Nationales
Genomforschungsnetz

Erfolge aus dem NGFN

1. **Das Nationale Genomforschungsnetz**
Krankheiten bekämpfen

2. **Lenkungsgremium des Nationalen Genomforschungsnetzes, NGFN**
Thesenpapier, März 2003

3. **Epilepsie: zu wenig gehemmt oder zu stark erregt?**

4. **NOD2 als erstes Krankheitsgen bei Morbus Crohn entdeckt**

5. **Genetische Veränderungen des Immunsystems verursachen Allergien und Autoimmunerkrankungen**

6. **Von Mäusen und Menschen**
Altersschwerhörige Mäuse leiden unter dem gleichen genetischen Defekt wie Menschen

7. **Weltweit führend: die Mausmodelle im NGFN**

8. **Die Tricks der Bakterien nutzen**
Forscher des NGFN klären, wie Listerien in die Zellen der Darmschleimhaut eindringen

9. **Neues Medikament zur Krebstherapie in der Entwicklung**

10. **Weitere genetische Ursache geistiger Behinderung entdeckt**

11. **Hamburger Bernhard-Nocht-Institut sucht nach Genvarianten, die vor Malaria schützen**

12. **Wichtige Unterscheidung von Tumortypen mit Genexpressionsanalysen**

13. **Vom Gen zur Funktion: das Deutsche cDNA Netzwerk im NGFN**

14. **Ausgewählte Veröffentlichungen**

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN) • Projektmanagement • Postfach 24 01 07 • D-53154 Bonn
Telefon: 0228/38 21-3 31 • Fax: 0228/38 21-3 32 • E-Mail: pm-ngfn@dlr.de

Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

1. Das Nationale Genomforschungsnetz

Krankheiten bekämpfen

Vor zwei Jahren wurde das menschliche Genom entschlüsselt. Wissenschaftler identifizierten die 3,2 Milliarden Bausteine der 46 menschlichen Chromosomen und brachten sie in die richtige Reihenfolge. Fünfzig Jahre nach der Entdeckung der Doppelhelix steht die Forschung weltweit damit vor einer der größten wissenschaftlichen Herausforderungen. Jetzt geht es darum, die „Bibliothek" des menschlichen Erbguts zu verstehen, die Funktionen der einzelnen Gene aufzuklären und ihr kompliziertes Zusammenspiel zu durchschauen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat darauf reagiert und fördert seit Mitte 2001 mit einem Finanzvolumen von 180 Millionen Euro für drei Jahre das krankheitsbezogene Nationale Genomforschungsnetz (NGFN). Zuvor konnte Deutschland mit dem 1995 gegründeten Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) trotz des späten Einstiegs eine gute Position in der internationalen Genomforschung einnehmen. Das NGFN baut auf die hier geschaffenen Ergebnisse und Strukturen auf und erweitert sie um den Schwerpunkt der Krankheitsorientierung. Durch dieses Forschungspotenzial ist Deutschland auch international stark eingebunden und attraktiver geworden für ausländische Wissenschaftler.

Krankheiten verstehen und heilen

Im NGFN arbeiten Wissenschaftler aller Fachrichtungen – zum Beispiel Biologen, Mediziner oder Informatiker – aus Kliniken, Universitäten und Großforschungszentren zusammen. In den fünf krankheitsorientierten Genomnetzen Umweltbedingte Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Infektion und Entzündung sowie Krebs wollen sie herausfinden, welche genetischen Prozesse wichtigen Krankheiten zugrunde liegen. Durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms kann der Organismus „Mensch" auf molekularer Ebene zwar verstanden werden. Inzwischen ist aber deutlich geworden, dass die Steuerung des Organismus durch die 30.000 bis 40.000 Gene nicht so einfach funktioniert, wie lange vermutet. Bei vielen Krankheiten wirken mehrere Gene, Umweltfaktoren und die individuellen Lebensgewohnheiten zusammen. Die Forscher erstellen deshalb nach und nach einen „Schaltplan" der komplexen Vorgänge im menschlichen Körper. Sie identifizieren die Gesamtheit

der Gene und ihrer Produkte, der Proteine. Sie klären, welche Gene die Produktion welcher Proteine steuern, wie die Proteine zusammenwirken und welche Funktionen ihnen in der Zelle zukommen.

Dieses neue Wissen birgt ein enormes Potenzial, um medizinische Probleme in nicht allzu ferner Zukunft lösen zu können: Krankheiten lassen sich vielleicht schon bald frühzeitig erkennen oder sogar ganz vermeiden. Das Verständnis ursächlicher Krankheitsmechanismen macht darüber hinaus neue Therapieansätze gegen bisher nicht behandelbare Krankheiten möglich. Voraussichtlich werden sich Medikamente entwickeln lassen, die für einzelne Erkrankungen oder Patientengruppen maßgeschneidert und deshalb wesentlich wirkungsvoller und nebenwirkungsärmer sind als viele zurzeit gebräuchliche Arzneimittel.

Alle ziehen an einem „Doppel"-Strang

Mehr als 18 Standorte und 300 Teilprojekte sind in die Genomnetze, den Kernbereich und die Plattformtechnologien integriert. Die im Kernbereich etablierten Hochdurchsatzverfahren ermöglichen den Forschern systematische Genomforschung bei vertretbaren Kosten und minimiertem Zeitaufwand. Die Plattformtechnologien Proteomforschung, Bioinformatik und genetische Epidemiologie sind als fachliche Querschnittsbereiche für alle beteiligten Wissenschaftler unverzichtbar. Die Netzwerkstruktur des NGFN hat international aufhorchen lassen und Forscher aus anderen europäischen Ländern und den USA nach Deutschland gebracht. Insgesamt ist das NGFN auch international so stark vernetzt, dass in vielen Bereichen ein abgestimmtes wissenschaftliches Arbeiten in größten Dimensionen möglich wurde. Schon jetzt konnten diverse EU-Projekte im Anschluss an Fragestellungen aus dem NGFN eingeworben werden. Für die komplexe Aufgabenstellung der zielgerichteten Verwertung von Forschungsergebnissen erarbeiten Fachleute aus Politik, Wissenschaft und Wirtschaft gemeinsame Technologietransfermodelle.

2.

Lenkungsgremium des Nationalen Genomforschungsnetzes, NGFN

Thesenpapier, März 2003

Im März 2001 wurden wir, die Unterzeichner dieses Thesenpapiers, als Mitglieder des Lenkungsgremiums im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) von der Bundesministerin für Bildung und Forschung berufen.

Unsere Aufgabe sahen und sehen wir insbesondere darin, herausragende wissenschaftliche Ergebnisse durch optimale Nutzung der Strukturen und der Interaktion im NGFN zu gewährleisten und für die so durchgeführte Forschung internationale Wettbewerbsfähigkeit zu sichern. Dies geschieht im Kontext mit der Gesamtentwicklung auf dem Gebiet der Humangenomforschung sowohl im Bereich der akademischen Forschung als auch im Bereich der industriellen Forschung und gewerblichen Anwendung.

Neun Monate vor Abschluss dieser Fördermaßnahme liegen jetzt die Ergebnisse der in unserem Auftrag von einem internationalen Gutachtergremium durchgeführten Evaluation des NGFN vor. Die Gutachter legten überzeugend dar, dass im NGFN Wesentliches erreicht wurde und dass die Forschungsarbeiten auf international wettbewerbsfähigem Niveau erfolgen.

Die Ergebnisse dieser Evaluation und unsere eigenen Erkenntnisse aus der Tätigkeit als Mitglieder des Lenkungsgremiums veranlassen uns, Empfehlungen an die Bundesregierung über die künftige Gestaltung und Finanzierung des NGFN und seine Einbindung in die Forschungsförderung auszusprechen.

Das deutsche NGFN ist ein international einzigartiges Großprojekt zur Bekämpfung wichtiger Volkskrankheiten durch Humangenomforschung unter Einbezug moderner Technologien. In der kurzen Zeit seiner Existenz hat sich das NGFN bereits hervorragend positioniert. Für die wissenschaftliche und wirtschaftliche Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands auf diesem Gebiet ist das NGFN von größter Bedeutung. Es verdient daher die Weiterförderung mit einer Finanzierung in derzeitiger Höhe bis zum Jahr 2010.

Dieses Haupt-Postulat leiten wir aus folgenden Erkenntnissen ab:

1. Das NGFN als **international wegweisendes Grossprojekt auf dem Gebiet der krankheitsorientierten Humangenomforschung** hat Deutschland eindeutig den Anschluss an die internationale Entwicklung, vor allem im europäischen Vergleich mit der bisher führenden Forschungsnation Großbritannien, ermöglicht. Dabei hat sich die Vernetzung der klinischen Forschung mit der molekularbiologischen Grundlagenforschung durch das NGFN als innovativ und im internationalen Vergleich als einmalig

erwiesen. Die Weiterführung der Finanzierung und damit die Fortführung der wissenschaftlichen Arbeiten wird es erlauben, die etablierten Strukturen nach dem jetzt erfolgten Aufbau der Netze intensiv zu nutzen.

2. Die strategische Ausrichtung des NGFN auf die Aufklärung der Ursachen und die Krankheitsbekämpfung in den **wichtigsten menschlichen Krankheitsgebieten** hat sich als richtig und erfolgreich herausgestellt. Jetzt ist es möglich und notwendig, auf klar umschriebene Forschungsthemen innerhalb dieser Krankheitsbereiche zu fokussieren und die etablierten Netzwerke dafür einzusetzen.

3. Zur Bündelung und Stärkung der Forschungskapazitäten des NGFN und zu ihrer bundesweit ausbalancierten und aufeinander abgestimmten Entwicklung und Vernetzung (einschließlich zusätzlich vorhandener und benötigter Ressourcen und Technologieplattformen) ist eine **übergreifende Strategie** der Forschungsförderung des BMBF auf dem Gebiet der molekularen Lebenswissenschaften notwendig, die eng mit den wichtigsten Akteuren in Wissenschaft, Wirtschaft und Forschungsförderung abgestimmt werden muss.

4. Zur raschen **Überführung der Forschungsergebnisse** aus dem NGFN in neue Technologien und in konkretere Forschungsprojekte (Diagnostika, Medikamente und Behandlungsmethoden) ist eine strategische Zusammenarbeit zwischen Forschungsförderung, akademischer Forschung sowie Biotechnologischer Industrie und Pharmaindustrie bereits in frühen Phasen der Forschung notwendig. Dies erfordert auch die nachhaltige staatliche Förderung von Aus- und Neugründungen, insbesondere in ihrer Startphase und die Stärkung effizienter Technologietransferelemente im NGFN.

Auflistung detaillierter Empfehlungen

Projekt-Struktur. Es gibt im Deutschen Humangenom-Projekt ein erhebliches Potential an Expertise und Ressourcen, das sowohl im Bereich der systematischen wie der krankheitsorientierten Genomforschung eingebunden werden sollte. Es wird daher angeregt, bereits in der laufenden Phase größere Deutsches Humangenom-Projekt-Verbünde mit passenden NGFN-Elementen zu vernetzen. Um dieses Potential auch für die Fortführung des NGFN nutzen zu können, wird angeregt, das Ausschreibungsverfahren für die Fortführung des NGFN für alle kompetenten Gruppen offen zu gestalten.

Plattformen. Die Vernetzung der sieben Kernbereichs-Plattformen ist sehr heterogen. Deshalb sollen für die nächste Förderphase („NGFN-2“) in einer auch Universitäten und KMUs offenstehenden Ausschreibung solche Plattformen ausgewählt werden, die eine Vernetzung mit anderen Plattformen, krankheitsorientierten Netzwerken oder Bereichen der Technologieentwicklung (siehe unten) geplant haben. Um die Qualität der Plattformen sicherzustellen, sollen diese auch Technikentwicklung und eigene Forschungsprojekte betreiben. Service-Einrichtungen wie das Ressourcenzentrum und KMUs müssen stärker bei der Vergabe von FuE-Aufträgen beteiligt werden.

Krankheitsorientierte Genomnetze. Die inhaltliche Vernetzung zwischen den verschiedenen Standorten der krankheitsorientierten Genomnetze ist zwar schon erfreulich vorangekommen, sie kann und muss aber noch erheblich ausgeweitet werden. Hier ist eine wesentlich stärkere Fokussierung der Netze auf gemeinsame Themen erforderlich. Auch die Vernetzung mit den Plattformen des Kernbereichs muss weiter intensiviert werden. Dabei muss insbesondere der Austausch von Daten mit den Bioinformatik-Gruppen verbessert werden. Wenngleich sich das Standort-Prinzip bewährt hat, soll es doch dahingehend aufgeweitet werden, dass ausgewiesene externe Forschungsgruppen an einem Netz Beteiligung finden können, wenn dies hinsichtlich der thematischen und methodischen Vernetzung überzeugend ist. Starke lokale Standortkomponenten sollen jedoch die Basis der Netze bleiben. Auch hier sollen in einer offenen Ausschreibung (ohne den Zwischenschritt einer Standort-Auswahl) innerhalb jedes Krankheitsgebietes konkurrierende Netzanträge möglich sein. Die Förderung mehrerer Netze in einem Krankheitsbereich soll nicht ausgeschlossen sein.

Technologieentwicklung. Die derzeit laufenden Aktivitäten im Bereich „Plattform-Technologien“ sollen, soweit sinnvoll, mit den entsprechenden Plattformen des Kernbereichs zusammengeführt werden (s. oben unter Plattformen). Unabhängig hiervon wird empfohlen, einen Bereich für Technologieentwicklung vorzusehen und offen auszuschreiben. Eine enge Koordination mit den übrigen Elementen des NGFN muss erfolgen.

Pilotprojekte. Als wichtige Ergänzung des NGFN wird angeregt, einen kleinen Teil der Finanzmittel für kleinvolumige, explorative Forschungsprojekte einzusetzen. Aufgrund der raschen Entwicklung der Genomforschung bedarf es eines Bereichs, in dem interessante wissenschaftliche Ansätze (auch auf Einzelprojektebene) erprobt werden können.

Koordinierung. Die interne Koordinierung und Steuerung des NGFN soll intensiviert werden. Die Etablierung eines Projektkomitees und eines hiervon unabhängigen, diesem aber zuarbeitenden Projektmanagements hat sich bewährt. Allerdings kommt auch den dezentralen Netz-, Standort- und Plattform-Koordinatoren eine sehr wichtige Aufgabe zu. Ihre Position sollte organisatorisch noch gestärkt werden. Generell muss die Bereitschaft aller Projektleiter zu stärkerem Engagement für das Netzwerk und für die Formulierung und Verfolgung gemeinsamer Forschungsziele vergrößert werden.

Qualitätsmanagement. Das Lenkungsgremium empfiehlt, den Aspekten Standardisierung, Proben- und Datenaustausch sowie Qualitätsmanagement wesentlich größeres Gewicht beizumessen. Ebenso ist eine frühzeitige Einbindung bioinformatischer und genetisch-epidemiologischer Kompetenz bereits bei der Planung krankheitsorientierter Projekte dringend erforderlich. Aspekte der Aus- und Weiterbildung (z. B. auch durch Personalaustausch) sollten verstärkt Berücksichtigung finden.

Internationale Einbindung. Die Einbindung des NGFN in europäische und internationale Großprojekte soll über die bereits laufenden und international angesehenen Aktivitäten hinaus intensiviert werden. Hier sollten im NGFN weitere Initiativen gestartet und geeignete Schnittstellen für Datenaustausch und Know-how-Transfer entwickelt werden, damit sich deutsche Wissenschaftler federführend in internationale Projekte einbringen können.

Technologietransfer. Der Bereich der Ergebnisverwertung muss weiterentwickelt werden. Die Bedeutung des Technologietransfers muss allen Beteiligten deutlicher und der Informationsfluss zwischen den Forschungsgruppen und Transfereinrichtungen von beiden Seiten intensiviert werden. Die aus historischen Gründen voneinander unabhängigen Transfereinrichtungen für das Deutsche Humangenom-Projekt und das NGFN müssen kurzfristig zusammengeführt und in eine zentrale Technologietransfer-Plattform integriert werden. Erforderlich hierfür ist eine Analyse der bisher im Deutschen Humangenom-Projekt gemachten Erfahrungen und einer daraus abgeleiteten gemeinsamen Strategie der verschiedenen Technologietransfer-Einrichtungen, die über eine Abgrenzung von Interessenfeldern hinausgeht.

Einbindung der Industrie. Die Einbindung der Industrie in das NGFN soll intensiviert werden. Hierfür erscheint die Etablierung einer „Industrieplattform“ seitens der interessierten Pharma- und Biotech-Industrie als Informations- und Kommunikationsdrehscheibe hilfreich. Um das Interesse der Biotech- und Pharma-Industrie an den Ergebnissen des NGFN zu fördern, müssen aber auch thematisch fokussierte bilaterale Kooperationen zwischen Industrieunternehmen und NGFN-Forschungsgruppen im Sinne gemeinsamer Forschungs- und Verwertungskonzepte verstärkt werden. Nur dadurch wird das enorme Wertschöpfungspotential der Humangenomforschung für Deutschland voll nutzbar.

Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker
Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG
1. Vorsitzender des Lenkungsgremiums

Dr. Dr. Andreas Barner
Boehringer Ingelheim
2. Vorsitzender des Lenkungsgremiums

Prof. Dr. Volker Diehl
Universität Köln

Prof. Dr. Karl Max Einhäupl
Humboldt Universität Berlin

Dr. Timm Jessen
Evotec OAI

Dr. Jan-Anders Karlsson
Bayer AG

Prof. Dr. Ruth Strasser
Technische Universität Dresden

Prof. Dr. Klaus Strein
Roche Diagnostics GmbH

3.

Epilepsie: zu wenig gehemmt oder zu stark erregt?

Bonner Wissenschaftler untersuchen im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN), welche Gene bei der Epilepsie eine Rolle spielen. **Zwei Projekte sind bereits so weit fortgeschritten, dass sie Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Medikamente aufzeigen.** Sie belegen, dass einige an der Erkrankung beteiligte Gene die Erregung und Hemmung von Nervenzellen im Gehirn steuern. Andere Gene bringen diesen Zellen den Tod.

Eine erste Arbeitsgruppe unter Leitung von Dr. Albert Becker vom Universitätsklinikum Bonn befasst sich mit den **Schläfenlappen-Epilepsien**. Während der Anfälle sind die Patienten bewusstseinsgestört, haben einen starren Blick und zeigen charakteristische Verhaltensweisen, zum Beispiel Kaubewegungen und Nesteln mit den Fingern. Oft ist eine spezifische Struktur des Gehirns – der Hippokampus – beteiligt. Schläfenlappen-Epilepsien lassen sich mit Medikamenten oft nicht beherrschen. Für manche besonders schwer betroffene Patienten ist der letzte Ausweg deshalb eine Operation, bei der Teile des Hippokampus entfernt werden. Zwei Drittel der Patienten profitieren von diesem Eingriff, der in aller Regel keine wesentlichen Auswirkungen auf die Gehirnfunktion hat. Das entfernte Gewebe ist für Epilepsieforscher wertvolles Untersuchungsmaterial. Sie nutzen es zum Beispiel, um die **Genexpression in den beteiligten Nervenzellen zu analysieren**. Becker und seine Mitarbeiter untersuchen, ob bei Epilepsiepatienten im Vergleich zu Gesunden einzelne Gene in den Nervenzellen besonders aktiv oder auch weniger aktiv sind. Diese Gene, so vermuten sie, sind dafür verantwortlich, dass die Patienten immer wieder von Epilepsie-Attacken überfallen werden.

Beckers Team hat inzwischen **mehrere potenzielle Gene gefunden, die die Erregbarkeit der Nervenzellen regulieren und mit den Mechanismen in Zusammenhang stehen, die im Hippokampus die Anfälle auslösen**. Die Forscher wollen auf dieser Basis neuartige Medikamente entwickeln, um die Erkrankung besser als bisher kontrollieren zu können. Darüber hinaus sind bei den Patienten aber auch Gene besonders aktiv, die den Tod von Nervenzellen steuern. Dadurch lässt sich eine andere Beobachtung erklären: In den Operationspräparaten finden sich häufig abgestorbene Zellen und narbige Veränderungen – die langfristigen Folgen der Krankheit. Becker hofft, dass die Patienten auch von dieser Erkenntnis profitieren: „Diese Gruppe von Genen eröffnet die Perspektive, Verfahren zu finden, die dem Zelltod entgegenwirken und Reparaturmechanismen der Nervenzellen aktivieren.“

Einer anderen Krankheitsform geht Dr. Armin Heils auf den Grund – den idiopathischen Epilepsien. Anfälle laufen bei den betroffenen Patienten sehr unterschiedlich ab. Es kommt zum Beispiel zu plötzlicher Bewusstlosigkeit, unkontrollierten Zuckungen der Extremitäten oder Krämpfen, die sich über den gesamten Körper ausbreiten. Idiopathische Epilepsien machen etwa 40 Prozent aller Epilepsie-Erkrankungen aus. Bei ihnen lässt sich trotz intensiver Suche kein klarer Herd ausmachen, von dem die Anfälle ausgehen. Aus diesem Grund können sie im Gegensatz zu den Schläfenlappenepilepsien nicht operativ behandelt werden.

Im Rahmen des NGFN bemühten sich Heils und seine Kollegen, die genetischen Ursachen der Krankheit zu ermitteln. Dabei beschäftigten sie sich mit 46 Familien, in denen verschiedene Formen der idiopathischen Epilepsie gehäuft vorkommen. Durch Analyse des Erbguts der Familienmitglieder gelang es ihnen, ein Gen namens CLCN2 zu identifizieren und dessen Funktion aufzuklären. CLCN2 trägt die genetische Information für ein Protein, das einen Kanal in der Zellmembran bildet. Durch diesen Kanal strömen Chlorid-Ionen in die Nervenzellen hinein beziehungsweise aus ihnen heraus. Dieser Vorgang ist für Hemmung und Erregung der Zellen relevant. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus Ulm und Aachen wies Heils Arbeitsgruppe in den betroffenen Familien mehrere Mutationen innerhalb des CLCN2-Gens nach. Diese verändern den Chlorid-Kanal und bringen den Chlorid-Haushalt der Nervenzellen durcheinander. Folge: Die Zellen sind enthemmt beziehungsweise übererregt, und der epileptische Anfall nimmt seinen Lauf. „Dadurch, dass wir die molekularen Ursachen idiopathischer Epilepsien aufklären, haben wir wie bei den Schläfenlappen-Epilepsien die Möglichkeit, neue medikamentöse Therapieansätze zielgerichtet zu entwickeln“, so Heils.

4.

NOD2 als erstes Krankheitsgen bei Morbus Crohn entdeckt

2001 wurde eine genetische Ursache des Morbus Crohn nachgewiesen. An diesem Erfolg hatten Forscher des Universitätsklinikums Schleswig Holstein um Professor Stefan Schreiber maßgeblichen Anteil.

Am Anfang war es nur eine Vermutung. Der Morbus Crohn, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, schien in einigen Familien besonders oft vorzukommen. Wird die Krankheit also vererbt? Statistische Erhebungen bestätigten den Verdacht: So ist das Krankheitsrisiko für Geschwister eines Patienten mit Morbus Crohn bis zu 35-mal höher als für den Rest der Bevölkerung. Die Wissenschaftler machten sich deshalb daran, mögliche Veränderungen im Erbgut der Betroffenen aufzuspüren, auch durch entsprechende Kooperationen im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN). NOD2 konnte als erstes Krankheitsgen für Morbus Crohn und damit auch als erstes Krankheitsgen für eine entzündliche, komplexe Erkrankung identifiziert werden. Individuen, die jeweils eine der genetisch bedeutsamen Varianten in ihren beiden Kopien des NOD2 Gens tragen, haben ein an Sicherheit grenzendes Risiko unter den heutigen Lebensbedingungen einer Industriegesellschaft als Erwachsene an Morbus Crohn zu erkranken. 1920 trat der Morbus Crohn erstmals auf (jetzt 0,3-0,5% der Bevölkerung). Zwar gab es damals ebenfalls schon die entsprechenden Risikogene, aber keinen Morbus Crohn. Die bakterielle Flora des Darmes spielt eine entscheidende Rolle als Auslöser für die Krankheit, und deren Zusammensetzung hat sich (z. B. durch veränderte Ernährung, mehr Hygiene) geändert, ohne dass klare Krankheitserreger eine Rolle spielen. NOD2 hat im Darm die Funktion eines „Rausschmeissers“ für Bakterien, die in Darm-Epithelzellen eindringen. Funktioniert das nicht (durch die genetische Variante des Krankheitsgens), so kommt es zu einer chronischen Infektion und damit zur chronischen Entzündung. Diese sehr spezielle Form der Entzündung im Darm lässt sich mit Analyse der Genexpression über Gen-Chips darstellen. Chronische Entzündungen können aber nicht nur im Darm (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa), sondern auch an anderen Körperoberflächen stattfinden (Lunge – Asthma, Haut – Neurodermitis). Auch hier spielt NOD2 mit seinen Varianten eine Rolle, allerdings mit einem Risiko, das wesentlich kleiner ist als bei Morbus Crohn.

Wie geht es weiter: Genetische Medizin wird zuallererst heißen, die richtige Prophylaxe bei Menschen mit einem besonderen Risiko zu betreiben, um den Ausbruch der Krankheit zu verhüten. Derzeit arbeiten die Wissenschaftler im NGFN an der Vorbereitung von gezielten Prophylaxestudien, die genetische Informationen nutzen, ohne den „gläsernen Menschen“ zu schaffen. Ziel ist es, genetische Information sozialverträglich auf Populationsebene für die medizinische Versorgung der Patienten nutzbar zu machen.

5. Genetische Veränderungen des Immunsystems verursachen Allergien und Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen und Allergien wie Asthma, Heuschnupfen und Allergien der Haut sind weltweit eine große gesundheitliche Belastung moderner Zivilisationen. Sowohl Autoimmunerkrankungen wie auch Allergien sind durch außergewöhnliche Immunreaktionen gekennzeichnet: gegen harmlose Substanzen in der Umwelt im Falle von Allergien und gegen körpereigene Stoffe im Falle von Autoimmunerkrankungen. Die Aktivierung der körpereigenen Abwehr, die seit Jahrtausenden für das menschliche Überleben in einer feindlichen Umwelt voller Bakterien und Parasiten essenziell ist, ist auch für die Entwicklung eines intakten Immunsystems notwendig. Solange das Immunsystem damit beschäftigt ist, den Körper gegen Bakterien und Parasiten zu verteidigen, entwickelt es offensichtlich keine extremen Überreaktionen wie bei Allergien oder Autoimmunerkrankungen.

Kürzlich wurden genetische Veränderungen in einem Rezeptor für Produkte von Mikroben (CARD15) gefunden. Zellen, die entsprechende genetische Varianten des CARD15 Rezeptors tragen, sind kaum dazu in der Lage, eine adäquate Immunantwort hervorzurufen, wenn sie mit Bakterien in Kontakt kommen. **Träger dieser Genvarianten zeigen ein erhöhtes Risiko an einer chronischen Darmentzündung – Morbus Crohn – zu erkranken**. Da die genetischen Veränderungen im CARD15 Rezeptor die Art und Weise verändern, in der Mikroben mit dem Immunsystem interagieren, könnten diese Veränderungen ebenfalls die Entwicklung von Allergien begünstigen. Aus diesem Grund wurden in einer großen deutschen Population (1.872 Kinder) die **Effekte von Varianten des CARD15 Rezeptors auf die Entwicklung von Allergien untersucht**. Über Fragebögen für die Eltern, Allergietests der Haut und Lungenfunktionstest wurden die Kinder auf allergische Reaktionen hin charakterisiert. Parallel wurde eine Genotypisierung auf genetische Varianten des CARD15 Rezeptors vorgenommen. **Als Ergebnis zeigte sich, dass Kinder mit genetischen Veränderungen im CARD15 Rezeptor ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko hatten, an Heuschnupfen zu erkranken und ein fast zweifach erhöhtes Risiko, allergische Hautreaktionen zu entwickeln. Darüber hinaus erhöhte sich das Risiko eine Sensibilisierung für allgemeine Allergene zu entwickeln um 50 Prozent**. Diese genetischen Ähnlichkeiten zwischen Morbus Crohn und Allergien unterstützen die Hypothese, dass eine genetisch bedingte Störung in der Mikrobenerkennung die grundlegenden immunologischen Verteidigungsmechanismen stark beeinflusst und zu verstärkten, nicht adäquaten Immunantworten führt.

6. Von Mäusen und Menschen

Altersschwerhörige Mäuse leiden unter dem gleichen genetischen Defekt wie Menschen

Ab einem Alter von 60 Jahren tritt bei rund 40 Prozent der Deutschen eine Hörminderung auf. Am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München (GSF) sind Forscher um Professor Martin Hrabé de Angelis den Ursachen der Altersschwerhörigkeit einen entscheidenden Schritt näher gekommen. Ihnen ist es gelungen, ein Tiermodell zu entwickeln, mit dem sie den altersbedingten Gehörverlust genauer untersuchen können: die **Beethoven-Maus**.

Wissenschaftler der GSF suchen nach den genetischen Ursachen von Krankheiten, um so neue Therapien entwickeln zu können. Unter der Leitung von Hrabé de Angelis wurde hierfür im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) eine Diagnose-Klinik nur für Mäuse etabliert – die **Deutsche Mausklinik**. Gerade die kleinen Nager eignen sich als Modellorganismus für die Erforschung menschlicher Krankheiten: Ihr Erbgut unterscheidet sich nur in weniger als fünf Prozent von dem des Menschen. Genetische Veränderungen führen daher bei beiden oft zu den gleichen Erkrankungen. Um den möglichen genetischen Faktoren von Krankheiten auf die Spur zu kommen, verändern die Forscher zunächst das Erbgut der Mäuse. Dann folgt ein allgemeiner Gesundheits-Check-up der Tiere. Mehr als 160 Parameter können die Wissenschaftler dabei testen. Wenn sie Auffälligkeiten feststellen, zum Beispiel erhöhte Cholesterinwerte oder Herzrhythmusstörungen, die möglicherweise auf die genetische Veränderung zurückzuführen sind, schließen sich weitere Untersuchungen an. Auch die Beethoven-Maus wurde so entdeckt

Häufigste Ursache der Altersschwerhörigkeit ist ein Verlust der Sinneshaarzellen und Nervenzellen im Innenohr. Meistens tritt er beidseitig auf. Warum die Haarzellen bei dem einen Menschen degenerieren und beim anderen nicht, ist unbekannt. Sicher ist nur, dass auch genetische Faktoren eine Rolle spielen, da die altersbedingte Schwerhörigkeit in manchen Familien gehäuft auftritt. Töne, bei denen ihre Artgenossen im Hörtest zusammenzuckten, störten die Beethoven-Maus nicht im Geringsten. Taube Mäuse kannte man auch schon vorher. Doch das Besondere bei der Beethoven-Maus ist, dass sie ihr Gehör, wie ihr Namensgeber, erst mit zunehmendem Alter verliert. Durch die enge, internationale Zusammenarbeit von Grundlagenforschern und Klinikern **kamen die Wissenschaftler der genetischen Ursache des fortschreitenden Gehörverlustes schnell auf die Spur:** Ein einziger Baustein in einem **Gen**, dem **Tmc 1**, wurde durch einen anderen Baustein ersetzt **(Punktmutation)**. Dadurch kommt es ab einem Alter von 30 Tagen zu einem **Ausfall der Haarzellen im Innenohr der Maus**. Wie wertvoll die Beethoven-Maus für die Medizin ist, zeigte ein Vergleich mit Patienten, bei denen ein altersbedingter Gehörverlust auftrat: Auch bei ihnen war das Tmc 1-Gen verändert. „Die Übertragung der Ergebnisse von der Maus auf den Menschen ist eine sehr wichtige Brücke, die man schlagen muss“, so Hrabé de Angelis. Mithilfe der genetisch veränderten Maus hofft das internationale Forschungskonsortium nun, Faktoren zu identifizieren, die für ein langes Überleben von Haarzellen notwendig sind.

7. Weltweit führend: die Mausmodelle im NGFN

Mausmodelle stellen im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) wertvolle Untersuchungsmethoden für die Vorgänge bei verschiedenen Krankheiten dar. In groß angelegten Mutagenese-Untersuchungen 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 unter Leitung von Professor Hrabé de Angelis hierfür ein Zentrum für Mausmutanten, die **Deutsche Mausklinik**, eingerichtet. Es handelt sich hierbei um eine **weltweit einzigartige** Forschungsplattform, die an einem Ort eine umfangreiche, standardisierte Charakterisierung und Diagnostik von Mausmodellen für erblich bedingte Erkrankungen ermöglicht. Die Deutsche Mausklinik arbeitet eng mit zwei weiteren Forschungsplattformen im NGFN zusammen, deren Aufgabe die systematische Erzeugung und Sammlung von Mausmutanten ist und die ebenfalls an der GSF angesiedelt sind, dem **ENU Mutagenese Konsortium** (Koordination Professor Hrabé de Angelis) und dem Deutschen **Genfallen Konsortium** (Koordination Professor Wurst). Bisher konnten Tiermodelle für folgende Krankheiten eingeführt werden:

- Neurologische Erkrankungen des Innenohrs (Schwerhörigkeit, Taubheit) z. B. „Beethoven“ Maus – alterbedingte Taubheit.
- Amyotrophe laterale Sklerose (ALS)
- Pigmentveränderungen der Haut; Anzahl der bekannten Loci, die für Pigmentierung verantwortlich sind, wurden verdoppelt
- Augenerkrankungen (Katarakte)
- Allergische Erkrankungen
- Darmkrebs
- Nierenleiden
- Neurodegenerative Erkrankungen

Mit der **weltweit größten Sammlung mutierter embryonaler Stammzellen von Mäusen** stellt das Genfallen Konsortium eine entscheidende Infrastruktur für die Humangenomforschung dar. Sie ist für die Wissenschaftsgemeinschaft frei zugänglich. Insgesamt wurden

- mehr als 10.000 mutierte Klone von embryonalen Stammzellen der Maus molekular charakterisiert
- mehr als 100 Mausmodelle etabliert
- 100 mutierte Gene als krankheitsassoziiert identifiziert.

Dem Deutschen ENU Mutagenese Konsortium wurde erst kürzlich bei einer Umfrage unter den Leitern von international vergleichbaren Projekten bestätigt, dass es weltweit führend ist in Bezug auf

- die Zahl der untersuchten Tiere
- die Zahl der genetisch bestätigen Mutanten
- die Zahl der klonierten Mutanten
- die Zahl der publizierten Ergebnisse.

Die Ergebnisse dieser Umfrage wurden auf dem International Mutagenesis Workshop (Washington, Juli 2003) von Joe Nadeau von der Chase Western University, USA, vor einem internationalen Expertenkreis präsentiert.

Die Mausmodelle und genetisch modifiziertes Material, aber auch technologische Weiterentwicklungen, kommen nicht nur der akademischen Wissenschaft zugute. Sie werden an Industriepartner lizenziert oder verkauft und damit der kommerziellen Verwertung zugeführt. In mehreren Patenten konnten die kommerziellen Rechte an den wissenschaftlichen Ergebnissen gesichert werden:

- Methoden zur Identifizierung von Zielgenen von Transkriptionsfaktoren
  (W. Wurst et al., US Pat. 09/152,361)
- Genfallenkonstrukt zur Identifizierung und Isolierung von Genen
  (H. von Melchner et al., US Pat. 6,303,327)
- Methoden zum Screening von Proteinen mit Signalsequenz
  (H. von Melchner et al., PCT 01 118 354.8/US EP 01 118 354.8)
- Tiermodell, das Krebs, Lungenemphysem und Kardiomyopathie aufweist
  (H. von Melchner et al., PCT 292-6/US Nr. 60/312,164)
- Entwicklung konditionaler Genfallenvektoren
  (H. von Melchner et al., PCT 00974397.2-2406)
- Patentanmeldung - cDNA Chip Technologientwicklung SAFE
  (J. Beckers 2003)

8.

Die Tricks der Bakterien nutzen

Forscher des NGFN klären, wie Listerien in die Zellen der Darmschleimhaut eindringen

Listerien sind raffiniert. Die Bakterien können das menschliche Immunsystem austricksen: um der Körperabwehr zu entgehen, bringen sie Darmschleimhautzellen dazu, sie in ihr Inneres aufzunehmen. Personen mit geschwächter Körperabwehr und Neugeborene erkranken dadurch häufig schwer. Das Krankheitsbild – die Listeriose – äußert sich in grippeähnlichen Beschwerden und einer Hirnhautentzündung. Nicht selten verläuft diese tödlich. Eine Infektion während der Schwangerschaft führt oft zum Tod des Ungeborenen. Weil die Listerien sich besonders gut in Milchprodukten vermehren, sollten Schwangere deshalb unter anderem auf Rohmilchproduktue verzichten.

Wie genau die Krankheitskeime in den menschlichen Organismus eindringen, konnten jetzt Forscher der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), Braunschweig und der Universität Gießen im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) klären. Die Ergebnisse zeigen, dass die Keime menschliche Darmschleimhautzellen mithilfe eines ausgefeilten Mechanismus hinters Licht führen. Sie machen sich dabei spezifische Eigenschaften der Zellen zu Nutze. Diese tragen auf ihrer Oberfläche einen Rezeptor, das E-Cadherin. Er bewirkt eine undurchlässige Verknüpfung der Darmschleimhautzellen untereinander und dichtet dadurch quasi den Darm ab. Die Listerien haben im Laufe der Evolution ein Eiweiß – das so genannte Internalin – entwickelt, mit dem sie den Rezeptor erkennen. „Das Internalin gleicht einem verbogenen Hufeisen und nimmt das E-Cadherin in einen maßgeschneiderten Würgegriff“, erklärt Dr. Wolf-Dieter Schubert aus Braunschweig. Diese Wechselwirkung führt dazu, dass die Bakterien in die Darmzellen aufgenommen werden. Sie ist somit der entscheidende Schritt am Anfang einer Listeriose. Schubert und seinen Kollegen ist es gelungen, die genaue Struktur des Internalins zu analysieren. Die Ergebnisse erklären auch, warum nicht alle Säugetiere an einer Listeriose erkranken. Denn das Internalin ist spezifisch angepasst an menschliches E-Cadherin. Das E-Cadherin von Mäusen unterscheidet sich von diesem zum Beispiel nur in einer einzigen Aminosäure. Trotzdem kann es vom Internalin nicht erkannt werden. Folglich haben Listerien bei Mäusen keine Chance, über den Darm eine Erkrankung zu verursachen.

Die Wissenschaftler verstehen jetzt also, wie sich die Listerien Zugang in die menschlichen Zellen verschaffen. Diesen Mechanismus machen sie sich zu Nutze, um neue Arzneimittel zu entwickeln. Die Medikamente sollen verhindern, dass die Listerien in die Darmzellen eindringen. „Hierfür kommen zum

Beispiel verschiedene chemische Substanzen oder auch Antikörper in Frage, die die Wechselwirkung des Internalins mit seinem Rezeptor E-Cadherin nachahmen und damit hemmen“, erklärt Professor Trinad Chakraborty von der Universität Gießen. Besonders Stoffe, die das Internalin auf der Bakterienoberfläche binden und außer Gefecht setzen, wären sehr gut geeignet, um eine Listerien-Infektion bereits im Vorwege zu verhindern. Darüber hinaus kann der Krankheitsmechanismus den Forschern als ein Modell für andere Bakterienarten dienen, die ebenfalls in menschliche Zellen eindringen und sich dort vermehren. Aber noch eine andere Anwendungsmöglichkeit fasziniert die Forscher: Wenn es den Listerien gelingt, mit Hilfe des Internalins in die Darmschleimhaut einzudringen, könnte sich auch die Medizin dieses Mechanismus’ bedienen. Vielleicht wird es so einmal möglich, Medikamente ganz gezielt in die Darmzellen einzuschleusen und damit zum Beispiel chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie den Morbus Crohn zu heilen oder Krebszellen zu vernichten. Außerdem gibt es Verwandte des Internalins, die beispielsweise Nieren- und Leberzellen erkennen. Ein entsprechender Therapieansatz könnte also eventuell auch auf andere Gewebetypen ausgeweitet werden.

9.

Neues Medikament zur Krebstherapie in der Entwicklung

Ein seit langem als sicheres Medikament in der Behandlung von Epilepsiepatienten eingesetzter Wirkstoff, die Valproinsäure, hemmt auch das Wachstum von Tumorzellen. Die therapeutische Wirkung der Valproinsäure in der Krebsbehandlung wurde jetzt von Arbeitsgruppen aus dem Krebsnetz des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) in Frankfurt und Essen gemeinsam mit ihren Partnern vom Forschungszentrum Karlsruhe untersucht. Sowohl gezüchtete Tumorzellen, als auch Blutkrebszellen von Patienten sprechen auf Valproinsäure an. Die Forscher um PD Dr. Heinzel, Dr. Klein-Hitpass und Professor Göttlicher haben von Valproinsäure gesteuerte Gene identifiziert, die für die Krebsforschung von großem Wert sind. Gleichzeitig wurden neue Ansatzpunkte für die gute Verträglichkeit dieses Medikamentes gefunden.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden jetzt klinische Studien (Phase I/II) in der Abteilung für Onkologie am Nordwestkrankenhaus in Frankfurt begonnen. Die geeigneten Dosierungen für die Behandlung von Krebspatienten werden ermittelt. Die Kombination mit anderen Tumortherapeutika und der Nachweis der klinischen Wirksamkeit werden untersucht. Diese klinischen Aktivitäten können nicht aus den im NGFN zur Verfügung stehenden Mitteln finanziert werden. **Um die klinische Entwicklung zu forcieren, und um die wissenschaftlichen Entdeckungen auch zu kommerzialisieren, wurde die Firma G2M Cancer Drugs AG gegründet**. Als Ausgründung des Georg-Speyer-Hauses und des Forschungszentrums Karlsruhe wird die G2M Cancer Drugs AG ausschließlich durch „venture capital“ finanziert und beschäftigt zurzeit 18 Mitarbeiter. Nach Abschluss der Phase I/II Studien sind weiterführende klinische Studien mit dem Ziel der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Valproinsäure und anderen HDAC-Inhibitoren für die Krebstherapie geplant.

Das Resultat könnte in naher Zukunft die Zulassung eines neuen Krebsmedikamentes sein. Der Nutzen für die Patienten, aber auch für den Pharmastandort Deutschland ist unübersehbar.

Die durch das NGFN geschaffenen Vernetzungsstrukturen zwischen Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern und die Gründung eines aus „venture capital“ finanzierten Biotechnologieunternehmens ermöglichten, dass **ein neuartiges Anti-Tumormedikament in seiner Wirkungsweise aufgeklärt wurde und sich bereits in der klinischen Entwicklung befindet**. Die Zusammenarbeit der akademischen und kommerziellen Partner resultierte bereits in mehreren Erfindungen, die zum Patentschutz angemeldet wurden.

10.

Weitere genetische Ursache geistiger Behinderung entdeckt

Am Humangenetischen Institut der Universität Heidelberg gehen Wissenschaftler um Professor Gudrun Rappold unter anderem möglichen genetischen Faktoren geistiger Behinderung nach. Im Institut wird auch eine 16-jährige Patientin betreut, die eine stark verzögerte Entwicklung zeigt. Sie kann nicht sprechen, leidet an epileptischen Anfällen, und ihre Wirbelsäule ist stark verkrümmt. Die Analyse ihres Erbguts gab den Forschern im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) entscheidende Hinweise auf die Ursachen geistiger Behinderung – auch bei anderen Patienten.

Mitarbeiter des Instituts stellten fest, dass vom Chromosom 3 der Patientin ein Stück abgebrochen war. Dieses Bruchstück hatte sich einem anderen Chromosom angelagert (Translokation). Rappold und ihr Team vermuteten schon sehr früh, dass die Translokation etwas mit der Behinderung zu tun haben könnte. Sie nahmen das Chromosom 3 deshalb näher unter die Lupe. Ergebnis: Durch den Chromosomenbruch war dort ein Gen in seiner Funktion zerstört worden, das genau an der Bruchstelle sitzt. Dieses Gen trägt inzwischen den Namen MEGAP (Mental disorder associated GAP protein). Die Forscher dachten weiter: Wenn ein Defekt des MEGAP bei der Patientin mit geistiger Behinderung einhergeht, könnte dieses Gen auch bei anderen Betroffenen gestört sein. Bei der Betrachtung weiterer Patienten beschränkten sie sich zunächst auf Menschen, die an dem so genannten $3p^-$-Syndrom leiden. Ihnen fehlt ein Teil des Chromosoms 3, die Auswirkungen sind ähnlich wie bei der Patientin. **Bei allen zwölf untersuchten Patienten mit $3p^-$-Syndrom war mit dem fehlenden Teil des Chromosoms 3 auch das MEGAP vollständig verloren gegangen**.

Die Tatsache, dass bei mehreren Personen mit geistiger Behinderung ein ähnlicher Gendefekt nachgewiesen wird, spricht zwar dafür, dass dieser Defekt für die Erkrankungen von Bedeutung ist – einen kausalen Zusammenhang beweist sie allerdings nicht. Die Wissenschaftler mussten also noch klären, ob MEGAP im Organismus tatsächlich für die Entwicklung des Gehirns und die geistige Leistungsfähigkeit wichtig ist. In einem nächsten Schritt gingen sie deshalb der Frage nach, in welchen Organen MEGAP besonders aktiv ist. Und tatsächlich – sowohl bei Erwachsenen als auch bei Feten zeigte sich die größte Genaktivität im Gehirn. Anhand von Tiermodellen konnte die Funktion von MEGAP schließlich

genauer beschrieben werden. **Das Gen reguliert offensichtlich die Verknüpfung der Nervenzellen im Gehirn und hat große Bedeutung für „höhere“ kognitive Funktionen – Funktionen also, die bei geistiger Behinderung beeinträchtigt sind**. „Die Defekte an MEGAP, die wir bei schwer geistig behinderten Patienten gefunden haben, führen zu fehlerhaften Gehirnstrukturen und damit zu niedriger Intelligenz“, erläutert Rappold.

Studien mit Mäusen sollen jetzt detailliert klären, welche Prozesse MEGAP im Gehirn steuert. Die Tiere eignen sich gut für diese Untersuchungen, weil sie ein Gen besitzen, das zu über 90 Prozent mit dem menschlichen MEGAP identisch ist. Die Wissenschaftler wollen unter anderem herausfinden, was passiert, wenn sie das Gen gezielt verändern. Für die Fachwelt sind die Ergebnisse aus Heidelberg deshalb so interessant, weil sie eine weitere genetische Ursache geistiger Behinderung belegen, die beide Geschlechter treffen kann. Bisher waren in diesem Zusammenhang – abgesehen vom Down-Syndrom – hauptsächlich Genfehler entdeckt worden, die auf dem X-Chromosom lokalisiert sind.

Zwar ist ein unmittelbarer Nutzen für die Behandlung geistiger Behinderung in näherer Zukunft nicht zu erwarten. Die Mediziner kennen aber jetzt die genetischen Grundlagen der Gehirnentwicklung genauer und können mögliche Krankheitsprozesse besser verstehen. Sollte die Funktion von MEGAP einmal vollständig aufgeklärt sein, könnte das auch Rückschlüsse darauf erlauben, wie sich die Regeneration von Gehirnzellen, zum Beispiel nach einer Schädelverletzung oder einem Schlaganfall unterstützen lässt.

11.

Hamburger Bernhard-Nocht-Institut sucht Genvarianten, die vor Malaria schützen

Mutationen – da denkt man sofort an schreckliche Krankheiten und Horrorfilme. Aber Fehler im Erbgut können auch nützlich sein. Zum Beispiel in Gegenden Afrikas, die stark von Malaria betroffen sind. Dort lassen sich bei vielen Menschen genetische Varianten nachweisen, die vor der Erkrankung schützen. Hamburger Wissenschaftler suchen nach solchen Varianten. Sie wollen sie für Impfungen und Therapien gegen die Malaria nutzen.

Die Wissenschaftler sammeln in Ghana Untersuchungsmaterial für ihre Malariastudie. In der Region um Kumasi ist die Malaria besonders weit verbreitet. Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg unterhält dort eine Forschungseinrichtung, in der Dr. Jennifer Evans Studien zur Malaria betreut. Von Mai bis Dezember 2002 durchstreiften sie und ihre Kollegen die Dörfer um Kumasi und untersuchten pro Woche rund 450 Kinder auf Malaria. Dabei sammelten sie insgesamt mehr als 14.000 Blutproben. Diese riesige Menge an Untersuchungsmaterial wartet im Bernhard-Nocht-Institut jetzt auf ihre Auswertung. Keine andere Malariastudie war bisher so umfassend. Wenn die Ergebnisse vorliegen, wird eine einzigartige Datensammlung zur Verfügung stehen.

Evans und ihre Kollegen gehören zu einer Arbeitsgruppe am Bernhard-Nocht-Institut, die unter der Leitung von Professor Rolf Horstmann der Malaria auf den Grund geht. Die Projekte zur Malariaforschung in Kumasi werden im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. „Mit zwei Millionen Todesfällen und 500 Millionen Neuerkrankungen jährlich ist die Malaria eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit“, sagt Horstmann. Die Fortschritte in der Forschung waren in den letzten Jahren jedoch eher ernüchternd: Ein Impfstoff ist nach wie vor nicht in Sicht, und gegen gängige Medikamente sind die Erreger immer häufiger resistent. „Deshalb ist es notwendig, neue Forschungsansätze zu finden und die Grundlagenforschung zu intensivieren“, so Horstmann. Er und seine Arbeitsgruppe konzentrieren sich daher auf die Genomforschung. Es ist nämlich bekannt, dass bestimmte genetische Varianten einen gewissen Schutz vor Malaria bieten, zum Beispiel die Sichelzellanämie.

Neben der Sichelzellanämie sind bereits einige andere Genvarianten bekannt, die vor der Malaria schützen. Die Fachwelt ist sich aber einig, dass es noch weitere genetische Abweichungen dieser Art geben

muss – sie wurden bisher nur nicht entdeckt. **Horstmann setzt große Hoffnungen in die unbekannten Varianten: Sie würden natürliche Mechanismen der Resistenz oder Immunität gegen Malaria anzeigen**. Zunächst mussten Evans und ihr Team aus ghanaischen Ärzten, Krankenschwestern und lokalen Gesundheitsarbeitern vor Ort nach Eltern suchen, bei denen die schon bekannten schützenden Genvarianten nicht vorlagen. „Wir wollten ja keine Faktoren finden, die wir schon kennen“, so Horstmann. Die Forscher befragten und untersuchten tausende von Eltern, bevor sie schließlich 150 geeignete Paare fanden, die ihre Kinder an der Studie teilnehmen ließen. Für besonders aufschlussreich halten die Wissenschaftler das Erbmaterial von Geschwisterkindern, die sehr häufig oder sehr selten Malariaparasiten im Blut tragen. Genetische Varianten, die solche Geschwisterkinder gemeinsam von den Eltern geerbt haben, könnten das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Die Forscher vermuten, dass sich am ehesten die genetischen Besonderheiten therapeutisch nutzen lassen, die eine effektivere Immunantwort auf die Erreger bewirken.

12. Wichtige Unterscheidung von Tumortypen mit Genexpressionsanalysen

Am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg werden durch PD Dr. Holger Sültmann und seine Mitarbeiter anhand von Genexpressionsanalysen genetische Unterschiede zwischen Tumoren untersucht. Zwei Technologien, die DNA- und die Gewebe-Array-Technologie, werden eingesetzt und weiterentwickelt. Anhand dieser Verfahren kann die Genaktivität von verschiedenen Geweben oder Zellen in unterschiedlichen biologischen Zuständen verglichen werden. Ziel des NGFN-Projektes ist es, Gene zu identifizieren, die mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von Krebserkrankungen einhergehen und damit auch Ansatzpunkte für neue Therapien und Diagnosen bieten.

Mit Hilfe der DNA-Array-Technologie etwa wurden in der Abteilung Molekulare Genomanalyse des DKFZ in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Göttingen **90 Nierentumoren untersucht**. Hierbei wurden Genmuster gefunden, die mit der histo-pathologischen Klassifizierung aus der Klinik einhergehen. Interessanterweise finden sich aber auch Tumoren, deren genetisches Profil dieser Klassifizierung widerspricht. **In vielen derartigen Fällen zeigte eine erneute Analyse der durch feingewebliche Untersuchungen gewonnenen Daten, dass die molekulare „Diagnose“ sich zur Einteilung von Tumoren besser eignet als die gängigen Diagnosemethoden im klinischen Labor.** Erste Hinweise auf **ähnliche Fälle bei Gehirntumoren** wurden in einer Kooperation der Abteilung mit der Kopfklinik Heidelberg erhalten. Diese Ergebnisse unterstreichen das enorme Potenzial von DNA-Arrays für die Diagnose von Krebserkrankungen.

Bei den so genannten Gewebe-Arrays werden hunderte kleinster Tumor-Gewebeproben verschiedener Krebspatienten auf einen Objektträger aufgebracht und auf ihre genetischen Veränderungen untersucht. In einem Projekt der Abteilung Molekulare Genetik in Kooperation mit der Universitätsklinik Heidelberg an Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region zeigte sich, dass zwei Mitgliedern einer Genfamilie, die so genannten Cycline, in diesen Tumoren eine wichtige klinische Bedeutung zukommt. Veränderungen in diesen Genen wurden bereits früher in kleinen Tumoren, die zur Metastasenbildung neigten, nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass sie bereits in frühen Stadien einen aggressiveren klinischen Verlauf der Tumorerkrankungen anzeigen. Der Nachweis von Veränderungen in solchen Markergenen könnte so in Zukunft schon frühzeitig, also noch weit vor der Bildung von Metastasen, entscheidende Hinweise auf den Krankheitsverlauf geben und die Art der Behandlung in Plattenepithelkarzinomen beeinflussen.

13. Vom Gen zur Funktion: das deutsche cDNA Netzwerk im NGFN

Viele menschliche Gene im menschlichen Genom sind ineinander verschachtelt. Um sie in ihrer gesamten Länge zu identifizieren, erstellt man durch „Zurückschreiben“ von aus der Zelle isolierten „Botenmolekülen“ (Transkripte) so genannte cDNAs. Diese cDNAs sind wertvolle Kopien der Gene, da sie frei von dazwischen liegenden DNA-Bereichen sind, die keine Geninformation enthalten. Die Wissenschaftler bestimmen ihre Basenabfolge, stellen Mastersets von mehreren tausend cDNAs für die weitere Funktionsuntersuchung zusammen und bewahren sie für andere Forscher in Bakterien auf. Im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) wird diese Aufgabe vom Deutschen cDNA Konsortium in systematischer Art und Weise und in industriellem Maßstab durchgeführt.

Das Deutsche cDNA Konsortium (Koordinator: PD Dr. Stefan Wiemann) ist ein Zusammenschluss von wissenschaftlichen Instituten (**drei Helmholz-Zentren** - DKFZ, GBF und GSF, **eine Universität** - Heinrich Heine Universität Düsseldorf, und eine **internationale Forschungseinrichtung** - EMBL) sowie **drei KMUs** (AGOWA GmbH, Medigenomix GmbH, Qiagen AG). Im Rahmen des NGFN wurde der Durchsatz in der **Produktion von cDNAs (insgesamt über 500.000)** und der Generierung von Sequenzdaten **(ca. 200.000 cDNAs ansequenziert = ESTs; und über 9.000 vollständig sequenzierte cDNAs mit zusammen über 30 Millionen Basenpaaren)** signifikant erhöht. Sämtliche Sequenzen werden in öffentliche Datenbanken eingespeist. Die hergestellten cDNAs werden über das RZPD (Deutsches Ressourcen Zentrum für Genomforschung GmbH, Berlin) an Wissenschaftler und Firmen in aller Welt verteilt. **Das Deutsche cDNA Konsortium ist eines von weltweit drei Hochdurchsatz Projekten, und das einzige europäische Projekt, das die Herstellung und Sequenzierung von humanen cDNAs im Hochdurchsatz betreibt**.

Im NGFN wurde das Konsortium zu einem Netzwerk erweitert, indem eine Analyse-Pipeline etabliert wurde, um die vorhandenen Informationen und Ressourcen systematisch zu verwerten und eine Hochdurchsatz-Analyse von Genen und Proteinen zu erlauben. Die Analyse-Pipeline beinhaltet zellbasierte Analysen, Proteomics-Ansätze, Expressionsprofile und Tiermodelle und überspannt damit mehrere Forschungsplattformen im NGFN. Neue funktionelle Assays mit Krankheitsbezug werden in Zusammenarbeit mit Partnern aus den klinischen Genomnetzen des NGFN eingeführt. Neben den cDNAs, die innerhalb des Konsortiums hergestellt werden, findet auch eine steigende Zahl von cDNAs und Proteinen aus anderen Bereichen des NGFN Eingang in diese Pipeline.

In den zell-basierten Ansätzen wird zunächst ermittelt, wo in der Zelle das von der cDNA kodierte Protein zu finden ist, um Wechselwirkungen mit anderen Bestandteilen der Zelle und damit mögliche

Funktionen und Aktivitäten des Proteins zu analysieren. Die **Position von über 500 Proteinen wurden bereits ermittelt** und der Öffentlichkeit über das Internet zugänglich gemacht (**www.dkfz.de/LIFEdb**). Der **Einfluss von Proteinen auf krankheitsrelevante Aktivitäten** in Zellen wird untersucht. Als allgemeine zelluläre Prozesse, die im Krankheitsgeschehen eine Rolle spielen wurden bisher Untersuchungsprogramme zu Fragestellungen wie „Proteintransport“ und „Zellproliferation“ etabliert und routinemäßig durchgeführt. Weitere Assays zu den Themen „Apoptose“ und „Signaltransduktion“ sind in der Entwicklung weit fortgeschritten.

Beispiel: Im cDNA Konsortium wurde eine **cDNA (2c18)** gewonnen und die genetische Information gelesen (sequenziert). Anschließend wurde der Aufenthaltsort in der Zelle für das kodierte Protein ermittelt und in einer Funktionsuntersuchung sein Einfluss auf einen Proteintransportvorgang an die Zelloberfläche, die Proteinsekretion, analysiert. Aus der Genexpressionsanalyse, die durch die Unterstützung eines weiteren Projekts im NGFN ermöglicht wurde, kam die Information, dass dieses Gen **bei Brustkrebs verstärkt abgelesen** wird. Damit war ein bis dahin unbekannter Signalweg identifiziert, in dem dieses Protein eine Schlüsselrolle innehat und der eine Rolle bei Brustkrebs spielt. Von diesem Protein existiert eine Variante, die ebenfalls in die Untersuchungen einbezogen wurde. Interessanterweise führte sie dazu, dass einzelne Schritte des Signalwegs unterbrochen waren. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, befinden sich aber bereits in einem fortgeschrittenen Stadium und könnten von hoher Kranhkeitsrelevanz sein.

Neben dem oben beschriebenen Beispiel wurden auch bereits Kandidaten aus dem so genannten Proliferationsassay identifiziert, die perfekt mit Ergebnissen aus der Genexpressionsanalyse korreliert werden konnten: Stimulierung der Zellteilung durch ein Protein ging mit erhöhter Genaktivierung in Tumoren einher. Auch diese Gene und Proteine, mit hoher Relevanz für Krebserkrankungen, befinden sich zurzeit in dem Prozess der detaillierten Charakterisierung.

14. Ausgewählte Veröffentlichungen

- *Beisel C, Imhof A, Greene J, Kremmer E, Sauer F.* Histone methylation by the Drosophila epigenetic transcriptional regulator Ash1. **Nature. 2002**; 419:857–62.

- *Beaudouin J, Gerlich D, Daigle N, Eils R, Ellenberg J.* Nuclear envelope breakdown proceeds by microtubule-induced tearing of the lamina. **Cell. 2002**; 108:83–96.

- *Chen W, Calvo PA, Gibbs J, Schubert U, Malide, Neill R, Schickli J, Henklein P, Palese JP, Bennink JR, Yewdell JW (2001).* A novel influenza A virus protein with unique features. **Nature Medicine. 2001**; 7:1306–1312.

- *Enard W, Khaitivich P, Klose J et al.* Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns. **Science. 2002**; 296:340–3.

- *Endris V, Wogatzky B, Leimer U, Bartsch D, Zatyka M, Latif F, Maher ER, Tariverdian G, Kirsch S, Karch D, Rappold GA.* The novel Rho-GTPase activating gene MEGAP/srGAP3 has a putative role in severe mental retardation. **Proc Natl Acad Sci USA. 2002**; 99:11754–11759.

- Fujiyama A, Watanabe H, Toyoda A, Taylor TD, Itoh T, Tsai SF, Park HS, Yaspo M-L, Lehrach H, Chen Z, Fu G, Saitou N, Osoegawa K, de Jong PJ, Suto Y, Hattori M, Sakaki Y. Construction and analysis of a human-chimpanzee comparative clone map. **Science. 2002**; 295:131–4.

- *Geissler A, Chacinska A, Truscott KN, Wiedemann N, Brandner K, Sickmann A, Meyer HE, Meisinger C, Pfanner N, Rehling P.* The mitochondrial presequence translocase: an essential role of Tim50 in directing preproteins to the import channel. **Cell. 2002**; 111:507–18.

- *Gitton Y, Dahmane N, Baik S, Ruiz P, Altaba A (The HSA21 expression map initiative. group1); Neidhardt L, Scholze M, Herrmann BG (group2); Kahlem P, Ben Kahla A, Schrinner S, Yildiriman R, Herwig R, Lehrach H, Yaspo ML (group 3).* A Gene Expression Map of Human Chromosome 21 Orthologs in the Mouse. **Nature. 2002**; 420:586–90.

- *Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJP, Mascheretti S, Jahnsen J, Mourn B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Fölsch UR, Vant M, Schreiber S.* Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. **Lancet. 2002**; 359:1661–1665.

- *Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, Maljevis S, Kubisch C, Rebstock J, Horvath S, Hallmann K, Dullinger JS, Rau B, Haverkamp F, Beyenburg S, Schulz H, Janz D, Propping P, Elger CE, Fahlke C, Lerche H, Heils A.* Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. **Nature Genetics. 2003**; 33:527–532.

- *Höhler T, Reuss E, Evers N, Dietrich E, Rittner C, Freitag CM, Vollmar J, Schneider PM, Fimmers R.* Differential genetic determination of immune responsiveness to hepatitis B surface antigen and to hepatitis A virus: a vaccination study in twins. **Lancet. 2002**; 360:991–995.

- *Kirkham M, Mueller-Reichert T, Oegema K, Grill S, Hyman AA.* SAS-4 is a C. elegans centriolar protein that controls centrosome size. **Cell. 2003**; 112:575–587.

- *Klose J, Nock C, Herrmann M, Stuhler K, Marcus K, Bluggel M, Krause E, Schalkwyk LC, Rastan S, Brown SDM, Büssow K, Himmelbauer H, Lehrach H.* Genetic analysis of the mouse brain proteome. **Nature Genetics. 2002**; 30:385–393.

- *Lang R, Pauleau A-L, Parganas E, Takahashi Y, Mages J, Ihle J, Rutschman R, Murray P.* SOCS3 regulates the plasticity of gp130 signaling. **Nature Immunology. 2003**; 4:456.

- *Levinson DF, Holmans PA, Laurent C, Riley B, Pulver AE, Gejman PV, Schwab SG, Williams NM, Owen MJ, Wildenauer DB et al.* No major schizophrenia locus detected on chromosome 1q in a large multicenter sample. **Science. 2002**; 296:739–41.

- *Rottbauer W, Saurin AJ, Lickert H, Shen X, Burns CG, Wo ZG, Kemler R, Kingston R, Wu C and Fishman MC.* Reptin and Pontin antagonistically regulate heart growth in zebrafish embryos. **Cell. 2002**; 111:661–672.

- *Schubert WD, Urbanke C, Ziehm Th, Beier V, Machner MP, Domann E, Wehland J, Chakraborty T, Heinz DW.* Structure of Internalin, a major invasion protein of Listeria monocytogenes, in complex with its human receptor E-Cadherin. **Cell. 2002**; 111:825–836.

- *Sethi S, Lipford G, Wagner H, Kretzschmar H.* Postexposure prophylaxis against prion disease with a stimulator of innate immunity. **Lancet. 2002**; 360:229–30.

- *Sillaber I, Rammes G, Zimmermann S, Mahal B, Zieglgansberger W, Wurst W, Holsboer F, Spanagel R.* Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. **Science. 2002**; 296:931–3.

- *von Bubnoff N, Schneller F, Peschel C, Duyster J.* BCR-ABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukaemia to STI571: a prospective study. **Lancet. 2002**; 359:487–91.

- *Vreugde S, Erven A, Kros CJ, Marcotti W, Fuchs H, Kurima K, Wilcox ER, Friedman TB, Griffith AJ, Balling R, Hrabe de Angelis M, Avraham KB, Steel KP.* Beethoven, a mouse model for dominant, progressive hearing loss DFNA36. **Nature Genetics. 2002**; 30:257–8.

- *Walther D, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M.* Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. **Science. 2003**; 299:76.

- *Zimmer A et al.* The FANTOM Consortium and the RIKEN Genome Exploration research Group Phase I & II Team. **Nature. 2002**; 420:563–573.

- *Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, Naumann M, Berg D, Bertram M, Scheidtmann K, Kern P, Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Riedel L, Bauer M, Muller T, Castro M, Meitinger T, Strom TM, Gasser T.* Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. **Nature Genetics. 2001**; 29:66–69.