt auf dem Gebiet der Genetik von Infektionskrankheiten.

Im krankheitsorientierten Genomnetz „Infektion und Entzündung“ steht die Reaktion des menschlichen Organismus auf Infektionen mit verschiedenen Erregern im Mittelpunkt des Interesses. Die Erforschung dieser Mechanismen geschieht mittels funktioneller Genomik, d.h. durch die Untersuchung der Funktionen von Genen, und findet an Universitäten und Forschungseinrichtungen in Berlin, Giessen, Hamburg, München und Tübingen statt. An diesen Zentren werden Fragen zu chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunphänomenen und infektiologischen Problemstellungen aus den Gebieten der Bakteriologie, Virologie und Parasitologie bearbeitet. In Berlin steht die Untersuchung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis) im Vordergrund. Die übrigen Standorte konzentrieren sich auf Fragestellungen im Zusammenhang mit Infektionskrankheiten, die durch Bakterien (z.B. Sepsis, Tuberkulose), Viren (z.B. Hepatitis) oder Parasiten (z.B. Malaria) verursacht werden.

Wie die Untersuchungen im Genomnetz auf dem Gebiet der Infektionen ablaufen, soll im Folgenden

am Beispiel der Studien zur Sepsis (Blutvergiftung) veranschaulicht werden.



[1]

Der Blutvergiftung auf der Spur

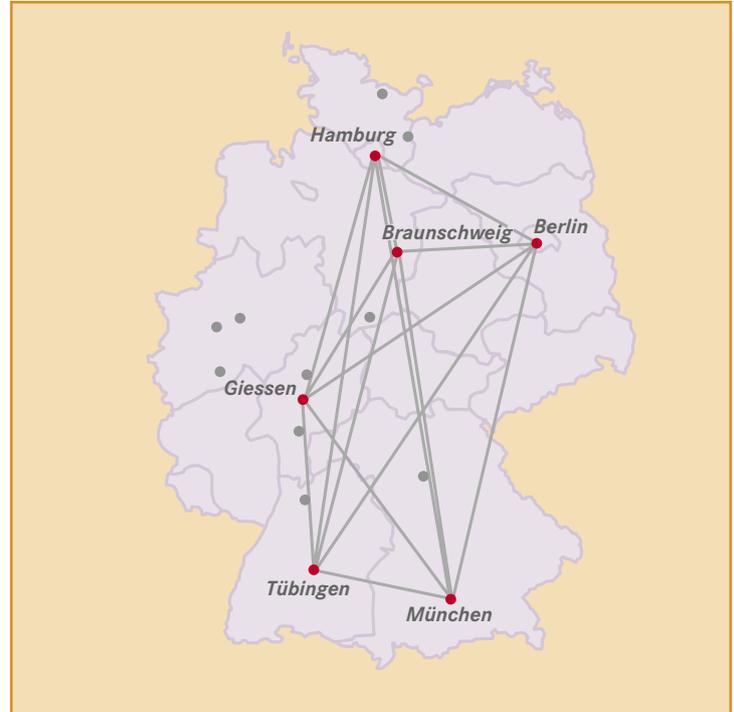
Das an der Giessener Justus-Liebig-Universität etablierte GRID-Projekt (Giessen Research Center of Infectious Diseases) beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild der Blutvergiftung (Sepsis, s. Kasten auf Seite 39). Im Mittelpunkt steht die Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen Bakterium und Patient (Wirt) bei Sepsis und septischem Organversagen auf molekulargenetischer Ebene.

Das Giessener Projekt umfasst fünf Teilprojekte („Workpackages“), die eng zusammen arbeiten, und eine gemeinsame Infrastruktureinheit für die Teilprojekte. Beteiligt sind das Institut für Medizinische Mikrobiologie, das Zentrum für Innere Medizin, das Zentrum

für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, die Abteilung Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie, das Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin und das Institut für Klinische und Administrative Datenverarbeitung des Universitätsklinikums Giessen. Innerhalb des NGFN ist das Projekt mit den vier oben genannten weiteren Standorten für Infektion/Entzündung sowie mit dem Kernbereich in Braunschweig (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung) eng verknüpft.

Ansätze der Genomforschung

Die funktionelle Genomforschung bietet die Möglichkeit, die Ursachen von Infektionskrankheiten wie z.B. der Sepsis auf molekularer Ebene zu erforschen und daraus neue Therapiemethoden zu entwickeln. Ob es zu einer Blutvergiftung kommt und wie schwer diese verläuft, hängt von dem Erreger (Eintrittspforte, Aggressivität, Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika) und von dem Patienten (Abwehrlage, Grunderkrankung) ab. Eine entscheidende Rolle spielen dabei die genetischen Eigenschaften des Patienten (Wirt) und des Krankheitserregers (Bakterium) sowie die Wechselwirkungen zwischen beiden auf molekulargenetischer Ebene, ihr so genannter „molekularer Dialog“.



Sepsis

Eine Sepsis tritt auf, wenn Bakterien und deren Gifte in den Blutkreislauf eindringen. Dies kann beispielsweise durch schwere innere Entzündungen wie Bauchspeicheldrüsen- oder Nierenbeckenentzündungen ausgelöst werden. Eine Sepsis kann aber auch als Folge schwerer Verletzungen, Verbrennungen und ausgedehnter Gewebeschädigungen entstehen. Das schwere Krankheitsbild wird nach neueren Erkenntnissen nicht direkt durch Bakteriengifte verursacht, sondern durch eine überschießende Entzündungsreaktion des Patienten, die zu vielfältigen Funktionsstörungen und schließlich zu Multi-Organversagen mit tödlichem Ausgang führen kann.

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind weltweit die häufigsten Todesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen und gehören zu den ungelösten Problemen. In der modernen Intensivmedizin ist die Sterblichkeit bei einer Sepsiserkrankung auch bei Ausschöpfung aller therapeutischen Maßnahmen und dem gezielten Einsatz von Antibiotika mit ca. 40 Prozent sehr hoch. Insgesamt sterben in den Industrienationen jedes Jahr rund 300.000 Menschen an einem septischen Schock. Zusätzliche Probleme in der Behandlung bereitet die stark zunehmende Verbreitung von Bakterien, die gegen Antibiotika resistent sind.

1 Sepsiserreger *Staphylococcus aureus*. Ärzte bezeichnen eine Blutvergiftung als Sepsis. Sie tritt dann auf, wenn Bakterien und deren Gifte sich durch die Blutbahnen über den ganzen Körper ausbreiten.

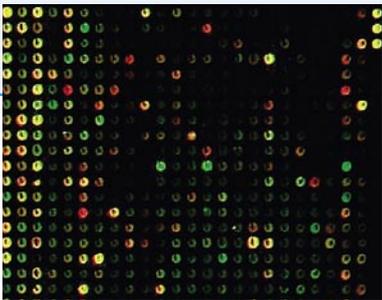
DNA-Array-Technologie

Weitere analog gebrauchte Begriffe: DNA-Chips, Gen-Chips, Bio-Chips, Expressions-Chips, Microarrays (DNA-Array, engl. = spezifisch angeordnete DNA-Datensammlung).

Die Array-Technologie stellt die Basis für Hochdurchsatzanalysen in der Genomforschung dar. Anhand dieses Verfahrens kann die Genaktivität von verschiedenen Geweben oder Zellen in unterschiedlichen biologischen Zuständen verglichen werden. So wird z.B. häufig die Aktivität der Gene eines kranken Gewebes im Vergleich zu dem entsprechenden gesunden Kontroll-Gewebe untersucht.

Allgemein werden in der Array-Technologie mehrere hundert bis mehrere tausend verschiedene Proben (DNA für DNA-Arrays, RNA für RNA-Arrays, Proteine für Protein-Arrays, Gewebeproben für histologische Arrays) durch einen Roboter gezielt auf mikroskopisch kleine Bereiche einer festen Unterlage, z.B. einen Glasträger oder Nylonfilter, plaziert und dort gebunden. Die genaue Lokalisation einer Probe auf der Unterlage ist exakt bestimmbar. Die so hergestellten Arrays werden dann mit den zu untersuchenden Proben behandelt. Spezifische Interaktion von Bestandteilen der zu analysierenden Probe mit gebundenem Material auf dem Array werden über eine Farbreaktion sichtbar gemacht.

Auf einem DNA-Array können zum Beispiel genau definierte Genabschnitte aufgebracht werden. Durch ein gentechnisches Verfahren können alle aktiven Gene in einem zu testenden Gewebe in so genannte cDNA umgeschrieben werden. Diese cDNA in der Probe hat die Eigenschaft, an ihr entsprechendes Gen-Gegenstück auf dem Array zu binden. Genabschnitte auf dem Array, für die in der analysierten Probe kein Gegenstück vorhanden ist, finden keinen Bindungspartner. Gebundene und nicht gebundene Gene werden durch ein Markierungsverfahren sichtbar gemacht, so dass aktive Gene im Testgewebe in der nachfolgenden Analyse durch eine gelbe Markierung, nicht aktive durch eine grüne Markierung identifiziert werden. Anhand dieser Methoden lassen sich Genexpressionsprofile (siehe Kasten auf Seite 41) erstellen.



[1]

Die Sequenzen des menschlichen Genoms, aber auch des Maus- und Rattengenoms und des Genoms zahlreicher krankheitserregender Bakterien, sind heute bekannt. Dies ermöglichte die Entwicklung so genannter Gen-Chips oder Microarrays, die das gesamte Genom eines Organismus abbilden und mit deren Hilfe die Aktivität einzelner Gene bestimmt werden kann. So ist es nun möglich zu ermitteln, welche Gene im Verlauf einer Erkrankung, hier der Sepsis, aktiviert werden und damit ein so genanntes Genexpressionsprofil zu erstellen.

Die Studien

Die Untersuchungen werden im Rahmen von Studien durchgeführt. Die Teilnehmer sind Patienten, die u.a. an Lungenentzündung und Entzündung der Bauchspeicheldrüse erkrankt sind oder nach einem Unfall schwere Verletzungen erlitten haben sowie Frühgeborene kleiner als die 32. vollendete Schwangerschaftswoche, da hier das Sepsis-Risiko besonders hoch ist. Zusätzlich ist eine Gruppe gesunder Probanden, die Bestandteile der bakteriellen Zellwand einatmet, um eine Entzündung zu simulieren, in die Studie einbezogen. Die Teilnahme an den Studien ist freiwillig, die Patienten müssen die in so genannten Studienprotokollen definierten Kriterien erfüllen, um in das Projekt aufgenommen zu werden. Die Studienprotokolle unterliegen der Prüfung durch eine Ethikkommission.



[2]

In den Studien wird zum einen das Genom der Teilnehmer analysiert, um diejenigen zu identifizieren, die ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung einer Sepsis haben (genetische Prädisposition) und um deren genetische Eigenschaften zu untersuchen. Mit diesem Wissen wäre der Verlauf der Erkrankung besser vorherzusagen und eine individuelle Therapie möglich. Zum anderen richtet sich das Augenmerk auf die Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen den Genomen von Wirt und Bakterium, um auch daraus neue Ansätze für Diagnostik und Therapie zu entwickeln.

Wichtige Fragen, die im Rahmen der Studie beantwortet werden sollen, sind folgende:

- ▶ Wie verändert sich das Profil der aktivierten Gene beim Patienten im Verlauf der Sepsis?
- ▶ Ist das Genexpressionsprofil typisch für den Verlauf der Erkrankung und für den analysierten Zelltyp?
- ▶ Gibt es allgemeine Genexpressionsprofile, die als Folge einer bakteriellen Infektion auftreten?
- ▶ Gibt es Genexpressionsprofile, die für bestimmte Krankheitserreger typisch sind?
- ▶ Existieren Mutationen der krankheitsrelevanten Gene, die eine erhöhte Anfälligkeit des Patienten für die Entwicklung einer Sepsis bedeuten?

Zusätzlich zu den klinischen Studien werden die anhand von menschlichem Probenmaterial ermittelten Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirt mit Zellkulturen, isolierten Organen und geeigneten Tiermodellen systematisch verglichen und analysiert. Als Tiermodelle für die Sepsis dienen genveränderte Mäuse, an denen einzelne Gene im Hinblick auf ihren Beitrag zur Entwicklung der Sepsis gezielt untersucht und so Therapieansätze herausgearbeitet werden können.



[3]

1 Ob es zu einer Sepsis kommt, hängt auch von den genetischen Eigenschaften des Patienten und des Krankheitserregers ab. Gen-Chips ermöglichen es, die molekularen Ursachen für den Verlauf einer Infektionskrankheit zu untersuchen.

2 Das Risiko an einer Sepsis zu erkranken ist für Frühgeborene erhöht.

3 Spezielle Zellen lassen sich auch außerhalb des Organismus in geeigneten Nährmedien (rote Flüssigkeit) züchten. Die so genannten Zellkulturen bilden ein wichtiges Testsystem in der biomedizinischen Forschung.

Erste Ergebnisse

Alle für die Studie erforderlichen Untersuchungsmethoden wurden inzwischen ausgearbeitet und in die Praxis umgesetzt. Proben von allen Patientengruppen konnten mittlerweile in der Studie untersucht werden. Das Genmaterial wird in Giessen isoliert und in den verschiedenen Zentren sowie im Kernbereich des NGFN aufgearbeitet. Ebenfalls in Giessen werden die ermittelten Daten derzeit ausgewertet. Dieser Arbeitsteil ist besonders aufwendig, da immens große Datenmengen anfallen, die in einer Datenbank mit sämtlichen klinischen und laborchemischen

Genexpression und Genexpressionsprofile

Unter Genexpression versteht man die Umsetzung von genetischer Information in Genprodukte. Dies geschieht durch Übersetzen der DNA-Sequenz im Zellkern in so genannte RNA, die dann entweder der zelleigenen Produktion als Vorlage für den Zusammenbau eines Proteins dient oder selbst funktionelle Aufgaben übernimmt.

Obwohl in jeder Körperzelle die komplette Erbinformation enthalten ist, wird zu einem gegebenen Zeitpunkt in einer Zelle nur ein Bruchteil der Erbinformation abgelesen, während gleichzeitig in einer anderen Zelle ein völlig anderer Teil der Erbinformation abgelesen werden kann, also völlig andere Gene exprimiert werden. Ein Genexpressionsprofil ist daher die Erfassung von Art und Menge dieser RNA-Moleküle in einer bestimmten Zelle oder einem bestimmten Gewebe zu einem definierten Zeitpunkt. Die Unterschiede in Genexpressionsprofilen von gesunden und kranken Geweben können wichtige Hinweise auf die am Krankheitsgeschehen beteiligten Gene liefern.

Prof. Dr. Trinad Chakraborty

- ▶ *Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie am Giessener Universitätsklinikum*
- ▶ *Sprecher des NGFN Genomnetzes „Infektion und Entzündung“*



Professor Chakraborty studierte Biochemie in London, bevor er seine Promotion am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin und anschließend eine zweijährige Zeit als Postdoktorand am damaligen Bundesgesundheitsamt in Berlin absolvierte. 1990 habilitierte er sich an der Universität Würzburg. Bis zu seiner Berufung als Leiter der Infektionsimmunologie an die Justus-Liebig-Universität Giessen im Jahre 1992 war er als Heisenberg-Stipendiat bei der GBF Braunschweig wissenschaftlich tätig.

Die Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit von Prof. Chakraborty liegen in der funktionellen Genomik der Bakterium-Wirt-Interaktion bei Sepsis (Blutvergiftung) und dem septischen Organversagen. Prof. Chakraborty ist Leiter des GRID (Giessen Research Center of Infectious Diseases).

Verlaufsdaten der Erkrankung zusammengeführt und analysiert werden müssen.

Erste Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass es offensichtlich allgemeine Reaktionen des Wirtes auf bakterielle Infektionen gibt, aber auch typische Reaktionen in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitserreger. So könnten die entsprechenden Genexpressionsprofile als Kennzeichen (so genannte Surrogatmarker) die Diagnose der Sepsis erheblich erleichtern, indem anhand einer Blutprobe bereits der entsprechende Erreger identifiziert werden könnte, ohne ihn aufwendig zu isolieren. Der Verlauf der Erkrankung wäre so leichter vorherzusagen und eine gezielte medikamentöse Therapie könnte schneller und wirkungsvoller eingeleitet werden.

Ausblick

Am Beispiel der Giessener Studie wird deutlich, welche Herausforderungen, aber auch welche Chancen in der krankheitsorientierten Genomforschung liegen. Die meisten der angewandten Methoden mussten neu entwickelt werden und stellen große Anforderungen an die vorhandenen Kapazitäten und Ressourcen. Hier sind besonders die sehr kostenintensiven Microarray-Untersuchungen und die Auswertung der ermittelten Daten zu nennen. Das Netzwerk im Rahmen des NGFN verbindet klinisch angewandte Forschung mit der Grundlagenforschung und umfasst Einrichtungen der verschiedensten Fachrichtungen, auch der biotechnologisch-pharmazeutischen Industrie, die eng miteinander zusammenarbeiten. Es bietet sich so die einzigartige Möglichkeit, neue Strategien für die Diagnose und Therapie schwerer Krankheiten, die heute nur bedingt oder noch gar nicht heilbar sind, zu entwickeln und auch gleich in die Praxis umzusetzen.

Die weltweite Forschung im Bereich der molekularen Medizin und systematischen Genomforschung führt zu immer neuen offenen Fragen, die den wissenschaftlichen Fortschritt und seine Auswirkung betreffen und zugleich von hoher gesellschaftlicher Bedeutung sind. Beispiele sind die intensive Debatte um die Forschung an embryonalen Stammzellen oder die Gendiagnostik mit ihrer besonderen Anwendung in der Präimplantationsdiagnostik. Mit molekulargenetischen Methoden soll hier nach Veränderungen im Erbgut gefahndet werden, um über die Möglichkeit einer Krankheitsentstehung und deren Verlauf frühzeitig eine Aussage treffen zu können.

In der Wissenschaft und der allgemeinen Öffentlichkeit besteht fraglos ein Grundkonsens, dass die Nutzung der systematischen Genomforschung zur Krankheitsbekämpfung konkrete Erfolge in der Heilung von Krankheiten und in der Milderung von Krankheitsverläufen bringen wird. Aber ebenso besteht auch ein Bewusstsein darüber, dass mit dem rasanten Anwachsen neuer Kenntnisse und Verfahren auch die Möglichkeiten für Missbrauch zunehmen. Die Risiken für möglichen Missbrauch werden dann als besonders bedrohlich empfunden, wenn die zugrunde liegenden wissenschaftlichen Sachverhalte komplex sind und für die Meinungsbildung des Einzelnen und der Öffentlichkeit nicht transparent gemacht werden.

Der Erfolg des NGFN hängt in hohem Maße davon ab, dass zwischen den spezialisierten wissenschaftlichen Disziplinen durch gemeinsame Projektarbeit Brücken gebildet werden. Nur so kann der Selbstgenügsamkeit eines Faches entgegen gewirkt und ein Mehrwert durch Kooperation erzielt werden. Noch viel größer als in der Wissenschaft selbst scheint eine Verständniskluft zwischen Öffentlichkeit und Wissenschaft zu bestehen. Viele Menschen fühlen sich unzureichend informiert, um die Ziele, Wege und Konsequenzen der Genomforschung einschätzen zu können. Und viele Wissenschaftler haben es über lange Zeit versäumt, ihr Handeln und die Ziele ihrer Arbeit verständlich zu vermitteln. Die Fragen „Was darf Wissenschaft?“ und „Was sind die Folgen der Forschung?“ werden heute dringlicher denn je gestellt und erfordern eine breite gesellschaftliche Debatte. Ein fairer Dialog zwischen Öffentlichkeit und Wissenschaft muss geführt



werden, um einem durch Misstrauen bestimmten Bild der Wissenschaft in der Öffentlichkeit entgegen zu wirken.

Die Bundesregierung hat auf diese Situation mit zwei Maßnahmen reagiert. Zum einen hat sie im Juni 2001 den Nationalen Ethikrat gebildet. Er soll Parlament und Bundesregierung zu ethischen Fragen neuer Entwicklungen auf dem Gebiet der Biowissenschaften beraten. Gleichzeitig soll er dafür Sorge tragen, dass die bioethische Debatte auf ein breites Fundament gestellt wird und eben nicht nur von Experten und Politikern im Zusammenhang mit Gesetzgebungsverfahren geführt wird. Dem Ethikrat gehören 25 Persönlichkeiten aus allen gesellschaftlichen Bereichen an, die die gesamte Spannweite bioethischer Aspekte repräsentieren. Drei Mitglieder aus den Gremien des NGFN sind zugleich Mitglieder des Ethikrates.

Zum anderen hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanzielle Mittel für die Förderung von Projekten zur Ethik in den Biowissenschaften bereitgestellt. Hierzu gehört zum Beispiel der Aufbau eines Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften an der Universität Bonn. Durch diese Begleitforschung zum NGFN werden die ethischen, sozialen und rechtlichen Fragestellungen bearbeitet und in die krankheitsbezogene Genomforschung integriert. Sie stärken das wissenschaftlich sachliche Fundament zukünftiger gesellschaftlicher und politischer Debatten zur moralischen Bewertung der Nutzungsmöglichkeiten der Forschungsergebnisse des NGFN.



[1]

1 *Der Nationale Ethikrat bei seiner Sitzung am 6. Juli 2001 in Berlin*

Das Krebsnetz des NGFN umfasst 5 Standorte und etwa 50 Teilprojekte, die in enger Zusammenarbeit mit dem Kernbereich, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, die Genomforschung nutzen, um neue Erkenntnisse über Prävention, Entstehung, Diagnose, Prognose und Behandlung von Krebserkrankungen zu erlangen.

Die in diesem Verbund beteiligten Wissenschaftler bringen durch ihre Expertise und durch die Vernetzung im NGFN Synergieeffekte hervor, die vor kurzem noch nicht möglich waren. Das Spektrum der Aktivitäten reicht von zellbiologischer Grundlagenforschung über die Anwendung von Hochdurchsatztechnologien und der bioinformatischen Interpretation genetischer und klinischer Daten bis hin zur Initiation klinischer Studien.

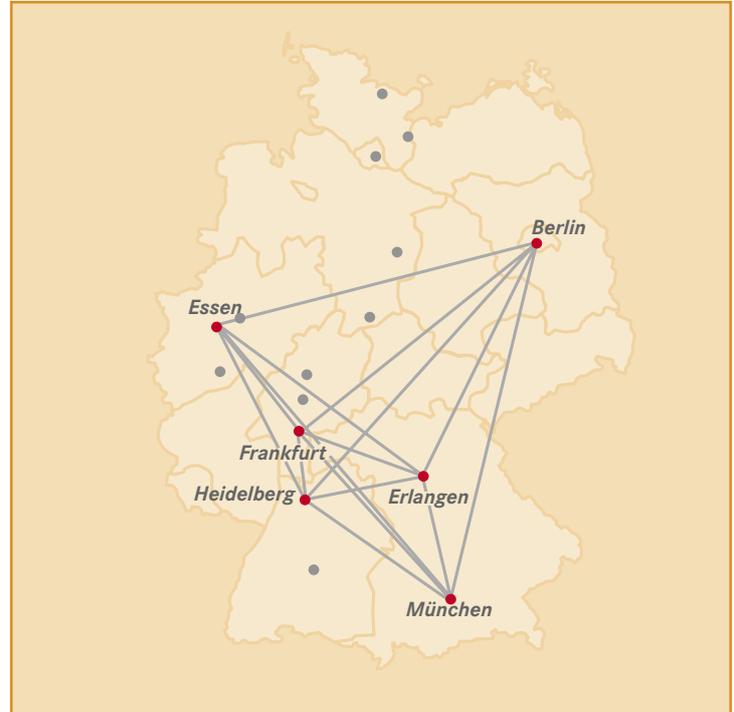
Der Schwerpunkt des Standorts **München** liegt auf der genomischen Analyse von Brustkrebs und Blutkrebs (Leukämien). Dazu wird eine umfangreiche und strukturierte Sammlung von Tumormaterial angelegt, die es erlaubt, genetische Analysen mit klinischen Parametern (z.B. Ansprechen auf Chemotherapie, Metastasierung) zu korrelieren. Die Forscher erhielten vielversprechende Ergebnisse zur Identifizierung neuer Prognosemarker: Sie fanden heraus, dass Brustkrebspatientinnen mit einer Mutation in einem bestimmten Gen mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf rechnen müssen.

In **Frankfurt** wird daran gearbeitet, molekularbiologische Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zielgerichtet in neue Therapiestrategien für diese Tumoren umzusetzen. Die Forschungen in verschiedenen Teilprojekten führten hier bereits zur Entwicklung von neuen Therapeutika, die in klinischen Studien getestet werden. Dabei handelt es sich um Proteine, die spezifisch an Krebszellen binden und diese selektiv abtöten.

Wissenschaftler in **Berlin** konnten zeigen, dass der Verlust einer chromosomalen Region in Nierenzelltumoren als Marker für das Ansprechen der Patienten auf Chemotherapie verwendet werden kann. Diese Analysen sollen auf Metastasen von Dickdarmkrebs ausgedehnt werden und die entsprechende Untersuchung von Patienten soll eine rasche Auswahl der optimalen Therapie erlauben.

Am Standort **Erlangen** werden die molekularen Grundlagen der Metastasen von Mastdarmkrebs untersucht.

Der Standort **Essen** arbeitet an der molekularen Klassifizierung verschiedener Tumorarten. Die Wissenschaftler haben die hocheffiziente und quantifizierbare Erstellung von Genexpressionsprofilen exzellent optimiert, eine Arbeit, von der viele Teilprojekte des Krebsnetzes profitieren.



Prof. Dr. Annemarie Poustka

- ▶ Direktorin der Abteilung Molekulare Genomanalyse am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg
- ▶ Sprecherin des NGFN Kernbereich-Instituts DKFZ
- ▶ Sprecherin des Projektkomitees des NGFN

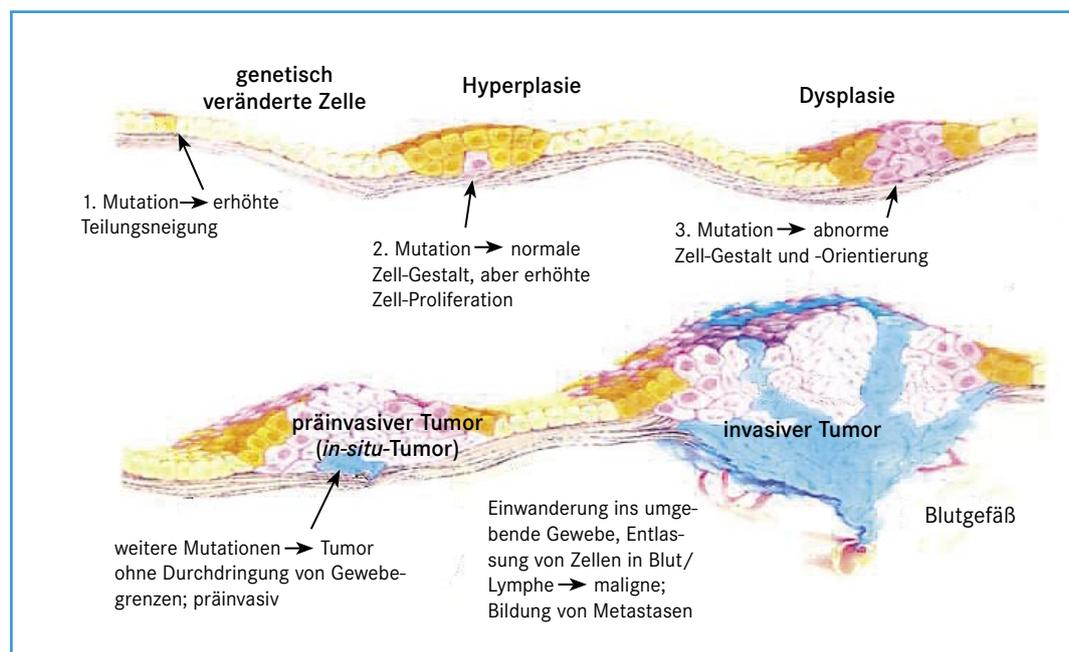


Frau Professor Poustka studierte zunächst Medizin an der Universität Wien. Nach einem weiteren Studium im Fach Biologie und Promotion an der University of London arbeitete sie als Wissenschaftlerin am EMBL in Heidelberg. Seit 1990 ist Frau Professor Poustka Direktorin der Abteilung Molekulare Genomanalyse am DKFZ, seit 1997 Professorin an der Universität Heidelberg. Neben verschiedenen Ämtern auch in den deutschen Humangenomprojekten ist sie ebenfalls Mitglied im Aufsichtsrat der internationalen Human Genome Organisation (HUGO).

Die Kernpunkte der wissenschaftlichen Tätigkeiten von Frau Prof. Poustka liegen in der Identifizierung und Charakterisierung von Krankheitsgenen am menschlichen X-Chromosom. Darüber hinaus konzentriert sie sich im Rahmen der Hochdurchsatzforschung auf die systematische Analyse der Funktion von Genomen. Einen besonderen Schwerpunkt bilden hierbei die Krebserkrankungen. Frau Prof. Poustka ist Mit-Gründerin der Firmen GPC Biotech und PepPerPrint sowie des Ressourcenzentrums im Deutschen Humangenomprojekt (RZPD).

Genomforschung und Krebserkrankungen

Krebserkrankungen sind mit tiefgreifenden zellulären Veränderungen verbunden. Fast alle bekannten menschlichen Zelltypen können zu Tumorzellen entarten. Bei über hundert verschiedenen Krebserkrankungen bietet sich ein äußerst uneinheitliches Krankheitsbild. Trotz dieser Vielfalt zeichnen sich Tumorzellen durch gemeinsame Eigenschaften in Hinblick auf ihre genetische Ausstattung wie auch auf ihre äußerliche Erscheinung aus.



[1]

Einige zentrale molekulare Schaltstellen für die Ausprägung dieser Eigenschaften wurden in den vergangenen zehn Jahren entdeckt und sind gut verstanden. Insbesondere der Beitrag genetischer Faktoren zur Entstehung und Progression von Tumoren ist unzweifelhaft erheblich. Die meisten Vorgänge bei der bösartigen Entartung von Zellen dürften jedoch noch unbekannt sein. Darüber hinaus sind die Mechanismen der Entstehung verschiedener Tumoren unterschiedlich. Im Hinblick auf ein besseres Verständnis der Krebsentstehung – wie auch damit verbunden auf gezieltere und wirksamere Therapien – wird daher eine möglichst umfassende Kenntnis aller zellulären Vorgänge angestrebt, die zwischen normalen Zellen und Krebszellen unterschiedlich ablaufen.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden im NGFN klinische Fragestellungen mit den neuen Technologien der Genomforschung bearbeitet. Hierfür arbeiten Experten aus der Klinik, die Zugang zu entsprechend gut untersuchten Patienten haben, eng mit den Technologieplattformen des Kernbereichs zusammen. Aus den erarbeiteten Ergebnissen können neue Therapiestrategien und Wirkstoffe abgeleitet werden, die dann in den klinischen Zentren zum Einsatz kommen und auf ihre Nützlichkeit hin überprüft werden.



1 Schrittweise Entwicklung eines bösartigen Tumors

2 Klonlagerung am Ressourcen-zentrum

[2]

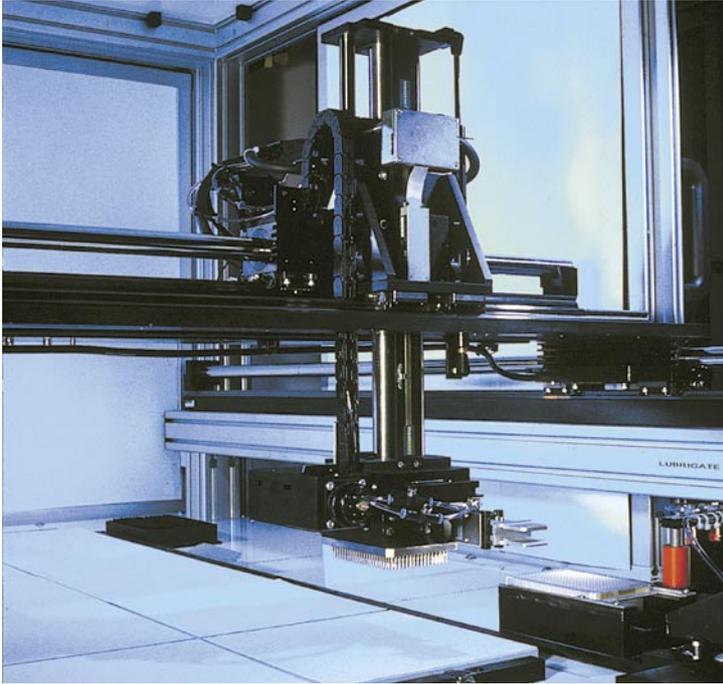
Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD)

Das Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD) ist eine Bibliothek der besonderen Art. Hier werden keine Bücher oder schriftlichen Dokumente gesammelt, sondern biologisches Material. Das RZPD stellt deutschen und internationalen Wissenschaftlern eine der umfassendsten Klon-Sammlungen weltweit zur Verfügung.

Dabei geht es nicht um das Klonen von ganzen Organismen, sondern um Klone von einzelnen Abschnitten der Erbinformation. Die entsprechenden DNA-Abschnitte werden in Wirtszellen, z.B. in Bakterien, eingefügt, die dann als Klone der jeweiligen DNA-Abschnitte aufbewahrt werden. Auf diese Weise kann ein komplettes Genom in verschiedene Schnipsel zerlegt und in einer Vielzahl verschiedener Klone gelagert werden. Erst dieser Schritt erlaubt auch das Reproduzieren von DNA in den Wirtszellen. Die Sammlung aller verschiedenen Klone, die zu einer bestimmten Gruppe (z.B. alle Erbinformation der Fruchtfliege, oder alle verfügbare Information aus menschlichen Leberzellen) zusammen gehören, nennt man Bibliothek: 225 cDNA-Bibliotheken und 126 genomische Bibliotheken von 32 verschiedenen Organismen können beim RZPD bestellt werden. Diese enthalten insgesamt rund 30 Millionen Klone. Neben dem Humangenom hat das Ressourcenzentrum mit Sitzen in Berlin und Heidelberg auch das Erbgut von Modellorganismen wie der Maus oder der Fruchtfliege als „genomische Bibliothek“ vorrätig. Die Klone für die Sequenzierprojekte werden aus solchen Bibliotheken zugeliefert. Für Hochdurchsatzverfahren sortieren und verteilen vollautomatische Laborgeräte („Picking- und Spotting-Roboter“) die Klone zunächst auf so genannte Mikrotiterplatten, dann werden die Klone weiter vereinzelt und auf eine Nylonmembran übertragen. Diese Membran, Hochdichteklonfilter genannt, wird anschließend so behandelt, dass sie verpackt und an die Labors verschickt werden kann. Auf diese Weise wird den Wissenschaftlern die gesamte Bibliothek der benötigten DNA-Abschnitte auf einer Membran für weitere Analysen zur Verfügung gestellt.

Schlüsseltechnologie Hochdurchsatzverfahren

Die Genomforschung hat den Wissenschaftlern neue Werkzeuge zur molekularen Analyse von Krankheiten an die Hand gegeben. Um den Unterschied zwischen normalen Zellen und Tumorzellen präzise zu beschreiben, müssten alle Gene und Genprodukte der Zellen identifiziert und charakterisiert werden. Das Schlüsselwort zur Bewältigung dieser Herausforderung heißt Hochdurchsatztechnologie. Hierbei können in einem einzigen Experiment sehr viele zelluläre Eigenschaften (etwa die Veränderungen aller menschlichen Gene in Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen) gleichzeitig getestet werden. Am DKFZ in Heidelberg wurden mehrere Hochdurchsatztechnologie-Plattformen etabliert, die praktisch das ganze Spektrum moderner molekularbiologischer Methoden repräsentieren. Unter ihnen befinden sich die Expressionsanalyse mit Hilfe der Chip-Technologie (DNA- und Protein-Chips), die Herstellung von cDNA-Bibliotheken, die systematische Sequenzierung von cDNA, die Bestimmung der intrazellulären Lokalisation von Proteinen, die Identifizierung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen, die Bestimmung chromosomaler Veränderungen in Zellen sowie histologische Färbungen mit Hilfe von Gewebe-Chips. Ferner wurde am DKFZ eine Plattform zur zellulären Funktionsanalyse im hohen Durchsatz installiert.



[1]

Die Genexpressionsanalyse mit cDNA-Chips ist ein Beispiel für eine Hochdurchsatzmethode, bei der die relative Zahl an Genabschriften in der Gewebeprobe eines Patienten für viele tausend Gene in einem einzigen Versuch bestimmt werden kann. Mit kleinsten Men-

Hochdurchsatztechnik

Die Nutzung der systematischen Genomforschung für die Krankheitsbekämpfung zu vertretbaren Kosten und stark vermindertem Zeitaufwand ist der Entwicklung leistungsfähiger, automatisierter Analysenverfahren und der Bioinformatik, mit der die immensen Datenmengen verfügbar und für Auswertungen nutzbar gemacht werden, zu verdanken. Was früher mühevoll und zeitraubende Handarbeit im Labor war, wird heute in hoher Qualität und fehlerarmer Reproduzierbarkeit von Robotern geleistet. Während die Kosten für die Sequenzierung des Humangenoms auf der Basis der Technologie von 1992 noch auf 6 Milliarden Euro geschätzt wurde, konnte durch die rasant fortschreitende Technologieentwicklung die gleiche Schätzung auf der Basis des Entwicklungsstandes von 1998 auf ca. 0,75 Milliarden Euro herabgesetzt werden. Die bereits abgeschlossene Sequenzierung des Humangenoms würde heute nach Schätzung von Experten auf dem aktuellen Technologiestand lediglich 0,2 Milliarden Euro Kosten verursachen.

Dieser Technologiesprung mit all seinen belegbaren Fortschritten ist durch konzertierte, technologische Anstrengungen auf sehr unterschiedlichen Gebieten erreicht worden: der Chemie durch z.B. bessere Fluoreszenzfarbstoffe, der Enzymologie durch die Entwicklung spezifischer Reagenzien z. B. für die Sequenzierreaktion, der Robotik durch immer größere Parallelisierung und Miniaturisierung für gleichzeitige Probenbearbeitung, der Lasertechnik und – wie bereits erwähnt – der Bioinformatik.

Mit der erfolgreichen Sequenzierung des Humangenoms hat die Hochdurchsatztechnik keinesfalls ihre Anwendungsmöglichkeiten verloren. Im Gegenteil: Die nun anstehende und noch aufwendigere Funktionsaufklärung wäre ohne diese Technologie nicht leistbar.

gen an Probenmaterial erhält man daraus die gleiche Menge an Daten, für die mit klassischen Methoden ein Vielfaches an Gewebe erforderlich war. Mit der Technologie der Gewebe-Chips ist es möglich, das Vorhandensein eines Molekültyps in Tumor-Gewebeproben aus vielen hundert Patienten gleichzeitig zu bestimmen. Die Zusammenführung aller Ergebnisse aus den klinischen Analysen und den verschiedenen Technologieplattformen erlaubt eine umfassende Charakterisierung zellulärer Vorgänge in Tumoren. Zur statistisch korrekten Auswertung der Ergebnisse dieser Experimente existieren sowohl direkt in den Projekten als auch auf der Bioinformatik-Plattform des DKFZ die Expertisen und Ressourcen für die umfassende Datenanalyse.

Forschungsbeispiele

Im Rahmen solcher Hochdurchsatztechnologien wurden etwa molekulare Marker für die Vorhersage der Chemoresistenz von Tumoren der Brustdrüse identifiziert. Brustkrebs ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa jede zehnte Frau wird im Laufe ihres Lebens davon betroffen, pro Jahr werden in Deutschland 46.000 Neuerkrankungen gezählt. Bei nur ca. 20 Prozent aller Patientinnen kann Brustkrebs durch eine Chemotherapie erfolgreich behandelt werden. Es ist daher wichtig herauszufinden, welche Gene eine Patientin unempfindlich für eine Chemotherapie machen, denn nur so ist eine Prognose des Therapieverlaufes möglich. Durch eine bessere Prognose wird entscheidende Zeit gewonnen. Stellt sich nämlich heraus, dass die Patientin mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf eine Chemotherapie positiv ansprechen würde, sollte sofort ein anderes Therapieverfahren eingeleitet werden. Der Patientin könnten damit viele mit der Chemotherapie einhergehende unangenehme Nebenwirkungen erspart bleiben. Ein anderer Schwerpunkt der Analysen des Krebsnetzes liegt in der molekularen Klassifizierung von Tumorerkrankungen über Hochdurchsatzverfahren. Schon jetzt zeichnet sich ab, dass viele der bislang als einheitlich diagnostizierten Tumoren eigentlich verschiedene Ursprünge und Entwicklungslinien haben. Die Forscher des NGFN haben bei der Auswertung der Genexpressionsdaten von verschiedenen Tumorgeweben der Niere gefunden, dass in diesen Tumoren jeweils unterschiedliche Gene im Vergleich zum gesun-

Prof. Dr. Bernd Groner

- ▶ *Direktor des Georg-Speyer Hauses, Frankfurt*
- ▶ *Sprecher des NGFN Genomnetzes „Krebs“*



Professor Groner (56) begann sein Studium der Biologie an der TU München und führte es an der University of Pittsburgh, USA im Fach Biochemie zu Ende. Für ein Jahr blieb er zunächst noch in den USA und war als Wissenschaftler am Institute for Cancer Research der Columbia University in New York tätig. Seit 1975 führte er Studien der Krebsforschung an verschiedenen europäischen Instituten durch:

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik Berlin (1975-1977)

Schweizer Institut für Experimentelle Krebsforschung, Lausanne (1977-1980)

Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Genetik (1980-1983)

Direktor des Ludwig-Instituts für Krebsforschung, Bern (1983-1988)

Friedrich Miescher Institut Basel (1988-1993), Habilitation Universität Basel

Direktor der Freiburger Klinik für Tumorbiologie (1993-1998)

Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses von Prof. Groner stehen die Mechanismen der Signalübertragung in normalen Zellen und Krebszellen. Unterschiede in diesen Mechanismen bieten die Möglichkeit des Eingreifens mit spezifischen Medikamenten und damit das Potential für neue Therapieformen. Von den vielen verschiedenen Krebsarten konzentrieren sich Prof. Groners Arbeiten vorrangig auf Brustkrebs.

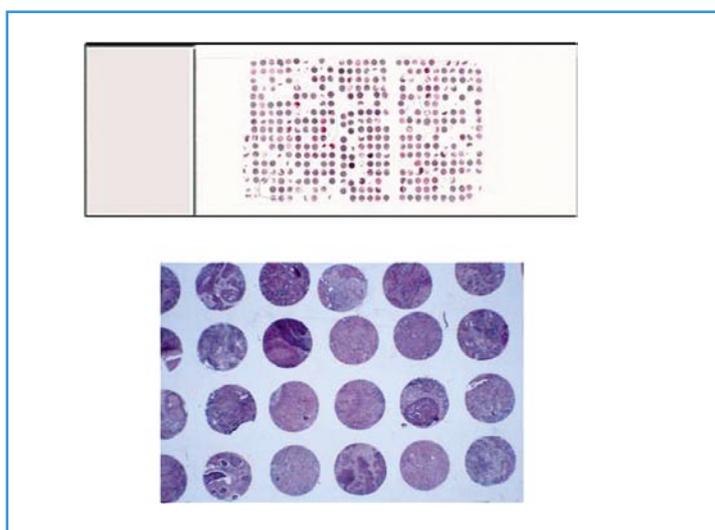
1 *Erst durch fortschreitende Automatisierung werden Hochdurchsatzuntersuchungen möglich. Roboter sind deshalb ein wichtiges Hilfsmittel der Wissenschaftler. Sie können ausgewählte Aufgaben schneller und mit größerer Präzision ausführen. Bei der Herstellung von Gen-Chips bringt z.B. ein so genannter „Spotting-Roboter“ Einzelklone einer Genbank in einer regelmäßigen Anordnung („Micro-array“) und mit hoher Dichte auf eine Membran oder Glasplatte auf.*

Brustkrebs

Der Brustkrebs (Mammakarzinom) ist in der westlichen Welt die häufigste Krebserkrankung der Frau. Brustkrebs macht etwa 18% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Etwa jede zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an diesem Tumor. Für die Betroffenen ist mit der Erkrankung ein großer Leidensdruck, aber auch eine erhebliche Verunsicherung im Zusammenhang mit den verschiedenen Angeboten zur Früherkennung, Diagnose und Therapie verbunden.

Die Ursachen für die Entstehung von Brustkrebs sind noch nicht aufgeklärt. Wissenschaftler gehen davon aus, dass einige Faktoren das Erkrankungsrisiko erhöhen. Dazu gehören: das Lebensalter (ab dem 30. Lebensjahr steigt das Brustkrebsrisiko stetig an), fettreiche Nahrung, Tabak- und Alkoholenuss, sowie die langfristige Einnahme weiblicher Sexualhormone (Östrogene). Außerdem geht man davon aus, dass bei etwa fünf Prozent der erkrankten Frauen krankheitsbezogene Genveränderungen bereits durch Vererbung übertragen wurden. So steigt z.B. das Krebsrisiko von Menschen, bei denen eine Verwandte ersten Grades erkrankt ist, auf das Dreifache. In den letzten Jahren wurden drei Tumorgene BRCA-1, 2 und 3 gefunden. Dabei ist BRCA die Abkürzung für Breast Cancer. Träger der Mutation in BRCA-1 und 2 haben ein um 85 Prozent erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Die Risikoerhöhung von BRCA-3 ist noch nicht ausreichend erforscht.

Wie bei den meisten Krebserkrankungen ist auch bei Brustkrebs eine frühzeitige Entdeckung entscheidend für einen günstigen Krankheitsverlauf. Tastuntersuchungen durch die Frau oder den Arzt sowie die Mammografie sind die derzeitigen Frühdiagnoseverfahren, zu den Therapien zählen nach wie vor die Operation und die Strahlen- sowie die Chemotherapie.



[1]

den Gewebe stärker oder schwächer aktiv sind. Die Identifizierung solcher Gene ermöglichte eine verbesserte Unterteilung von Nierentumoren. Die Ziele derartiger Experimente sind ein möglichst umfassendes Verständnis der Unterschiede zwischen den Tumorarten sowie die Bereitstellung neuer Ansatzpunkte für zukünftig verfeinerte Therapieformen.

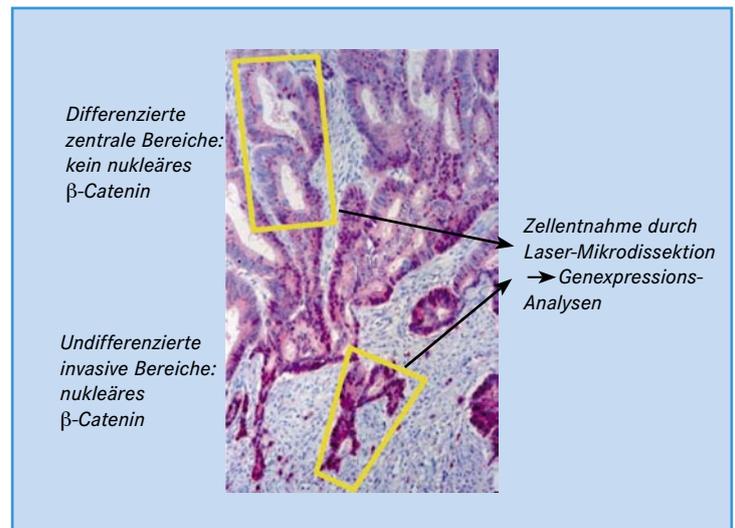
Forscher des NGFN konnten zeigen, dass das funktionelle Zusammenspiel zweier Genprodukte, APC und β -Catenin, eine zentrale Rolle bei der Entstehung des Darmkrebs spielt. Darmkrebs zählt zu

den häufigen Krebsarten. Das Protein β -Catenin gehört zu einer Gruppe von Molekülen, die dafür sorgen, dass Informationen von der Zelloberfläche in den Zellkern gelangen, und die die Anordnung

von Zellen in ihrem Zellverband regulieren. APC ist ein Protein, das in normalem Gewebe die Aktivität des Proteins β -Catenin kontrolliert, indem es das β -Catenin im Zellkörper (Zytoplasma) zurückhält. Fällt diese Kontrolle weg, gelangt β -Catenin in den Zellkern und veranlasst die Anschaltung von Genen, die zur unkontrollierten Zellteilung und damit zu Krebs führen können. Neueste Untersuchungen der Erlanger Forscher zeigen, dass nicht nur Unterschiede zwischen gesundem und Tumorgewebe bestehen, sondern auch innerhalb eines Tumors unterschiedliche Lokalisationen von β -Catenin auftreten können.

Die praktischen Auswirkungen der Genom-getriebenen Krebsforschung auf das Verständnis von Tumorerkrankungen sind klar erkennbar, erfordern jedoch auch weitere Anstrengungen in der Zukunft. Die Anwendungen in Vorhersage, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen können kaum überschätzt werden. Bei den im Krebsnetz durchgeführten Arbeiten ist klar geworden, dass erfolgreiche biomedizinische Forschung in interaktiven Forschungsnetzen besser und schneller durchgeführt werden kann, und dass eine intensive Kommunikation zwischen Ärzten und Wissenschaftlern letztendlich den Patienten zugute kommt. Das NGFN bietet dafür exzellente Bedingungen und kann sicherlich als Modell für interdisziplinäre Genomforschung im internationalen Maßstab dienen. Die Möglichkeiten und die Kontinuität dieses Netzwerks müssen jedoch auch in Zukunft konsequent genutzt und ausgebaut werden.

[2]



1 Bio-Chips gibt es nicht nur für Gene. Der Test von Proben verschiedener Tumorgewebe auf das Vorhandensein wichtiger Proteine wird durch Gewebe-Chips erheblich erleichtert, da auf diese Weise viele hundert Proben gleichzeitig überprüft werden können.

2 Gewebeschnitt eines kolorektalen Karzinoms (Darmkrebs), an dem die Verteilung des Proteins β -Catenin in Zellen aus unterschiedlichen Bereichen des Tumors bestimmt wurde. Hält sich das Protein dauerhaft im Zellkern auf, kommt es zur unkontrollierten Zellteilung.

Partner im NFGN

Als Forschungsträger des NGFN sind in der folgenden Übersicht die Einrichtungen zusammengestellt, an denen die ca. 300 Teilprojekte des NGFN angesiedelt sind.

1. Universitäten

Kliniken und Institute der Universitäten Berlin (FU und HU), Bochum, Bonn, Dresden, Essen, Erlangen, Frankfurt am Main, Giessen, Göttingen, Hamburg, Hannover (MHH), Heidelberg, Kiel, Lübeck, Marburg, München (LMU und TU), Tübingen.

2. Helmholtz-Zentren (Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e. V.)

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH (GSF), Neuherberg bei München
Gesellschaft für biotechnologische Forschung mbH (GBF), Braunschweig
Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin (MDC), Berlin-Buch

3. Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG)

MPI für Biochemie, München
MPI für medizinische Forschung, Heidelberg
MPI für molekulare Genetik, Berlin
MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden
MPI für Psychiatrie, München

4. Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz (WGL)

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI), Hamburg
Heinrich-Pette-Institut für experimentelle Virologie und Immunologie (HPI), Hamburg
Forschungszentrum für Medizin und Biowissenschaften (FZB), Borstel
Institut für Molekulare Biotechnologie e.V. (IMB), Jena

5. Weitere Forschungseinrichtungen

Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Langen
Fachhochschule (technische) Berlin, Fachbereich V, Berlin
Fachhochschule Braunschweig/Wolfenbüttel
Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik (ZIB), Berlin-Dahlem
Krankenhaus Nordwest, Lehrkrankenhaus der Uni. Frankfurt, Frankfurt am Main
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

6. Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft

AGOWA, Berlin	Medigenomix, Martinsried bei München
BIOBASE GmbH, Braunschweig	MicroDiscovery GmbH, Berlin
BIOMAX Informatics AG, Martinsried bei München	Molecular Networks GmbH, Erlangen
CallistoGen AG, Henningsdorf	Protagen AG, Dortmund
Cenix BioScience GmbH, Dresden	Quiagen, Hilden
Definiens AG, München	Scienion AG, Berlin-Adlershof
Genomatix Software GmbH, München	TOPLAB GmbH, Martinsried bei München
	Willex AG, München

Die Gremien des NGFN

Das Lenkungs-gremium

Die Mitglieder des Lenkungs-gremium sind ad personam vom Bundesministerium für Bildung und Forschung berufen. Die Tätigkeit ist ehrenamtlich. Vorsitzender des Lenkungs-gremiums ist Prof. Winnacker, stellvertretender Vorsitzender Dr. Barner.

Professor Dr. Ruth Strasser

*Technische Universität Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik II/Kardiologie
Fetscherstraße 76, 01307 Dresden*

Dr. Dr. Andreas Barner

*Boehringer Ingelheim GmbH
Mitglied der Unternehmensleitung
Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein*

Professor Dr. Volker Diehl

*Universität Köln, Klinik für Innere Medizin
Joseph-Stelzmann-Straße 9, 50924 Köln*

Professor Dr. Karl M. Einhäupl

*Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsklinikum Charité
Neurologische Klinik, 10098 Berlin*

Professor Dr. Peter Gruss

*Präsident der Max-Planck-Gesellschaft
Hofgartenstraße 8, 80539 München*

Dr. Timm Jessen

*Evotec AG
Schnackenburg Allee 114, 22525 Hamburg*

Dr. Jan-Anders Karlsson

*Bayer AG, Geschäftsbereich Pharma
Aprather Weg 18a, 42096 Wuppertal*

Professor Dr. Klaus Strein

*Roche Diagnostics GMBH
Nonnenwald 2, 82377 Penzberg*

Professor Dr. Ernst-Ludwig Winnacker

*Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

Das Projektkomitee

Das Projektkomitee besteht aus 12 gewählten Mitgliedern: den Sprechern der fünf krankheitsorientierten Genomnetze, fünf Koordinatoren aus den zentralen Forschungseinrichtungen des Kernbereichs sowie zwei Vertretern der Plattformtechnologien Bioinformatik und Proteomforschung. Die Zusammensetzung des Projektkomitees spiegelt die Struktur des NGFN wider. Das Projektkomitee hat aus seinem Kreis Frau Prof. Poustka und Herrn Prof. Schreiber als Sprecher gewählt, die das NGFN nach außen vertreten und die Sitzungen des Projektkomitees leiten.

Krankheitsorientierte Genomnetze

Professor Dr. Trinad Chakraborty

Universität Giessen,
Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums
Frankfurterstraße 107, 35392 Giessen

Professor Dr. Bernd Groner

Universität Frankfurt, Georg-Speyer-Haus
Paul-Ehrlich-Straße 42 – 44, 60596 Frankfurt am Main

Professor Dr. Martin Paul

Freie Universität zu Berlin, Benjamin Franklin Hospital
Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie
Garystrasse 5, 14195 Berlin

Professor Dr. Peter Propping

Universität Bonn, Institut für Humangenetik
Wilhelmstraße 31, 53111 Bonn

Professor Dr. Stefan Schreiber

Christian Albrechts Universität Kiel
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Schittenhelmstrasse 12, 24105 Kiel

Kernbereich

Professor Dr. Rudi Balling

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF)
Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig

Professor Dr. Detlev Ganten

Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Strasse 10, 13125 Berlin-Buch

Professor Dr. Martin Hrabé de Angelis

Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF)
Ingolstädter Landstrasse 1, 85758 Oberschleißheim

Professor Dr. Hans Lehrach

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG)
Innestrasse 73, 14195 Berlin

Professor Dr. Annemarie Poustka

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

Plattformtechnologien

Dr. Dr. Friedrich Lottspeich

Max-Planck-Institut für Biochemie, Protein-Analytics
Am Klopferspitz 18a, 82152 Planegg/Martinsried

Professor Dr. Martin Vingron

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Bioinformatik
Innestrasse 73, 14195 Berlin

Unternehmen als Kooperationspartner des NGFN

In der folgenden Übersicht sind kleine und mittelständische Unternehmen sowie Unternehmen der Großindustrie aufgeführt, die durch die Teilprojekte im NGFN als Kooperationspartner benannt wurden.

*Abeta GmbH, Heidelberg
Amersham Biosciences Europe GmbH, Freiburg
AnalytiCon Discovery GmbH, Potsdam
Aventis Pharma, Paris, Frankreich
Bio-Rad Laboratories GmbH, München
Bitplane AG, Zürich, Schweiz
Bruker Daltonik GmbH, Bremen
Bruker Saxonian Analytik GmbH, Leipzig
CONARIS Reserach Institute AG, Kiel
CRAY Computer Deutschland GmbH, München
DeveloGen AG, Göttingen
Epidaurus AG, Bernried
Eppendorf AG, Hamburg
Evotec OAI AG, Hamburg
G2M Cancer Drugs AG, Frankfurt
Galilei Software GmbH München
GPC-Biotech AG, Martinsried
Graffinity Pharmaceutical Design GmbH, Heidelberg
Ingenium Pharmaceutical AG, Martinsried
IntegraGen S.A., Evry, Frankreich
Leica Mikroskopie und Systeme GmbH, Wetzlar
Memorec-Stoffel GmbH, Köln
MoReData GmbH, Gießen
Nikon GmbH, Düsseldorf
Novartis Pharma, Basel, Schweiz
Olympus Co. (Europa) GmbH, Hamburg
Omicron GmbH, Taunusstein
Orion Pharma GmbH, Espoo, Finnland
PE-Applied Biosystems GmbH, Weiterstadt
PEPperPRINT, Heidelberg
Perkin Elmer life sciences, USA
phase-it intelligent solutions AG, Heidelberg
Schering AG, Berlin
Silicon Graphics, Mountain View, Kalifornien, USA
T.I.L.L. Photonics GmbH, München
UCB Pharma, Brüssel, Belgien
Xantos Biomedicine AG, München
Carl Zeiss, Jena*

Weiterführende Informationen

Projektmanagement NGFN

Koblenzerstr. 112
53177 Bonn-Bad Godesberg
Tel.: 0228-3821 331
Fax: 0228-3821 332
pm-ngfn@dlr.de
<http://www.ngfn.de>

Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF (Referat 615)

Heinemannstr. 2
53175 Bonn-Bad Godesberg
Tel.: 01888/57- 0
Fax: 01888/57- 36 01
<http://www.bmbf.de>

Sprecher des Projektkomitees:

Prof. Dr. Annemarie Poustka
Deutsches Krebsforschungszentrum
Molekulare Genomanalyse
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Stefan Schreiber
Christian Albrechts Universität Kiel
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Schittenhelmstr. 12
24105 Kiel

Technologie-Transfer im NGFN

TT-NGFN
Fraunhofer-Patentstelle
für die Deutsche Forschung
Leonrodstraße 68
D-80636 München
Tel.: +49(0)89/1205-358
Fax : +49(0)89/1205-888
ngfn@pst.fraunhofer.de

ascenion GmbH
Herzogstrasse 8
80803 München
Tel.: +49(0)89/318814-0
Fax.: +49(0)89/318814-20
info@ascenion.de

Garching Innovation GmbH
Hofgartenstr. 8
50539 München
Tel.: +49(0)89/290919-0
Fax: +49(0)89/290919-99
gi@garching-innovation.de

Informationsmaterial

1. Biotechnologie – Basis für Innovationen
Hrg.: BMBF, Referat Öffentlichkeitsarbeit, Mai 2000
anfordern unter www.bmbf.de
2. Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen
Programm der Bundesregierung
Hrg.: BMBF, Referat Öffentlichkeitsarbeit, Jan. 2001
anfordern unter www.bmbf.de
3. Wohin die Reise geht...
Lebenswissenschaften im Dialog
Hrg.: vdbiol – Verband Deutscher Biologen, Mai 2002
ISBN 3-527-30567-X
4. Das Humangenomprojekt
Von der Grundlagenforschung zur Anwendung in der modernen Medizin
Hrg.: Geschäftsstelle des wissenschaftlichen Koordinierungskomitees, April 2002
ISBN 3-00-009234

Glossar

<i>Algorithmus</i>	<i>Rechenvorschrift, die zur Auswertung von Daten eingesetzt wird.</i>
<i>Basen</i>	<i>Die Moleküle Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin mit den Kürzeln A, T, C, G, deren Reihenfolge auf der DNA der detaillierte Bauplan ist, nach dem Funktionsproteine in der Zelle produziert werden.</i>
<i>Bio-Chip</i>	<i>Oberbegriff für miniaturisierte Probenträger für automatisierte Analysenverfahren der molekularen Genetik, mit denen eine Vielzahl von Proben bzw. Parametern gleichzeitig analysiert werden können. Je nach Einsatzart und Verwendung spricht man auch von microarrays, Biosensor, u.ä.</i>
<i>cDNA</i>	<i>c = copy oder complementary, cDNA ist eine Kopie des Ableseprodukts (RNA) der doppelsträngigen DNA, die die Bauanleitung für ein Protein enthält.</i>
<i>Chromosom</i>	<i>Unter dem Mikroskop sichtbarer Träger der Erbinformation aus hochverdichteter (aufgewickelter) DNA. Die Anzahl der im Zellkern vorhandenen Chromosomen ist artspezifisch. Beim Menschen sind es zweimal 23 Chromosomen, die gleichartig im Kern jeder Körperzelle zu finden sind, lediglich in den Keimzellen existiert ein einfacher Satz.</i>
<i>DNA</i>	<i>Desoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure. Träger der genetischen Information. Langes Molekül, das aus einem Strukturmolekül als Rückgrat und den vier Basen Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G) besteht.</i>
<i>Doppelhelix</i>	<i>Zwei schraubenförmig umeinander gewundene DNA-Moleküle.</i>
<i>Expressionsprofil</i>	<i>Die Gesamtheit (Profil) an Produkten von aktiven (angeschalteten) Genen in einer bestimmten Zelle oder Gewebeprobe zu einem definierten Zeitpunkt oder einer definierten Entwicklungsstufe.</i>
<i>Gen</i>	<i>DNA-Abschnitt, der aufgrund seiner spezifischen Basenreihenfolge die Information für ein oder mehrere Genprodukte enthält.</i>
<i>Genexpression</i>	<i>Vorgang des „AbleSENS“ der DNA , bei dem die Genprodukte (Proteine) entstehen.</i>
<i>Genom</i>	<i>Gesamtheit aller Gene eines Organismus. Das menschliche Genom (Humangenom) enthält geschätzte 30.000 – 40.000 Gene. Das vollständige menschliche Genom ist in jeder Körperzelle vorhanden.</i>
<i>Genotyp</i>	<i>Individuelle genetische Konstitution (Reihenfolge aller Basen auf der DNA) eines Menschen (oder Organismus).</i>
<i>Kandidatengen</i>	<i>Jedes Gen, das aufgrund bekannter Eigenschaften Bedeutung für die Entstehung einer Erkrankung haben kann.</i>
<i>Klone</i>	<i>Genetisch identische Organismen oder Zellen.</i>

<i>Monogene Erkrankung</i>	<i>Ein mutiertes Gen bewirkt eine Krankheit. Sie ist vererbbar nach statistisch angebbaren Wahrscheinlichkeiten.</i>
<i>Multifaktorielle Erkrankungen</i>	<i>Neben einer genetischen Prädisposition kommen zur Krankheitsentstehung weitere Faktoren wie Schadstoffe, Lebensgewohnheiten, Ernährung u.a. hinzu.</i>
<i>Mutation</i>	<i>Vererbare Veränderung der Basenreihenfolge auf der DNA.</i>
<i>Onkogen</i>	<i>Gen, dessen veränderte Aktivität dazu beiträgt, dass aus einer normalen Zelle eine Tumorzelle wird.</i>
<i>Phage</i>	<i>= Bakteriophage, ein Virus, der ausschließlich Bakterien infiziert. Phagen werden in der Gentechnik häufig als Vehikel für Genübertragung (Vektor) eingesetzt.</i>
<i>Phänotyp</i>	<i>Erscheinungsbild eines Menschen (oder Organismus), durch Ausprägung seiner Erbanlagen.</i>
<i>Polygene Erkrankung</i>	<i>Die Krankheit beruht auf Veränderungen an mehreren Genen. Sie können vererbt werden.</i>
<i>Prädisposition</i>	<i>Vererbare Veranlagung. Genetisch angelegte Möglichkeit zur Entwicklung einer Erkrankung. Durch umweltbedingte Einflüsse kann die Entstehung ausgelöst oder die Ausprägung der Erkrankung begünstigt werden.</i>
<i>Präimplantationsdiagnostik (PID)</i>	<i>Untersuchung künstlich gezeugter Embryonen auf ihre genetische Veranlagung hin. Die PID erfolgt kurz nach der Befruchtung, vor der Verpflanzung der Embryonen in den Mutterleib.</i>
<i>Protein</i>	<i>Eiweißmolekül, das aus Aminosäuren aufgebaut ist. Die Genprodukte sind Proteine. Für ihren Aufbau stehen grundsätzlich 20 verschiedene Aminosäuren zur Verfügung. Welche, wieviele und in welcher Anordnung sie für ein spezielles Funktionsprotein erforderlich sind, ist durch die Basensequenz eines Gens bestimmt.</i>
<i>RNA</i>	<i>Ribonucleic acid = Ribonukleinsäure. Einsträngiges Molekül, welches beim Ablesen eines Gens entsteht und als Vorlage zur Bildung von Proteinen benötigt wird oder selbst funktionelle Aufgaben übernehmen kann.</i>
<i>Sequenz</i>	<i>Reihenfolge der Basen Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin auf der DNA.</i>
<i>Sequenzierung</i>	<i>DNA-Sequenzierung: Analytische Technik zur Entschlüsselung der Erbinformation durch Ermittlung der Basenabfolge. Protein-Sequenzierung: Methode zur Charakterisierung eines Proteins durch Ermittlung der Reihenfolge seiner Bausteine (Aminosäuren).</i>
<i>Somatische Zellen</i>	<i>Alle Körperzellen mit Ausnahme der Keimzellen.</i>
<i>Transgene Organismen</i>	<i>Organismen (Tiere, Pflanzen, Mikroorganismen), denen mit Hilfe gentechnischer Methoden ein fremdes oder modifiziertes Gen eingeführt worden ist, das nun von Generation zu Generation weitervererbt wird.</i>



Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unentgeltlich abgegeben. Sie ist nicht zum gewerblichen Vertrieb bestimmt. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlbewerbern oder Wahlhelfern während eines Wahlkampfes zum Zwecke der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen sowie für Wahlen zum Europäischen Parlament. Missbräuchlich ist insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen und an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken oder Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke der Wahlwerbung.

Unabhängig davon, wann, auf welchem Weg und in welcher Anzahl diese Schrift dem Empfänger zugegangen ist, darf sie auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Bundesregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte.