

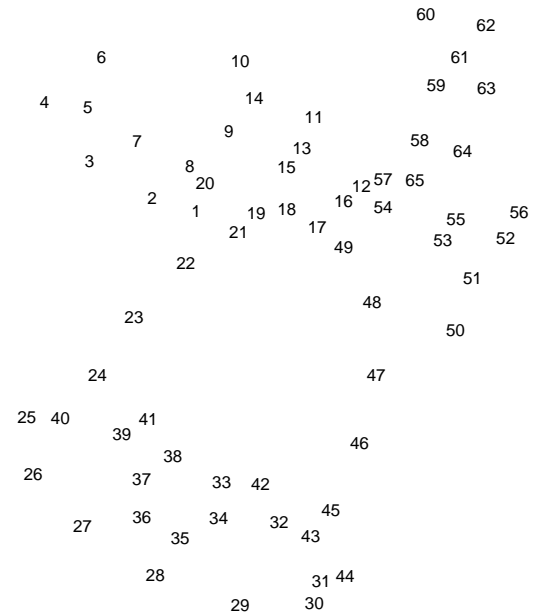
<b>EDITORIAL</b> .....	2
<b>GENOMFORSCHUNG FÜR DIE ZÜCHTERISCHE OPTIMIERUNG VON RAPSSAAT</b>	
Der GABI Raps Verbund stellt sich vor .....	2
<b>TRANSKRIPTIONSFAKTOREN – MOTOREN DER GENREGULATION</b> .....	10
<b>INDIKATIONSSPEZIFISCHE cDNA-CHIPS FÜR DIE KREBSDIAGNOSE</b> .....	15
<b>DAS NGFN-KREBSNETZ</b> .....	18
<b>HUMANGENETISCHE BERATUNGSBRIEFE</b>	
Ihr Beitrag zum Beratungsprozess und ihre medizinethische Optimierung .....	21
<b>NASCACELL GMBH – EIN FIRMENPORTRÄT</b>	
Targetvalidierung und Drug Development durch «Nucleic Acid Biotools» .....	23
<b>RZPD – DEUTSCHES RESSOURCENZENTRUM FÜR GENOMFORSCHUNG</b>	
Von einer akademischen Institution zu einer gemeinnützigen GmbH .....	25
<b>PLA-GLOSSAR</b>	
Häufig verwendeter Begriffe aus dem Bereich Patentierung und wirtschaftliche Verwertung .....	27
<b>NEWS &amp; CONFUSE</b>	
Informationen, Treffen und Veranstaltungen .....	29
<b>SCIENCE DIGEST</b>	
Nachrichten und Kurzberichte .....	39
<b>JOBBÖRSE</b> .....	42
<b>IMPRESSUM</b> .....	48

# EDITORIAL

## Liebe Leserinnen und Leser,

das erste Jahr im neuen Jahrtausend neigt sich dem Ende entgegen. Statt vieler Worte möchten wir Ihnen für die verbleibenden Tage und für das kommende Jahr vor allem Gesundheit wünschen. Uns hat es Spaß gemacht, den gemeinsamen Newsletter von DHGP und GABI zu produzieren. Bedanken möchten wir uns bei all jenen, die mitgeholfen haben, den GenomXPress zu dem zu machen, was er heute ist – einer gern gelesenen Informationszeitschrift zur Genomforschung in Deutschland. Neben der Weihnachtslektüre wünschen wir Ihnen einen ruhigen Stift beim Verbinden der nebenstehenden Zahlen.

Mit fröhlichen Grüßen aus Berlin und Potsdam,  
Jörg Wadzack und Jens Freitag.



## GENOMFORSCHUNG FÜR DIE ZÜCHTERISCHE OPTIMIERUNG VON RAPSSAAT (*BRASSICA NAPUS*)

Der GABI Raps Verbund stellt sich vor · Wolfgang Friedt, Wilfried Lühs,  
Roland Baetzel, Rod Snowdon, Wolfgang Ecke, Renate Schmidt und Renate Horn

Ziel der Arbeiten des GABI-Verbundprojektes «Genome Analysis in Rapeseed» (GARS) ist die Korrelation biochemischer Daten bzgl. der Biosynthesewege von Primär- und Sekundärmetaboliten mit Transkript-Mustern während der Samenentwicklung von Winterraps (*Brassica napus* L.) zur Identifizierung regulatorischer Gene von Primär- und Sekundärstoffwechselwegen. *Arabidopsis thaliana* ist eine nahe Verwandte der öltragreichen Kulturpflanze *B. napus*. Dadurch kann die Fülle der im Rahmen des *Arabidopsis*-Genomprojektes erarbeiteten Daten für die Aufklärung züchterisch relevanter Merkmale und Eigenschaften in Raps genutzt werden. Diese sind in der Regel oligo- oder polygenisch vererbt und damit einer herkömmlichen markergestützten Bearbeitung nur begrenzt zugänglich. Die Arbeiten der neun Kooperationspartner lassen sich in genetische, physische und funktionelle Charakterisierung des Rapsgenoms unterteilen, wobei pflanzenzüchterische Ziele im Vordergrund des Projektes stehen.

### Raps – die bedeutendste Ölpflanze Europas

Rapssaat – weltweit gewonnen von verschiedenen Brassica-Arten – nimmt unter den 10 wichtigsten Ölsaaten (Jahresproduktion 2000/2001: 303,8 Mio. t) mit 38,1 Mio. t (12,5%) hinter der Sojabohne (168,1 Mio. t; 55,3%) weltweit den zweiten Platz ein und stellt somit einen bedeutenden Rohstoff für den Ernährungssektor, die Futtermittelindustrie sowie für die Biodiesel-Produktion und Oleochemie dar. Die Produktion von Extraktionskuchen aus der Ölgewinnung (weltweit 204,5 Mio. t) geht zu etwa Zweidrittel auf Sojabohne (115,8 Mio. t) und Raps (22,4 Mio. t) zurück. Gleichzeitig ist festzustellen, dass der Selbstversorgungsgrad der EU für Ölschrote derzeit weniger als 40% beträgt. Neben bahnbrechenden Qualitätsverbesserungen durch Züchtung erucasäurefreier und glucosinolatärmer Sorten (sog. 00-Qualität) und der sehr guten Eignung für bio- und gentechnologische Ansätze beruht

die weltweit große Bedeutung der Rapssaat auf der Tatsache, dass verschiedenste Formen (Sorten) von Sommer- und Winterraps (*B. napus* L., Abb. 1) an klimatisch unterschiedlichsten Standorten der Welt gedeihen. In Deutschland dominiert der Anbau von Winterraps mit ca. 1,05 Mio. ha (2000) deutlich vor dem Öllein (102.500 ha) und der Sonnenblume (25.800 ha), wobei in 2001 ein weiterer Zuwachs der Winterrapsausaatfläche um 7,1% festzustellen war.

Zur weiteren Stärkung der Konkurrenzfähigkeit des Rapses auf dem europäischen Ölmarkt ist es als ein vorrangiges Ziel der Züchtung anzusehen, das genetische Ertragspotential noch besser auszuschöpfen – bei gleichzeitiger Reduktion des pflanzenbaulichen Inputs. Dafür kann die Züchtung wesentliche Voraussetzungen schaffen, denn eine Minimierung des pflanzenbaulichen Aufwandes setzt nährstoffeffiziente und krankheitsresistente Sorten voraus. Die Ertragszüchtung erfährt heutzutage ihre



Abb. 1: Blühender Raps (*Brassica napus* L.)

konsequente Fortsetzung durch die Entwicklung von Hybridrapssorten. Neben einem hohen Kornertrag und weiteren agronomisch günstigen Eigenschaften (Standfestigkeit, Frühreife, etc.), die in erster Linie über die Anbauwürdigkeit einer Rapssorte entscheiden, ist für eine optimale Vermarktung der Rapssaat der Ölgehalt die wichtigste Grundlage. Aus diesem Grund hatte die Erhöhung des Ölgehaltes bei der züchterischen Verbesserung des Rapses stets eine hohe Priorität. In zunehmendem Maße wird die Wettbewerbsfähigkeit von Qualitätskörnerraps aber auch von der Stoffzusammensetzung des Rapsmehles als proteinreiches Koppelprodukt der Ölgewinnung bestimmt. Obwohl Öl- und Proteingehalt als Hauptkomponenten im Rapssamen in negativer Beziehung stehen, lassen sich beide wertbestimmenden Inhaltsstoffe dennoch in Grenzen durch die Züchtung gelbsamiger Rapsformen gleichzeitig züchterisch steigern, indem die Rohfaser aufgrund einer dünneren Samenschale zugunsten wertbestimmender Sameninhaltsstoffe – wie Öl und Protein – reduziert und so die Schrotqualität des Rapses verbessert wird (Abb. 2).

### **Funktionelle Genanalyse**

Hauptthema der im GARS-Verbund laufenden Arbeiten ist die Identifikation und funktionelle Analyse regulatorischer und anderer Zielgene, die für die Samenentwicklung und Stoffbildung bei dieser wichtigen Ölfrucht von Bedeutung sind. Dafür ist ein Grundwissen bzgl. der zugrundeliegenden Stoffwechselwege (Box 1) und der beteiligten Enzyme erforderlich. In vielen Fällen ist es jedoch nicht möglich, die Funktion eines Genprodukts aufgrund der

DNA-Sequenz vorherzusagen, so dass die Aufklärung der Genfunktion eine große Herausforderung darstellt. Die erforderlichen Techniken, wie z.B. die Analyse der gewebespezifischen Expression von Genen oder die Verminderung der Genprodukte durch Antisense-RNA-Hemmung oder T-DNA-Genaktivierung in transgenen Pflanzen, werden schon seit Jahren angewandt, wenn es um die Isolation, Charakterisierung und Funktionsanalyse individueller Gene geht. Aufgrund der engen Verwandtschaft der Kulturpflanze Raps und der Modellpflanze *A. thaliana* (vgl. Box 2) bietet es sich an, die für *Arabidopsis* erarbeiteten Genomressourcen für die Analyse des polyploiden *B. napus*-Genoms zu nutzen (Box 3). So stellen die *Arabidopsis*-Ressourcen eine überaus wertvolle Informationsquelle für Gene dar, die während der Rapssamenentwicklung in den Biosynthesewegen von Primär- und Sekundärmetaboliten eine Rolle spielen. Zusammen mit der Verfügbarkeit umfangreicher Kollektionen von ESTs und den Ergebnissen der Genomsequenzierungsprojekte liegt eine sehr große Zahl an Gendaten vor, die eine neue Dimension der Funktionsanalyse erforderlich machen.

Zur Identifizierung und funktionellen Analyse von regulatorischen Genen, die an der Entwicklung der Rapssamen beteiligt sind, wird neben einer biochemischen Charakterisierung die Erstellung eines Expressionsprofils in definierten Stadien der Samenabreifung durchgeführt. Durch Hybridisierung der Gesamtheit der Raps-Transkripte für ausgesuchte Stadien der Samenentwicklung mit vorhandenen *A. thaliana*-EST-Sets aus samenspezifischen cDNA-Bibliotheken sollen neue Einblicke über das Zusammenspiel bekannter Gene sowie Hinwei-

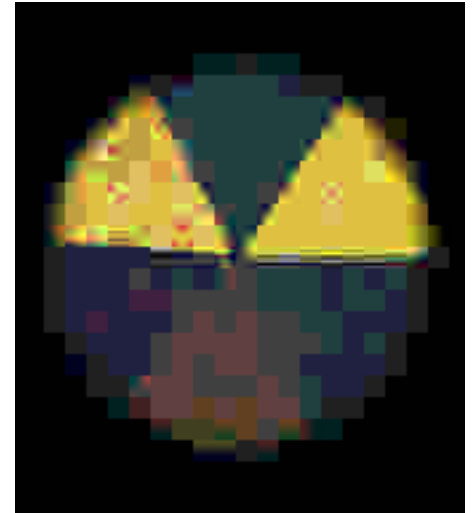


Abb. 2: Variation der Samenfarbe bei Raps

se auf die Funktion bisher nicht charakterisierter Gene gewonnen werden. Somit wird das Wissen über die Komplexität der Steuerung agronomischer Eigenschaften, wie z.B. den Kornertrag oder andere quantitative Merkmale, erheblich erweitert. Obwohl viel Detailwissen über involvierte biochemische Synthesewege vorliegt, sind die grundlegenden entwicklungsabhängigen Regulationsmechanismen der Stoffwechselvorgänge während der Samenentwicklung gegenwärtig vielfach noch nicht aufgeklärt. Dieses fehlende Wissen behindert auch die Möglichkeit über gentechnische Ansätze, gezielt Qualitätseigenschaften der Samen zu verbessern. Mit den heute zur Verfügung stehenden Daten aus der *Arabidopsis*-Genomik und neuen Technologien der Genomforschung existieren Werkzeuge, die es erlauben sollen, weiterführende Analysen am Transkriptom der Kulturpflanzen durchzuführen.

### **QTL-Kartierung von Qualitätsmerkmalen bzw. Gelbsamigkeit**

Die züchterisch relevanten Merkmale der Samenentwicklung und Eigenschaften der Samen werden in der Regel oligo- oder polygenisch vererbt und sind damit einer herkömmlichen markergestützten Bearbeitung nur begrenzt zugänglich. Gelbsamigkeit ist eine solche züchterisch prioritäre, aber sehr komplexe Eigenschaft der Rapssaat, die vermutlich durch mehrere bis viele Gene vererbt und außerdem durch Umwelteffekte stark modifiziert wird; daher ist dieses Merkmal züchterisch schwierig zu bearbeiten (Lühs *et al.* 2000). Im Rahmen von GABI-GARS wird schwerpunktmäßig an der Kartierung von «Quantitative Trait Loci» (QTL), die für das Merkmal Gelbsa-

### Box 1: «Profiling» der Samenreife bei Raps

Ziel des Projektes ist die Identifizierung und funktionelle Analyse von regulatorischen Genen, die an der Samenentwicklung von Raps (*Brassica napus*) beteiligt sind. Der zeitliche Entwicklungsablauf des Primär- und Sekundärstoffwechsels im heranreifenden Rapssamen (Abb. 3) wird im Laufe der kontrollierten Anzucht einer ölertragreichen Winterraps-Sorte ('Express') detailliert stadien-spezifisch erfaßt und biochemisch anhand von Markersubstanzen (Triacylglyceride, Fettsäuren, Napin, Cruciferin, Oleosin, Glucosinolate, Prenyllipide, etc.) beschrieben, um letztendlich eine exakte Stadieneinteilung für die molekulargenetische Analyse (mRNA, cDNA, Transkriptionsfaktoren) zu ermöglichen. Relevante cDNA-Klone, welche sowohl die Gesamtheit der während der Samenentwicklung exprimierten Gene als auch verschiedene Stadien der Samenentwicklung beim Raps repräsentieren, können durch Sequenzvergleich mit Datenbanken sowie Transkriptionsanalysen unter Verwendung geeigneter cDNA-Medien (cDNA-Chips bzw. Filtern) und in Übereinstimmung mit den aufgenommenen biochemischen und physiologischen Parametern

selektioniert werden. Reverse Genetik in Arabidopsis-Insertionsmutanten und/oder entsprechende Expressionsstudien in Rapstransformanten erlauben die spezifische Zuordnung von Funktionen zu physiologischen Veränderungen in der Samenentwicklung.

Um den zeitlichen und räumlichen Ablauf der Reservestoffeinlagerung biochemisch zu erfassen, werden die gewonnenen Samen- und Schotenstadien (Abb. 4) in ihrer groben Zusammensetzung (Wasser, Trockensubstanz, Lipide, Protein) sowie anhand bestimmter Substanzgruppen, wie Triacylglyceride, Fettsäuren (Abb. 5), löslichen Zuckern und Stärke, Aminosäuren, Proteinkomponenten sowie Glucosinolate und verschiedene Prenyllipide (Tocopherole, Chlorophyll, Carotinoide) als Vertreter des Sekundärstoffwechsels mit etablierter Methodik (HPLC, GLC, TLC, ELISA, Elektrophorese) untersucht. Die Analysenergebnisse werden zusammengetragen und ausgewertet, um aufgrund der biochemischen Parameter die Samenstadien bei der Winterrapsorte 'Express' im Hinblick auf die molekularen Untersuchungen festlegen zu können.

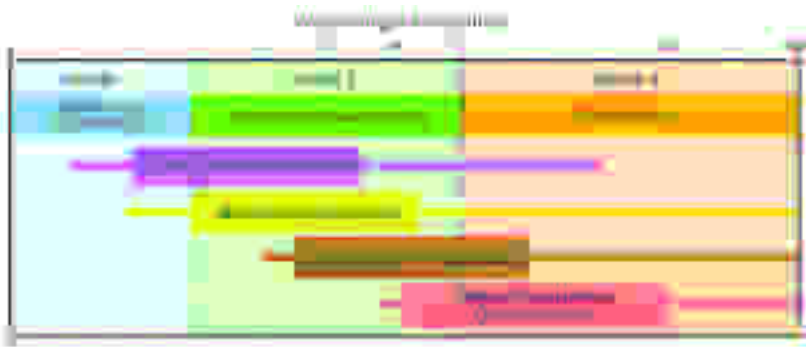


Abb. 3: Grundlegende biochemische Veränderungen während der Samenreife bei Raps ('Metabolic profiling')

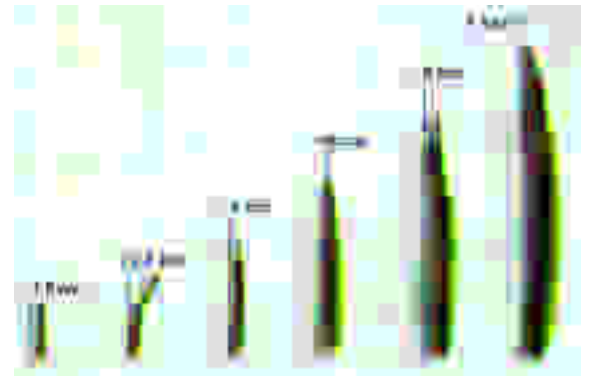


Abb. 4: Verschiedene Größenfraktionen heranreifender Schoten von Winterraps (cv. Express)

mitigkeit eine Rolle spielen, gearbeitet. Dabei wird in zwei Kartierungspopulationen aus verschiedenen Gelbsamigkeitsquellen eine Feinkartierung von QTL für das Merkmal anhand von AFLP- und SSR-Markern – unter Einbeziehung von Referenzloci aus existierenden *B. napus*-Genkarten – durchgeführt. Die beteiligten Saatzuchtunternehmen (Tab. 1) liefern hierzu wichtige phänotypische Daten, indem Kartierungspopulationen in Form von Doppelhaploiden- bzw. Inzuchtlinien-Nachkommenchaften z.T. neu erstellt und im Feldanbau auf das Merkmal «Samenfarbe» und weitere agronomische Eigenschaften evaluiert werden. Bedingt durch die enge Verwandtschaft zeichnen sich die Arabidopsis- und Brassica-Genome durch eine Konservierung des Genrepertoires

und der Gensequenzen aus. Obwohl die Brassica-Genome verglichen mit dem Arabidopsis-Genom sehr viel komplexer aufgebaut sind, so finden sich in ersten Studien doch große Ähnlichkeiten in der Anordnung der Gene zueinander (The Arabidopsis genome initiative 2000, Schmidt *et al.* 2001, Schmidt 2001). Damit bietet sich die Möglichkeit, die Kenntnisse über den Aufbau des *Arabidopsis*-Genoms unmittelbar für die Charakterisierung von merkmalsrelevanten Genombereichen in Raps zu nutzen und die Genisolierung in dieser wichtigen Kulturpflanze zu erleichtern (Box 4). Die Daten über *Arabidopsis*-Mutanten bieten eine weitere wichtige Informationsquelle, um Rapsmerkmale molekular zu erfassen. Aussichtsreiche Kandidatengene für das Merkmal Gelbsamigkeit in

Raps stellen beispielsweise die in den transparent testa-Mutanten (*tt*-Mutanten) betroffenen Arabidopsis-Gene dar (Box 5). Eine vergleichende genetische und physische Kartierung der Arabidopsis- und Raps-Genombereiche, welche die *tt*-Gene tragen, wird zeigen, ob ein oder mehrere *tt*-Gene eng gekoppelt mit dem Merkmal Gelbsamigkeit in Raps vorliegen. Die vergleichenden Untersuchungen werden einerseits detaillierte Informationen über den Aufbau des komplexen Rapsgenoms in Bezug auf das *Arabidopsis*-Genom geben, andererseits sollen die gewonnenen Informationen über den Aufbau der Rapsgenombereiche, die für Gelbsamigkeit verantwortlich zeichnen, dazu dienen, molekulare Marker zu entwickeln, die zur Züchtung hellsamiger Rapsformen einge-

### Box 2: *Arabidopsis thaliana* als Modellpflanze

Der dramatische Fortschritt bei der Entschlüsselung bakterieller und eukaryotischer Genome eröffnet neue Möglichkeiten für die Pflanzenbiotechnologie. Aufgrund des großen Anteils repetitiver DNA sind die Genome der meisten Nutzpflanzen mit  $10^8$  bis  $10^{10}$  Basenpaaren (bp) verhältnismäßig sehr groß, so dass eine Gesamtsequenzierung der genomischen DNA mit der heute verfügbaren Technik dort noch zu aufwändig ist. Eine Alternative bietet das jüngst vollständig sequenzierte Genom von *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand), einer Kreuzifere, die aufgrund ihres relativ kleinen Genoms (5 Chromosomen, ca.  $125 \times 10^6$  bp), eines vergleichsweise geringen Anteils repetitiver DNA (etwa 20%) und einer geschätzten Zahl von etwa 25.000 Genen heute als Modellorganismus einer dikotylen Pflanze in der Pflanzen-genetik und Genomforschung fungiert (Meinke *et al.* 1998, The Arabidopsis genome initiative 2000). Darüber hinaus ist die Pflanze aufgrund ihrer geringen Größe

(30-40 cm), der kurzen Vegetations- bzw. Generationszeit (6-8 Wochen) und der großen Samenzahl (10-30.000 Samen pro Pflanze) für die Bearbeitung grundlegender Fragen der Phylogenie, Entwicklungs- und Fortpflanzungsbiologie, Pflanzenphysiologie und Biochemie sehr nützlich und nimmt daher heute in der botanischen Grundlagenforschung eine herausragende Stellung ein. Die experimentellen Möglichkeiten der Mutagenese bis hin zur Integration von T-DNA oder Transposons (Insertions-Mutagenese), sowie die leichte Transformierbarkeit *in vitro* oder *in planta* machen *A. thaliana* zu einem einmaligen Untersuchungs- und Modellobjekt. Insbesondere Insertionsmutanten-Kollektionen lassen sich im Zuge von 'reverse genetics'-Ansätzen sehr hilfreich nutzen, um z.B. bei Raps gefundene Genkandidaten (cDNAs) in *Arabidopsis* auf ihre Funktion hin zu untersuchen (u.a. Baumann *et al.* 1998, Wisman *et al.* 1998).

setzt werden können.

#### Gentechnik

Das GARS-Projekt strebt eine systematische biochemische und molekulare Analyse des sich entwickelnden Rapssamens von der Befruchtung bis zur Reife an. Über die Identifizierung von in den Stoffwechselwegen beteiligten Genen hinaus soll allerdings auch eine züchterische Verbesserung der Rapssamenqualität erfolgen, damit die Erfolge der Genomforschung auch wirtschaftlich bedeutende Ergebnisse hervorbringen. Um dies zu gewährleisten, sollen identifizierte Gene mittels genetischer Transformation (Box 6) auf Funktionalität überprüft werden. Dabei ist das mittelfristige Ziel, mit Hilfe identifizierter Target-Gene die Entwicklung des Rapssamens in gewünschter Weise durch «metabolic engineering» (Box 7) zu beeinflussen.

#### Ertrag und Ölqualität

Für Anbau und Verwertung der Rapsaat spielen neben der Inhaltsstoff-Zusammensetzung insbesondere der Samenertrag und die Ölqualität eine große Rolle. Deswegen wird im Rahmen von GABI-GARS auch besonderer Wert auf die Analyse dieser agronomisch wichtigen Merkmale gelegt. Als wertvolle *B. napus*-Genomressource werden daher an der Universität Göttingen vollständige Serien von Substitutionslinien, sog. «intervarietal substitution lines» der leistungsfähigen Winterraps-Sorten 'Samourai' bzw. 'Express' mit Donorsegmenten der alten Landsorte 'Mansholt's Hamburger Raps' bzw. eines resynthetisierten Rapsgenotyps hergestellt. Diese werden im Rahmen der laufenden Arbeiten zur Kartierung und phänotypischen Charakterisierung von QTL für agronomisch bedeutsame Merkmale von Raps sowie für die Feinkartierung ausgewählter QTL

verwendet (vgl. Abb. 9). Darüber hinaus wird aufbauend auf einer RFLP-Karte von Raps über einen Sequenzvergleich der verwendeten RFLP-Sonden mit *A. thaliana*-Sequenzdatenbanken eine globale *A. thaliana*-*B. napus* Syntäniekarte entwickelt. Diese wird es ermöglichen, mit Hilfe der annotierten Genomsequenz von Arabidopsis Kandidatengene für die in Raps kartierten QTL zu identifizieren. Aus diesen Arbeiten werden sich eine Reihe von Nutzungsmöglichkeiten ergeben: Agronomisch günstige Allele der kartierten QTL können über eine markergestützte Selektion gezielt für die Züchtung verbesserter Rapssorten verwendet werden, insbes. für neuartige Qualitätsmerkmale (z. B.

Sinapin- oder Tocopherolgehalt), die bisher in der Rapszüchtung noch nicht oder weniger berücksichtigt wurden. Weiterhin können eng an QTL gekoppelte Marker bzw. Kandidatengensequenzen dazu genutzt werden, eine systematische Überprüfung des gesamten Brassica-Sortiments auf das Vorhandensein von bisher unbekanntem QTL-Allelen durchzuführen, um neue, bzgl. der Merkmalsausprägung günstigere Allele ausfindig zu machen. Die Identifizierung von Genen, die kartierten QTLs zugrundeliegen, wird es darüber hinaus ermöglichen, diese Gene genauer zu untersuchen und ggf. gentechnisch zu modifizieren. Insgesamt soll ein besseres Verständnis der Gene und der

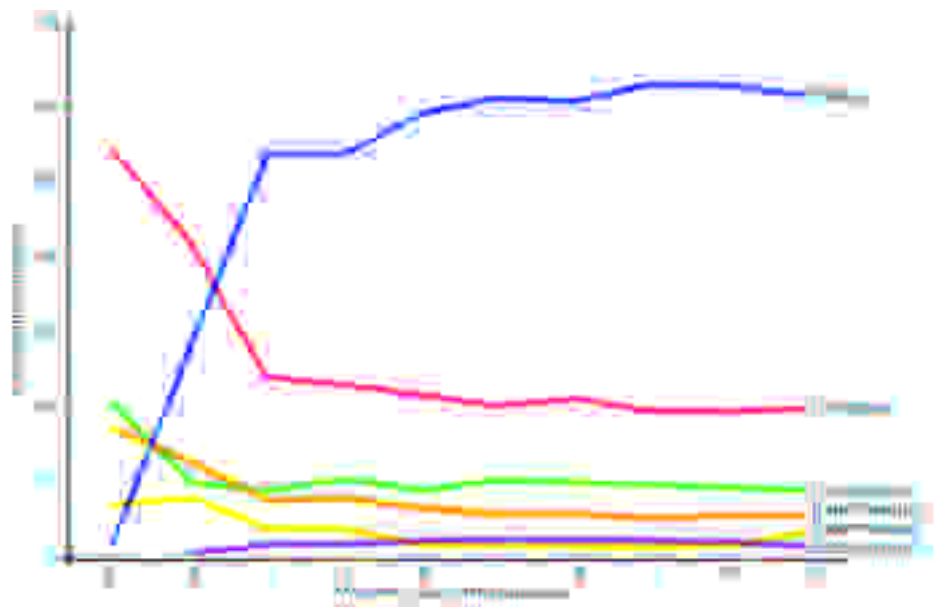


Abb. 5: Fettsäure-Zusammensetzung heranreifender Rapssamen (cv. Express)



### Box 3: Verwandtschaftsbeziehung innerhalb der Gattung *Brassica*

Die geradezu klassisch zu nehmende Verwandtschaftsbeziehung zwischen den als Ölpflanzen genutzten *Brassica*-Arten Raps (*B. napus* L., Genom AACC, n=19), Brauner oder Indischer Senf (*B. juncea* (L.) Czern., AABB, n=18) und Abessinischer Senf (*B. carinata* A. Braun, BBCC, n=17) und den diploiden Ausgangsformen, *B. nigra* (L.) Koch (Schwarzer Senf, BB, n=8), *B. oleracea* L. (Kohl, CC, n=9) und *B. rapa* L. (syn. *campestris*, Rübsen, AA, n=10), wurde bereits in den 30iger Jahren cytogenetisch erforscht (vgl. Abb. 6 und 7).

Man nimmt an, dass der Raps (*B. napus*) eine relativ junge Kulturpflanze ist, da bisher noch keine Belege für einen direkten wilden Elter gefunden wurden. Es wird davon ausgegangen, dass die spontane Bastardierung zwischen Rübsen und Kohl und die nachfolgende Diploidisierung nur wenige Jahrhunderte zurückliegt. Die ältesten archäologischen Funde und urkundlichen Belege für Raps als Ölpflanze datieren in das 16. Jahrhundert zurück. Es ist sehr wahrscheinlich, dass *B. napus* seinen Ursprung im Mittelmeerraum, dem gemeinsamen Verbreitungsgebiet der beiden diploiden Ursprungsarten, *B. rapa* und *B. oleracea*, hat. Eine weitere Vermutung ist, dass Rapsformen auch in Nordwesteuropa entstanden sind,

denn beide Elternarten kamen früher wild an den Küsten des Atlantiks und der Nordsee vor. Schließlich weisen verschiedene neuere Befunde darauf hin, dass amphidiploide Rapsformen aus der Kreuzung von *B. rapa* und *B. oleracea* nicht nur einmal, sondern mehrfach an verschiedenen Standorten und mit verschiedenen Formen der diploiden Eltern entstanden sind (u.a. Song & Osborn 1992). Molekulare Studien in Form von vergleichenden Genomanalysen geben gute Hinweise, dass sich die diploiden Arten *B. nigra*, *B. rapa* und *B. oleracea* von hexaploiden Vorfahren ableiten. Daher ist die Genomorganisation in den *Brassica*-Arten ausserordentlich komplex (vgl. The Arabidopsis Genome Initiative 2000, Schmidt et al. 2001).

Die amphidiploide Spezies *B. napus* (Genom AACC) stammt aus einer Kreuzung zwischen *B. rapa* (AA) und *B. oleracea* (CC). Nach FISH-Hybridisierung mit 5S- (grün) und 45S- (rot) rDNA-Sonden und anschließender DAPI-Färbung (blau) konnten die A- und C-Genom-Chromosomen in *B. napus* anhand ihrer unterschiedlichen Chromatin-Kondensierungsmuster unterschieden werden, darüber hinaus konnten anhand der rDNA-Hybridisierungsmuster die putativen Homologen der jeweiligen Genome in *B. napus* identifiziert werden (Snowdon et al. 2001).

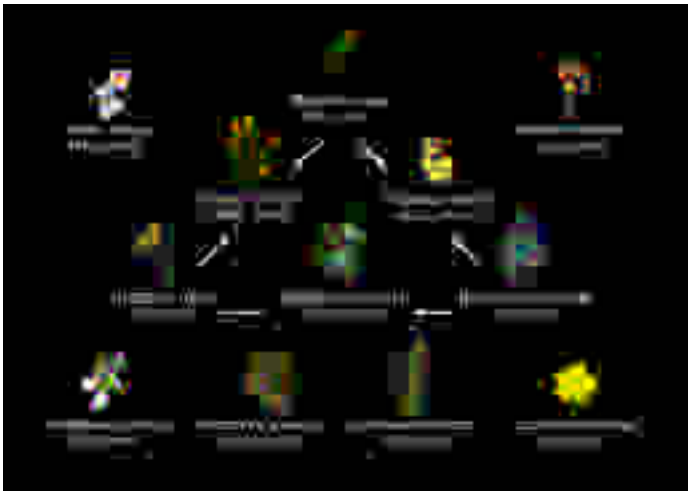


Abb. 6: Verwandtschaftsbeziehung ausgewählter Kreuzblütler (*Brassicaceae*)

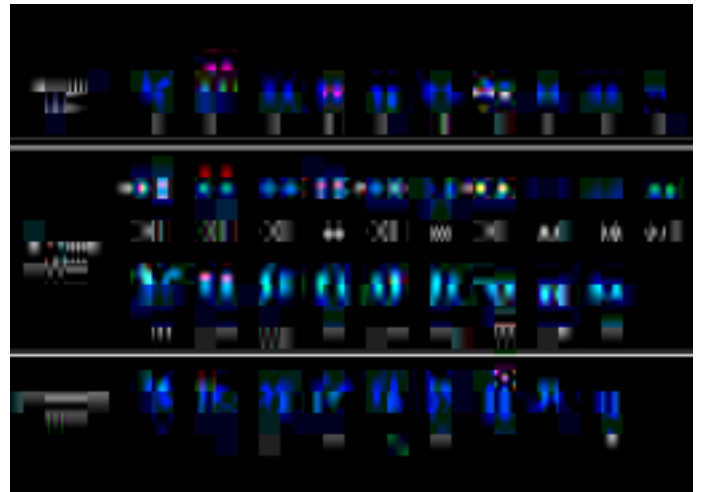


Abb. 7: Molekulare Cytogenetik bei *Brassica*.

Interaktionen zwischen den Genen erlangt und damit das gesamte «genetische Netzwerk» bzgl. der Merkmalsausprägung in der Kulturpflanze besser verstanden werden. Dies dürfte letztendlich auch von großem praktischen Wert sein, da es zur Entwicklung verbesserter Pflanzenzuchtungsstrategien und zur Entwicklung neuer Sorten für verschiedenste Verwendungszwecke beitragen wird. Neben der Genomanalyse können die im Forschungsprogramm etablierten Analysen neuartiger Qualitätsmerkmale nach ihrer Entwicklung im Rahmen der Grundlagenforschung und später auch routinemäßig bei den im Verbund beteiligten Zuchtfirmen durchgeführt werden.

#### Genomforschung trifft die

#### praktische Pflanzenzüchtung

Die Arbeiten des GARS-Konsortiums (Abb. 9, Tab. 1) werden einen molekularen Zugang zu ökonomisch interessanten Genen bei *Brassica* eröffnen und gleichzeitig chromosomale Syntanie-Beziehungen von *Arabidopsis* und *Brassica* umfassend und im Detail beschreiben. Die für die physische Kartierung erstellten genomischen *Brassica* BAC-Bibliotheken sowie davon abgeleitete Tools (Klonfilter, BAC-DNA-Pools und Einzelklone) werden anderen Interessenten über das Ressourcenzentrum (RZPD) Berlin zugänglich gemacht, und projektrelevante Daten stehen den Verbundpartnern über das Internet zur Verfügung. Zusätzlich können interessierte Wirtschafts-

partner ihr Leserecht ausüben, so dass die vorliegenden Daten rasch als Grundlage für weitere wissenschaftliche Untersuchungen herangezogen werden können und es gleichzeitig den Wirtschaftspartnern ermöglicht wird, interessante «targets» im *Brassica*-Genom für kommerziell orientierte Projekte zu identifizieren. Kommerziell relevante Entdeckungen im Rahmen des vorgeschlagenen Projektes werden durch Patentanmeldung unter Einbeziehung der jeweiligen beteiligten Partner geschützt. Für die praktische Rapszüchtung erwartet das Konsortium von den Ergebnissen dieses Verbundvorhabens eine Reihe von Erkenntnissen und Nutzenanwendungen:

- Vereinfachung der züchterischen Selektion –

#### Box 4: Vergleichende Genomanalyse *Arabidopsis*-Raps am Beispiel des Merkmals Samenfarbe

Daten des *Arabidopsis*-Genomprojektes sollen unter Zuhilfenahme von vergleichenden Genomanalysen genutzt werden, um ein ausgewähltes, agronomisch wichtiges Merkmal von Raps zu studieren, das Merkmal für gelbe Samenfarbe und geringen Rohfasergehalt. Die umfangreichen Kenntnisse über das transparent testa-Merkmal bzw. die Gelbsamigkeit bei *A. thaliana* werden eingesetzt, um Kandidatengene auf enge genetische Kopplung zum ausgewählten Merkmal bei Raps zu testen. Die schematische Abbildung 8 zeigt eine *Arabidopsis*-Genomregion, die eines der *tt*-Gene (*ttX*) trägt. Aufgrund der polyploiden Herkunft von Raps korrespondieren Genomregionen auf verschiedenen Chromosomen zu dem *Arabidopsis*-Bereich. Die einzelnen Regionen unterscheiden sich jedoch in ihrer Feinstruktur voneinander und von der in *Arabidopsis* vorliegenden Genabfolge. Vergleichende genetische und physische Kartierungsexperimente werden in den verschiedenen *tt*-Genombereichen vorliegenden Grad der Genomkolinearität ermitteln. Ein Vergleich der genetischen Kartierungsdaten für die Kandidatenloci mit den Positionen der QTL für Gelbsamigkeit wird zeigen, ob eine Korrelation zwischen *Brassica*-*tt*-Genen und den QTL vorliegt. Wird eine Kopplung eines *tt*-Gens mit einem QTL nachgewiesen, so kann die in den Mikrosyntänie-Analysen erarbeitete Information genutzt werden, um Marker zu entwickeln, die sich für die Selektion des ausgewählten Merkmals in der

Züchtung eignen. Langfristiges Ziel ist die Klonierung der verantwortlichen Gene für Gelbsamigkeit.

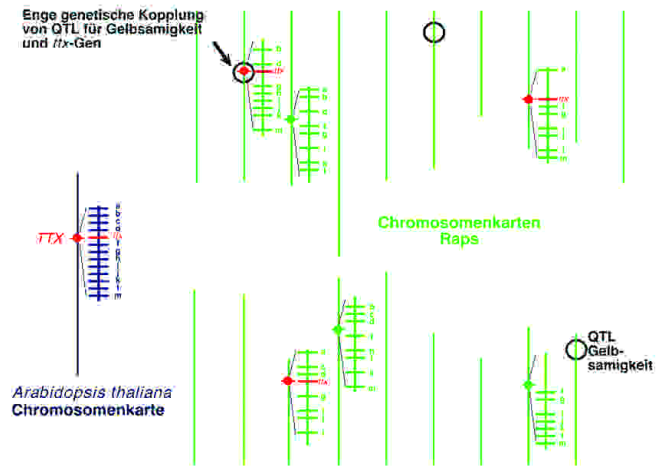


Abb. 8: Mikrosyntänie Arabidopsis-Raps am Beispiel des Merkmals Samenfarbe

insbesondere im Falle komplex vererbter Merkmale (Samen- und Ölertag, Öl-, Protein- und Rohfasergehalt, etc.) – mit Hilfe molekularer Marker, die über die QTL-Analyse identifiziert werden.

- Gezielte Optimierung von Qualitäts- und Ertrageigenschaften des Rapses mit Hilfe von spezifischen Genen, die im Rahmen des Projektes identifiziert, isoliert und transformiert werden.
- Steigerung des Samenertrages in bezug auf die im Food- und Nonfood-Bereich nutzbaren Inhaltsstoffe (Fette und Fettsäuren, Eiweißstoffe und Aminosäuren, Tocopherole, etc.).
- Verbesserung der internationalen Wettbewerbsfähigkeit der beteiligten Unternehmen durch Bereitstellung entsprechender Methoden, Gene und Pflanzen und deren kommerzielle Nutzung (Patente). Dabei gilt es gerade auch in wirtschaftlicher Hinsicht den Anschluß an die inter-

nationale Rapszüchtung zu halten. Dort sind zunehmend Bestrebungen einer exklusiven Nutzung von Forschungserkenntnissen in die praktische Züchtung – z.B. durch Erlangung entsprechender Patentrechte – festzustellen. In diesem Zusammenhang ist der hier vorgestellte Ansatz als dringend notwendig und viel versprechend anzusehen.

Zusammenfassend werden im Rahmen des Vorhabens einerseits spezifische Gene von Primär- und Sekundärstoffwechselwegen während der Samenentwicklung von Winterraps (*Brassica napus* L.) identifiziert und zur Verfügung gestellt. Außerdem werden QTL kartiert, die für eine markergestützte Selektion genutzt werden können. Mit den Substitutionslinien und den physischen Karten, die auf Basis von BAC-Contigs hergestellt werden, sowie der hochauflösenden Analyse der Syntänie zu Arabidopsis, werden Instru-

mente geschaffen, die künftig eine sehr rasche Identifizierung, Charakterisierung und Klonierung von Genen in Raps erlauben werden, die für diese bedeutende Ölsaart eine agronomische Relevanz bzw. wirtschaftliche Bedeutung besitzen. Es wird daraufhin möglich werden, bei der molekulargenetischen Analyse von Genen und QTL jeweils Raps und *Arabidopsis* simultan zu betrachten und zu vergleichen und damit ein Maximum an genetischer Information für die Ölpflanzenzüchtung zu gewinnen. Somit sieht sich GABI-GARS in der Lage, eine unmittelbare Verknüpfung der Genomforschung mit der praktischen Rapszüchtung zu etablieren, die letztendlich nicht allein für die Produzenten des bedeutenden nachwachsenden Rohstoffs Rapsaat, aber darüber hinaus auch für die Endverbraucher von Ölsaartprodukten und Nebenprodukten Vorteile schaffen soll.

#### Box 5: Genetik der Samenfarbe bei *Arabidopsis thaliana*

*Arabidopsis thaliana* ist aufgrund ihres vergleichsweise kleinen Genoms und des Vorhandenseins unzähliger Mutanten molekulargenetisch sehr gut charakterisiert. Im Hinblick auf die Samenfarbe sind für *A. thaliana* eine ganze Reihe von Mutanten beschrieben, die eine farblose Testa (transparent testa, *tt*) aufweisen (vgl. Focks *et al.* 1999, Debeaujon *et al.* 2001, Winkel-Shirley 2001). Besonders die *Arabidopsis*-Mutanten *tt3*, *tt4*, *tt5*, *tt6*, *tt8*, und *ttg* weisen eine gelbe oder ockerfarbene Samenfarbe auf; die Loci sind in verschiedenen Chromosomenbereichen loka-

lisiert. Einige der *Arabidopsis*-*tt*-Gene wurden bereits kloniert und charakterisiert. Die *Arabidopsis*-*tt*-Gene stellen aussichtsreiche Kandidaten für das Merkmal Gelbsamigkeit in Raps dar. Aufgrund der komplexen Genomstruktur von *B. napus* erwarten wir, dass jedes der *Arabidopsis*-*tt*-Gene in Raps in mehreren Kopien vorkommt; die Etablierung der Kopienzahl für jedes der *tt*-Gene in Raps ist ein erstes Ziel der Untersuchung. Weiterhin soll getestet werden, ob eine oder mehrere Kopien der *tt*-Gene eng gekoppelt mit dem Merkmal Gelbsamigkeit in Raps vorliegen.

### Box 6: Funktionsanalyse von Genkandidaten durch genetische Transformation

In *Arabidopsis thaliana* wurde mit der genetischen Transformation in planta (Vakuuminfiltration, 'floral dip'-Methode) ein sehr effizientes System geschaffen, um große Populationen von T-DNA- oder Transposon-induzierten Insertionstransformanten ohne unerwünschte Effekte somaklonaler Variation zu erzeugen. Derartige Mutantenkollektionen werden derzeit z.B. im Rahmen des ZIGIA-Projektes am MPI für Züchtungsforschung Köln entwickelt (vgl. Baumann *et al.* 1998, Wisman *et al.* 1998).

Im Zuge von 'reverse genetics'-Ansätzen könnten diese sehr hilfreich genutzt werden, um gefundene Genkandidaten (cDNAs) der organ- und stadienspezifischen Samenentwicklung bei *B. napus* auf ihre Funktion hin zu untersuchen. Neben der biochemischen Analyse von ausgewählten *Arabidopsis*-Mutanten, die ggf. von ZIGIA zu identifizieren und bereitzustellen wären, würden diese durch Antisense- und/oder Überexpressions-Studien auf ihre Funktion hin untersucht werden.

#### Literatur

The Arabidopsis genome initiative (2000). Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 408, 796-815.

· Baumann, E., J. Lewald, H. Saedler, B. Schulz, and E. Wisman (1998) Successful PCR-based reverse genetic screens using an En-1-mutagenised *Arabidopsis thaliana* population generated via single-seed descent. *Theor. Appl. Genet.* 97, 729-734.

· Debeaujon, I., A.J.M. Peeters, K.M. Léon-Kloosterziel, and M. Koornneef (2001). The TRANSPARENT TESTA12 gene of *Arabidopsis* encodes a multidrug secondary transporter-like protein required for flavonoid sequestration in vacuoles of the seed coat endothelium. *Plant Cell* 13, 853-872.

· DellaPenna, D. (2001). Plant metabolic engineering. *Plant Physiol.* 125, 160-163.

Focks, N., M. Sagasser, B. Weisshaar, and C. Benning (1999). Characterization of *tt15*, a

novel transparent testa mutant of *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. *Planta* 208, 352-357.

· Friedt, W., and W. Lühs (1998) Recent developments and perspectives of industrial rapeseed breeding. *Fett/Lipid* 100, 219-226.

· Lühs, W., R. Baetzel, and W. Friedt (2000) Genetic analysis of seed colour in rapeseed (*Brassica napus* L.). *Czech. J. Genet. Plant Breed.* 36, 111-115.

· Meinke, D.W., J.M. Cherry, C. Dean, S.D. Rounsley, and M. Koornneef (1998). *Arabidopsis thaliana*: A model plant for genome analysis. *Science* 282, 662-665.

· Snowdon R.J., T. Friedrich, W. Friedt and W. Köhler (2001). Identifying the chromosomes of the A and C genome diploid Brassica species *B. rapa* and *B. oleracea* in their amphidiploid *B. napus*. *Theor. Appl. Genet.* (in press).

· Song, K., and T.C. Osborn (1992). Polyphyletic origins of Brassica napus: new evidence based on organelle and nuclear RFLP analyses. *Genome* 35, 992-1001.

· Schmidt, R. (2001). Plant genome evolution: lessons from comparative genomics at the DNA level. *Plant Mol. Biol.* (in press).

· Schmidt, R., A. Acarkan, and K. Boivin (2001). Comparative structural genomics in the Brassicaceae family. *Plant Physiology and Biochemistry* 39, 253-262.

· Voelker, T., and A.J. Kinney (2001). Variations in the biosynthesis of seed-storage lipids. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 52, 335-361.

· Winkel-Shirley, B. (2001). Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. *Plant Physiol.* 126, 485-493.

· Wisman, E., U. Hartmann, M. Sagasser, E. Baumann, K. Palme, K. Hahlbrock, H. Saedler, and B. Weisshaar (1998). Knock-out mutants from En-1 mutagenized *Arabidopsis thaliana* population generate phenylpropanoid biosynthesis phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 12432-12437.

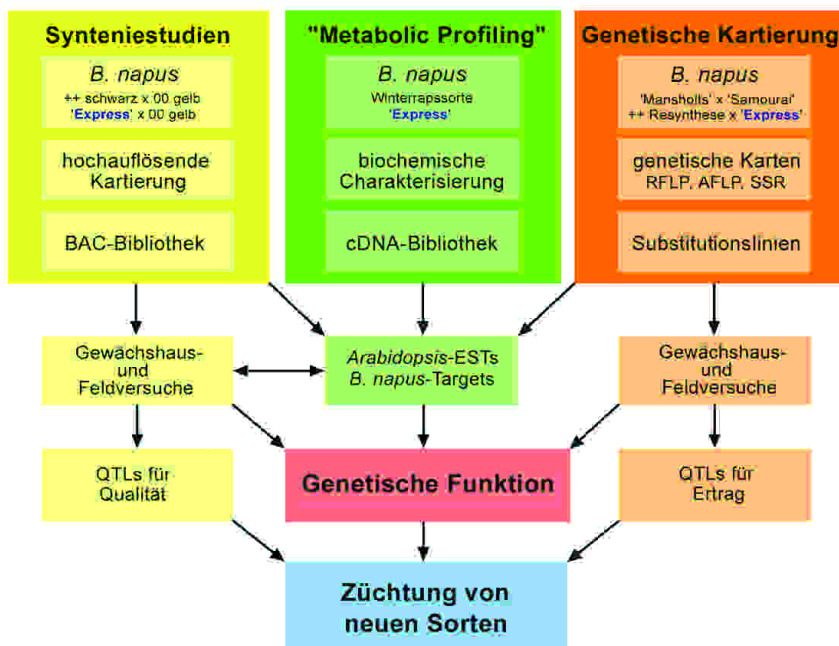


Abb. 9: „Genome Analysis in Rapeseed“ (GARS)



**Box 7: 'Metabolic engineering'**

Während Methoden der klassischen Pflanzenzüchtung in Kombination mit Mutationen und biotechnologischen Methoden sich in unzähligen Fällen als effizient erwiesen haben, bietet die Gentechnik darüber hinaus einen universellen Ansatz zur Veränderung der Biosyntheseleistung einer Nutzpflanze, d.h. der Menge und Zusammensetzung des gespeicherten Öls und/oder Proteins bzw. der Kohlenhydrate oder bestimmter Sekundärstoffe – wie z.B. solcher, die für pharmazeutische Anwendungen interessant sind.

Die Gentechnologie als neuer Zweig der Pflanzenbiotechnologie gestattet einen gezielten Eingriff in den Lipidstoffwechsel der Ölpflanze. Für die Pflanzenzüchtung bietet der Gentransfer neben klassischen Methoden – wie der bereits vielfach angewandten chemischen Mutagenese – eine Möglichkeit, die genetische Variabilität einer Kulturpflanze zu erweitern. Diese kann in entsprechendem Zuchtmaterial aufgrund intensiver züchterischer Bearbeitung u.U. eingeengt sein; sie ist aber essenziell, um weiterhin Sorten mit neuen Produktqualitäten zu züchten, die den Anforderungen der Verarbeiter bzw. Verbraucher genügen. Folglich wurde in den letzten Jahren in der Qualitätszüchtung vor allem daran gearbeitet, die Ölqualität von Ölpflanzen gezielt zu verändern, da

hier bereits durch die enorme natürliche Vielfalt an verschiedenen Fettsäuren (Kettenlänge, Anzahl und Lage von Doppelbindungen, funktionelle Gruppen) demonstriert ist, dass drastische Veränderungen in der Fettsäure-Zusammensetzung der Samen toleriert werden und die Pflanzen in anderer Hinsicht nicht benachteiligen.

So haben sich in den letzten Jahren zahlreiche Arbeitsgruppen intensiv damit beschäftigt, die genetische Variabilität des Rapses bzgl. Ölqualität mit Hilfe von gentechnischen Ansätzen zu erweitern, in dem sie die Aktivität bestimmter, am Fettsäure- und Lipidstoffwechsel beteiligter Enzyme soweit veränderten, so dass verschiedene gentechnisch erzeugte Ölvarianten des Rapses als Prototypen vorliegen (Friedt & Lühs 1998, Voelker & Kinney 2001).

Neben der Modifizierung der Fettsäure-Zusammensetzung werden in der Ölpflanzen-Biotechnologie künftig auch Ansätze des sog. «molecular farming» an Bedeutung gewinnen: Dabei werden die Ölsamen oder –früchte als Syntheseinheit für Vitamine (z.B. Tocopherole, Carotinoide), Enzyme, Impfstoffe oder andere pharmazeutisch relevante Proteine und Wirkstoffe sowie biologisch abbaubare polymere Kunststoffe genutzt (u.a. DellaPenna 2001).

*Wolfgang Friedt, Wilfried Lühs,  
Roland Baetzel, Rod Snowdon, Renate Horn*  
Justus-Liebig-Universität Giessen  
Institut für Pflanzenbau und  
Pflanzenzüchtung I, Lehrstuhl  
für Pflanzenzüchtung – IFZ,  
Heinrich-Buff-Ring 26-32 · D-35392 Giessen

*Wolfgang Ecke*  
Georg-August-Universität Göttingen  
Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung  
Von-Siebold-Str. 8, D-37075 Göttingen

*Renate Schmidt*  
Max-Planck-Institut für  
Molekulare Pflanzenphysiologie  
Am Mühlenberg 1, D-14476 Golm

Verbundpartner	Projektleiter	Aufgaben/Funktionen
<b>Wissenschaftliche Kooperationspartner</b>		
Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I, Justus-Liebig Universität, Gießen	Prof. Dr. W. Friedt PD Dr. R. Horn	Wiss. Koordination Genet. Kartierung Funkt. Charakterisierung
Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung, Georg-August Universität, Göttingen	Prof. Dr. H. Becker PD Dr. W. Ecke	Materialentwicklung Genetische Kartierung Syntanie-Studien
Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Golm	PD. Dr. R. Schmidt	Syntanie-Studien
<b>Wirtschaftliche Kooperationspartner</b>		
SunGene GmbH & Co. KGaA	Dr. K. Herbers	Funkt. Charakterisierung
Deutsche Saatveredelung Lippstadt-Bremen GmbH	C. Lüdecke H. Busch	Wirtschaftl. Koordination Evaluierung von Material
KWS Kleinwanzlebener Saatzucht AG	Dr. M. Ouzunova	Kartierungspopulationen Evaluierung von Material
NPZ Norddeutsche Pflanzenzucht Hans-Georg Lembke KG	Dr. G. Leckband	Kartierungspopulationen Evaluierung von Material
Saatzucht Hadmersleben GmbH	Dr. L. Brahm	Kartierungspopulationen Evaluierung von Material
Förderer Aventis CropScience Frankfurt	Dr. P. Loss	

Tab. 1: Partner und Aufgaben/Funktionen im GABI-GARS-Verbund

# TRANSKRIPTIONSFAKTOREN – MOTOREN DER GENREGULATION

Isabell Witt und María Inés Zanor

Grundlage vieler biologischer Prozesse in einer Zelle oder einem Organismus ist die Regulation der Genexpression auf der Ebene der Transkription. Differentielle Genaktivität ist die Antwort auf Umweltreize oder Veränderungen im Entwicklungsprogramm und spielt eine große Rolle für die unterschiedlichsten physiologischen Zustände eines Organismus. Motoren der Genregulation sind Transkriptionsfaktoren (TFs), die am Ende von Signalübertragungsketten stehen und zugleich initiiierende Faktoren einer neuen regulatorischen Kaskade sind. Diese Proteine, die spezifisch DNA Elemente in Promotoren binden können, steuern die Übersetzung der Gene in RNA, sie können abhängig vom Kontext als Aktivatoren oder Repressoren agieren. Die meisten TFs regulieren die Expression mehrerer bis vieler Zielgene, häufig im Verbund mit anderen TFs. Die Fähigkeit, mit Mitgliedern der eigenen TF-Familie als auch mit denen anderer Familien dimere oder multimer DNA-Bindungskomplexe zu bilden, bietet potenziell unendliche Kombinationsmöglichkeiten. Dazu trägt auch der dreiteilige Aufbau der meisten TFs mit DNA-Bindedomäne, Aktivierungsdomäne und Protein-Proteininteraktionsdomäne bei. Der Austausch der Domänen zwischen TF-Familien hat zu großer Diversität geführt und ist äußerst interessant für

evolutive Betrachtungen. Sicher birgt ein großer TF-Pool ein enormes Potenzial zur biologischen Modulierung von Phänotypen.

## Was regulieren welche Transkriptionsfaktoren in Pflanzen?

Zur Beantwortung dieser Frage etwas beizutragen, ist ein Ziel dieses GABI-Projektes. Etwa 26.000 Gene hat die vollständig sequenzierte Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* (A.t.), davon kodieren 6%, d.h. ungefähr 1.700 Gene für TFs. Bisher konnten 40 bis 50 % der in silico als putative Gene errechneten Sequenzen keine Funktion zugeschrieben werden, weil keine Ähnlichkeiten zu bereits bekannten Genen gefunden wurden. Innerhalb dieser Gruppe sind mit Sicherheit auch bisher unbekannte TFs enthalten. Im Gegensatz zur Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* und dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, beides durchsequenzierte Organismen, für die schon 25% der TFs genetisch charakterisiert wurden, sind es in *A. thaliana* erst ca. 100. Die Hälfte der TFs in *A.t.* sind spezifisch für Pflanzen. Die größten pflanzenspezifischen Familien sind AP2/EREBP, NAC, WRKY und GARP mit jeweils mehr als 50 Mitgliedern (siehe Tabelle 1). Es liegt nahe zu vermuten, dass diese Familien vornehmlich den für Pflanzen typischen Se-

kundärstoffwechsel, Photosyntheseprozesse oder spezielle Stressantworten, die dem Umstand geschuldet sind, dass Pflanzen sich nicht spontan widrigen Umweltbedingungen entziehen können, regulieren. Viele Mitglieder dieser Familien haben aber auch ganz andere Funktionen (möglicherweise während der Evolution) übernommen. In der AP2/EREBP Familie z.B. reichen die bisher gefundenen Funktionen von Kälte-, Frost- und Trockenstress-Resistenz, über die Regulation des Sekundärmetabolismus bis zur Zellproliferation. Die Funktionen für die WRKY-Familie reichen von Pathogenresistenz bis Trichomentwicklung. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Funktionen, die für einzelne TF-Familien bisher gefunden wurden.

## Transkriptionsfaktoren sind auch in Pflanzen modular aufgebaut

Die Zugehörigkeit zu einer Familie wird meistens über die hochkonservierte DNA-Bindedomäne definiert. Andere, teilweise konservierte Domänen vermitteln die Möglichkeit mit weiteren Faktoren zu interagieren, um etwa Homo- oder Heterodimere zu formen oder Aktivatoren und allgemeine TFs zu binden. Es ist bekannt, dass im Laufe der Evolution Domänen neu kombiniert wurden. So sind in *A.t.* Kombinationen

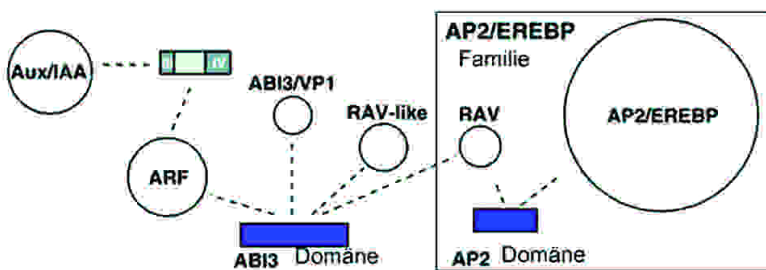


Abb. 1: Zeigt an einem kleinen Ausschnitt für pflanzenspezifische TFs wie durch neue Kombinationen der konservierten Domänen, TFs mit neuen Eigenschaften entstehen (Verändert nach J. L. Riechmann et al., Science 2000, Vol. 290, pp. 2105-2109)

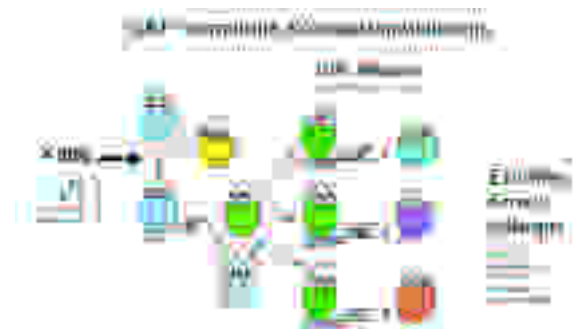


Abb. 2: Die TFs CBF/DREB1 aus der AP2/EREBP Familie sind ein schönes Beispiel für die Transduktion von Kältesignalen und veranschaulichen die verschiedenen Ebenen der Zielgene bis hin zum veränderten Merkmal (verändert nach Michael F. Thomashow, Plant Physiology 2001, Vol 125, pp.89-93).

entstanden, die zumindest in den anderen bisher vollständig sequenzierten Organismen nicht vorkommen. In Abb.1 sind am Beispiel einer pflanzenspezifischen TF-Gruppe verschiedene Domänenkombinationen gezeigt.

Besonders bemerkenswert ist auch die Entwicklung, die die Familie der MADS Box Proteine in Pflanzen genommen hat. Im Vergleich zu Tieren (2 Gene) und Hefe (4 Gene) haben sich die MADS Box Gene mit 82 Mitgliedern in *A.t.* stark vermehrt und kontrollieren vielfältige Prozesse. Zunächst wurden MADS Box Proteine im Zusammenhang mit der Identität von Blütenorganen gefunden, später konnten ihnen auch Funktionen in der Meristemidentität, Wurzelentwicklung, Fruchtreife und der Festlegung des Blühzeitpunktes zugeschrieben werden. Phylogenetische Analysen ergaben, dass eine Genverdopplung vor der evolutionären Trennung von Pflanze und Tier zwei MADS Box Linien hervorbrachte. In Pflanzen mündete die eine Linie in Proteinen, die zusätzlich eine K-Box (coiled region) und viele Exons enthalten und eine mit einfachem intronlosem Aufbau ohne K-Box. Die MADS-Box Familie belegt besonders eindrucksvoll, dass mit zunehmender Komplexität mehrzelliger Organismen die Ansprüche an die Regulation gestiegen sind. Die gruppenspezifische Entstehung neuer Klassen von TFs oder die spezifischen Vervielfältigungen und Abweichungen in einer Gruppe, sowie die Neuorganisation von Domänen können zu veränderten Protein-Interaktionsnetzwerken und damit zu neuen Funktionen führen. So ließe sich auch erklären, warum gleiche Funktionen von sehr unterschiedlichen TF-Familien kontrolliert werden und umgekehrt TFs, die in allen Eukaryoten gefunden wurden, in ihren jeweiligen Organismen ganz unterschiedliche Funktionen ausführen. „Funktion“ bedeutet die Steuerung von Zielgenen, womit wir beim nächsten Netzwerk angekommen sind. Bisher wurden nur wenige TFs auf die Regulation der Zielgene im genomweiten Maßstab analysiert. Meistens wurden in induzierbaren Systemen bestimmte Gene oder Gengruppen auf ihre direkte Aktivierung durch einen TF untersucht. In dem hier vorgestellten GABI Teilprojekt sind die Hauptaufgaben die Identifizierung von Zielnetzwerken mit Hilfe von Expressionsprofilen, die das ganze Genom abdecken, und die Gewinnung interessanter Phänotypen.

### **Zielgene von Transkriptionsfaktoren geben Aufschluss über regulatorische Netzwerke**

Nach dem heutigen Stand des Wissens würde jeder *A.t.* TF im Durchschnitt 15 Gene

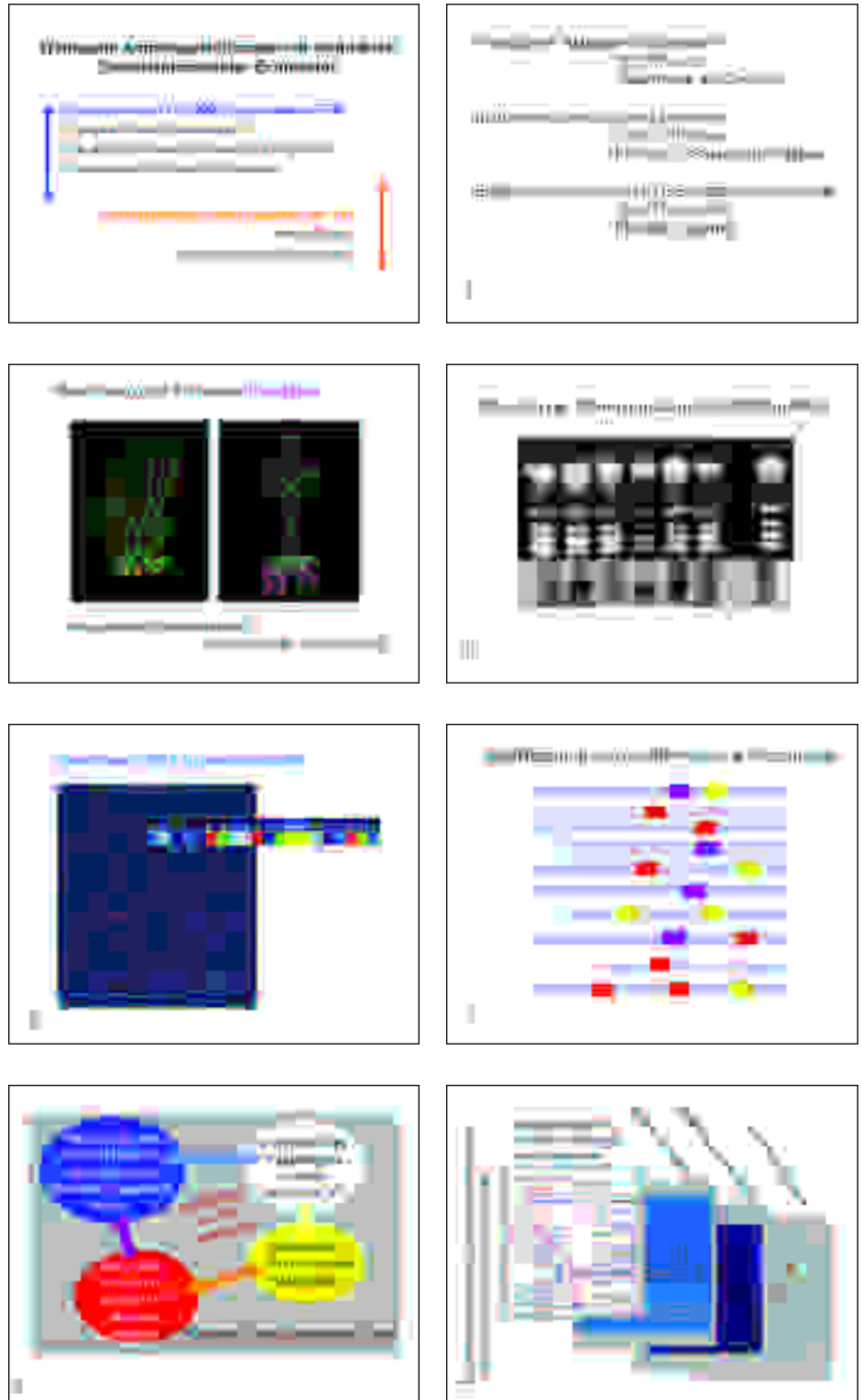


Abb. 3: zeigt in groben Zügen den experimentellen flow unseres Teilprojekts (die Bereiche (e) und (f) sind nur in Kooperation mit den GABI-Datenbankgruppen zu bewältigen): Auswahl der TFs und Herstellung der transgenen Pflanzen (a), Screening der Linien und Dokumentation der sichtbaren Phänotypen (b), Feststellung der Überexpression auf Northernblots und Einsatz der RNA zur Erstellung eines genomweiten Expressionsprofils (c), Clusteranalysen z.B. von Genen die gleichartige Expressionsmuster zeigen, oder zu gleichen Pathways gehören, Vergleich der Promotoren (d), Datenintegration aus a, b, c und d und anderen z.B. Metabolitendaten (e), Weiterentwicklung von Software und Datenbanken, die die Integration von Daten verschiedener Formate bewältigen (f).

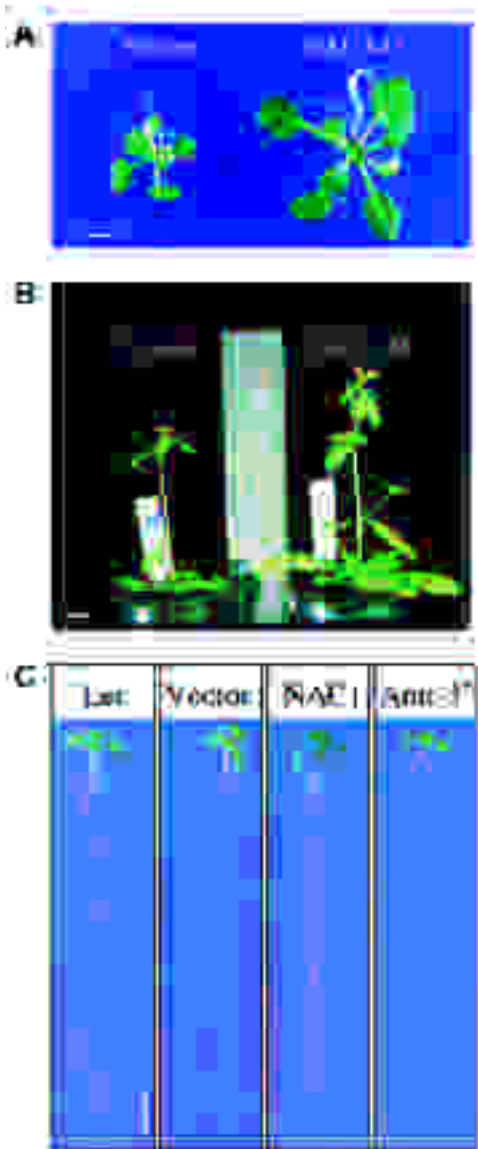


Abb. 4: Gezeigt sind die Größenunterschiede zwischen WT und mit 35S::NAC1 überexprimierten *A. thaliana* Pflanzen. In A und B sind links die Kontrollpflanzen gezeigt, die mit dem leeren Vektor transformiert wurden und rechts die Pflanzen, die NAC1 konstitutiv exprimieren. C zeigt die Entwicklung von Seitenwurzeln. Von links nach rechts: WT, Kontrolle mit leerem Vektor, 35S::NAC1 (Überexpression) und NAC1 Antisense des 3' Bereichs (Unterexpression). Aus Xie et al., *Genes and Development* 2000, 14, 3024-3036.

regulieren (1.700 Tfs regulieren 26.000 Gene). Durch die Modifikation der Expressionsstärke eines einzelnen Tfs ist es möglich ein ganzes Netzwerk von «Downstream»-Genen zu regulieren (s. Abb. 2).

Bis jetzt ist es nur schwer möglich, das Ergebnis ektopisch exprimierter Tfs vorzuberechnen. Experimente sind nötig um herauszufinden, welche Tfs als über- oder unterexprimiertes Gen zu

weniger pleiotropen, ektopischen Phänotypen, dafür aber vorzugsweise zu agronomisch interessanten Merkmalen führen. Bisher wurden Tfs überexprimiert, die unter bestimmten Umständen (Kälte, Hitze, Hormongaben, Elizitoren...) induziert wurden. Dieser Weg war in vielen Fällen erfolgreich für die Herstellung von traits (agronomisch interessanten Merkmalen) s.u. Leider kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle experimentellen Bedingungen getestet werden können, die für die Regulation einer großen Zahl Tfs verantwortlich sind. Ergänzend kann deshalb von der Frage ausgegangen werden, was hat dieser oder jener TF für eine Funktion? Erste Schritte zur Aufklärung dieser Funktion können mit Expressionsprofilen geleistet werden. Die Identität der stromabwärts gelegenen Gene soll Auskunft geben über die angesprochenen Stoffwechselwege. Gengruppen (Cluster) mit gleichem Expressionsmuster sind von besonderem Interesse; man kann vermuten, dass sie gemeinsam reguliert werden. Die Identifizierung bereits bekannter und die Entdeckung möglicher neuer cis-regulatorischer Elemente in Promotorregionen der Gene aus solchen Clustern sind gleichsam eine wertvolle Ergänzung der erzielten Ergebnisse und ein Pool neuer Erkenntnisse. Wird ein TF konstitutiv (in allen Geweben zu jeder Zeit) überexprimiert, erhält man in den Expressionsprofilen über die direkten Zielgene hinaus sekundär, tertiär usw. regulierte Gene, gewissermaßen ein Gesamtbild (s. Abb. 2 und 3b).

Sowohl «gain of function» (das TF Gen wird überexprimiert) als auch «loss of function» (das TF Gen wird unterexprimiert oder gar nicht exprimiert) Mutationen können in ihrer Aussagekraft über die Biologie eines Tfs sehr eingeschränkt sein. Abhängig von den Eigenschaften des Tfs selbst, seinen natürlichen Zielgenen und von seinem eigenen räumlichen und zeitlichen Expressionsmuster, kann die Analyse schwieriger oder leichter ausfallen. Tfs, die besonders ektopische sichtbare Phänotypen hervorbringen, sind sicher schwieriger zu analysieren als solche, die nur in wenigen Merkmalen verändert sind. Vermutlich haben Tfs, die normalerweise in nur sehr wenigen Zellen oder nur zu einem bestimmten Zeitpunkt in wenigen Geweben angeschaltet sind, einen besonders ektopischen Effekt, wenn sie konstitutiv überexprimiert werden. Vorhersehbar ist dies aber nicht unbedingt, weil zusätzliche Bedingungen ebenfalls mitverantwortlich sein können für das spezifische Verhalten eines Tfs: a) kann der TF Zielgene alleine regulieren? b) braucht er Interaktionspartner und stehen diese in allen Zellen oder nur in einigen oder nur zu

einem bestimmten Zeitpunkt zur Verfügung? c) kann der TF durch sogenanntes Squelching andere Faktoren an der Bindung hindern und damit Gene auf untypische Weise an- oder abschalten? d) trotz konstitutiver Transkription des TF kann seine Expression durch posttranskriptionale Regulation in den unterschiedlichen Geweben variieren.

Das Fehlen eines Gens kann zu dramatischen Effekten führen, wenn es essentiell ist oder an vielen Prozessen während der Entwicklung der Pflanze beteiligt ist. Umgekehrt bekommt man häufig mit einzelnen knock out loci (Genunterbrechungen, die zum Ausfall der Genfunktion führen) keinen Phänotyp, weil viele Tfs in mehreren Sicherungskopien vorliegen. Erst Kreuzungen von knock out Mutanten bringen dann einen sichtbaren Phänotyp und möglicherweise die Funktion an den Tag. Bereits aus diesen unvollständigen Betrachtungen lässt sich ableiten, dass beide Ansätze Nachteile haben. Dennoch ist es damit in der Vergangenheit immer wieder gelungen, Funktionsweisen von Tfs zu klären und agronomisch interessante Phänotypen zu erzeugen (s.u. und Abb. 4). In *A. thaliana* induziert Trockenstress die Expression von DREB1. Kürzlich wurden m-RNA Expressionsprofile von Pflanzen, die DREB1 ektopisch überexprimieren, mit unter Trockenstress gehaltenem Wildtyp verglichen. Gefunden wurde eine große Übereinstimmung der differentiellen Genaktivität in beiden Experimenten, ein Beleg dafür, dass dieser experimentelle Weg erfolgreich beschritten wurde. Primäre Zielgene von Tfs werden seit ein paar Jahren mit Hilfe induzierbarer Systeme identifiziert, sie sind ein sehr feines Werkzeug im Vergleich zur konstitutiven Expression, obwohl auch sie ektopisch sind. Stehen für den interessierenden TF Promotor-Reporter Daten zur Verfügung, kann mit den Pflanzen ein Promotor-Monitoring vorgenommen werden und die Induktion dann eingesetzt werden, wenn der natürliche Promotor auch aktiv ist, und anschließend das betroffene Gewebe geerntet werden. Auf diese Weise kann das «Rauschen» verringert werden. Wir haben uns entschieden, für besonders interessante TF-Gene zwei induzierbare Systeme zu verwenden, die auf verschiedenen Ebenen agieren. 1. Ein durch Tetrazyklinmangel induzierter Promotor (Induktion der Transkription) 2. Ein Fusionsprotein: TF plus Glukocorticoidrezeptor (Dexamethason induziert den Eintritt des Proteins in den Zellkern, die gleichzeitige Gabe von Cycloheximid verhindert durch die Inhibierung der Translation sekundäre Effekte.) s. Abb. 3b.

### Die Über- und Unterexpression von Transkriptionsfaktoren bringt agronomisch interessante Phänotypen hervor

In verschiedenen Pflanzenarten konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die konstitutive Überexpression von TFs zu agronomisch interessanten Merkmalen führt. Flavonoide spielen in vielen grundlegenden Funktionen der Pflanze eine wichtige Rolle, wie z.B. für die Pigmentierung, UV Schutz, Lebensfähigkeit von Pollen und für die Pflanzen-Mikroben Interaktion. C-Glykosyl-Flavon wird in Mais produziert und wirkt als Insektizid. Flavonoide sind wichtige Bausteine für Medikamente und gesunde Bestandteile unserer Lebensmittel. Durch die Überexpression der TFs C1 und R gelang es, in Maiszellkultur ein dem Anthocyanin ähnliches Cyanidderivat zu akkumulieren. Die Überexpression des TF P (Myb related) führte zur Anhäufung verschiedener 3-Deoxy Flavonoide. Eine veränderte Flavonoid-Biosynthese konnte auch in Petunien erzeugt werden, in denen der Mais TF Lc exprimiert wurde. Bestimmte TFs werden durch Kälte-, Trocken- oder Salzstress induziert. In *A.t.* wurden zwei Mitglieder der AP2/EREBP Familie gefunden (CBF1 und DREB), die unter diesen Bedingungen induziert sind. Die konstitutive Überexpression verleiht den Pflanzen eine erhöhte Kälte bzw. Frosttoleranz ohne vorherige Akklimatisierung. SCOF-1, ein Zinkfinger Protein der C2H2 Familie, vermittelt den gleichen Effekt in Sojabohne. Erhöhte Salztoleranz wird in Alfalfa durch die Überexpression des Alfin 1 erzeugt. Die erhöhte Expression von NPR1 verleiht *A.t.* Resistenz gegen ein breites Spektrum von Krankheiten ohne schädliche Effekte für die Pflanze. Tsi1, ein Mitglied der AP2/EREBP Familie aus Tabak, verleiht bei Überexpression Resistenz gegen

pathogenen und osmotischen Stress. Die Funktion des *A.t.* Gens ANT, ebenfalls aus der AP2/EREBP Familie, geht offenbar in eine ganz andere Richtung. Die Überexpression dieses TFs resultiert in einer Vergrößerung embryonaler Organe und sämtlicher Sprossorgane durch die Erhöhung der Zellzahl, ohne die zugrundeliegende Morphologie zu verändern. Größere und schneller wachsende *A.t.* Pflanzen kann man auch erhalten, wenn man NAC1, ein Mitglied der großen NAC-Familie, überexprimiert. Die Ursache für das starke Wachstum wird hier der starken Vermehrung der Seitenwurzeln zugeschrieben.

### Die Herstellung TF überexprimierender *A.t.* Pflanzen und deren Analyse hat begonnen

Der Schwerpunkt unseres GABI TF Teilprojektes liegt zunächst auf der Isolierung von 200 TFs und deren konstitutiver Überexpression in *A.t.* Wir haben seit Beginn des Projektes vor einem Jahr 120 TFs ausgewählt, davon konnten mehr als 80 isoliert werden und 65 TF-Konstrukte wurden in *A.t.* eingebracht. Zur Zeit werden die Phänotypen der transgenen Pflanzen fotografisch dokumentiert, die Überexpression auf Northernblots analysiert und ausgewählte Linien mit Hilfe von Affymetrix Chips auf die Expression von ~ 8.300 Genen untersucht. Ergänzt werden die Expressionsprofile durch die Analyse von Metaboliten (in Zusammenarbeit mit J. Kopka, MPI-MP). Innerhalb des GABI Gauntlets Programms sollen Expressionsprofile von *A.t.* Pflanzen erstellt werden, die unter verschiedenen, klar definierten Umweltbedingungen gewachsen sind (in Zusammenarbeit mit Stitt MPI-MP). Die hierin differentiell exprimierten TFs werden in unserem GABI Teilprojekt weiter untersucht. Ziele der anderen Hälfte des GABI Projektes, das am MPI

für Züchtungsforschung in der Forschungsgruppe von Bernd Weißhaar durchgeführt wird, sind a) die Herstellung von 100 TF überexprimierenden Pflanzen, b) das Screening von knock out Mutanten und c) die Untersuchung von TF-Interaktionen mit Hilfe des Yeast 2-Hybrid Systems. Die Teilprojekte sind über regelmäßige Treffen und den Austausch von Material (Informationen, Klone, transgene Pflanzen) miteinander verknüpft.

Für die Auswertung der Expressionsprofilindaten hat es sich als äußerst hilfreich herausgestellt, dass GABI als Netzwerk gedacht und geplant ist. Eine Zusammenarbeit ist mit Svenja Meyer und Axel Nagel am RZPD in Berlin und mit Klaus Mayer und Mitarbeitern an der GSF (ehemals MIPS) in München entstanden. In Zukunft wird es eine große Herausforderung sein, die Integration der vielen generierten Daten zu gewährleisten, um maximale Erkenntnisse zu gewinnen. Optimale Auswertungs- und Visualisierungsprogramme sowie die Gestaltung der Datenbanken werden entscheidend zum Erfolg des Projektes beitragen s. Abb. 3a-h.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Analyse ausgewählter knock out Mutanten. Bernd Weißhaar und Kollegen vom MPIZ in Köln haben mit GABI-KAT eine hervorragende Ressource für die bequeme Suche nach solchen k.o. Mutanten geschaffen.

Last but not least danken wir Aventis Crop Science für die finanzielle Unterstützung und die wissenschaftliche Zusammenarbeit.

*Isabell Witt und Maria Inès Zanor*

AG Mueller-Roeber

MPI- für Molekulare Pflanzenphysiologie

Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm

Nachname@mpimp-golm.mpg.de

TF-Familie	Anzahl der Mitgl.	Gefundene Eigenschaften	Auswahl bekannter Gene in <i>A. thaliana</i>	Auswahl bekannter Gene in anderen Pflanzen
AP2/EREBP ges.	144	Blütenentwicklung, Zellproliferation, Sekundärmetabolismus, abiotischer und biotischer Stress, ABA- und Äthylenantwort	CBF1-3/DREB1A-C, DREB2A, ERF1	
AP2	14		ANT, AP2, ABI4,	
EREBP	124			
RAV-like	6			
NAC	109	Entwicklung, Musterbildung, Organtrennung	CUC2, NAP, NAC1	NAM (Petunie), GRAB Unterfamilie (Weizen) bindet Geminivirusproteine, TAMU (Tomate, versch. Gewebe) SENU5 (Blattseneszenz)
WRKY	72	Pathogenabwehr, Seneszenz, Trichomentwicklung	ZAP1	SPF1 (Süßkartoffel) ABF1,2 (wilder Hafer), WIZZ (Tabak)
GARP ges.	56	Abaxiale/abaxiale Musterbildung	KAN	



TF-Familie	Anzahl der Mitgl.	Gefundene Eigenschaften	Auswahl bekannter Gene in <i>A. thaliana</i>	Auswahl bekannter Gene in anderen Pflanzen
G2 like	44			GOLDEN2 Differenzierung photosynthetisch aktiver Zellen in (Mais)
ARR-B-class	12		ARR1,ARR2	
DOF	37	Keimung, endospermspezifische Expression, Kohlenstoff Metabolismus, Stressantwort	DAG, OBP1-4	DOF1 und 2 (Mais), PBF, , NtBBF1
CO-like	33	Blühzeitpunkt, cirkadiane Uhr	CONSTANS	
YABBY	6	Entwicklung, abaxiale-adaxiale Musterbildung, Entwicklung der Samenanlage, Fruchtblatt- und Honigdrüsenentwicklung	FIL, INO, CRC, YAB2,3,5	
GRAS	32	Giberellinantwort		Rht-B1a,Rht-D1a, d8 (Mais, Weizen)
Trihelix	28	Frucht- Samenenwicklung, Dunkelinduktion	GT-1, GT-2, DF1	
TCP	25	Blütenentwicklung,Asymmetrie, Meristemwachstum	TB1, CYC, PCF	DIC (Löwenmäulchen)
ARF	23	Wachstum, Beugung überirdischer Organe		
C3H-type	16	Cortical cells, early nodule primordia		ENBP1 (Bohne)
SBP	16	Blütenmeristemidentität		SBP1, SBP2 (Löwenmäulchen) LG1 (Mais)
Nin-like	15	Bildung von Infektionsgängen, Initiation von primordialem Gewebe in der Wurzel		NIN (lotus japonicus)
ABI3/VP1	14	Samenspezifische Expression, ABA induzierbar, vegetative Ruhephase	ABI1-7	VP1 (Mais)
Alfin-like	7	Salztoleranz		Alfin1 (Alfalfa)
EIL	6	Äthylenantwort	EIN3	LeEIL (Tomate) EIN3 (Tabak)
LFY	1	Blütenmeristemidentität	LEAFY	Homologe in vielen Pflanzenarten
Aux/IAA	26	Auxinantwort, Lichtantwort Entwicklung, Musterbildung im Blütenmeristem	AXR2/IAA7, AXR3/IAA17, SHY2/IAA3, SLR1/IAA14 MSG2/IAA19	

Tab. 1: Zeigt die TF-Familien, die nach heutigem Stand des Wissens, pflanzenspezifisch sind. Diese Familien wurden aufgrund von Sequenzhomologien gefunden. Über einige Faktoren wie z.B LEAFY, von dem bisher nur ein Vertreter gefunden wurde, gibt es > 60 Publikationen. Andere Familien sind bisher kaum beschrieben wie z.B TCP.

# INDIKATIONSSPEZIFISCHE cDNA-CHIPS FÜR DIE KREBSDIAGNOSE

Holger Sültmann und Annemarie Poustka · Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Kreberkrankungen sind häufig mit tiefgreifenden genetischen Veränderungen der Tumorzellen verbunden. Manche dieser Änderungen sind gut verstanden: Beispielsweise führt die Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53 in Tumoren zu einem weitgehenden Verlust der Kontrolle über die Zellteilung und damit zu einer autonomen Proliferation der Tumorzellen. Die bekannten Gene dürften jedoch nur die Spitze des Eisbergs aller genetischen Veränderungen in Tumoren darstellen. Wünschenswert ist daher eine möglichst umfassende Kenntnis aller physiologischen Vorgänge, die zwischen normalen und malignen Zellen unterschiedlich ablaufen, und der damit assoziierten genetischen Unterschiede. Diese wiederum könnten – über die gegenwärtig angewandten Methoden hinaus – wertvolle neue Erkenntnisse zur mole-

kularen Typisierung von Tumoren oder zur Diagnose und Prognose von Kreberkrankungen liefern. Eine Voraussetzung zur Entfaltung dieser Möglichkeiten hat die Genomforschung im vergangenen Jahrzehnt durch die cDNA-Klonierung und -Sequenzierung geschaffen. Es ist heute möglich, jedes menschliche Gen im Reagenzglas praktisch unbegrenzt zu vermehren und dadurch weitergehenden molekularen Analysen zugänglich zu machen.

## cDNA-Chiptechnologie

Eine der neueren dieser Analysemethoden ist die cDNA-Chiptechnologie, mit der man tausende von Genen simultan in Hinsicht auf ihre Aktivität (Expression) in bestimmten Geweben (z. B. Tumoren und den entsprechenden Normalgeweben) überprüfen kann. Dabei werden die verschiedenen menschlichen Genfragmente (cDNA) in einem regelmäßigen Muster auf Glas-Trägermaterialien immobilisiert. Aus Tumoren, die den Krebspatienten bei chirurgischen Eingriffen entnommen wurden, isoliert man anschließend die Gesamtheit aller in den Zellen exprimierten Gene (RNA). Diese werden mit speziellen Enzymen in die zur RNA komplementären DNA-Moleküle umgeschrieben. Dieses Gemisch aus verschiedenen DNA-Molekülen wird auf die Träger aufgebracht und bindet nur dort spezifisch, wo die komplementären Genfragmente liegen. Durch Anregung der Fluoreszenz mit Lasern lässt sich die Menge an gebundener DNA ermitteln. Es entsteht ein Muster von Punkten (Abb. 2), deren Färbung und Intensität proportional ist zu der Zahl der Moleküle eines jeden Gens in den Tumorzellen im Vergleich zu der in einem Referenzgewebe. Wurde etwa die DNA aus dem Tumor mit rot fluoreszierendem Farbstoff und die aus dem Normalgewebe mit

grünem markiert, so sieht man bei balancierter Expression einen gelben Punkt. Liegt dagegen die DNA des Tumors im Überschuss vor, erscheint der Punkt rot, ist umgekehrt die des Normalgewebes im Überschuss, so erscheint er grün. Die Signale werden durch geeignete Bildanalyseprogramme quantifiziert. Prinzipiell lässt sich diese Methode für viele Arten von Genexpressions-Vergleichen zwischen Geweben oder Zellen anwenden. Die hohe Zahl von Genen, die simultan analysiert werden kann, macht die cDNA Chips auch zu vielversprechenden Werkzeugen für die klinisch anwendbare Tumordiagnostik.

## Analyse des Nierenzellkarzinoms mit der cDNA-Chiptechnologie

Im Rahmen eines (BMBF-geförderten) DHGP-Projektes wurde in der Abteilung Molekulare Genomanalyse des DKFZ eine Analyse der Genexpression im Nierenkrebs durchgeführt. Nierenkrebs gehört mit ca. 100.000 Todesfällen p.a. zu den zehn häufigsten Kreberkrankungen in der industrialisierten Welt. Männer erkranken doppelt so oft wie Frauen. Die häufigsten Karzinome des Nierenkrebs (klarzellige, 80%, und papilläre, 10%) entstehen in den Epithelzellen der proximalen Tubuli der Nephrons in der Nierenrinde, wohingegen seltenere Formen (chromophobzellige, 5%) ihren Ursprung im Nierenmark haben. Als genetische Prädispositionen für klarzelliges Nierenkrebs sind seit langem Mutationen des «Von Hippel Lindau» (VHL) Gens bekannt. Dialysepatienten sowie gegenüber Schwermetallen (z. B. Cadmium) stark exponierte Personen tragen ein leicht erhöhtes Risiko. In dem Projekt [Boer et al., Genome Research 11(11), 1861-1870, 2001] ging es um die Frage, welche Gene zwischen dem normalen

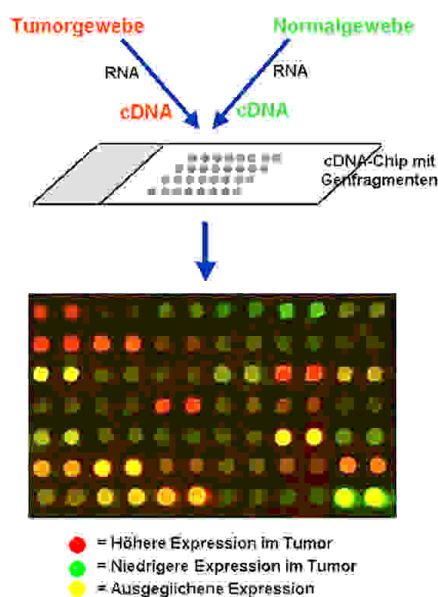


Abb. 1: Prinzip der cDNA-Chiptechnologie

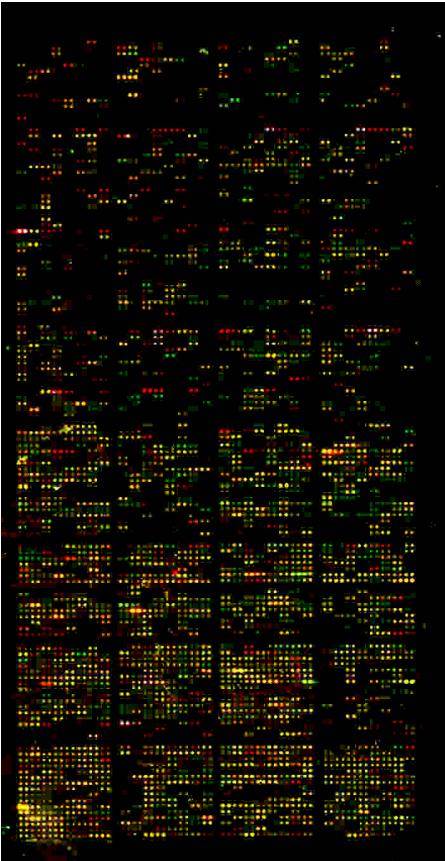


Abb.2: Ergebnis einer Expressionsanalyse mittels cDNA-Chip

Nierengewebe und Nierentumoren unterschiedliche Expression aufweisen. Als Technologieplattform wurde eine Variante von cDNA-Chips gewählt, bei der 31.500 menschliche Genfragmente auf Nylonmembranen immobilisiert sind und anstelle von Fluoreszenzfarbstoffen mit radioaktiver Markierung gearbeitet wird. Im Rahmen einer Kooperation mit Pathologen der Universität Göttingen wurden 37 chirurgisch entfernte Tumoren und angrenzende normale Gewebereiche separat verwendet. Deren RNA wurde isoliert und gemäß dem oben beschriebenen Verfahren in radioaktiv markierte cDNA umgeschrieben. Diese Proben wurden mit den 31.500 menschlichen Genfragmenten auf den Nylonmembranen auf Sequenzkomplementarität überprüft.

Die mathematisch-statistische Analyse der Nierenkarzinomdaten ergab, dass sich mehr als 1.700 Gene in ihrer Expression zwischen Normalgewebe und Tumoren unterscheiden, 1.023 davon mit höherer, 715 mit niedrigerer Expression in Tumoren im Vergleich zu den Normalgeweben. Die Gene, deren Verbindung mit dem Nierenzellkarzinom bereits bekannt war (z. B. VIM, VEGFB, EGFB, EGFR), wurden erwartungs-

gemäß als unterschiedlich exprimiert identifiziert und können so als interne Kontrollen für die Datenqualität dienen. Mehr als 400 der Gene mit bekannter Funktion wurden mit Hilfe von Datenbanksuchen in die biologischen Prozesse eingeteilt, in denen ihre Proteinprodukte vorkommen. Diese Klassifizierung (Abb. 3) ergab Prozesse, die im Tumor offenbar stärker aktiv sind als im Normalgewebe. Darunter befinden sich die metabolischen Funktionen der Glykolyse und des Nucleotidstoffwechsels (offenbar zur Bereitstellung der nötigen Energie und der DNA-Bausteine im Zuge der Zellvermehrung) sowie der Signalübertragung und der Zell-Zell-Kontakte (zur Sicherstellung der für das Tumorstadium essenziellen Kommunikation mit der Tumorumgebung). Die ebenfalls stärker aktiven Gene für Moleküle der Immunantwort (z. B. MHC) reflektieren möglicherweise den Versuch des Körpers, die als fremd erkannten Tumorzellen zu eliminieren. Demgegenüber sind vor allem Gene für nierenspezifische Funktionen wie membranständige Ionen-transport- und Ionenhaushaltsproteine in Nierentumoren niedriger exprimiert als in entsprechenden normalen Nierengeweben. Gene für die «Entgiftung» reaktiver Sauerstoffspezies und auch Gene, die für die Überwachung des Zellzyklus wichtig sind, sind im Tumor weniger aktiv. All diese Befunde reflektieren offenbar die Entkopplung der Tumorzellen von den physiologischen Funktionen der normalen Nierenzellen und der in gesunden Zellen vorliegenden stringenten Kontrolle über interne und externe Noxen.

Zusätzlich zu den Genen, die zwischen Tumoren und normalem Gewebe verschieden aktiv sind, wurden auch die einzelnen Tumorstadien (Tumorstadium als Maß der Tumorstadiumprogression) der klarzelligen Nierenzellkarzinome auf unterschiedliche Genexpression untersucht. Obwohl hier die Fallzahlen der Patienten (und damit die statistische Signifikanz der Aussage) noch relativ niedrig sind, wurden bereits Gene gefunden, die zwischen den frühen und späten Stadien unterschiedlich exprimiert sind. Dieser Befund zeigt, dass es prinzipiell möglich ist, das Tumorstadium auf molekularer Ebene zu bestimmen. Neben den Genen, die zwischen Tumoren und Normalgeweben unterschiedlich exprimiert waren, konnten im Rahmen des Projektes auch über 400 Gene identifiziert werden, deren Expression sich zwischen klarzelligen und chromophobzelligen Nierenzellkarzinomen unterscheidet. Diese Gene sind damit Kandidaten für eine molekulare Klassifizierung von Nierentu-

moren. Mit den entsprechenden Genfragmenten wurden bereits cDNA-Chips hergestellt, die gegenwärtig in einer Blindstudie auf ihren diagnostischen Wert überprüft werden.

### Indikationsspezifische cDNA-Chips

Berücksichtigt man die Tatsache, dass nur ein Teil aller Gene in einem bestimmten Zelltyp angeschaltet ist, liegt der Schluss nahe, dass die Zahl von 31.500 menschlichen Genen für die Routineanwendung in Expressionsstudien sehr hoch ist. Daher ist es sinnvoll, für jede Art von Indikation die menschlichen Gene in Pilotexperimenten auf diejenigen zu konzentrieren, die in einem Gewebe überhaupt messbar sind. Indikationsspezifische Chips haben die Vorteile einer sehr viel einfacheren Handhabung und eines höheren Durchsatzes von Probenmaterial. Hinzu kommt, dass sie leicht durch Hinzufügung weiterer Genfragmente modifiziert werden können. So wurden die 1.700 Gene aus dem Nierenkarzinomprojekt und 1.800 weitere onkologisch relevante Gene vervielfältigt und auf cDNA Chips immobilisiert. Zusammen mit einer Reihe von Kontrollgenen wurde ein «Kidney Cancer cDNA Chip» hergestellt, der 4.200 menschliche Genfragmente trägt. Erste Analysen aus den Daten von weiteren 45 Patientenproben, die mit Hilfe dieser Chips überprüft wurden, ergaben mehr als 40 Gene, die mit häufig vorkommenden chromosomalen Veränderungen des klarzelligen Nierenzellkarzinoms einhergehen. Die molekularen Daten aus der cDNA-Chiptechnologie lassen also vermuten, dass das – histologisch bislang nicht unterteilbare – klarzellige Nierenzellkarzinom eigentlich zwei distinkte Tumortypen repräsentiert. Die entsprechenden Gene sind damit hervorragende Kandidaten für eine auf cDNA-Chips basierende molekulare Tumordiagnose. Darüber liefern die diagnostisch wertvollen Gene mögliche Ansatzpunkte für neue, in Hinblick auf die Prognose des Krankheitsverlaufs verfeinerte Therapieansätze. Weitere Fragen, die mit den cDNA-Chips beantwortet werden sollen, betreffen gegenwärtig die nach unterschiedlicher Genexpression zwischen Zellen des Tumorzentrums und denen der Tumor-Progressionsfront sowie zwischen klarzelligen und papillärzelligen Nierenkarzinomen.

Andere indikationsspezifische Chips wurden für Brustkrebs, Gehirntumoren und gastrointestinale Stromatumoren konstruiert. In den Pilotversuchen wurden zwischen 20 und 30 Patientenproben mit 31.500 cDNA-Fragmen-

ten auf Nylonmembranen zur Analyse der aktiven Gene verwendet. Neben diesen wurden zusätzlich 550 bzw. 1.700 Gene berücksichtigt, die in der Literatur bereits als relevant für Gehirn- und Brusttumoren beschrieben wurden. Die indikationsspezifischen Chips enthalten zwischen 3.300 und 7.300 menschliche Genfragmente und dienen zur Zeit der molekularen Subklassifizierung von Tumoren sowie zur Identifizierung von physiologischen Vorgängen, deren Verbindung mit der Tumorentstehung bzw. -progression bisher nicht bekannt ist. Die speziell mit dem Mammakarzinom-cDNA-Chip verbundene Hoffnung besteht in der Möglichkeit einer Vorhersage der Chemoresistenz bzw. -sensitivität der Tumorzellen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass 80% der Brustdrüsentumoren Chemoresistenzen entwickeln, wäre diese Vorhersage von grossem Wert für die Brustkrebstherapie.

#### **Optimale Datenauswertung**

Der notwendige Aufwand zur Auswertung von cDNA Chip-Daten wird häufig unterschätzt. Einerseits wird das Design der Experimente durch mathematisch-statistische Überlegungen beeinflusst; andererseits ist eine genaue Kenntnis der experimentellen Variablen unerlässlich für eine korrekte Datenanalyse. So ermöglicht erst die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern verschiedener Ausbildungsrichtungen und Denkansätze eine optimale Datenauswertung. Die Analyse der Daten aus den Nierenzellkarzinomen etwa führte durch die enge Zusammenarbeit zwischen Biologen und Mathematikern/Informatikern zusätzlich zur

Entwicklung und Patentierung einer neuen Analyseverfahren für cDNA-Chipexperimente [von Heydebreck et al., *Bioinformatics* 1(1), 1-8, 2001]. Von grosser Bedeutung ist darüber hinaus eine adäquate Archivierung der enormen Datenmengen, die in derartigen Experimenten entstehen. Daher wurde eine cDNA Expressionsdatenbank entwickelt, die sowohl die detaillierte Dokumentation aller experimentellen Parameter als auch den Vergleich der erhaltenen molekularen Daten mit Daten zum Krankheitsverlauf zulässt. Für eine optimale Ausschöpfung vorhandener Datensätze wird diese Datenbank mit den neu entwickelten und bereits existierenden Auswertungsmethoden sowie mit anderen molekularen Datenbanken (z. B. aus der cDNA- und Proteinanalyse) verknüpft.

Die Möglichkeit der simultanen Analyse aller menschlicher Gene führt zu einem Paradigmenwechsel bei vielen Molekularbiologen: Die Identifizierung physiologischer Vorgänge (z. B. Signaltransduktion, Metabolismus) bei der Entstehung und Progression von Krebs und anderen Erkrankungen in einem einzigen Experiment ist ein attraktives wissenschaftliches Ziel und birgt ein großes Potenzial für neuartige Therapieansätze. Es ist zu erwarten, dass die cDNA-Chiptechnologie unser Wissen über Krankheiten wesentlich vergrössern und damit auch neue Diagnose- und Therapieansätze ermöglichen wird. Der Erfolg wird jedoch weitgehend abhängig sein von der Bereitschaft zur interdisziplinären Zusammenarbeit. cDNA-Chip-Experimente in der Krebsforschung erfordern die gemeinsame Anstrengung von Chirur-

gen (Asservierung des Probenmaterials), Pathologen (histologische Charakterisierung), Molekularbiologen (Durchführung der Experimente), Mathematikern und Informatikern (Experiment-Design und Datenanalyse) sowie Datenbankspezialisten (Datensicherung und -abfragen). Bemühungen um Standardisierung von Protokollen zwischen Forschungsprojekten sind sinnvolle Anstrengungen, die durch die Vergleichbarkeit zwischen Chipexperimenten projektübergreifende Datenanalysen zulassen (die indikationsspezifischen cDNA-Chips aus der Abteilung Molekulare Genomanalyse beispielsweise werden im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzes in Kooperationen mit den Netzwerkpartnern zur Verfügung gestellt). Dies eröffnet dem Netz die große Chance, dass die Gesamtheit der experimentellen Daten weitergehende Schlussfolgerungen über biologische Vorgänge in Erkrankungen zulässt, als in den einzelnen Teilprojekten geplant.

#### *Dr. Holger Sultmann*

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Tel 06221-424705 · Fax 06221-424704  
h.sultmann@dkfz-heidelberg.de

#### *Prof. Dr. Annemarie Poustka*

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Tel 06221-424742 · Fax 06221-423454  
a.poustka@dkfz-heidelberg.de

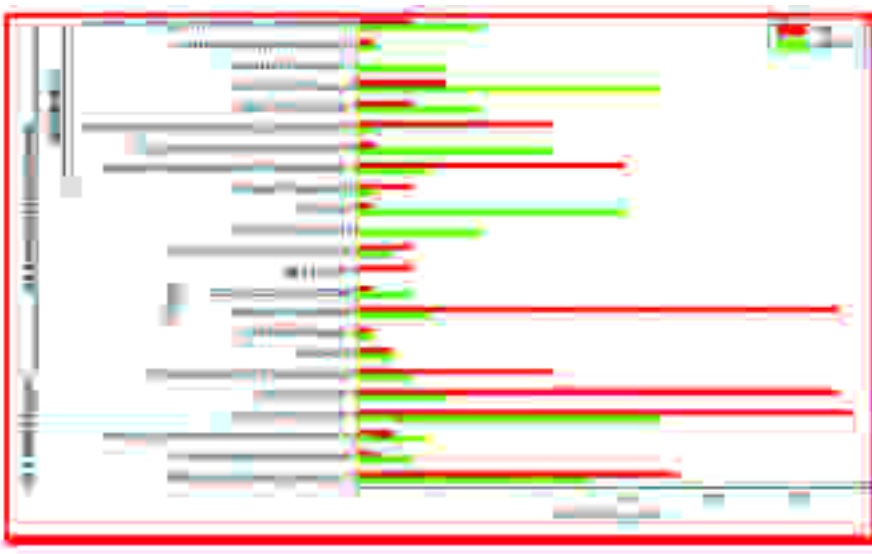


Abb. 3: Klassifizierung der unterschiedlich exprimierten Gene im Tumor- und Normalgewebe

# KREBSFORSCHUNG IM RAHMEN DES NATIONALEN GENOMFORSCHUNGSPROJEKTS DAS NGFN-KREBSNETZ

Roland H. Stauber und Bernd Groner · Chemotherapeutisches Forschungsinstitut, Georg-Speyer-Haus, Frankfurt/ Main

Das "Nationale Genomforschungsnetz" (NGFN) hat sich zum Ziel gesetzt, die Aufklärung der Funktion medizinisch relevanter menschlicher Gene voranzutreiben. Innerhalb dieses Forschungsverbundes engagiert sich das NGFN-Krebsnetz hinsichtlich der Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen. Dieser Artikel soll ein kurzes Portrait des logistischen und methodischen Aufbaus des Krebsnetzes geben. Informationen zu den beteiligten Arbeitsgruppen sowie Kontaktadressen finden Sie auf der Internetseite des NGFN ([www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)). In der entwickelten Welt stellt Krebs die Krankheitsursache Nr. 1 mit genetisch bedingter Ursache dar. Etwa 25 Prozent aller Todesfälle werden derzeit durch Krebs verursacht (Abbildung 1). Somit kommt der Krebsforschung und -therapie nicht nur eine wichtige soziale, sondern auch eine ökonomische Bedeutung zu. Krebszellen unterscheiden sich von gesunden Körperzellen durch unreguliertes Wachstum, fehlende Kontaktinhibition, genomische Instabilität und die Fähigkeit zur Metastasierung (Abbildung 2). Die Krebsentstehung muss als

ein schrittweiser Prozess verstanden werden, welcher vor allem durch die Ansammlung von Mutationen in Tumorsuppressor- und dominanten Onkogenen vorangetrieben wird (Abbildung 3). Diese Mutationen beeinträchtigen die Funktionen von Proteinen, verursachen Veränderungen im Genexpressionsmuster und führen schließlich zur malignen Transformation von Zellen.

Eine genaue Analyse der genetischen Veränderungen und ein Verständnis der molekularen Mechanismen, welche die Krebsentstehung verursachen, ist somit das Hauptziel des NGFN-Krebsnetzes. Dies soll unter anderem zu neuen Krebsdiagnosemarkern, neuen prädiktiven Parametern bezüglich des Ansprechens auf Chemotherapie und zu neuen beziehungsweise verbesserten Behandlungsmethoden mit weniger Nebenwirkungen führen.

Um dieses Ziel zu erreichen, sollen Ergebnisse, welche in umfangreichen klinischen Studien erarbeitet wurden, mit den analytischen Technologien von "Genomics", "Proteomics" und den Methoden der experimentellen Tumorbio-

logie ("Functional Genomics") verknüpft werden (Abbildung 4). Besondere Gewichtung wird dabei auf die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze als klinisches und patienten-relevantes Ziel gelegt. Die Expertise der klinischen Zentren soll somit ohne organisatorische Verluste direkt erfahrenen Forschergruppen zugute kommen, um somit eine Struktur zu bilden, deren Effizienz mehr ist als die Summe der Einzelteile. Krebsrelevante Fragestellungen werden interaktiv in fünf verschiedenen Standorten bearbeitet (Abbildung 5), wobei jeder Standort einen Verbund aus erfahrenen Arbeitsgruppen repräsentiert und eng mit den spezialisierten Technologieplattformen des Kernbereichs in Kontakt steht.

Neben der Bearbeitung von Fragestellungen bei der Leukämieentstehung stellt der Standort Essen (Standortsprecher: Herr Prof. Dr. Tarik Möry) seine Expertise auf dem Bereich der Genexpressionsanalyse ("DNA-Microarrays=Gene-Chips") dem Netzwerk zur Verfügung. Die klinischen Zentren in München (Standortsprecher: Herr Prof. Dr. Heinz Höfler) zeichnen

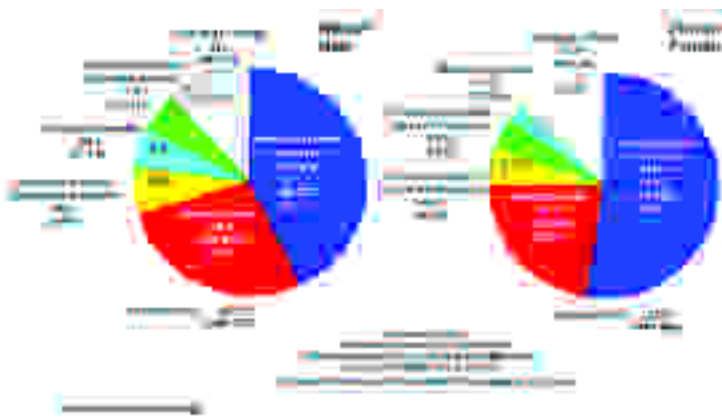


Abb. 1: Die häufigsten Todesursachengruppen in Deutschland 1999  
The most Frequent Causes of Death in Germany 1999



Abb.2: Erworbene Eigenschaften von Krebszellen





Abb. 3: Schrittweise Entwicklung eines bösartigen Tumors

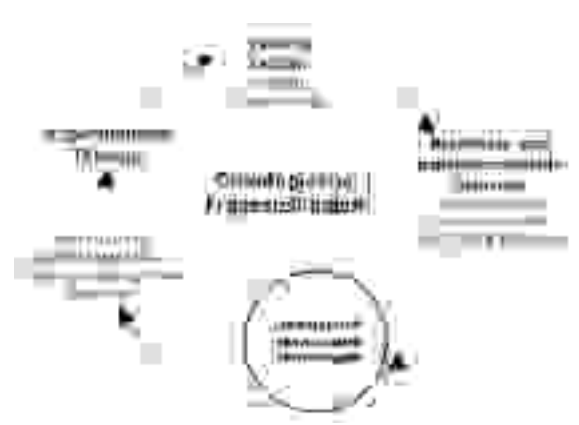


Abb. 4: Das NGFN-KrebsNetz

sich vor allem durch eine umfangreiche und umfassend dokumentierte Sammlung von Tumormaterial aus. Dies ist essentiell, um Genexpressions- oder Proteinmuster mit klinisch relevanten Parametern, wie zum Beispiel Ansprechen auf Chemotherapie oder Metastasierung, korrelieren zu können. Der Schwerpunkt des Standorts München liegt dabei auf der genomischen Analyse von Brustkrebs und Leukämien.

Ein wichtiges Ziel des Krebsnetzes ist die Identifizierung neuer Prognose- und Therapiemarker. Am Standort Berlin (Standortsprecher: Herr Prof. Dr. Andreas Kulozik) konnte bereits

gezeigt werden, dass der Verlust einer chromosomalen Region in Nierenzelltumoren als Marker für das Ansprechen auf Chemotherapie verwendet werden kann (Abbildung 6). Obwohl die molekularen Ursachen noch erforscht werden müssen, erlauben diese Ergebnisse bereits eine Genotypisierung des Patienten und somit eine rasche Auswahl der optimalen Therapie.

In wie weit die Krebsentstehung bereits auf molekulare Mechanismen zurück geführt werden konnte, zeigt sich am Beispiel des kolorektalen Karzinoms, welches ein Hauptprojekt des Standortes Erlangen darstellt (Standortsprecher: Herr Prof. Dr. Jürgen Behrens/Herr Prof. Dr.

Thomas Kirchner). Es wurde nachgewiesen, dass das funktionelle Zusammenspiel zweier Genprodukte, E-Cadherin und  $\beta$ -Catenin, ursächlich an der Tumorentstehung beteiligt ist. In normalem Epithelgewebe wird  $\beta$ -Catenin durch die Interaktion mit E-Cadherin im Zytoplasma der Zellen zurückgehalten (Abbildung 7). Wird diese Interaktion verhindert, so gelangt  $\beta$ -Catenin in den Zellkern und induziert die Transkription verschiedener Gene, was schliesslich zur Entartung der Zelle führt. Neueste Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass nicht nur Unterschiede zwischen gesundem und Tumorgewebe bestehen, sondern

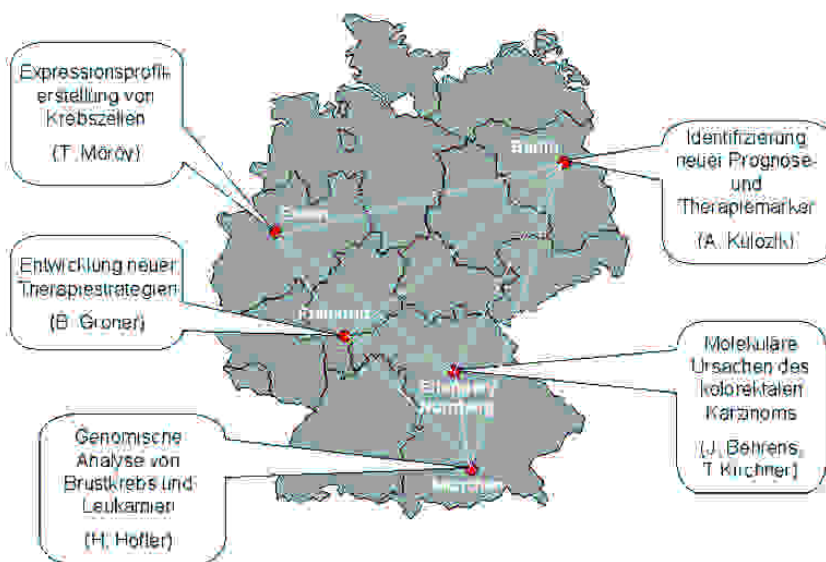


Abb. 5: Projekte im NGFN-KrebsNetz



Abb.6: Identifizierung von Genen auf dem chromosomalen Arm 1p mit Bedeutung für das Ansprechen von oligodendroglialen Tumoren auf Chemotherapie

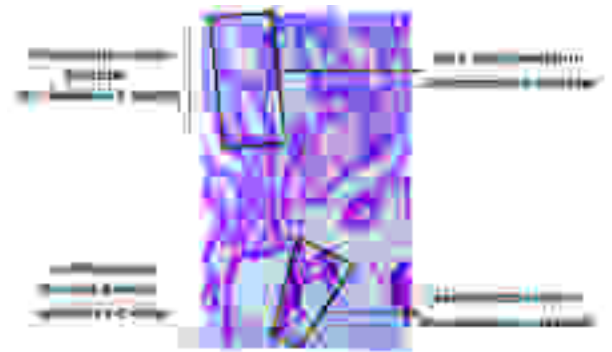
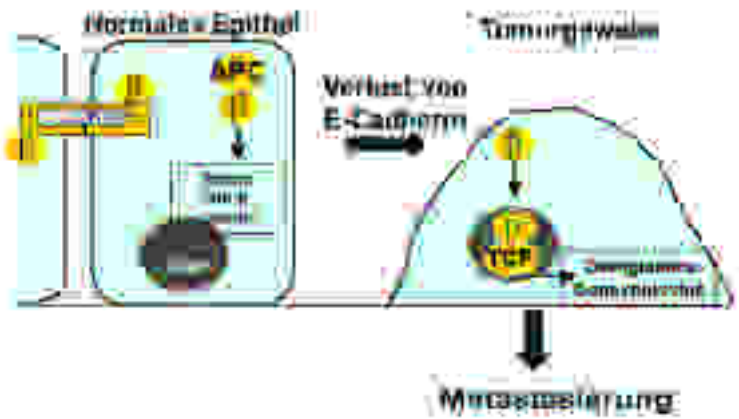


Abb. 7: Die Rolle von E-Cadherin/β-Catenin bei der Entstehung des kolorektalen Karzinoms

Abb. 8: Heterogene Expression von β-Catenin im Kolonkarzinom

auch intra-tumorale Differenzierungen auftreten (Abbildung 8). In bestimmten kolorektalen Karzinomen gibt es neben zentralen, statischen Tumorbereichen Krebszellen an der invasiven Tumorfront, welche spezifische Expressionsmuster von β-Catenin aufweisen. Um die biologische Bedeutung dieser intra-tumoralen Heterogenität untersuchen zu können, werden definierte Tumorbereiche mittels Laser-Mikrodissektion isoliert und deren Genexpressionsmuster analysiert. Da die hohe Sterblichkeit beim kolorektalen Karzinom vor allem durch die Metastasierung verursacht wird, belegt dieses Beispiel die Notwendigkeit, modernste Technologien einzusetzen, um die Grundlagen der Tumorprogression besser verstehen zu können. Die Aufgabe, molekularbiologische Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zielgerichtet in neue Therapiestrategien umzusetzen, wird vor allem am Standort Frankfurt (Standortsprecher: Herr Prof. Dr. Bernd Groner) wissenschaft-

lich bearbeitet. Das Humane Genomprojekt hat gezeigt, dass bis zu 20 Prozent des menschlichen Genoms für Proteine kodieren, die an Signaltransduktionsprozessen beteiligt sind. Dazu gehören auch Wachstumshormon-Rezeptoren, deren Überexpression direkt an der Krebsentstehung beteiligt ist. Diese Forschungsergebnisse wurden in Frankfurt bereits zur Entwicklung eines neuen Therapeutikums verwandt, welches zur Zeit in klinischen Studien getestet wird. Es handelt sich dabei um ein rekombinantes Fusionsprotein aus einem Antikörper, der gegen bestimmte Zelloberflächenproteine gerichtet ist, die auf Tumorzellen vermehrt exprimiert werden, und einem bakteriellen Toxin (Abbildung 9). Nach Applikation bindet der Antikörper an die Krebszellen und tötet diese durch die Wirkung des Toxins. Ein weiterer therapeutischer Ansatz stellt die Anwendung von Histondeacetylaseinhibitoren dar. Dieser Inhibitor ist in der Lage, leukämische Krebszellen zur

Differenzierung zu stimulieren und sie teilweise zu normalen Zellen zurückzuverwandeln. Obwohl Krebs eine außerordentlich heterogene Krankheit darstellt, gibt es wahrscheinlich nur einige essentielle zelluläre "Schaltstellen", welche die Schritte von der zellulären Homöostase zur malignen Entartung bestimmen. Der wissenschaftliche Fokus muss daher auf dem Verständnis der koordinierten Kontrolle dieser Vorgänge liegen. Die NGFN-Krebsnetz-Initiative des BMBF erlaubt es nun, in einem interaktiven Verbund die Erfahrungen und Expertisen der klinischen Zentren zielgerichtet in ein Netzwerk von ausgewählten molekularbiologischen Grundlagenforschergruppen einfließen zu lassen. Die dabei gewonnenen Ergebnisse werden nicht nur für die Grundlagenforschung von Interesse sein, sondern auch den optimalen Einsatz bereits bestehender Tumorthérapien erlauben und letztendlich zu effektiveren Behandlungsmethoden führen.

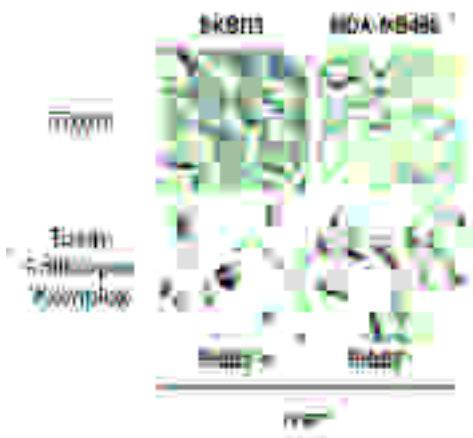


Abb. 9: Zielgerichtete Tumorthherapie mit rekombinanten Toxinen

# HUMANGENETISCHE BERATUNGSBRIEFE

*Ihr Beitrag zum Beratungsprozess und ihre medizinethische Optimierung*

*Dieter Schäfer, Christoph Stein, Matthias Kettner, Universität Frankfurt/ Main*

In der Humangenetik hat sich in der Vergangenheit eine professionalisierte Form der Beratung entwickelt, die eine individuelle Nutzung der Erkenntnisse des Fachs für Situationsbewältigung und Lebensplanung Einzelner ermöglichen soll. Charakteristisch für das Humangenomprojekt ist ein immer rascherer Wissenszuwachs. Gleichzeitig sind die sozialen, ethischen und rechtlichen Folgen dieses Wissens nur schwer abzuschätzen. Dies belastet das Konzept des "informed consent" ebenso, wie den für genetische Beratungsprozesse erhobenen Anspruch, den Ratsuchenden beim Finden eigenverantwortlicher und gültiger Entscheidungen zu helfen. Der Gewährleistung der Qualität der Beratung wird daher zunehmend der gleiche Rang zugeschrieben, wie der Qualität der zur Anwendung kommenden Methoden und Techniken genetischer Diagnostik selbst (siehe z.B. «Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen» des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, Dt. Ärztbl. 95, 1998, B-1120-1127). Ob die erforderliche Integration von sachlich-medizinischem Sinn und lebenspraktisch-persönlichem Sinn gelingt, wird in

Zukunft immer mehr davon abhängen, ob die zunehmend arbeitsteiligen, kognitiv komplexen und zeitlich zerdehnten Dialogphasen des gesamten humangenetischen Beratungsprozesses «zusammengehalten» werden können. Kann die rein dialogische Komponente des Beratungsprozesses alleine dieser Herausforderung überhaupt noch gerecht werden? Werden in Zukunft nicht vielmehr geeignete, auf die Interessen der Ratsuchenden zugeschnittene Medien eine immer größere Bedeutung bekommen müssen?

Unser Projekt befasst sich mit genetischen Beratungsbriefen. Diese stellen einen dauerhaften, fixierten Extrakt gegenwärtigen Wissens und seiner individualisierten Interpretation dar und erlauben die Vergegenwärtigung und Fortführung der Reflexion des individuellen Beratungsprozesses über einen längeren Zeitraum. Untersucht werden Wirksamkeit, Tragweite und medizinethischer Sinn der Erweiterung genetischer Beratungskommunikation um Beratungsbriefe.

Eine etablierte Standardversion für Beratungsbriefe wird nach definierten Kriterien systematisch angereichert (Abb. 1). Hierzu wird auch

die Tonbandaufzeichnung des vollständigen Beratungsgesprächs genutzt. Eine Hälfte der Ratsuchenden erhält die Standardversion, die andere die angereicherte Version (randomisiert & doppelblind, s. Abb. 2). Verständlichkeit und Gebrauchswert von herkömmlichem und angereichertem Beratungsbrief werden empirisch verglichen. Dazu dienen quantitative (Interview & Fragebogen, jeweils mit 20-Punkte-Score) und qualitative Methoden. Die Fragen des Interviews zielen auf Kenntnis und Verständnis relevanter Beratungsinhalte, die des Fragebogens auf Wirkung auf und Nutzen für die Ratsuchenden. Untersucht werden drei Konstellationen indizierter genetischer Beratung, in denen sich der Zugewinn an diagnostischer Komplexität und Vorhersagekraft direkt und unvermeidlich in lebenspraktische Probleme der gültigen Entscheidungsfindung umsetzt: 1. Verdacht auf eine familiäre Krebserkrankung, 2. auffälliger Befund in der Pränataldiagnostik, 3. Fertilitätsstörungen. Die Pilotphase konzentrierte sich auf Beratungen wegen Verdachts auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs (HBOC). Danach wurden die quantitativen Untersuchungen auf andere Krebserkrankun-

## **Angereicherte Beratungsbriefe**

- sprechen die Ratsuchenden individueller und persönlicher an
- stellen die relevanten Fakten ausführlicher dar
- benutzen natürliche Häufigkeiten für die Risikokommunikation
- gehen zusätzlich ausführlich ein auf
  - psychologische Fragen
  - soziale Fragen
  - ethische Fragen
  - Versicherungsfragen
- befassen sich insbesondere mit Implikationen für die Familiengemeinschaft
- sind gewissermaßen verfaßt "aus der Sicht der Ratsuchenden" aber mit dem "Expertenwissen des Beraters"

Abb. 1: Kennzeichen angereicherter Beratungsbriefe



Abb. 2: Ablaufschema der quantitativen Untersuchungen

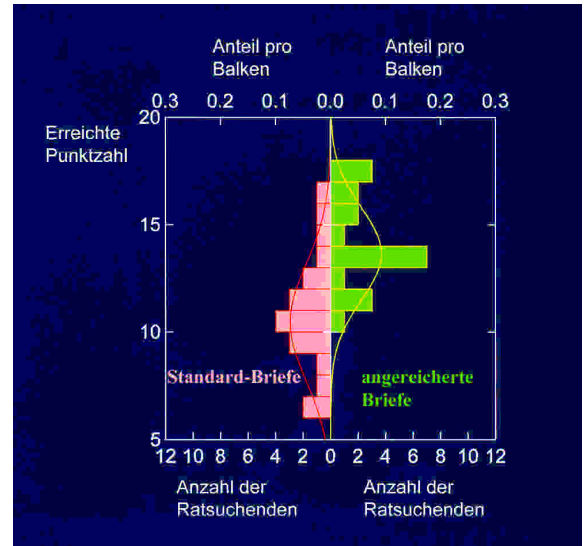


Abb. 3: Erreichte Punktzahl bei den Interviews in Familien mit HBOC

gen sowie die letzteren Konstellationen ausgedehnt. Mit qualitativen Interviews wird demnächst begonnen.

Innerhalb des Projektes wurden bislang 60 Familien mit Verdacht auf eine familiäre Krebserkrankung untersucht (Tabelle). Für eine erste statistische Auswertung der Interviews in 30 Familien mit Verdacht auf HBOC wurde eine Kruskal-Wallis One-Way Analysis of Variance vorgenommen (SYSTAT 10, SPSS Inc., Chicago, USA). Jede Gruppe (Standard- bzw. angereicherter Brief) umfaßte 20 Ratsuchende. Die Gruppe der Ratsuchenden, die einen Standardbrief erhalten hatten, zeigte eine breitere Streuung der erreichten Punktzahl (Abb. 3). Kenntnis und Verständnis relevanter Fakten war bei den Ratsuchenden, die einen angereicherter Brief erhalten hatten, durchschnittlich um über 3 Punkte besser. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (Abb. 4).

Da der Rücklauf der ersten 40 versandten Fragebögen noch nicht abgeschlossen ist, warten wir mit der diesbezüglichen statistischen Auswertung derzeit noch ab. Es zeichnet sich jedoch bereits ab, dass sich Ratsuchende, die einen angereicherten Brief erhalten hatten, wesentlich intensiver mit dessen Inhalt auseinandersetzen als die anderen Ratsuchenden. Ein Hauptziel unserer Untersuchungen ist es, den Beitrag einer nicht-dialogischen Phase eines genetischen Beratungsprozesses – in unserem Fall das Medium des Beratungsbriefes – zum gesamten Beratungsprozess empirisch zu beschreiben und normativ zu bewerten. Die dargestellten ersten Ergebnisse aus der Untergruppe der Ratsuchenden mit Verdacht auf HBOC zeigen, dass Beratungsbriefe Kenntnis und Verständnis bzgl. relevanter Fakten verbessern können und dass Form und Inhalt des Beratungsbriefes diesen Effekt beeinflussen.

BMBF-Förderkennzeichen: FKZ 01KU9904

Dr. Dieter Schäfer  
 Institut für Humangenetik  
 Universitätsklinikum Frankfurt/M.  
 Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt a.M.  
 Tel.: 069-6301 5680 · Fax.: 069-6301 6002  
 d.schaefer@em.uni-frankfurt.de

Dr. Christoph Gérard Stein  
 Institut für Humangenetik  
 Universitätsklinikum Frankfurt/M.  
 Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt/Main  
 Tel.: 069-6301 5679 · Fax.: 069-6301 6002  
 c.stein@em.uni-frankfurt.de

Dr. Matthias Kettner  
 Kulturwissenschaftliches Institut (KWI)  
 Goethestr. 31 · 45128 Essen  
 Tel.: 0201-7204 222 · Fax.: 0201-7204 111

Gruppe	N	Durchschnitt	SD
BV1 (Standardbrief)	20	10.45	2.72
BV2 (angereicherter Brief)	20	13.65	2.16

Kruskal-Wallis One-Way Analysis of Variance:

Gruppe	N	Rang-Summe
BV1 (Standardbrief)	20	279.50
BV2 (angereicherter Brief)	20	540.50

Mann-Whitney U test statistic=69.5000 , Chi-square approximation=12.652247 mit 1 df, p= 0,00038

Abb. 4: Statistische Analyse in den ersten 30 Familien mit HBOC

Beratung von Familien mit Verdacht auf eine familiäre Krebserkrankung	
beratene Familien	60
HBOC	45
Dickdarmkrebs	11
andere Krebsarten	4
erfolgte Interviews	41
abgelehnte Interviews	0
versandte Fragebögen	40
erhaltene Fragebögen	34 (85%)

Tabelle

# NASCACELL GMBH – EIN FIRMENPORTRÄT

Targetvalidierung und Drug Development durch «Nucleic Acid Bio tools»

## Unternehmensziele

Nach der fast vollständigen Entschlüsselung des humanen Genoms ist die Erforschung des menschlichen Proteoms, d.h. der Gesamtheit der körpereigenen Proteine und deren komplexes Zusammenspiel, eine der großen Herausforderungen an die Biotechnologie. Insbesondere gilt es, die enorme Datenmenge aus den Sequenzierungsprogrammen für die Entwicklung wirksamer und spezifischer Arzneimittel nutzbar zu machen. Um die neu gewonnene genetische Information mit den spezifischen Funktionen von Proteinen in den normalen und krankhaften Geweben zu verknüpfen, haben die Gründer von NascaCell ein Portfolio breit anwendbarer Technologien entwickelt.

Die NascaCell GmbH ist ein biotechnologisches Unternehmen, das sich auf die funktionelle Proteomanalyse und die Entwicklung von spezifischen pharmakologischen Wirkstoffen spezialisiert hat. Die Suche nach diesen Wirkstoffen, deren Charakterisierung und klinische Validierung erfolgt in Allianz mit biotechnologischen und pharmazeutischen Partnern.

## Technologie

Um Aussagen treffen zu können, ob ein bestimmtes Protein von funktioneller Bedeutung bei der Entstehung von Krankheiten ist, verwendet die NascaCell molekulare Werkzeuge, sogenannte Nucleic Acid Biotools (NAB's). Hierbei handelt es sich um einzelsträngige

RNA- oder DNA-Moleküle, die durch in-vitro-Selektion aus kombinatorischen Oligonukleotid-Bibliotheken gewonnen werden (in der Literatur auch als Aptamere bezeichnet).

Ähnlich wie Antikörper bilden NAB's aufgrund ihrer dreidimensionalen Faltung Bindungsstrukturen, die eine hochspezifische Interaktion mit physiologisch und pathophysiologisch bedeutsamen Zielproteinen ermöglichen.

Der NascaCell GmbH ist es gelungen, die Herstellung von NAB's, die im manuellen Verfahren mehrere Wochen andauert, zu automatisieren (NAB-Robotics). So können in Zukunft acht verschiedene NAB's gegen unterschiedliche Proteine oder Proteindomänen innerhalb von wenigen Tagen generiert werden.

NAB's können stabil und bindungsaktiv in menschlichen Zellen exprimiert werden und sind damit hervorragend zur Funktionsanalyse in vivo geeignet. So können potentielle Drug Targets im zellulären Kontext durch NAB's inaktiviert bzw. in ihrer Funktion moduliert werden. Zusätzlich zum qualifizierten Drug Target liefert das Forschungsprogramm der NascaCell GmbH mit dem NAB ein Modelltherapeutikum, ein sogenanntes Intramer™ (NAB-Intramer), das dem späteren pharmazeutischen Wirkstoff funktionell gleicht. Dieses Modelltherapeutikum kann entweder direkt in klinische Studien eingeschleust oder im industriellen Screening zur Identifizierung von niedermolekularen pharmazeutischen Wirkstoffkandidaten (NAB-

Conversion) genutzt werden.

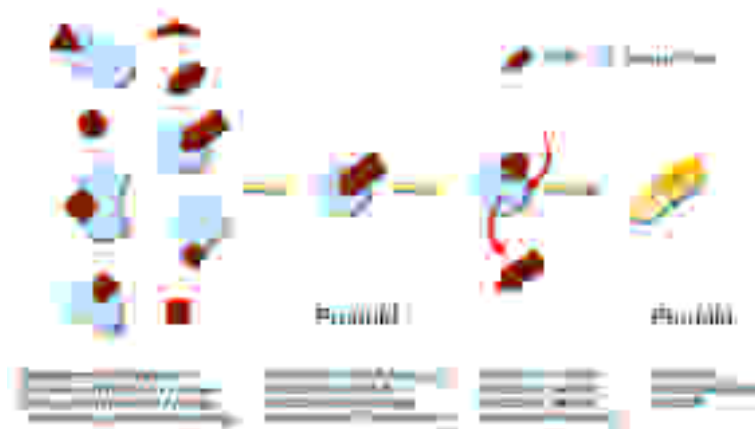
Des Weiteren entwickelt NascaCell proprietäre NAB-basierende Technologien, die es ermöglichen, bislang unbekannte krankheitsrelevante Proteine zu identifizieren (NAB-Reveal).

## Produkt und Markt

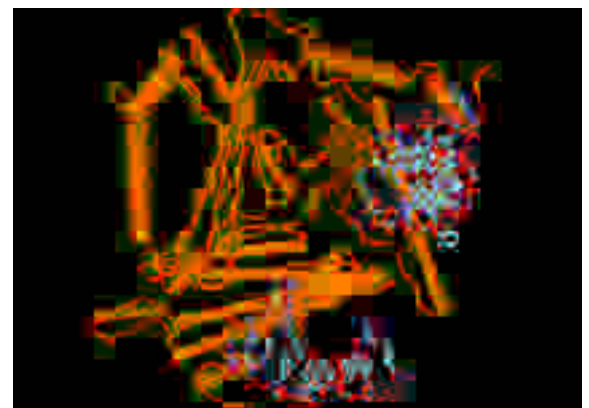
Auf Grund der immunologischen Expertise im Gründerteam konzentriert sich die NascaCell u.a. auf die Entwicklung neuer, innovativer Therapeutika in den Bereichen Immuntherapie und Transplantationsmedizin. Ein Bedarf an neuen immunmodulatorischen Therapeutika besteht vor allem deshalb, weil die derzeit in der Immuntherapie und Transplantationsmedizin verwendeten Substanzen zum Teil schwere Nebenwirkungen verursachen. Damit positioniert sich die NascaCell in einen Markt, dessen jährliches Volumen allein für antiinflammatorische Medikamente 30 Milliarden Dollar übersteigt.

Darüber hinaus sind andere Indikationsbereiche, in erster Linie für Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs und virale Erkrankungen, Bestandteil des Forschungsprogramms der NascaCell. Diese Bereiche werden in Zusammenarbeit mit strategischen Kooperationspartnern mit Kernkompetenzen in den jeweiligen Krankheitsentitäten abgedeckt.

Da die von NascaCell entwickelten Wirkstoffkandidaten gezielt gegen krankheitsrelevante Zielmoleküle gerichtet sind, kann das Unternehmen zur Entwicklung spezifischer und da-



Strategie

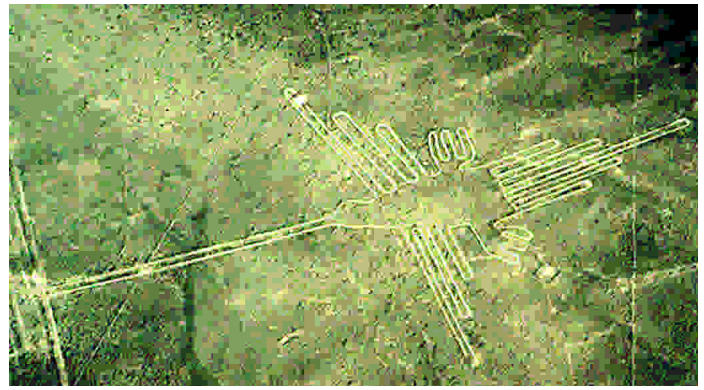


Komplex aus RNA-Aptameren und dem MS2-Coat-Protein  
Rowell et. al. Nat. Struct. Biol. 1998, 5 (11)





*NAB- Robotics : Automatisierte Selektion von funktionellen NAB's, die ein Zielmolekül mit Antikörper-ähnlichen Affinitäten und Spezifitäten binden können*



*Nascalinien (Kolibri)*

mit nebenwirkungsarmer Therapien beitragen. Vornehmlich setzt NascaCell dabei auf niedermolekulare Wirkstoffe. Primärer Kunde für die Produktkombination aus qualifiziertem Wirkstoff-Target und therapeutischer Leitsubstanz ist die pharmazeutische Industrie.

### **Geschichte des Unternehmens**

Die NascaCell wurde als Spin Off des Münchner Genzentrums im Mai 2000 gegründet. Das innovative Klima in der Münchner Biotechnologieszene zusammen mit den strukturellen Voraussetzungen des Großraums München unterstützten die schnelle Umsetzung des neuartigen technologischen Firmenkonzepts. Die Firma wird von drei der Unternehmensgründer, Dipl. Chem. Dr. A. Jenne (Geschäftsführung), Dipl. Biol. Dr. M. Blind (wissenschaftliche Leitung) und Dipl. Biochem. Dr. D. Proske (Leiterin Finanzen und Marketing), geleitet.

### **Finanzierung**

Im Zuge der ersten Finanzierungsrunde konnten zusammen mit den Investitionen der TransConnect Group als Leadinvestor, der BioM AG, der PolyTechnos Venture-Partners, der Technologie Beteiligungsgesellschaft der Deutschen Ausgleichsbank (tbg), Bayern Kapital und Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (bmb+f) insgesamt Finanzmittel in Höhe von 12 Millionen DM eingeworben werden.

### **Aufsichtsrat**

Zum Aufsichtsrat der NascaCell GmbH gehören: Prof. H. Domdey (Vorstand der BioM-AG), M. Guth (Investment Manager, Trans-Connect), P. Hochuli (Managing Partner, PolyTechnos Venture-Partners), Dr. H. Kirchner (Managing Director, Venture Capital Management-VCM), U. Mahr (Garching Innovation) und Prof. E.-L. Winnacker (Vorsitzender des Aufsichtsrates der NascaCell und Präsident der

Deutschen Forschungsgemeinschaft). Mit dem Berater- und Investorenteam stehen der NascaCell ein außergewöhnliches technologisches Fachwissen, langjährige Industrieerfahrung und ein großes internationales Netzwerk zur Seite.

### **Wissenschaftlicher Beirat**

Die NascaCell-Gründer Prof. M. Famulok, Prof. W. Kolanus, Prof. A. Ellington und Dr. R. Buhmann gehören dem wissenschaftlichen Beirat an. Als weitere hochkarätige Berater konnten die Hochschulprofessoren E. Westhof (Universität Strasbourg) und F. Eckstein (MPI Göttingen) gewonnen werden. Prof. M. Famulok und Prof. A. Ellington - Pioniere der NAB-Technologie - lieferten entscheidende Beiträge zur Etablierung der Technologie-Plattform der NascaCell. Während Prof. Ellington in den letzten Jahren automatisierte Verfahren zur Selektion von NAB's und die Entwicklung von therapeutischen Aptameren zur Bekämpfung von HIV-Infektionen vorantrieb, wurde im Labor von Prof. Famulok erfolgreich an NAB-basierenden Verfahren zur funktionalen Proteomanalyse geforscht. In Zusammenarbeit mit dem NascaCell-Gründer Prof. W. Kolanus wurden NAB's im Jahr 1999 erstmalig intrazellulär zur Untersuchung von immunmodulatorischen Signalwegen eingesetzt.

### **Standort des Unternehmens**

Im Mai 2001 bezog die NascaCell GmbH ihren neuen Firmensitz auf dem Roche-Gelände in Tutzing, wo dem Unternehmen ca. 900 m<sup>2</sup> an Labor- bzw. Büroflächen, eingebettet in eine etablierte Forschungsinfrastruktur, zur Verfügung stehen. NascaCell zählt derzeit 23 Mitarbeiter (Stand Dezember 2001).

### **Woher der Name-NascaCell ?**

Der Name «NascaCell» versinnbildlicht eine völlig neue Sichtweise auf Proteine und

deren komplexes Zusammenspiel auf zellulärer Ebene.

NascaCell wurde nach den geheimnisvollen Scharrbildern, die in einer Ebene im Süden von Peru entdeckt wurden, benannt. Diese 1000 Jahre alten Geoglyphen formen Kolibris, Fische und andere Gestalten. Aufgrund der weitläufigen Ausdehnung der Zeichnungen sind sie nur aus großer Höhe aus einem Flugzeug zu erkennen.

Ebenso analysiert NascaCell die Zelle und ihr komplexes Netzwerk an Proteinen, die in ständiger Wechselwirkung miteinander stehen, aus einer anderen Perspektive. Ihr Zusammenspiel zu verstehen, um krankheitsrelevante Moleküle aufzuspüren, ist die Herausforderung, der sich NascaCell stellt.

### **Aktuelle News**

Die NascaCell GmbH hat im Oktober 2001 einen Forschungs- und Entwicklungsvertrag mit Aventis Pharma Deutschland abgeschlossen. Ziel der Studie ist die Herstellung von stabilisierten NAB's gegen ausgewählte Proteindomänen. Für NascaCell bedeutet diese Kooperation mit der Großindustrie die Möglichkeit, ihre äußerst effiziente und innovative Screeningstrategie erfolgreich vorstellen zu können. Damit positioniert sich die NascaCell GmbH in ihrem anvisierten Kerngeschäft: Effiziente Targetidentifizierung, Validierung und die Bereitstellung von spezifischen niedermolekularen Leitsubstanzen in Partnerschaft mit der pharmazeutischen Großindustrie.

Weitere Informationen erhalten Sie über:

*NascaCell GmbH*

Bahnhofstrasse 9-15 · D-82327 Tutzing

Tel.: +49-(0)8158/9220-0

Tel.: +49-(0)8158/9220-22

info@nascacell.de · www.nascacell.de

# RZPD - DEUTSCHES RESSOURCENZENTRUM FÜR GENOMFORSCHUNG

*Von einer akademischen Institution zu einer gemeinnützigen GmbH · Florian Wagner, Bernhard Korn und Johannes Maurer, RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH, Berlin/ Heidelberg*



Das Ressourcenzentrum begleitete seit seiner Gründung nicht nur zwei erfolgreiche Förderungen des Deutschen Humangenomprojekts (DHGP) sondern entwickelte sich zudem zu einer international anerkannten Serviceeinrichtung für Genomforschung, die standardisierte biologische Referenzmaterialien für diese Forschungsrichtung bereitstellt und die mit diesen Materialien generierten experimentellen Daten in einer öffentlich zugänglichen Primärdatenbank integriert. Mit der Überführung in eine gemeinnützige GmbH (s. DHGP XPRESS 10, November 2000) wurde eine Perspektive eröffnet, die geschaffene Infrastruktur für die deutsche Genomforschung langfristig zur Verfügung zu stellen. Die Gemeinnützigkeit bedingt, dass keine Gewinnausschüttungen vorgenommen werden dürfen und die gesamten Einnahmen für den Unternehmenszweck «Förderung der Genomforschung» vollständig und zeitnah eingesetzt werden, d.h. Kosten für den laufenden Betrieb sowie für Forschung und Entwicklung neuer Produkte werden auf diese Weise mit finanziert.

Es sind gerade die Besonderheiten des RZPD, die als «Alleinstellungsmerkmale» die Basis für ein interessantes Business Modell bilden, mit dem dieses Ziel erreicht werden kann. Als einziger Anbieter unterhält das RZPD eine umfassende Klonsammlung kombiniert mit einer Primärdatenbank, in der jedem Gen ein geeigneter, am RZPD bestellbarer Klon zugeordnet werden kann und in der alle klonbezogenen Daten zusammengeführt, miteinander und mit relevanten externen Datenbanken (Genecards, Genbank, EMBL) verknüpft werden können. In Abhängigkeit vom Forschungszweck (Genomics, Expression Profiling, Proteomics, Structural Genomics) kann für die meisten Gene ein cDNA-Klon, ein genspezifisches PCR-Produkt,

eine lange Oligo-Sequenz, ein Vollängenklon, ein ORF-Shuttle-Klon, ein genomischer Klon oder ein entsprechender homologer Klon eines anderen Organismus zugeordnet werden.

Die Einführung eines neuen Preismodells, die Umstellung des Rechnungswesens, ein internationales Benchmarking sowie die Einführung eines internen Qualitätsmanagement-Systems waren die ersten Schritte der Umsetzung des Firmenmodells. Der Abschluß zahlreicher Kooperationen mit technologieorientierten Firmen im Jahr 2001, die zunehmende Konzentration auf die Kernkompetenzen des RZPD bei der Auswahl und Entwicklung neuer Produkte und Serviceleistungen sowie die Integration des RZPD in zahlreiche internationale akademische und industrielle Konsortien werden in der weiteren Entwicklung eine wesentliche Rolle spielen. Zwei Beispiele erfolgreicher Projekte sind im Folgenden exemplarisch beschrieben.

## **Das RZPD ist autorisierter Affymetrix Service Provider**

Die Affymetrix GeneChip® Expressionsanalyse basiert auf einer Oligonukleotid-Microarray-Technologie, bei der gegenwärtig bis zu 400.000 Oligonukleotide direkt auf einem Glaschip synthetisiert werden. Dieses durch eine Vielzahl von Patenten geschützte Verfahren ist zur Zeit die einzige voll etablierte kommerzielle Chiptechnologie auf dem Markt. Das RZPD ist seit kurzem einer von weltweit sechs autorisierten Affymetrix-Service-Providern, d.h. das RZPD darf die Hybridisierung und Auswertung der Affymetrix GeneChips® als Dienstleistung für Dritte anbieten.

Es gibt dabei für die Kunden verschiedene Einstiegsmöglichkeiten. Zum einen können Gesamt-RNA oder mRNA an das RZPD geschickt werden, wo durch reverse Transkription und anschließende in vitro Transkription

unter Einbau biotinylierter Nukleotide das fertige Target hergestellt wird. Die benötigte Mindestmenge an Gesamt-RNA beträgt dabei 20 µg, im Falle von mRNA 2 µg. Alternativ können Kunden das Target auch selbst herstellen, das RZPD übernimmt dann lediglich die Hybridisierung der Proben sowie die Auswertung der Affymetrix GeneChips®.

In diesem Prozess werden mehrere Qualitätskontrollen durchgeführt. Nach dem Erhalt von RNA wird diese qualitativ durch Gelelektrophorese und quantitativ durch photometrische Konzentrationsbestimmung überprüft. Auch die Qualität des markierten Targets wird auf diese Weise sichergestellt. Eine dritte Qualitätskontrolle erfolgt vor der Hybridisierung der eigentlichen Expressions-Arrays durch die Hybridisierung von Test-Arrays, auf denen eine Reihe konstitutiv exprimierter Gene verschiedener Arten (u.a. Mensch, Maus, Ratte, Arabidopsis, E. coli) repräsentiert ist. Je nach Organismus, aus dem die RNA isoliert wurde, müssen die entsprechenden Probensätze des Test-Arrays eine eindeutige Anwesenheit der korrespondierenden mRNA im Target signalisieren. Erst danach wird das Target mit den Expressions-Arrays hybridisiert.

Bei der Auswertung wird zunächst eine "absolute Analyse" für jeden Chip durchgeführt, d.h., für jedes auf dem Chip repräsentierte Gen oder EST wird entschieden, ob seine mRNA im Target vorhanden war oder nicht. Die Sensitivität des Affymetrix-Systems liegt dabei bei ca. 1:300.000. Anschließend können - nach Normalisierung oder Skalierung - die Ergebnisse einzelner Chips miteinander verglichen und so festgestellt werden, ob z.B. die Expression eines bestimmten Gens in Tumorgewebe signifikant höher oder niedriger als in Normalgewebe ist. Die Analyseergebnisse werden den Kun-

den gegenwärtig sowohl in Form der Originaldateien als auch als EXCEL-Datei auf CD-ROM zur Verfügung gestellt.

**Das FLEXGene-Konsortium:  
Klone für die funktionelle  
Analyse**

Im Jahr 2000 wurde die komplette Sequenzierung des menschlichen Genoms durch das öffentliche Genomprojekt und die Firma Celera bekannt gegeben. Obwohl die zur Zeit verfügbare genomische Sequenz des Menschen teilweise noch fragmentarisch ist, erlaubt sie dennoch einen klaren Blick auf die Anzahl der vorhandenen Gene. Mit Hilfe der weltweit voranschreitenden «full length» cDNA-Projekte (Deutsches cDNA-Konsortium, Kazusa, RIKEN, MGC) werden auch in zunehmendem Maße die kompletten Transkripte des Menschen zugänglich. Zur Zeit kennt man die Sequenzen von ca. 17.000 verschiedenen mRNAs zumindest in ihrem kompletten offenen Leserahmen. Aufgrund der Annahme, dass das gesamte Genom ca. 30-35.000 Gene enthält, kennen wir also in etwa die Hälfte dieser Gene in ihrer Transkriptform. Jedoch sind deutlich weniger als 10.000 Transkripte als physikalische Klone verfügbar. Ungünstiger noch: weniger als 150 sind in exprimierter Form vorhanden, also in einer Form, die den Zugriff auf die funktionelle Einheit eines Gens, das Protein erlaubt.

Vor diesem Hintergrund hat das RZPD zusammen mit dem internationalen FLEXGene-Kon-

sortium, dem das RZPD seit Beginn angehört, eine Initiative gestartet, um die offenen Leserahmen aller Gene des Menschen zu klonieren. Dabei handelt es sich nicht um einen weiteren Ansatz, neue Gene zu finden. Das Ziel ist vielmehr, die bereits bekannten Gene in verifizierter, exprimierbarer Form zu erhalten und der internationalen Forschergemeinschaft als Klone zur Verfügung zu stellen. Das Projekt, ursprünglich initiiert von der Harvard Medical School, hat ein Volumen von über US \$ 100 Millionen und finanziert sich aus öffentlichen und privaten Mitteln (National Institute of Health, USA; Wellcome Trust, UK; Ludwig Institute for Cancer Research, USA, sowie über 20 Firmen). Die Gründung dieses umfassenden Konsortiums war möglich, da in vielen Forschungsansätzen die Verfügbarkeit einer Vielzahl von menschlichen Proteinen essentiell ist, deren Bereitstellung also einen Engpass für viele Proteomics-Ansätze darstellt.

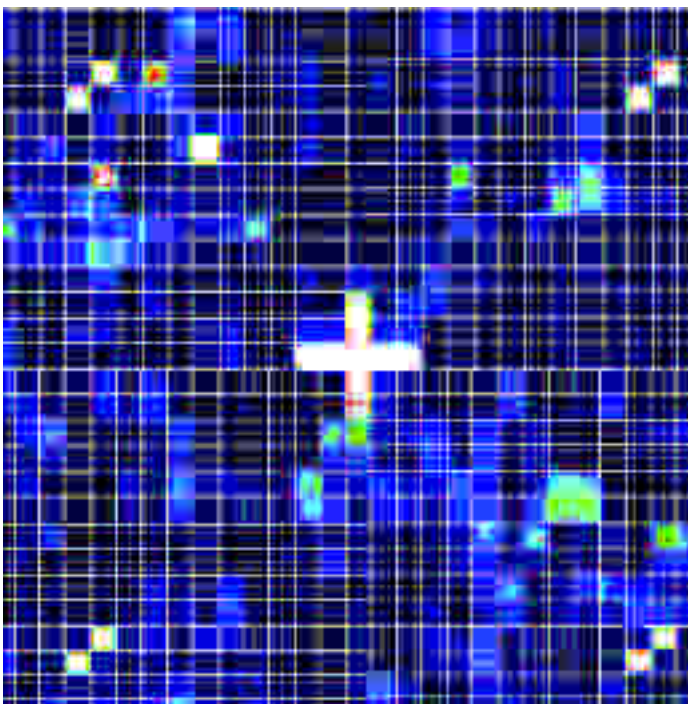
Ein effektives Management des FLEXGene-Konsortiums wird durch die Ernennung von Arthur Holden, dem Vorsitzenden des weltweiten SNP-Konsortiums, zum Chairman gewährleistet. Gegenwärtig wird ein CEO für das Projekt ausgewählt. Die ambitionierte Zielsetzung sieht eine erste Klonverteilung gegen Ende des Jahres 2002 vor. Dabei wird das RZPD als europäisches Verteilungszentrum (zusammen mit dem HGMP, Hinxton) fungieren.

Um eine universelle Plattform für die Klonierung der funktionellen offenen Leserahmen

(ORFs) zu gewährleisten, wurde ein rekombinatorisches System für die Klonierung und Subklonierung gewählt, das ein einfaches Wechseln des Vektors erlaubt. Zur Zeit wird in zwei unabhängigen Systemen gearbeitet: Gateway® (Invitrogen) und Creator® (Clontech).

Das RZPD hat bereits jetzt mit der Klonierung der offenen Leserahmen nach den FLEXGene-Qualitätsstandards begonnen. Wir verfügen schon jetzt über 2000 ORFs, die von Startcodon bis Stopcodon kloniert wurden und in ihrer ganzen Länge sequenzverifiziert sind. Darüber hinaus werden am RZPD alle klonierten offenen Leserahmen auf ihre Expression getestet. Um Anwendungen im Hochdurchsatz zu ermöglichen, arbeiten wir an der Teilautomatisierung der Subklonierung der ORFs in verschiedene Expressionssysteme (bakterielle Expression mit und ohne Fusion-Tags, in vivo und in vitro, Hefesysteme und Insektenzellenexpression). Interessenten werden bereits vor dem offiziellen Start der Materialverteilung über das FLEXGene-Konsortium Zugang zu ORF-Klonen des RZPD erhalten.

Die bisherige Resonanz auf unsere Aktivitäten zeigt, dass diese Produkte und Dienstleistungen des RZPD auch für die Arbeitsgruppen des Nationalen Genomforschungsnetzwerks und des zukünftigen DHGP von großer Bedeutung sein werden.



Gezeigt wird in Falschfarbendarstellung ein Ausschnitt eines gescannten Test3-Arrays. Über die einzelnen Probenzellen wurde ein Gitter gelegt. Das zentrale Kreuz stellt eine Hybridisierungskontrolle dar.

# PLA-GLOSSAR

## Häufig verwendete Begriffe aus dem Bereich Patentierung und wirtschaftliche Verwertung – Teil 5

Oliver Kemper, Patent- und Lizenzagentur im DHGP, München

### **Belgischer Torpedo**

Wenn Patente in Europa erteilt werden, wird meistens Schutz für mehrere europäische Länder gesucht. Dies führt zu einer Situation, in der ein Patentverletzer eine Eigenheit des europäischen Rechts ausnutzen kann. Wenn der Verletzer vor dem Einreichen einer Verletzungsklage durch den Patentinhaber eine Nichtigkeitsklage gegen dasselbe Patent in einem anderen europäischen Land anstrengt, dann ruht die später eingereichte Verletzungsklage solange, bis die Nichtigkeitsklage (die denselben Gegenstand hat) entschieden ist. Daher ist es möglich, dass ein Verletzer in einem Land, in dem solche Klagen erfahrungsgemäß sehr lange dauern, wie z.B. Belgien oder Italien, mit einer Nichtigkeitsklage die Verletzungsklage in einem anderen Land über lange Zeiträume blockieren kann (z.T. über mehr als zehn Jahre, sodass in vielen Fällen das Patent ausläuft, bevor über die Verletzung verhandelt werden kann). Allerdings wird das Einreichen solcher Nichtigkeitsklagen in zunehmendem Maße als Rechtsmissbrauch gesehen, sodass dieses Verfahren für einen Verletzer nicht ohne Risiko ist.

### **Benchmarking**

Wenn eine Erfindung patentiert ist und ein interessiertes Unternehmen gefunden ist, das die Erfindung verwerten möchte, stellt sich naturgemäß die Frage nach dem Wert der Erfindung. Da sich Erfindungen im Biotechnologie-Bereich häufig in einem frühen Entwicklungsstadium befinden, kann eine Analyse nach Geldmengenfluss oder Nettobarwert der Erfindung auf Schwierigkeiten stoßen, da solche auf betriebswirtschaftlichen Grundlagen basierenden Methoden eine Einschätzung zukünftiger Geldmengen oder Marktanteile verlangen. In diesem Fall kann das Benchmarking eingesetzt werden, das auf vergleichender Analyse beruht. Es werden also die Abschlüsse anderer Unternehmen für ähnliche Technologien miteinander verglichen, um festzustellen, welche Preise für Technologien in dem Bereich der zu schätzenden Technologie und in deren Entwicklungsstadium relevant sind. Nachteile des Benchmarking Verfahrens sind, dass vergleichbare Zahlen nicht immer erhältlich sind und dass selbst bei scheinbar vergleichbaren Abschlüssen unbekannte Faktoren den Preis beeinflussen können (z. B.: drohende Insolvenz eines Partners, verschleierte Zahlungen für Know-how, Nebenabreden).

### **Disclosure Document Program**

In den meisten Ländern gilt das first-to-file Prinzip, nach dem derjenige Anspruch auf eine Erfindung hat, der sie zuerst beim Patentamt angemeldet hat. Anders in den USA: Hier gilt das first-to-invent Prinzip, wonach derjenige eine Erfindung beanspruchen kann, der sie zuerst gemacht hat. Hat ein Anmelder in den USA daher später angemeldet als ein anderer, glaubt jedoch, die Erfindung früher gemacht zu haben, dann muss er den Zeitpunkt der Erfindung "zurückschwören". Dies kann durch korrekt geführte Laborbücher (s. auch [www.dhgp.de/publications/xpress/xpress8/bericht6.html](http://www.dhgp.de/publications/xpress/xpress8/bericht6.html)), aber auch zusätzlich durch die Hinterlegung einer Beschreibung der Erfindung (zum frühestmöglichen Zeitpunkt!) beim US Patentamt im Wege des Disclosure Document Programs nach 35, U.S.C. 122(b) geschehen. Der Erfinder muss nach Einreichen des Dokuments die Erfindung mit gebührender Sorgfalt (Due Diligence) weiterentwickeln und zum Patent anmelden. Die Hinterlegung der Dokumente beim US Patentamt stellt keine Patentanmeldung dar, d.h. jede Veröffentlichung der Erfindung setzt die einjährige Neuheitsschonfrist (für die USA) in Gang, nach deren Ablauf die Erfindung auch in den USA nicht mehr patentierbar ist.

### **Einspruchsgründe**

Gegen die Erteilung eines Patents kann innerhalb einer bestimmte Frist (z.B. beim Europäischen Patent neun Monate) Einspruch eingelegt werden. Der Einspruch stützt sich im allgemeinen auf die Argumentation, das Patent hätte nicht erteilt werden dürfen. Daher kommen als Einspruchsgründe mangelnde Neuheit, mangelnde Erfindungshöhe oder auch mangelnde Offenbarung in Betracht. Im deutschen Recht kann auch vorgebracht werden, dass der Patentinhaber die Erfindung «gestohlen» hat, d.h. dass er nicht der tatsächliche Erfinder ist bzw. die Erfindung nicht rechtmäßig vom tatsächlichen Erfinder übernommen hat. Dieser Sachverhalt wird als widerrechtliche Entnahme bezeichnet. Das Europäische Einspruchsverfahren kennt diesen Einspruchsgrund nicht, ein Erfinder, der gegen jemanden vorgehen will, der seine Erfindung ohne Rechtsgrundlage zum Patent angemeldet hat, muss ein (sehr viel teureres) Nichtigkeitsverfahren gegen das Patent anstrengen. Auch die Anforderung der Klarheit (Beschreibung und vor allem Ansprüche müssen klar und unmissverständlich formuliert sein) kann im Europäischen Einspruchsverfahren nicht vorgebracht werden; es wird angenommen, dass der Prüfer dafür gesorgt hat, dass vor Erteilung des Patents alle missverständlichen Formulierungen durch eindeutige und klare ersetzt wurden.

### **First Medical use**

Eine Substanz ist nur patentierbar, wenn sie neu ist. Dies ist jedoch bei vielen Substanzen nicht mehr der Fall, deren Wirkung als Medikament erst festgestellt wurde, nachdem die Substanz als solche längst bekannt war. In diesen Fällen erlaubt das Europäische Patentrecht eine Patentierung der Verwendung der Substanz als Pharmazeutikum. Ein solcher Anspruch ist sehr stark und deckt alle weiteren medizinischen Anwendungen der Substanz mit ab, auch wenn diese zum Zeitpunkt der Erfindung noch nicht bekannt sind. Er kommt daher quasi einem Stoffanspruch gleich, was die Entdeckung pharmazeutischer Aktivität in bekannten Substanzen für die Pharmaindustrie interessant macht.



**Know-how**

Unter dieser Bezeichnung wird Fachwissen zusammengefasst, das nicht jedem zugänglich ist. Es stellt daher für eine Firma einen Teil des Betriebskapitals im weitesten Sinne dar und gehört zum geistigen Eigentum, das von der Firma verwertet werden kann. Know-how kann, wie ein Patent, lizenziert werden. Allerdings gibt es dazu unter Europäischem Wettbewerbsrecht Auflagen, die vermeiden sollen, dass Konkurrenten durch unfaire Verträge geknebelt werden. Das Know-how muss geheim sein (d.h. nicht einfach nur schwer zugänglich). Es muss für das jeweilige Verfahren wesentlich sein (d.h. seine Anwendung muss eine deutliche Verbesserung erbringen), und es muss identifiziert sein (d.h. z.B. schriftlich so niedergelegt, dass ein Fachmann es anwenden kann).

**NDA**

Non Disclosure Agreement, Vertraulichkeitsvereinbarung. Ein NDA wird vor allem dann verwendet, wenn beim Anbieten einer Technologie verhindert werden soll, dass ungeschütztes Know-how an den Interessenten übergeht. Dazu legt das NDA fest, dass der Interessent die übermittelten Informationen nicht kommerziell nutzen darf. Außerdem ist die Weitergabe an Dritte untersagt und es wird festgelegt, dass alle Unterlagen nach Ende der Vereinbarung vernichtet oder zurückgegeben werden müssen. Die rechtliche Stärke eines NDA entspricht nicht der eines MTA oder gar eines Lizenzvertrags, da zwar Unterlagen, nicht aber Informationen selbst vernichtet werden können. Außerdem ist es schwierig, nachzuprüfen, ob vertrauliche Informationen in einem Unternehmen bei der Entwicklung anderer Technologien verwendet werden. Dennoch sind NDAs die beste Lösung in vielen Fällen, da eine weitergehende vertragliche Verpflichtung dem Interessenten in einem frühen Stadium oft nicht zuzumuten ist.

**Net Present Value**

Ein weiteres Verfahren, um den Wert einer Technologie zu bestimmen, ist das Nettobarwert-Verfahren (Net Present Value). Es kann nur zuverlässig eingesetzt werden, wenn ein Produkt kurz vor der Marktreife steht, da es von Berechnungen konkreter Einkünfte ausgeht. Das Verfahren beruht darauf, dass zukünftige Einnahmen (aus Verkäufen von Produkten) und Ausgaben (Entwicklung, Produktion, Vertrieb und Marketing) auf einen Gegenwartswert abgezinst werden. Dabei werden Faktoren wie Inflationsrate und Risiko (z.B. durch unzureichende Marktdurchdringung) berücksichtigt. Die Addition dieser Werte liefert einen Gesamtwert, der als der Wert der Erfindung zum gegenwärtigen Zeitpunkt angesehen wird.

**Nichtigkeitsklage**

Wenn ein Patent erteilt ist und die Frist zum Einspruch (Europa: 9 Monate, USA: kein Einspruch möglich) abgelaufen ist, kann ein erteiltes Patent durch eine Nichtigkeitsklage zu Fall gebracht werden. Häufig wird in einer Nichtigkeitsklage neuer Stand der Technik vorgebracht. So ist das Patentamt z.B. nicht verpflichtet, (und nicht in der Lage) den öffentlichen Gebrauch einer Erfindung zu recherchieren. Dieser ist jedoch neuheitsschädlich. Wenn er dem Kläger bekannt ist, z.B. weil er selbst die Erfindung bereits vor dem Anmeldedatum des Patents benutzt hat, dann kann aufgrund dieser Benutzung (wenn sie beweisbar ist und wenn im Wesentlichen die Erfindung wie im Patent beansprucht benutzt wurde) das Patent für nichtig erklärt werden. Häufig werden allerdings andere Gründe vorgebracht, und es kommt z.B. zur Streichung von einzelnen Ansprüchen, während andere aufrechterhalten werden. Da Nichtigkeitsklagen nicht (wie Einspruchsverfahren) vor dem Patentamt, sondern vor Gerichten ausgefochten werden, sind sie langwieriger und teurer als Einspruchsverfahren.

**Off-Label use**

Wenn ein generisches Medikament auf dem Markt ist, jedoch für eine weitere Indikation ein Patentschutz besteht, dann kann es vorkommen, dass Patienten das günstige generische Medikament kaufen, um es für die neu entdeckte medizinische Indikation zu nutzen. Dadurch entgeht dem Patentinhaber der Gewinn, der aus dem korrekten Nutzen des Medikaments (und dem Kauf des teureren, Patent-geschützten Labels) resultiert hätte. Dies schwächt den Marktwert eines Patentes auf Substanzen mit einer zweiten medizinischen Indikation. Dieser Effekt ist in den USA stärker als in Europa, weil sich Patienten dort eher selbst mit Medikamenten versorgen und eher ihrer eigenen Entscheidung als der des Arztes bezüglich ihres Medikamentenkonsums vertrauen.

**Second medical use**

Die Verwendung eines bekannten Medikaments für eine zweite (oder dritte) Indikation ist patentierbar. Allerdings erstreckt sich der Schutz in diesem Fall lediglich auf die genaue Indikation, nicht auf die Substanz und nicht auf andere Indikationen. Diese Art von Schutz genießt z.B. Sildenafil (Viagra), das zum Zeitpunkt der Entdeckung seiner Wirkung gegen die erektile Dysfunktion bereits als (nicht sonderlich erfolgreiches) Pharmazeutikum zur Behandlung von Herzkrankheiten bekannt war.

**SIR**

Die Statutory Invention Registration ist eine Publikation der Patentanmeldung, die bei dem US Patentamt vorgenommen werden kann, auch wenn die Anmeldung noch nicht geprüft worden ist. Voraussetzung ist, dass keine frühere Anmeldung (bzw. frühere Erfindung, s.o. unter Disclosure Document Program) vorliegt und dass der Anmelder auf die Erteilung eines Patents verzichtet. SIRs werden verwendet, um vor dem US Patentamt einen Stand der Technik herzustellen und so allen (d.h. auch der eigenen Firma) die Nutzung einer Technologie zu ermöglichen, ohne dass Patentierungskosten anfallen.



# BILATERALES SYMPOSIUM ZUR PFLANZLICHEN MOLEKULARBIOLOGIE IN SHANGHAI

*Bernd Mueller-Roeber*

Deutsche und chinesische Wissenschaftler veranstalteten vom 22.-26. September 2001 erstmals ein gemeinsames Symposium, um über neue Erkenntnisse der molekularen Pflanzenforschung zu berichten. Das 'China-Germany Bilateral Symposium on Plant Molecular Biology' wurde von Dr. Xue Hong-Wei (Shanghai Institute of Plant Physiology and Ecology) und Prof. Dr. Bernd Müller-Röber (Universität Potsdam) organisiert. In etwa 40 Vorträgen stellten die Wissenschaftler ihre jüngsten Ergebnisse aus den Bereichen Primär- und Sekundärstoffwechsel, pflanzliche Signalverarbeitung, Entwicklungsbiologie und funktionelle Genomforschung vor. Die drei Plenarvorträge wurden von Prof. Dr. Mark Stitt, Prof. Dr. Bin Han und von

Prof. Dr. George Coupland gehalten. Mark Stitt, Direktor des MPI für molekulare Pflanzenphysiologie in Golm, beschrieb in seiner Präsentation die komplexe und noch wenig verstandene Schnittstelle zwischen dem primären und sekundären Stoffwechsel, die seine Arbeitsgruppe durch die biochemische und physiologische Untersuchung gentechnisch modifizierter Pflanzen aufzuklären versucht. Das Labor von Bin Han vom National Centre for Gene Research in Shanghai ist maßgeblich an der Sequenzierung des Reisgenoms beteiligt. Reis spielt in asiatischen Regionen, so auch in China, eine wesentliche Rolle als Kulturpflanze. In der Arbeitsgruppe von Bin Han werden auch vergleichende Genomanalysen an den beiden Reisva-

rietäten Indica und Japonica durchgeführt. George Coupland vom MPI für Züchtungsforschung in Köln stellte seine neuesten Ergebnisse zur pflanzlichen Blühinduktion vor. Das Vortragsprogramm wurde ergänzt durch Besichtigungen mehrerer Forschungsinstitute in Shanghai, sowie durch einen Besuch der nahe gelegenen Stadt Su Zhou, deren traditionelle Gartenanlagen weltberühmt sind. Großzügige finanzielle Unterstützung zur Durchführung der Symposiums gewährte die Max-Planck-Gesellschaft, die Chinesische Akademie der Wissenschaften, sowie das Chinesisch-Deutsche Zentrum für Wissenschaftsförderung. Das nächste bilaterale Symposium wird 2003 stattfinden, dann in Deutschland.



*Gruppenfoto mit den deutschen und chinesischen Vortragenden des 'China-Germany Bilateral Symposium on Plant Molecular Biology'.*



*Prof. Dr. Pei Gang, Direktor der 'Shanghai Institutes for Biological Sciences' und ehemaliger Leiter einer in China geförderten Nachwuchsgruppe der Max-Planck-Gesellschaft, begrüßt die Teilnehmer des Symposiums.*

## «EDUTAINMENT» ZUR HUMANGENOMFORSCHUNG



Das Computerspiel «Genomic Explorer» bietet einen unterhaltsamen und höchst informativen Zugang zur Molekularen Medizin: Der Spieler erlebt fantastische virtuelle Abenteuer (z.B. «Per Hyperdrive ins Mysterium des Lebens; Genomics und Proteomics: Dem Goldenen Gen-Schatz auf der Spur») und muss sich mit Geschick und Köpfchen in Genom, Zelle und Organismus zurecht-

finden, um zu gewinnen – und gesund zu bleiben! Für Schüler, Patienten und alle Interessierten konzipiert, bietet die CD auch Fachleuten Anregungen und Material für die Vermittlung der Molekularbiologie in Unterricht und PR.

Mehr wird vorerst nicht verraten! Unser spannendes Spiel wird Ende des Jahres fertiggestellt und ist ab Januar 2002 kostenlos erhältlich. Wo

Sie es erhalten (und nächstes Jahr auch in Modulen heruntergeladen) können, erfahren Sie unter [www.fvdhgp.de](http://www.fvdhgp.de) Der Genomic Explorer ist eine Initiative des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V. in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) und dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) und wird durch das BMBF gefördert.

## PROFESSORENTITEL AN NIKOLAUS ZACHERL

Der österreichische Bundespräsident hat Dr. Nikolaus Zacherl, dem Mitbegründer und Vorsitzenden des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V., den Berufstitel Professor verliehen. Die österreichische Bundesministerin für Bildung, Wissenschaft und Kultur würdigte bei der Verleihung der Urkunde am 24. Oktober 2001 in Wien Dr. Zacherls Verdienste vor allem

um den Ausbau einer leistungsfähigen und international angesehenen Forschungskapazität am Wiener Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP), einem Institut, das „heute als Standort erstklassiger molekularbiologischer Forschung weltweit anerkannt ist“, wie Frau Ministerin Gehringer sagte.

Als promovierter Jurist bis 1989 am Sandoz For-

schungszentrum in Wien und seither als administrativer Direktor des IMP tätig, lehrt Dr. Zacherl seit 1999 als Universitätslektor Gentechnikrecht an der Universität für Bodenkultur. Er hat zahlreiche Publikationen zu rechtlichen Fragen der Gentechnik, der Biotechnologie sowie des Wissens- und Technologietransfers in Österreich und in Deutschland vorgelegt.

## DHGP-PROJEKTLAITERTREFFEN

*vom 07.- 09.11.2001 in Braunschweig · Jörg Wadzack*

Anfang November trafen sich die deutschen Genomforscher zum 5. Projektleitertreffen des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP) an der GBF – Gesellschaft für Biologische Forschung in Braunschweig.

Etwa 280 Wissenschaftler aus dem DHGP, den assoziierten Arbeitsgruppen, dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) und der Industrie diskutierten zweieinhalb Tage die neuesten Ergebnisse. Themenschwerpunkte der Vorträge und Poster bildeten die funktionelle Genomanalyse, die Erforschung von Modellorganismen sowie Erkenntnisse aus der molekularen Medizin und der Bereich Proteomics. Darüber hinaus beschäftigt sich das Projektleitertreffen mit der Organisation nationaler und internationaler Netzwerke zur Genomforschung. Zu allen Themen kamen in diesem Jahr

auch hochkarätige internationale Gäste zu Wort. Über die globalen Dimensionen der Genomforschung berichtete beispielsweise der Vizepräsident der internationalen Human Genome Organisation (HUGO), Gertjan van Ommen, von der Universität Leiden in den Niederlanden. Raymond White von DNA Sciences Inc. aus Salt Lake City, USA, stellte den aktuellen Stand bei der Erforschung der genetischen Grundlagen von Darmkrebs dar. Das Chromosom 21 stand unter dem Titel «A small land of fascinating disorders» im Mittelpunkt des Vortrags von Stylianos Antonarakis von der Universität Genf. Neue Tiermodelle zur Erforschung von Krankheiten präsentierte Steve Brown vom MRC Harwell in Großbritannien.

Die etwa 30 Vorträge und 85 Poster wurden durch vier spezielle Workshops ergänzt. Schwer-

punkte der Workshops bildeten die modernen Methoden in der Bioinformatik und der Sequenzanalyse und die Frage nach dem Einfluß der Patentierungspraxis auf die zukünftige Forschung sowie die Ergebnisse der dem DHGP assoziierten ethischen Forschungsprojekte und die Vermittlung aktueller Forschungsergebnisse an die Öffentlichkeit.

Auf dem diesjährigen Treffen fand dem Turnus gemäß auch die Wahl der Mitglieder des Wissenschaftlichen Koordinierungskomitees (SCC) statt, deren Ergebnis gesondert dargestellt ist. Im Rahmen des "Jahres der Lebenswissenschaften" ermöglichte das diesjährige DHGP-Projektleitertreffen mit der Aktion «Bürgertelefon» außerdem den direkten Dialog zwischen der Öffentlichkeit und der Wissenschaft (siehe separater Bericht hierzu von Christina Schröder).

# WECHSEL IM WISSENSCHAFTLICHEN KOORDINIERUNGSKOMITEE DES DHGP

Angela Haese

Die Projektleiter des Deutschen Humangenomprojekts (DHGP) wählen auf ihrem diesjährigen Treffen vom 7.-9. November 2001 in Braunschweig mit Helmut Blöcker und André Reis zwei neue Mitglieder in das vierköpfige Leitungsgremium des DHGP. Martin Hrabé de Angelis und Thomas Meitinger werden ihre Arbeit in dem Wissenschaftlichen Koordinierungskomitee weiterführen. Als eine der wichtigen zukünftigen Aufgaben sehen die Mitglieder des neugewählten Gremiums die strategische Planung der Zusammenarbeit mit dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) und die Organisation gemeinsamer Aktivitäten an. Innerhalb des neu zusammengesetzten Gremiums vertritt Helmut Blöcker von der Gesell-

schaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig die Fachgebiete Bioinformatik und Sequenzierung. Blöcker hat großen Anteil an dem deutschen Beitrag zur Sequenzermittlung des humanen Genoms. Den Bereich der Molekularen Medizin repräsentieren die beiden Humangenetiker und Mediziner Thomas Meitinger vom GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München und André Reis von der Friedrich-Alexander Universität in Erlangen-Nürnberg. Reis widmet sich der Erforschung der molekularen Grundlagen von Hypertonie und seltenen genetisch bedingten Erkrankungen. Bei den Arbeiten von Thomas Meitinger, dem Leiter des Mitochondrien Projekts MITOP, steht die Rolle der Energie liefern-

den Zellorganellen bei der Entstehung von Krankheiten im Mittelpunkt. Den Bereich der Funktionellen Genomik vertritt Martin Hrabé de Angelis vom GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München. Hrabé de Angelis koordiniert das Maus Mutagenese Projekt im DHGP, das die Funktionen der einzelnen Gene mit Hilfe von Tiermodellen beschreibt. Das Wissenschaftliche Koordinierungskomitee ist das demokratische Leitungsgremium des DHGP. Es koordiniert die wissenschaftlichen Arbeiten innerhalb des bundesweiten Projekts, vertritt das Projekt auf nationaler und internationaler Ebene und trägt entscheidend zur strategische Weiterentwicklung der Genomforschung in Deutschland bei.



Die vier Mitglieder des Wissenschaftlichen Koordinierungskomitees des DHGP:  
Thomas Meitinger, GSF München;  
Martin Hrabé de Angelis, GSF München;  
Helmut Blöcker, GBF Braunschweig;  
und André Reis, Universität Erlangen (v.l.n.r.)

# VON RNOMICS ÜBERS PROTEOM ZUM ORGANISMUS

Posterpreise des Fördervereins auf dem  
DHGP-Projektleitertreffen in Braunschweig  
vergeben · *Christina Schröder*



*Alexander Hüttenhofer*

Knapp 90 durchweg interessante und ansprechende Poster wurden am 8. November 2001 in Braunschweig beim DHGP-Projektleitertreffen präsentiert, so dass die Posterpreis - Juroren Martin Hrabé de Angelis, Klaus-Peter Koller, Thomas Meitinger und Werner Schiebler wirklich die Qual der Wahl hatten. Sie vergaben schließlich drei gleiche Preise für Arbeiten, die auf unterschiedlichen molekularen Niveaus, von der Genexpression bis zum ganzen Organismus, Beiträge zur funktionellen Genomanalyse liefern:

Im Poster «RNomics: A Powerful Approach That Identifies Unknown Non-Messenger RNAs in Model Organisms From Bacteria to Mouse» berichten Alexander Hüttenhofer, Thean-Hock Tang<sup>1</sup>, Yuan Guozhong<sup>1</sup>, Martin Kiefmann<sup>1</sup>, Jean-Pierre Bachelier<sup>2</sup> und Jürgen Brosius<sup>1</sup> (Institut für Experimentelle Pathologie/Molekulare Neurobiologie, ZMBE, Universität Münster; <sup>2</sup> I.B.M.E. du C.N.R.S., Université Paul-Sabatier, Toulouse, France) dass in verschiedenen Modellorganismen über die bekannten Housekeeping-

Funktionen der kleinen RNA-Moleküle hinaus für einige auch entwicklungs- und gewebespezifische Funktionen nachweisbar sind. Das macht sie als drug-targets besonders interessant: So korrelieren z.B. drei hirnspezifische smRNAs mit dem Auftreten einer neurodegenerativen Erkrankung, dem Prader-Willi-Syndrom.

Michael Liss, Birgit Petersen, Hans Wolf und Elke Prohaska (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Uni Regensburg) zeigen auf ihrem Poster «Application of Low Molecular Weight Affinity Ligands For Proteome Profiling», dass Aptamere den sonst gebräuchlichen Antikörpern beim spezifischen Proteinnachweis häufig überlegen sind und optimieren so die für die funktionelle Genomforschung unerlässliche Proteomanalyse.

Mit einer Umkehrung des Knockout-Prinzips – dem «Gain-of-Function Screen For A Systematic Functional Analysis of X Chromosomal Genes in Drosophila Melanogaster» – gelingt es Ulrich Schaefer, N. Beinert, M. Werner, G. Dowe und H.

Jaeckle (MPI für Biophysikalische Chemie Göttingen), auch der Funktion solcher Gene nachzuspüren, deren Mutation sonst phänotypisch nicht auffällt. Vermutlich lassen sich die so bei Drosophila gefundenen Genfunktionen aufgrund ihres hohen Konservierungsgrades auf molekularer Ebene überwiegend auch auf den Menschen übertragen.

Werner Schiebler überreichte die Auszeichnungen für den Vorstand des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V. und betonte dabei nochmals, wie schwierig die Auswahl gewesen sei und dass sich ein Körnchen Subjektivität daher nicht vermeiden lasse. Gemeinsam mit Alexander Hüttenhofer beklagte er, dass nur wenig Zeit zur Posterbesichtigung und Diskussion zur Verfügung stand - ein Problem, das jedoch angesichts der Vielzahl der interessanten Arbeiten auch bei künftigen Projektleitertreffen schwierig zu lösen sein wird. Offensichtlich sind die Arbeitsgruppen des DHGP derzeit in einer äußerst produktiven Phase...



*Michael Liss*



*Ulrich Schaefer*

# «HOTLINE»-ERFAHRUNGEN BEIM DHGP-PROJEKTLAITERTREFFEN:

*Breite Zustimmung zur Humangenomforschung am «Genom-Telefon» · Christina Schröder*

Das Motto «Wissenschaft im Dialog» wörtlich genommen hatten die Organisatoren und knapp 30 Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, die sich an der Telefonaktion «Genom-Telefon» während des DHGP-Projektleitertreffens am 07. und 08. November 2001 in Braunschweig beteiligten. Der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V., die DHGP-Geschäftsstelle und die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) hatten das Infotelefon über die Medien angekündigt, und die Braunschweiger Kundenniederlassung der Deutschen Telekom hatte im schönen, neuen Tagungs-Forum der GBF ein Call-Center unter der gebührenfreien Nummer 0800-330 8188 installiert.

Die rund 170 (s. Tabelle) ausführlichen Gespräche, die an beiden Nachmittagen geführt wurden, hatten einen deutlichen Schwerpunkt auf medizinischen Fragestellungen. Zwar hatten die Organisatoren dafür gesorgt, dass stets auch Experten aus den Bereichen Bioethik, Patentrecht und akademische und industrielle Forschung zu erreichen waren; eindeutig am meisten gefragt waren jedoch Kolleginnen und Kollegen, die Auskunft zur Humangenetik und zur Molekularen Medizin geben konnten: Als «FAQs» erwiesen sich Gen- und Stammzelltherapie, erbliche Fettsucht, Multiple Sklerose, Krebs, psychische Erkrankungen und Morbus Parkinson. Entweder persönlich oder in der eigenen Familie betroffen, äußerten sich die meisten Anrufer positiv über die Perspektiven der Humangenomforschung, brachten jedoch wenig Verständnis für die lange Zeit auf, die bis zur klinischen Umsetzung einer neuen Therapie vergeht. Zum Teil durchaus sachkundig, fragten sie auch, wie z.B. ein Genchip oder die Polymerase-

kettenreaktion funktioniert, wie man Lebewesen klonen und ob und wie man die Abstammung eines Zeitgenossen von Karl dem Großen nachweisen könne.

Die vergleichsweise seltenen kritischen Fragen bezogen sich überwiegend auf die Gentechnik bei der Lebensmittelherstellung, auf gentechnisch veränderte Pflanzen und den horizontalen Gentransfer z.B. in Kläranlagen. Erstaunlicherweise kam nur ein Anrufer auf die Anschläge mit Milzbrandregnern zu sprechen.

Häufig machten die Experten am Telefon die Erfahrung, dass der Verweis auf geeignete Webseiten nicht weiterhilft: Viel weniger Anrufer als erwartet verfügen über einen Internet-Anschluss (auch Biologielehrer nicht!) oder sind gewohnt, das Internet als Informationsquelle zu nutzen. Zum Telefon hatten dagegen offensichtlich alle gerne und ohne Hemmungen gegriffen - was für weitere derartige Aktionen zu beherzigen wäre! Darüber hinaus lassen sich aus der Braunschweiger Telefon-Aktion und auch anhand der Anrufstatistik der Deutschen Telekom noch weitere Lehren für künftige derartige Vorhaben und für die Kommunikation der Genomforschung überhaupt ziehen:

- Die Hotline fand bundesweit gleichermaßen Resonanz; sie war somit ein besonders geeignetes Instrument, eine in Braunschweig stattfindende Tagung für bundesweite Öffentlichkeitsarbeit für die Humangenomforschung nutzbar zu machen. Allerdings dürfte die vorher über drei Wochen betriebene Medienarbeit der Organisatoren notwendige Voraussetzung für die bundesweite Nachfrage gewesen sein.

- Die zeitliche Begrenzung auf zwei Nachmittage hat sich offenbar nicht nachteilig ausgewirkt

und ermutigt deshalb dazu, ähnliche Angebote auch aus Anlass künftiger Tagungen zu planen.

- Alle Anrufer fragten sachbezogen und ernsthaft – der «Dialog mit der Wissenschaft» fand also tatsächlich statt.

- Humangenomforschung wird von den Menschen, die angerufen haben, überwiegend akzeptiert. Diesen Vertrauensvorschuss gilt es, weiterhin mit umfassender, ausgewogener Öffentlichkeitsarbeit zu nutzen und auszubauen und nicht zu verspielen.

- Die Hoffnungen und Erwartungen, die in die molekulare Medizin gesetzt werden, sind vor allem hinsichtlich der Zeithorizonte unrealistisch und müssen geduldig und behutsam erläutert und korrigiert werden.

- Die Telefonaktion hat dem wissenschaftlichen Programm der DHGP-Tagung beträchtliches zusätzliches Medieninteresse beschert, vor allem von Rundfunkanstalten und Printmedien. Daher sollten ähnliche PR-Aktionen auch bei künftigen Projektleitertreffen eingeplant werden.

Ob es beim nächsten DHGP-Meeting wieder ein «Genom-Telefon» geben kann, ist noch ungewiss. Für dieses Jahr sei nochmals allen Beteiligten herzlich gedankt. «Am Apparat» waren: Van Aken, Jan; Bartnik, Eckart; Beyer, Andreas; Blöcker, Helmut; Brauch, Hiltrud; Bull, Christof; Grimm, Lena; Hamann, Ute; Henning, Stefan; Hoheisel, Jörg; Hrabě de Angelis, Martin; Jarsch, Michael; Koller, Klaus-Peter; Knittel, Thomas; Kretzler, Matthias; Lantermann, Annette; Lehrach, Hans; Meitinger, Thomas; Muckenthaler, Martina; Platzer, Matthias; Reich, Jens; Raymond, Marc; Ruiz, Patricia; Schäfer, Dieter; Schiebler, Werner; Stein, Christian; Weiß, Tilo; Weith, Andreas; Werner, Oliver.

## Hotline «Genom - Telefon» im Überblick\*

Anrufe insgesamt	379
Von Experten beantwortete Anrufe	166
Mittlere Gesprächsdauer	Ca. 8 Minuten (Kürzestes Gespräch 30 Sek., längstes Gespräch: 18 Min., die meisten Gespräche 7-10 Min.)
Örtliche Verteilung der Anrufer	Deutschlandweit gleichmäßig verteilt, keine lokalen Schwerpunkte erkennbar, gleichmäßige Verteilung zwischen großen und mittleren Städten und kleinen Gemeinden
Zeitliche Verteilung der Anrufe	1. «Diszipliniert» während der bekannt gegebenen Nachmittagsstunden 2. «Spitzen» jeweils zu Beginn

\*Statistische Auswertung der Deutschen Telekom, Kundenniederlassung Braunschweig/Uelzen



# LEBENSWISSENSCHAFT ZUM ANFASSEN

*Das Schaufenster der Wissenschaft in Berlin*

Der Potsdamer Platz in Berlin ist mit großer Sicherheit einer der bekanntesten Plätze in Europa. Für eine Woche im September wurde dieser zum wissenschaftlichen Laboratorium und Diskussionsforum. Die Thematik für den «Wissenschaftssommer Berlin» war durch das Ministerium für Bildung und Forschung (BMBF) umrissen und durch das «neue» Wort Lebenswissenschaften geprägt. Anfang des Jahres ging diese deutsche Version des englischen Begriffs «Life-science» noch etwas holprig von den Lippen. Nach nur zwölf Monaten haben die Lebenswissenschaften jedoch Eingang in den allgemeinen Sprachgebrauch gefunden.

DHGP und GABI beteiligten sich innerhalb eines aus insgesamt 10 Brandenburger und Berliner Einrichtungen bestehenden Konsortiums an der Ausgestaltung des «Schaufenster der Wissenschaft» in den Potsdamer Platz Arka-

den. Durch dieses Konsortium gelang es, Informationen zu Genomforschung, Biotechnologie, Proteinstrukturen, nachwachsenden Rohstoffen, Pflanzenzüchtung und Ernährung in einer Breite zu vermitteln, wie dies nur selten gelingt. Stellen Sie sich vor, Sie sind zu Besuch in Berlin und schlendern über den Potsdamer Platz und plötzlich sollen Sie aus einer Frucht Erbsubstanz isolieren. Gene – das ist doch etwas Gefährliches, etwas Unheimliches, oder? Durch das «Gläserne Labor» aus Berlin Buch wurde Wissenschaft zum Anfassen geboten. Viele Besucher erlebten es liv(f)e während des Einkaufsbummels, Gene mit einfachen Haushaltschemikalien zu isolieren und hatten den A-ha-Effekt, dass sie täglich Gene essen. Die meisten die «einkaufsbummelnden Wissenschaftler» auf dem Potsdamer Platz schockten diese Experimente wenig, und wissbegierig stellten sie

ihre Fragen an die Wissenschaftler vor Ort. Sie wurden vertraut mit den neusten Ergebnissen der Forschung und erfuhren wie «fremde» Gene in Pflanzen gelangen, wie man im Hochdurchsatz 3D-Strukturen von Proteinen aufklären kann, was hinter einem Gen-Chip steckt, wie man hofft, in Zukunft Krankheiten besser erkennen und auch heilen zu können, wie Pflanzen biologisch abbaubares Plastik synthetisieren und warum die Ernährung ein Bindeglied zwischen grüner und roter Biotechnologie ist. Egal ob Doktorand, Post-Doc oder Max Planck Direktor, alle der Rede und Antwort stehenden Wissenschaftler waren an den Abenden heiser und erschöpft vom vielen Erklären. Befriedigend für alle war mitzuerleben, auf welch starkes Interesse die Lebenswissenschaft stößt und wie großes der Wunsch ist, aus erster Hand Informationen zu erhalten.



*Impressionen vom Potsdamer Platz. Für eine Woche standen die Potsdamer Arkaden in Berlins neuer Mitte im Zeichen der Wissenschaft. Aufklärung und Informationen rund um das weite Feld der Lebenswissenschaften bot das Konsortium «Die lebende Zelle» aus zehn Brandenburger und Berliner Einrichtungen. Wissenschaft zum Anfassen war ein Highlight während der Veranstaltung.*

## LESEN IM «BOOK OF LIFE»

*Großes Interesse für die Lebenswissenschaften in der Berliner Urania*

«Unheimlich spannend! Ich hätte nicht gedacht, dass mich das Thema derartig interessieren würde», so lautete das Fazit einer 17jährigen Schülerin, die mit ihrer Klasse die Veranstaltung «Book of Life - Das Leben ist ein Text» besuchte. Vom 12. bis 15. November standen bei der von zehn Berliner und Brandenburger Forschungseinrichtungen, darunter auch GABI und DHGP, organisierten Veranstaltung die verschiedenen Bereiche der Lebenswissenschaften im Mittelpunkt. Mehrere Hundert Besucher, darunter viele Schulklassen, nutzten die Gelegenheit, sich in den Vorträgen renommierter Wissenschaftler zu informieren und diskutierten in der Berliner «Volksuniversität» Urania ausführlich ihre Fragen.

Das Spektrum der Vortrags-Themen reichte bei-

spielsweise von dem Ursprung des Menschen, über den Svante Pääbo aus der molekularbiologischen Sicht berichtete, über die Gentechnologie in der Landwirtschaft und Pflanzenzüchtung bis zur aktuellen Debatte um die Nutzung von humanen embryonalen Stammzellen in der Forschung, über die Jens Reich informierte. In einer Podiumsdiskussion diskutierten Wissenschaftler verschiedener Disziplinen über «Lebenswissenschaften – Leit(d)wissenschaft des 21. Jahrhunderts». Tragfähige Lösungen für zahlreiche Probleme der Zukunft, wie den Erhalt der Gesundheit bei steigender Lebenserwartung sowie die Ernährung der beständig wachsenden Weltbevölkerung, seien aber nur mit Hilfe der Lebenswissenschaften und deren Technologien zu finden, lautete ein Resümee.

Daneben bot die Multimedia-Show des englischen «Science Communicators» Ian Russell unterhaltsame und ungewöhnliche Einblicke in den Mikrokosmos des Lebens. Der französische Molekular-Gastronom Hervé This-Bencharid zeigte mit seinen Experimenten, wie chemische Reaktionen und physikalische Prozesse auch die Grundlagen aller Kochkunst bilden. Lesungen und ein Tanztheater-Abend rundeten das vielseitige Programm ab. Zur Veranstaltung, die im Rahmen des «Jahres der Lebenswissenschaften» stattfand, ist eine Broschüre erschienen, die in der Geschäftsstelle des DHGP zu erhalten ist und dort kostenlos angefordert werden kann. Highlights von «Book of Life - Das Leben ist ein Text» werden am 25. und 26.12.01 von 8 – 18.00 Uhr auf InfoRadio Berlin 93,1 ausgestrahlt.



Gäste bei der Podiumsdiskussion waren u.a.: Mark Stitt, Petra Schwarz (Moderatorin), Hans Lehrach, Ralf Michael Schmidt und Felix Thiele. (v.l.n.r.)



Für Wissbegierige eine bekannte Adresse, die Berliner Urania.

## THE GENOME-X PARTNERING FORUM 2002

*Frankfurt/Main, 17th-18th April 2002*

Six leading German associations of healthcare industry are again organizing a joint partnering event for DHGP groups, Spin outs and Biotech companies active in genome research. As last year, DIB, Dechema, VBU, VFA, VDPGH and Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. are going to invite CEOs, CSOs, CFOs, VCs,

patent attorneys, politicians... for a panel discussion and a whole day partnering session at the Dechema Conference Center in Frankfurt/Main on 17th - 18th April 2002. The meeting will focus on the networking needs of start-up companies as well as academic research groups. Presentations can be used to fulfil the

requirements of the "Nebenbestimmungen" of the DHGP projects. Application and participation will be free of charge. Please find the actual program and an application form at [www.fvdhgp.de](http://www.fvdhgp.de).

# GABI UND DHGP AUF DER BIOTECHNICA IN HANNOVER

Jörg Wadzack

Alle zwei Jahre trifft sich in Hannover die Welt der Biotechnologie zur – nach Meinung des Veranstalters – weltweit führenden Fachmesse für diesen Bereich.

In diesem Jahr versammelten sich vom 9. bis 11. Oktober 2001 fast 1100 Aussteller aus 28 Ländern, um ihre neuesten Entwicklungen, Dienstleistungen aber auch Forschungsergebnisse vorzustellen.

Im Mittelpunkt der BioTechnica standen in diesem Jahr nach Aussage von Sepp Heckmann vom Vorstand der Deutschen Messe AG die Grundlagen der Biotechnologie, wie Biotechnik und Bioinformatik, sowie ihre Anwendungsbereiche, wie

etwa Ernährung, Landwirtschaft und Medizin. Unverkennbar war allerdings bei fast allen Ausstellern der Fokus auf Genomics und Proteomics. Viele der über 13.000 Messebesucher interessierten sich daher auch für die beiden deutschen Genomprojekte GABI und DHGP, die sich jeweils mit eigenen Exponaten präsentierten. Das Deutsche Humangenomprojekt präsentierte sich in diesem Jahr gemeinsam mit der Patent- und Lizenzagentur im DHGP auf einem eigenen Stand direkt neben dem RZPD – Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH, das seine neuesten Produkte und Dienstleistungen im Bereich der DNA Chip-Technologien vor-

stellte.

Auf dem Stand des DHGP konnten sich die Besucher über die Forschungsinhalte und -struktur des Deutschen Humangenomprojektes informieren. Die meisten Besucher wollten genau erfahren, was das internationale Humangenomprojekt mit der Publikation der Sequenz eigentlich erreicht hat, wie es jetzt weitergeht und welchen Anteil Deutschland an dem Projekt hatte und zukünftig haben wird. Von besonderem Interesse waren für viele Firmenvertreter auf dem DHGP-Stand aber auch das Technologietransfermodell im DHGP und die aktuellen Technologieangebote der PLA.



Wie faszinierend Pflanzenforschung sein kann, demonstrierte GABI auf dem Stand des BMBF auf der Biotechnica in Hannover.



Impressionen von der Biotechnica

## IHRE MEINUNG ZUM GENOMXPRESS

Im Heft 3/01 des gemeinsamen Newsletters von DHGP und GABI wollten wir von Ihnen erfahren, wie Ihnen der GenomXPress gefällt. Unser Ziel bei dieser Umfrage war es, den Newsletter für Sie noch «passgenauer» zu machen. Ihre Rückantworten erlaubten keine statistische Auswertung, generell lässt sich aber sagen, dass Sie, unsere Leser, mit dem GenomXPress im Erscheinungsbild und der Auf-

teilung der Rubriken sehr zufrieden sind. Die Kombination von roter und grüner Biotechnologie scheint auch den Nerv der Zeit zu treffen. Bedanken möchten wir uns bei allen, die sich an dieser Umfrage beteiligt haben. Als Dankeschön von Seiten der Redaktion haben wir «Das populäre Lexikon der Gentechnik» von Thilo Spahl und Thomas Deichmann, erschienen im Eichbornverlag, verlost.

Wir wünschen **Frauke Engel** aus Nienstädt viel Spaß beim Lesen. All jenen, die sich an der Umfrage beteiligt haben und leider leer ausgehen, raten wir das Buch auf den Weihnachtswunschzettel zu setzen oder etwas Geduld bis zur nächsten Umfrage zu haben.

Fröhliche Grüße,

Jörg Wadzack und Jens Freitag.

# SNP WORKSHOP IN HALLE

E. Schumann

Am 25. und 26. September fand die 9. Vortragsveranstaltung im Melanchthonianum der Martin-Luther-Universität Halle/Saale statt. Diese wurde durch Prof. Dr. W. E. Weber gemeinsam mit dem GABI-SCC organisiert. Fast 200 Teilnehmer nutzten die Gelegenheit um mehr zum Thema: «Anwendung von SNPs und Mikrosatelliten, QTL-Analyse sowie der Einsatz von molekularen Markern» zu erfahren.

Der erste Tag war schwerpunktmäßig den SNPs - Single Nucleotide Polymorphisms - gewidmet, die in jüngster Zeit ins Zentrum des Interesses der Molekulargenetiker gerückt sind. Auf Einladung des GABI-SCC kamen führende Forscher auf dem Gebiet der Technologieentwicklung sowie auch industrielle Anbieter zu Wort. Für den medizinischen Bereich prognostizierte M. Zühlsdorf (Bayer AG, Wuppertal) die schnelle Entwicklung von Individualmedikationen auf der Basis der jeweiligen genetischen Disposition. Von A. Rickert (MPI Köln), L. Sha (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway USA), D. van den Boom (Sequenom, Hamburg), S. Gläser (Pyrosequencing, Hamburg), D. Seelig (GAG Bioscience, Bremen) und U. Landegren (Department of Genetics and Pathology, Uppsala) wurden verschiedene Hochdurchsatztechniken vorgestellt und Anwendungsaspekte in der Genomforschung diskutiert.

Als Aussteller konnten die beiden Hamburger Firmen Pyrosequencing GmbH und Sequenom GmbH gewonnen werden. Beide Stände fanden großes Interesse. Pyrosequencing bietet ein enormes Potential für die Pflanzenzüchtung, da es mit dieser sehr schnellen, quantifizierbaren Sequenzieretechnik möglich ist, Allelfrequenzen bei Tetraploiden eindeutig zu unterscheiden und auch gepoolte Proben zu sequenzieren. Pyrosequencing ist ebenfalls einsetzbar, wenn kurze Fragmente bis zu 50 b innerhalb 1 h im Hochdurchsatz zu sequenzieren sind. Mit einem Durchsatz von 4500 bis zu 50000 Proben/Tag ist diese Technik für das Probenaufkommen in der Pflanzenzüchtung eine ideale Plattform. Sequenom als deutsch-amerikanischer Anbieter für SNP-Diagnostik im Hochdurchsatz schätzt ein, dass sowohl in der Forschung als auch in der Pflanzenzüchtung ein großes Interesse an dieser Technik besteht, wenn auch die dafür benötigten Sequenzinformationen teil-

weise erst noch generiert werden müssen. In naher Zukunft wird erwartet, dass sich die SNP-Analytik mittels MALDI-TOF als eine sehr schnelle und sehr kosteneffiziente Methode für die Untersuchung von SNP-Markern durchsetzen wird.

Bereits bei mehreren Pflanzenarten haben SNPs Eingang in die Forschung gefunden. So wurden u.a. Ergebnisse zu Arabidopsis von K. Schmid (MPI for Chemical Ecology, Jena), Lotus von S. Stracke (JIC Norwich), Gerste von R. Kota (IPK Gatersleben), Zuckerrüben von S. Möhring (MPI Köln), Weizen von S. Bäuml (TUM Weihenstephan) und Rosen von A. Hattendorf (BAZ Ahrensburg) vorgestellt.

Ein wichtige Aufgabe ist die Bewältigung der mit der Genomforschung anfallenden Datenmenge mittels Bioinformatik. Im Rahmen von GABI sind hiermit zwei Gruppen befasst, das RZPD Berlin (S. Meyer) und das MIPS München (S. Rudd). Diese nehmen die Daten, die ja aus sehr vielen Quellen stammen, auf und bereiten sie so auf, dass Nutzer schnell und effizient auf sie zurückgreifen können.

Einen breiten Raum nahmen auf dieser Arbeitstagung wiederum die klassischen Themen ein, nämlich die Analyse und Nutzung von Markern bei Kulturpflanzen. Einige Vorträge hierzu fanden bereits am ersten Tag statt, so über Mikrosatelliten beim Roggen (B. Hackauf, BAZ Groß Lüsewitz) und die Markierung von RGAs mit Hilfe von cDNA-AFLP-Markern beim Gerstenmehltau (M. Korell, Universität Gießen).

Am Abend des ersten Tages trafen sich die Tagungsteilnehmer im Festsaal der Martin-Luther-Universität in Kröllwitz zum geselligen Beisammensein, bei dem ein reichhaltiges Buffet für beste Stimmung sorgte.

Der zweiten Tag begann mit 5 Vorträgen zur QTL-Analyse. Vorgestellt wurden Arbeiten über züchterisch bedeutsame Merkmale der Weinrebe (E. Zyprian, BAZ, Siebeldingen), die nichtparasitäre Blattverbräunung der Gerste (A. Behn, LPB, Freising), die Lokalisation von vorteilhaften Genen der Wildform-Gerste (K. Pillen, Universität Bonn), die Fusariumresistenz im Weizen (H. Bürstmayr, IFA Tulln) und die Interaktionen von QTL und N-Düngung beim Winterraps (M. Kemal Gül, Universität Göttingen).

Zu 'Freien Themen' waren 13 Vorträge ange-

meldet worden, bei denen generell der Einsatz von molekularen Markern in der Züchtungsforschung in Verbindung mit der Anwendung bzw. der Überführung entsprechender Verfahren in die Praxis im Mittelpunkt stand. Dadurch ergab sich ein guter Überblick über die aktuellen Forschungsarbeiten in den verschiedenen Institutionen. Ein Teil der Vorträge beschäftigte sich mit Resistenzfragen, wie der Isolation des *Bs3* Resistenzgens beim Pfeffer mit AFLP (T. Jordan, Universität Halle) bzw. der Analyse des *Bs4* Krankheitsresistenzlocus der Tomate (S. Schornack, Universität Halle), dem 'association mapping' bei der Kartoffel hinsichtlich Kraut- und Knollenfäule (C. Gebhardt, MPI Köln), der Feinkartierung des Sternrußtauresistenzgens *Rdr1* bei Rosen (H. Kaufmann, BAZ Ahrensburg) und der Analyse von polygen vererbten Schorf- und Mehlttauresistenzen beim Apfel (M. Thiermann, BAZ Ahrensburg). Des Weiteren ging es um AFLP-Marker zur Charakterisierung der Geschlechtschromosomen bei Hanf (A. Peil, Universität Halle), die Kartierung und Contig-Entwicklung am Restorerlocus *Rf1* bei der Sonnenblume (B. Kusterer, Universität Gießen), die Implementierung markergestützter Selektion in Gerste (A. Schiemann, Pajbjergfonden, Dänemark), die Anwendung molekularer Marker in der Getreidezüchtung (V. Korzun, Lochow-Petkus, Bergen), die Erfassung der genetischen Diversität in Triticale (S. H. Tams, Universität Hohenheim), die Entwicklung molekularer Marker für Holzmerkmale der Fichte (T. Markussen, BFH Großhansdorf), die Markerentwicklung von Gersten-BACs (D. Perovic, IPK Gatersleben) und die Untersuchung der Syntanie zwischen Arabidopsis und Raps (W. Ecke, Universität Göttingen).

Ein wichtiger Bestandteil des Programms war die Poster-Demonstration der insgesamt 32 Poster. Diese zeichneten sich gleichermaßen durch ihre hohe Aktualität wie ihre durchweg sehr ansprechende Gestaltung aus. Dementsprechend wurden vor den Posterwänden keineswegs nur die für die Posterdemonstration eingepflanzten Zeilen zu intensiven Diskussionen mit den Autoren genutzt. Eine vollständige Teilnehmerliste ist unter der Internetadresse des gastgebenden Institutes – [www.landw.uni-halle.de/lfak/inst/in-pzps.htm](http://www.landw.uni-halle.de/lfak/inst/in-pzps.htm) – abrufbar.

# ANGST VOR DER GENTECHNIK-REVOLUTION?



Die Autoren:  
Thilo Spahl und Thomas Deichmann

Ob Gentech-Käse, Krebsimpfung oder geklonte Tiere: Produkte und Entwicklungen aus der Bio- und Gentechnologie sind längst Bestandteil des Alltags – auch wenn wir kaum etwas darüber wissen.

Thilo Spahl und Thomas Deichmann zeigen in «Das populäre Lexikon der Gentechnik», wie sich unser Leben durch den Einsatz von Gentechnik verändert. Sie liefern Fakten und Argumente für die gesellschaftliche und ethische Auseinandersetzung und belegen, dass sich gentechnikferne Alternativen im Hinblick auf Ökologie, Gesundheit und Ressourcenschonung als unterlegen erweisen.

Um die Möglichkeiten und Risiken der modernen Biotechnologie einschätzen zu können, muss man sich über ihre Grundlagen informieren. Die Autoren erläutern in einem einführenden Kapitel, wie Gene Körperfunktionen von Mensch und Tier beziehungsweise Vorgänge in Pflanzen steuern und welche Ziele die Genom-

forschung verfolgt. Ein Überblick über die wichtigsten Methoden der Biotechnologie erklärt die Schlagworte und Begrifflichkeiten der gegenwärtigen Debatte: Gentherapie, Reprogeneretik, Tissue Engineering (Gewebezüchtung), Genetischer Fingerabdruck, Stammzelltherapie und die weiteren Anwendungen dieser neuen Wissenschaft.

Den konkreten Einsatzmöglichkeiten widmen sich Spahl und Deichmann in Kapiteln zur Grünen und Roten Gentechnik. Die Grüne Gentechnik, die sich mit der Herstellung neuer Nahrungsmittel und mit der Verbesserung landwirtschaftlicher Nutzpflanzen befasst, steht – zumindest in Europa – auf verlorenem Posten. Obwohl wir schon seit Tausenden von Jahren durch gezielte Zucht, Aussaat und Kreuzung Pflanzen und Tiere widerstandsfähiger und ertragreicher machen, lässt sich der Anbau genteisch veränderter Organismen hier in größerem Stil noch nicht durchsetzen. In den Ländern, die große Probleme mit ihrer Ernährungslage haben, sind die Bedenken gegenüber diesen Pflanzen geringer. Hier liegen die Hoffnungen auf der Entwicklung von nährstoffangereicherten oder virenresistenten Nutzpflanzen wie dem Goldenen Reis, Süßkartoffeln oder Sojabohnen. Gleichzeitig lässt sich der Pestizideinsatz durch die Verwendung von gentechnisch verbesserten Arten vermindern.

Ein weiteres Einsatzgebiet Grüner Gentechnik ist die Herstellung von Lebensmitteln. Experten schätzen, dass in Deutschland zwischen 50 und 70% unserer Nahrungsmittel mit Gentechnik in Berührung gekommen sind. Von den Enzymen und Aromastoffen für unser Brot über Anti-Matsch-Tomaten, pilzresistenten Rotwein bis zur leistungsgesteigerten Milchkuh reicht die Palette der genveränderten Produkte.

Die Rote Gentechnik wiederum dient der Therapie von Krankheiten – seltene Erbkrankheiten ebenso wie große Volkskrankheiten oder Infektionskrankheiten wie Aids. Je präziser hier die

Erkenntnisse über die Vorgänge im Körper sind, desto genauer können auch passende Medikamente und Wirkstoffe entwickelt werden. Spahl und Deichmann zeigen, dass sich durch Genforschung eine wirkungsvolle Therapie und Heilung von Diabetes, Alzheimer, Krebs und Karies, aber auch Mittel gegen Glatzenbildung finden lassen wird.

Das umfangreiche Kapitel über Risiken und Missbrauch diskutiert die Schattenseiten der Gentechnik, die – das betonen die Autoren – ebenso wie andere technologische Durchbrüche durchaus Gefahren mit sich bringt. Diese muss man beurteilen und gegen die Risiken abwägen, die mit dem Nichteinsatz von Gentechnik verbunden sind. Wichtig dabei ist die öffentliche Diskussion von Themen wie genetische Daten(-banken), Designerbabys, Biowaffen, Patente auf Leben, Eugenik oder das Klonen.

Ein Ausblick auf mögliche Entwicklungen in der Zukunft beschließt «Das populäre Lexikon der Gentechnik». Eine Lebenserwartung von 120 Jahren, Cyborgs oder von Menschen besiedelte Planeten mögen wie Science-fiction klingen, doch die Gentechnik steht erst am Anfang ihrer Entwicklung.

## Thilo Spahl

Jahrgang 1966, ist Journalist und beschäftigt sich als Mitarbeiter der Technologiestiftung Berlin intensiv mit der Entwicklung der Biotech-Industrie in Deutschland.

## Thomas Deichmann

geboren 1962, ist Chefredakteur von NOVO, «dem Magazin für Zukunftsdanken» in Frankfurt am Main.

Thilo Spahl / Thomas Deichmann

*Das populäre Lexikon der Gentechnik*  
Überraschende Fakten von Allergie über Killerkartoffel bis Zelltherapie · Eichborn Verlag  
463 Seiten, gebunden · 3-8218-1697-X  
DM 49,80/sFr 46,00/öS 364  
Ab 1.1. 2002: Euro 24,90/ (D)





# SCIENCE DIGEST

## **Sequenzabschnitte im Entwurf des Humanen Genoms häufig falsch annotiert**

Im Juni des Jahres 2000 verkündete das Internationale Konsortium zur Sequenzierung des humanen Genoms, daß eine erste, nahezu vollständig sequenzierte Version des menschlichen Erbgutes veröffentlicht sei. Die in Form kurzer Contigs vorliegenden Sequenzen, die ca. 85% des gesamten Euchromatins umfassen, lieferten bisher eine Vielzahl von neuen Erkenntnissen über die Gesamtzahl der Gene, Charakteristika von Genfamilien und die lokale Architektur des Genoms. Doch vielfach sind die Sequenzen innerhalb des Genoms falsch positioniert oder unvollständig. Dies führt zu Diskrepanzen zwischen Lage und Eigenschaften der angegebenen und der tatsächlich im Genom existierenden genomischen Abschnitte. Um zu erkennen, mit welcher Häufigkeit solche Fehler in der öffentlichen Version des humanen Genoms auftreten, haben Wissenschaftler des Baylor College of Medicine in Texas verschiedene molekularbiologische und computersimulierte Experimente an Sequenzen durchgeführt, die zwischen April 2000 und April 2001 öffentlich zugänglich waren. Dabei stellten sie fest, daß die gefundenen Sequenzpositionen von den erwarteten in bis zu über 20% abwichen. Auch fanden sie innerhalb des Untersuchungszeitraumes nur eine geringe Verbesserung in der Fehlerrate und auch bereits länger bestehende Fehler wurden in nur geringem Maß korrigiert. Da die Genauigkeit dieser Daten jedoch für die Arbeit von Genetikern von großer Bedeutung ist und Fehler in den Annotierungen den Erfolg vieler Projekte stark beeinträchtigen, regen die Forscher zur mehrfachen Überprüfung der veröffentlichten Daten des Genoms an.

*Quelle: nature genetics 29 (2001) S. 88-91*

## **Illegaler GM-Mais in Mexico weit verbreitet**

Am 17. September wurde durch die mexikanische Kommission für Biologische Sicherheit mitgeteilt, dass landwirtschaftlich genutzter genetisch veränderter Mais in weiten Teilen Mexikos festgestellt wurde. Gemäß einer Studie der Regierung wurde in 15 von 22 getesteten Gebieten der Staaten Oaxaca und Puebla transgener Mais gefunden. Obwohl transgener Mais jährlich im Umfang von über fünf Millionen Tonnen aus den USA importiert wird, dürfen gemäß eines Regierungsmoratoriums von 1998 keine genetisch veränderten Pflanzen kommerziell angebaut werden. Mexiko ist das Ursprungsland des weltweiten Maisanbaus und der Staat Oaxaca, in dem Mais vorwiegend von der heimischen Bevölkerung zum Eigenbedarf kultiviert wird, gilt als das Zentrum der weltweiten Maisdiversität. Nun befürchten Ökologen Auswirkungen auf das Genom der ursprünglichen Sortenvielfalt. Wie der illegale transgene Maisanbau eine solche Ausbreitung erfahren konnte, ist unklar.

*Quelle: Nature 413, 337 (2001)*

## **Künstlich eingefügtes Erbgut von Gentech-Mais in Wildpflanzen nachgewiesen**

Gentechnisch veränderter Mais kann seine artfremde DNA auf wilden Mais übertragen. Das belegen zwei amerikanische Wissenschaftler in der Zeitschrift «Nature». Sie hatten den unbeabsichtigten Gentransfer von in der Landwirtschaft genutzten Gentech-Maissorten auf Wildformen und Landrassen in Oaxaca, einer entlegenen Bergregion Mexikos, nachgewiesen. Das Gebiet ist ein wichtiges Verbreitungszentrum von Mais. Seine lokalen Rassen sind für die globale Ernährungssicherheit von besonderer Bedeutung, da sie wertvolles Erbmaterial für die Pflanzenzüchtung beherbergen.

David Quist und Ignacio Chapela von der Berkeley-Universität in Kalifornien wiesen mit der PCR-Methode, der Polymerase-Kettenreaktion, verbreitete transgene DNA-Sequenzen in verschiedenen Maisproben der Region nach. Aufgeschreckt von den Ergebnissen, führten mexikanische Behörden entsprechende Untersuchungen durch und fanden ebenfalls transgenes Erbgut in Wildformen und Landrassen. In dem entlegenen Untersuchungsgebiet in Oaxaca enthielten 3-10 Prozent der untersuchten Pflanzen veränderte DNA. «In zentralen Anbaugebieten dürften die Austauschraten sogar wesentlich höher liegen,» meinten Quist und Chapela.

«Das Ergebnis war für uns überraschend, weil Mexiko seit 1998 den Anbau von gentechnisch verändertem Mais untersagt hat. Entweder wird die Einhaltung des Moratoriums nicht ausreichend kontrolliert oder das transgene Erbgut stammt noch aus der Zeit vor 1998 und wird seitdem von Generation zu Generation weiter vererbt,» so die Wissenschaftler.

*Quelle: BdW Online (29.11.2001)*

## **Sojaprotein hemmt Hautkrebs**

US-Wissenschaftler der University of Berkeley, California berichteten am 15. Oktober 2001 in der Fachzeitschrift Cancer Research (Nr.61, S. 7473-7478), über tumorhemmende Eigenschaften von Lunasin. Dieses Eiweiß, das bislang nur in Sojapflanzen gefunden wurde, kann aufgrund seiner chemischen Eigenschaften in Zellen eindringen und dort spezifisch an Chromatin binden. Bereits in einer früheren Veröffentlichung konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die Expression des Lunasingens in transgenen Mäusezellen die Zellteilung verhindert und zum Zelltod führt. Nun gelang es ihnen nachzuweisen, daß Lunasin in Zellkulturen bevorzugt an der deacetylierten Form des Histons H4 bindet, und in vivo die Acetylierung

der Histone H3 und H4 inhibiert. Histone haben eine fundamental wichtige Funktion bei der Organisation des Chromatins und zählen zu den konserviertesten Proteinen der Biologie. Dabei unterscheiden sie sich zwischen Tier und Pflanze kaum. Ihre Acetylierung ist eine wichtige Voraussetzung für die aktive Transkription und Replikation von Chromatin-Abschnitten, und die Wissenschaftler aus Berkeley vermuten nun, dass Lunasin durch Inhibition der Acetylierung der Histone, die Replikation des Chromatins hemmt und damit zum Tod der Zelle führt.

Die krebshemmende Wirkung des Lunasins konnten sie an einem Mäusemodell für Hautkrebs nachweisen. Durch externe Applikation von Lunasin auf das Krebsgewebe, konnte die Ausbreitung des Tumors um 70% verringert werden, und der Tumorausbruch wurde im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe um zwei Wochen verzögert.

Diese Befunde zeigen, dass Lunasin eine Rolle bei der chemischen Krebsprevention spielen könnte. inhibiert inhibiert

Quelle: *BdW Online*

### **Mehrheit der Wissenschaftler der American Society of Human Genetics sieht Patentierungen menschlicher DNA als problematisch**

Um die Kommerzialisierung der menschlichen DNA durch Patente auf Gensequenzen wird in der Öffentlichkeit seit Jahren eine sehr kontroverse Diskussion geführt, an der Genforscher häufig nicht ausreichend beteiligt sind. Um zu erfahren, welche Meinung denn jene Wissenschaftler haben, die aktiv am Humanen Genom Projekt (HGP) beteiligt sind, hat die Zeitschrift *nature genetics* die Mitglieder der American Society of Human Genetics befragt und von 44% der Befragten Antwort erhalten. Unter anderem sollte ermittelt werden, wie die Wissenschaftler die Vor- und Nachteile einschätzen, die dem HGP durch Konkurrenz kommerzieller Unternehmen entstehen können.

Dabei wurde deutlich, daß das Patentieren menschlicher DNA ausgesprochen unpopulär ist. Obwohl nur 33% oft oder nur gelegentlich von Patenten in ihrer Arbeit behindert wurden, schätzen 90% der Antwortenden das exzessive Patentieren von DNA-Sequenzen als ein Problem ein.

Nur 27% sind der Ansicht, daß die Patentierung menschlicher DNA notwendig sei, um die Ver-

wertung von Ergebnissen zu schützen und biomedizinische Forschung zu stimulieren. Dagegen glaubt beinahe die Hälfte der Antwortenden (47%), daß Patente die biomedizinische Forschung sogar hemmen oder verzögern würden.

Als Vorteil betrachtete jedoch die Mehrheit der Wissenschaftler den Konkurrenzdruck durch die Industrie, der das Fortschreiten des HGP beschleunigen würde (69%) und durch den neue Sequenzen schneller zur Verfügung stehen würden (68%). Als nachteilig sahen jedoch 38%, daß der hohe Konkurrenzdruck zwar die Menge neuer Daten erhöhen würde, dies jedoch oft zu Lasten der Qualität ginge und Sequenzen oftmals unvollständig oder fehlerhaft seien. Dennoch bleibt die Mehrheit aller antwortenden Wissenschaftler optimistisch, daß die Medizin von den Fortschritten des HGP profitieren wird (75%) und sich die Gesundheit durch neue Therapiemöglichkeiten, die durch die Kenntnis der gesamten Erbinformation des Menschen entstehen, verbessern würde.

Quelle: *nature genetics* 29 (2001) S.15-16

### **Pestbakterium-Genom entschlüsselt**

In einer Zusammenarbeit verschiedener britischer Forschungsinstitute und des Wellcome Trust Genome Campus konnte die Genomsequenz des Pesterregers, des Gram-negativen Bakterium *Yersinia pestis*, entschlüsselt werden. *Yersinia pestis* führte besonders im Mittelalter als «Schwarzer Tod» zu schweren Pandemien, in denen ganze Generationen ausstarben und weite Landstriche entvölkert wurden. Doch auch im 20. Jahrhundert kam es in Afrika, Asien, Amerika und in Europa immer wieder zum Ausbruch der Krankheit. Eine neue Gefahr bedeutet die Entdeckung von gegen Medikamente resistenten *Yersinia pestis* Stämmen, sowie der potentielle Gebrauch des Bakteriums als biologischer Kampfstoff.

Das komplette Genom besteht aus einem 4,65 Megabasen großen Chromosom und enthält drei Plasmide von 96,2, 70,3 und 9,6 Kilobasen. Das Genom ist reich an Insertionen und zeigt ein ungewöhnliches GC-Verhältnis, das auf häufige intragenomische Rekombinationen hindeutet. Viele Gene weisen zudem auf einen Ursprung in anderen Bakterien und Viren hin, wie z. B. bestimmte Toxine und Adhesine. Das Genom enthält zusätzlich insgesamt 150 Pseudogene, von denen viele noch von einer ehemaligen enteropathogenetischem Lebensweise stammen. Diese Zeugnisse noch immer andau-

ernder genomischer Veränderungen sind für die Forschung von besonderem Wert, da sie einen einmaligen Einblick in die Mechanismen geben, nach denen sich ein hoch infektiöser Krankheitserreger entwickelt.

Die Sequenzen wurden beim EMBL eingereicht und sind unter den Nummern AL590842 (Chromosom), AL109969 (pPCP1), AL117189 (pCD1) and AL117211 (pMT1) abrufbar.

Quelle: *Nature* 413, 523-527 (2001)

### **Kostenlose Jobbörse der Biowissenschaften: bioberufe.de**

Die Internet-Jobbörse des Verbandes deutscher Biologen (vdbiol) erfreut sich steigender Beliebtheit. Neben den derzeit über 300 Stellenausschreibungen aus Industrie und Hochschule können sich jetzt auch Stellensuchende in die Datenbank eintragen. Dieser Service wird vom vdbiol kostenfrei und nicht gewerblich zur Verfügung gestellt und dient neben der reinen Stellen- und Mitarbeitervermittlung auch der allgemeinen Information über den sich stetig wandelnden biowissenschaftlichen Arbeitsmarkt.

Der von der Firma Capsid, Düsseldorf, entwickelte Internet-Dienst enthält Einträge von zur Zeit über 600 Firmen sowie zahlreiche Lebensläufe von Bewerbern und konnte im Laufe des bisherigen siebenmonatigen Bestehens bereits über 1500 Stellen anbieten. Derzeit klicken sich fast 1000 Besucher täglich auf diese Seiten.

BioBerufe.de erlaubt eine einfache und standardisierte Erstellung von Angeboten und Gesuchen. Lebensläufe können sehr flexibel eingegeben und mit einer Chiffre versehen werden. Zur Zeit werden eine Reihe neuer Informationsmodule eingeführt, um bestehende Dienste sinnvoll zu erweitern. Eines dieser bereits rege frequentierten Module ist das Mailabonnement, mit dem eine schnelle Reaktion auf neue Einträge von Stellenangeboten und Bewerbern ermöglicht wird.

Weitere Informationen sind unter [www.BioBerufe.de](http://www.BioBerufe.de) erhältlich oder direkt durch eine Mail an [stelleninfo@bioberufe.de](mailto:stelleninfo@bioberufe.de).

Quelle: *IdW* 16. 11. 2001

### **UNESCO beginnt die Debatte über eine weltweite Konvention zur Bioethik**

Rund 60 UNESCO-Mitgliedsstaaten diskutierten im Rahmen eines Runden Tisches in Paris kürzlich über die Entwicklung eines

weltweiten Regelwerks zur Bioethik durch die UNESCO. Dieses Regelwerk soll in enger Rückkoppelung mit den nationalen Ethik-Kommissionen und vergleichbaren Einrichtungen erarbeitet werden, in denen die Willensbildung in den Staaten vorbereitet wird.

Wolf-Michael Catenhusen, Parlamentarischer Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung, der die Bundesregierung auf dieser zweitägigen Konferenz vertreten hat, unterstützte dieses Vorhaben und kündigte eine aktive Beteiligung Deutschlands an diesem Prozess an. "Aus deutscher Sicht ist für diesen Prozess besonders wichtig, dass es eine Politik der offenen Tür gibt: Die Öffentlichkeit muss intensiv in den Prozess der Willensbildung mit einbezogen werden", erklärte Catenhusen. Nötig sei auch eine neue Qualität des interkulturellen Dialogs zu bioethischen Fragen. Eine Bioethik-Konvention müsse sich auf Entwicklungen der modernen Biomedizin konzentrieren und angesichts der anhaltenden Wissensexplosion in den Lebenswissenschaften für eine regelmäßige Überprüfung und Weiterentwicklung offen stehen. Beeindruckt zeigte sich Catenhusen, dass die Ablehnung des reproduktiven Klonens und des gezielten Eingriffs in die menschlichen Erbanlagen als gemeinsame Überzeugung die Bioethik-Debatte in der UNESCO-Konferenz bestimmt habe.

*Quelle: BMBF (23. 10. 01)*

### **Proteomics-Konsortium etabliert**

Ein Konsortium bestehend aus akademischen Partnern und Firmen hat durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) einen Förderantrag in Höhe von Euro 10,8 Millionen bewilligt bekommen. Das Projekt wird durch Dr. Lottspeich, Leiter der Abteilung Proteinanalytik am Max-Planck Institut für Biochemie, Martinsried, geleitet.

Das Konsortium vereint Wissenschaftler der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), des Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit (GSF) und der Universität Mainz sowie die Münchner Firmen Biomax, Informatics AG, DEFINIENS AG, TOPLAB GmbH und Willex AG.

Das Konsortium enthält drei Kompetenzschwerpunkte:

a) Ein Schwerpunkt wird neue präparative Methoden zur Gewebeaufarbeitung etablieren. Dabei wird Gewebe aus gut charakterisierten Mausmodellen gewonnen und automatisch aufgearbeitet, wobei zwischen Tumor- und

Nicht-Tumorzellen unterschieden wird.

b) Ein weiterer Schwerpunkt, der sich mit der Neuentwicklung von Methoden befasst, vereint Experten aus Proteinanalyse, Antikörper-Herstellung und Bioinformatik. Ziel ist es, neue massenspektrometrische und chromatographische Techniken zu entwickeln, um die 2D-Gel-Elektrophorese zu komplettieren. Des weiteren soll die bestehende Technologie durch die Entwicklung neuer Spot-Erkennungs-Software und eine automatisierte Auswertung beschleunigt werden.

c) Der dritte Schwerpunkt wird Tumor- und Normalgewebe von Patienten mit Nierenzellkarzinom sammeln und analysieren, die an klinischen Studien teilnehmen. Durch den Einsatz der durch das Konsortium entwickelten "high-throughput-Plattform" für Proteomics sollen neue prognostische und therapeutische Marker sowie neue therapeutische Ziele identifiziert werden, um verschiedene Subpopulationen von Patienten zu definieren.

*Quelle: idw 7. 11. 2001*

### **Ursprung der Cellulose-Biosynthese in Prokaryoten**

Cellulose ist ein Hauptbestandteil der Zellwände von Landpflanzen und bildet das Gerüst ihrer Zellwände. Um so erstaunlicher ist es, dass Wissenschaftler der University of Texas nun eine weite Verbreitung von Cellulose innerhalb der Blaualgen nachweisen konnten. Die als vielfache Symbionten der Flechten bekannten Blaualgen (Cyanobakterien) gehören zu den prokaryotischen Algen, ähneln jedoch in ihren wesentlichen Merkmalen den Bakterien. So fehlt ihnen der Zellkern und Zellorganellen, wie Mitochondrien, ER und Lysosomen. Stammesgeschichtlich stehen Blaualgen den Eubakterien damit sehr viel näher, als alle anderen Algengruppen.

Bislang war lediglich das Vorhandensein von Cellulose in der am weitesten differenzierten Blaualgengruppe, den Heterocysten, bekannt. Doch nun gelang es den Wissenschaftlern, die Synthese von Cellulose in drei der fünf Ordnungen der Cyanobakterien nachzuweisen, wie sie in der Zeitschrift *Plant Physiology* (October 2001, Vol. 127, pp. 529-542) berichteten. Sequenzvergleiche von putativen Cellulose-synthasen der Blaualgen und Landpflanzen zeigten zudem Charakteristika, die bislang nur innerhalb der Eukaryoten gefunden werden konnten. Die in dieser Arbeit durchgeführten stammesgeschichtlichen Analysen weisen nun auf einen gemeinsamen Ursprung der Cellulo-

sebiosynthese von Cyanobakterien und Landpflanzen hin. Weiterhin lässt der sehr hohe Verwandtschaftsgrad auf einen endosymbiontischen Transfer der Erbinformation von Cyanobakterien auf Pflanzen, ähnlich der 16s rRNA der Chloroplasten, schließen.

*Quelle: Plant Physiol, Oct. 2001, Vol. 127*

# JOBBÖRSE



## BUNDESVERBAND DEUTSCHER PFLANZENZÜCHTER E.V.

Der Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e.V. (BDP) ist die berufsständische Interessenvertretung der Pflanzenzuchtunternehmen in Deutschland. Zur Ausgestaltung von Rahmenbedingungen für Züchtung und Saatgutwirtschaft ist der BDP auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene tätig.

Für die Abteilung Biotechnologie und Gentechnik sucht der BDP zum nächst möglichen Termin einen/eine

## REFERENTEN/IN.

Erforderlich ist ein abgeschlossenes Studium der Agrarwissenschaften oder eines vergleichbaren Studienganges und möglichst Erfahrungen im Bereich Biotechnologie und Gentechnik. Erfahrungen im Umgang mit politischen und gesellschaftlichen Kreisen ist erwünscht. Wichtig ist auch das Verständnis für wirtschaftliche Zusammenhänge. Darüber hinaus überzeugen Sie durch kommunikative Fähigkeiten sowie Verständnis bei der Aufbereitung von Gesetzesvorlagen.

Wenn Sie an dieser Herausforderung interessiert sind und in einem jungen und dynamischen Kollegenkreis mitarbeiten möchten, dann senden Sie bitte Ihre aussagefähigen Bewerbungsunterlagen an:

### Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e.V.

Dr. Christoph Stephan  
Kaufmannstraße 71 – 73  
53115 Bonn  
cstephan@bdp-online.de

Fragen im Vorfeld beantwortet Ihnen gerne Herr Dr. Christoph Stephan (Tel.: 0228/98581-24)



### The Bioinformatics Center Gatersleben – Halle (BIC-GH)

is a joint initiative of the Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research (IPK) Gatersleben, the Institute of Plant Bioche-

mistry (IPB) Halle, and the Martin-Luther-University (MLU) Halle-Wittenberg and includes further the Konrad-Zuse-Center Berlin and the Kelman GmbH, Berlin. It is funded for a five-year period by the German Ministry of Education and Research (BMBF). The BIC-GH has initiated a masters course of studies in bioinformatics at the MLU for graduate students from natural sciences. In addition, the center will establish research groups for which we seek

### Five JUNIOR RESEARCH GROUP LEADERS, BIOINFORMATICS (BAT-O IB TO BAT-O I)

with interests in the following fields:

- Development of a plant data warehouse for genotypic, phenotypic, taxonomic and expression data of cultivated plants (IPK 44/11/01).
- Analysis and modeling of metabolic and regulatory networks (IPK 45/11/01).
- Recognition and analysis of spatiotemporal developmental patterns (IPK 46/11/01).
- Bioinformatics and mass spectrometry (IPB 10/2001).
- Expression analysis by microarrays (MLU-285).

Three to five additional positions, set-up and supply budgets are committed to each research group. One of the group leaders located at the IPK will be appointed as Scientific Coordinator of the consortium. Candidates should have a doctorate or PhD in the area of bioinformatics, scientific computing, database development or molecular simulation. Experience in interdisciplinary research would be desirable. Strong interaction with experimental research groups and the willingness to participate in teaching are required. Applications for the additional positions at the level of scientists, programmers, graduate students and system managers are encouraged, but will be considered after group leaders have been identified.

### The BIC-GH also seeks a SCIENTIFIC MANAGER (BAT-O IIA)

located at the MLU (MLU-286) who will be responsible for coordinating efforts of the

center, with respect to the organization of scientific meetings and workshops, a guest programme, the master's programme as well as public relations.

For further information about the BIC-GH and the participating institutes, please visit the corresponding web sites: <http://www.ipk-gatersleben.de>, <http://www.ipb-halle.de>, <http://www.uni-halle.de>. Applications, quoting the appropriate reference number and consisting of a CV, a list of publications and the names of two referees should be sent to

### Bioinformatics Center Gatersleben-Halle

c/o Mrs. J. Becker  
**Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research**

Corrensstr. 3 · D-06466 Gatersleben  
Germany

Phone +49 (0)39482 5327

Fax +49 (0)39482 5286

[beckerj@ipk-gatersleben.de](mailto:beckerj@ipk-gatersleben.de).

Employment is subject to the final funding decision by the Ministry of Education and Research.

Bei der

### Bundesforschungsanstalt für Forst- und Holzwirtschaft

Leuschnerstraße 91 · 21031 Hamburg  
Tel.: 040 / 739 62-0

– Forschungseinrichtung im Geschäftsbereich des Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft – ist im Institut für Forstgenetik und Forstpflanzenzüchtung, Großhansdorf, zum 01.01. 2002 befristet bis zum 31.05.2004 die Stelle einer/s

### WISSENSCHAFTLICHEN ANGESTELLTEN

zu besetzen.

Vergütung: Für das Arbeitsverhältnis gilt der Bundesangestelltentarifvertrag BAT, Verg.Gr. Ila, bei Erfüllung der tariflichen Voraussetzungen.

Aufgabengebiet: Transformation von Zitterpappeln mit verschiedenen Genkonstrukten. Molekulare Charakterisierung der transgenen Pflanzen. Genexpressionsstudien. Mitarbeit bei der Koordinierung

zur Begleitforschung an transgenen Bäumen vor deren Freisetzung.

Das Projekt ist Bestandteil eines vom BMBF geförderten Verbundvorhabens zu transgenen Gehölzen, das von der BFH koordiniert wird.

Die Durchführung der Aufgaben erfolgt in enger Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlern des Instituts für Forstgenetik und Forstpflanzenzüchtung und denen anderer Institute der Bundesforschungsanstalt für Forst- und Holzwirtschaft sowie der Universität Hamburg.

Anforderungen: Abgeschlossenes Hochschulstudium der Biologie; Umfassende Kenntnisse in Bezug auf die Anwendung gentechnischer und molekulargenetischer Methoden an Pflanzen, wünschenswert an Bäumen; Erfahrungen bei der Charakterisierung transgener pflanzen mit Hilfe molekulargenetischer Methoden; Beherrschung EDV-gestützter Arbeitstechniken; gute englische Sprachkenntnisse in Wort und Schrift. Promotion ist Voraussetzung; Erfahrung in universitärer Lehre ist erwünscht.

Qualifizierte Interessentinnen werden nachdrücklich aufgefordert, sich zu bewerben. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt, von ihnen wird nur ein Mindestmaß körperlicher Eignung verlangt.

Bewerbungen mit handgeschriebenen tabellarischen Lebenslauf, beruflichem Werdegang, Lichtbild und Zeugnisabschriften werden erbeten bis zum 10.12.2001 an

### BFH, Institut für Forstgenetik und Forstpflanzenzüchtung

Sieker Landstr. 2 · 22927 Großhansdorf,  
[email:mfladung@uni-hamburg.de](mailto:email:mfladung@uni-hamburg.de)

Am Lehrstuhl für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung ist ab sofort eine Stelle für eine(n)

### DOKTORANDEN/IN

befristet auf drei Jahre im Rahmen des durch das DFG geförderten Projektes zu besetzen (BAT Ila \_). Dabei geht es um die molekulare Analyse einer Translokation aus der Wildrübe *Beta procumbens* in der Zuckerrübe (*B. vulgaris*).

Tätigkeitsbeschreibung:

- Molekularbiologische Tätigkeiten (S1)

wie Klonierung in Plasmid- und BAC-Vektoren, Fragmentanalyse, Sequenzierung, DNA- und Proteinmarkierung mit Radionukliden (32P, 33P, 35S), Sichtung von cDNA- und genomischen Banken

- Erstellung und Sichtung der BAC-Banken, die fingerprinting-Analyse der BAC-Klone, Erstellung des BAC-contigs und FISH

- Transformation von Pflanzen mit Agrobacterium tumefaciens Vektoren, histologischer GUS Nachweis, Anzucht transgener Pflanzen

- Auswertung von Versuchsergebnissen am PC, Datenbankrecherchen via Internet

Anforderungsprofil:

- abgeschlossene Hochschulbildung (Biologie, Biochemie, Landwirtschaft)
- molekularbiologische und genetische Kenntnisse

Die Bewerbungen Schwerbehinderter werden bei entsprechender Eignung vorrangig berücksichtigt. Die Hochschule ist bestrebt, den Anteil von Wissenschaftlerinnen in Forschung und Lehre zu erhöhen und fordert deshalb entsprechend qualifizierte Frauen nachdrücklich auf, sich zu bewerben. Frauen werden bei gleichwertiger Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung vorrangig berücksichtigt.

Bewerbungsschluß: 15.12.2001

Bewerbungen an:

Prof. Dr. Christian Jung/Dr. Daguang Cai

**Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung der Christian-Albrechts Universität zu Kiel**

Olshausenstr. 40 · 24098 Kiel

Tel.: (0431) 880 2577

Fax: (0431) 880 2566

cjung@plantbreeding.uni-kiel.de

dcai@plantbreeding.uni-kiel.de



The Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology in Golm close to Berlin invites applications for two

## POSTDOCTORAL POSITIONS

(REF: 45/01)

for a period of up to three years in the group of Prof. T. Altmann.

1. Analysis of Natural Variation in Arabidopsis thaliana (EC funded)

The successful candidate will be responsible for the analysis of Arabidopsis natural accession-derived recombinant inbred

lines (RILs) and near isogenic lines (NILs) for developmental and metabolic traits related to growth rate and biomass accumulation. Furthermore, in a collaborative effort within the Max Planck Institute, gene expression profiles, protein profiles, and metabolite profiles will be analysed. The collected genetic, molecular, and phenotypic information will be used to identify responsible genes (QTL) and to detect relationships with gene expression and metabolite levels.

2. Molecular analysis of the subtilase gene family in Arabidopsis thaliana (DFG funded)

In this project subtilisin-like serine protease genes proposed to be responsible for activating peptide signalling molecules or receptor proteins involved in various developmental or metabolic processes will be studied using a functional genomics program including sequence analysis, expression studies, and mutant identification and analysis. The characterisation of loss- or gain-of-function mutants will involve morphologic evaluation, gene expression profiling, protein/peptide analysis, and metabolite profiling.

We are looking for highly motivated scientists with backgrounds in molecular biology and interests in developmental biology, plant physiology, and/or biochemistry. Candidates should have a PhD in biology or biochemistry and extensive experience in molecular genetics. Experience in (quantitative) genetic analysis is desirable. The salary is calculated from the BAT scale. Applications including the usual documents (cv, certificates, list of publications etc.) and the names of at least two referees should be sent to

**Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie**

Personalverwaltung

Am Mühlberg 1 · 14476 Golm

Germany

For further information please contact

Prof. Thomas Altmann

altmann@mpimp-golm.mpg.de

Tel ++49 (0)331 5678256).

**Institut für Humangenetik  
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

We are ...

a newly established Institute for Human Genetics. The Institute is dedicated to establishing a research laboratory that melts basic molecular cytogenetic techniques with genomic approaches to understanding human chromosome pathology

and evolution as well as functional nuclear organization.

## We are looking for ... POSTDOCS AND GRADUATE STUDENTS

You are ...

Passionate about your work and experienced in Molecular Cytogenetics and/or Molecular Genetics. You will be part of a very motivated team that contributes to the institute's success. A strong interest in research with the possibility of the "Habilitation" is expected from experienced postdocs.

Positions will be available for two years (with the possibility of an extension) and salaries will be according to the applicants' qualifications according to the BAT scale.

For further information please contact

Professor Thomas Haaf

(Tel. +49/0 6131 175790

Fax +49/0 6131 175690,

Haaf@humgen.klinik.uni-mainz.de

Applications and the names of two referees should be addressed to:

Institute of Human Genetics

Mainz University School of Medicine

Langenbeckstrasse 1

Bldg.601, 55131 Mainz, Germany.

## Leitprojekt Diagnose und Therapie der Osteoarthritis mit den Mitteln der molekularen Medizin – Universität Erlangen-Nürnberg

Für ein vom BMBF gefördertes und in enger Zusammenarbeit mit AVENTIS-Pharma GmbH durchgeführtes Leitprojekt sind ab sofort folgende Stellen zu besetzen:

### NATURWISSENSCHAFTLICHE DOKTORANDEN

Die enge Zusammenarbeit universitärer und industrieller Forschung bietet Möglichkeiten für die Anwendung moderner molekularbiologischer und biochemischer Methoden zur Analyse pathogenetischer Mechanismen im Rahmen destrukturierender Gelenkerkrankungen wie der Osteoarthritis.

Projektansätze sind vor allem die Identifizierung krankheitsrelevanter Gene mittels Yeast-two-Hybrid-Analysen sowie Analysen auf Proteomebene (ausgehend von 2D-Gel-Elektrophoresen): insbesondere interessieren hierbei anabole und katabole

intrazelluläre Signalwege.

Erfahrungen in diesen Bereichen sind wünschenswert, aber nicht Voraussetzung. Wichtiger ist Freude an eigenständiger Arbeit in einem Team.

Weitere Informationen unter

www.leitprojekt-oa.de sowie

PD Dr. med. T. Aigner

thomas.aigner@patho.imed.

uni-erlangen.de

PD Dr. rer. nat. E. Pöschl

epoeschl@molmed.uni-erlangen.de

Bewerbungen mit den üblichen

Unterlagen bitte an:

PD Dr. T. Aigner

**Leitprojekt Osteoarthritis**

**Pathologisches Institut**

Krankenhausstr. 8-10

91054 Erlangen



Wir sind ein nationales Forschungszentrum mit ca. 1.500 Mitarbeitern und beschäftigen uns in zahlreichen Instituten interdisziplinär mit der Erarbeitung wissenschaftlicher Grundlagen zum Schutz des Menschen und seiner Umwelt. Als eine von der Bundesrepublik Deutschland und dem Freistaat Bayern getragene Forschungseinrichtung ist die GSF Mitglied der Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Wir suchen ab sofort eine/n

**DIPL. BIOLOGEN/IN,  
BIOCHEMIKER/IN O.Ä.  
ALS DOKTORANDEN/IN**

für unser Institut für Säugetiergenetik, Arbeitsgruppe Molekulare Augenentwicklung.

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der molekularen Charakterisierung von Mutanten der Maus mit Entwicklungsstörungen des Auges. Im Zuge dieser Arbeiten konnten wir nachweisen, dass ein linsenspezifisches Gen (bb2-Kristallin) auch im Gehirn und der Retina exprimiert wird. Ziel der Promotion ist es, das Expressionsmuster des bb2-Kristallins zu bestimmen, mögliche splicing Varianten zu identifizieren sowie die Auswirkungen der Mutation auf die Funktion des Gehirns und der Retina zu untersuchen.

Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich



auf, sich zu bewerben. Das Arbeitsverhältnis ist auf 3 Jahre befristet; die Promotion erfolgt am Wissenschaftszentrum Weihenstephan der TU München. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Prof. Dr. Jochen Graw

**GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit**

Institut für Säugetiergenetik

Ingolstädter Landstr. 1

85764 Neuherberg

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Prof. Dr. Jochen Graw, Telefon 089-3187-2610, E-Mail: graw@gsf.de.



Phänotypisierung von Mäusen

Stelle für eine(n)

**POST-DOKTORANDIN/EN**

und eine(n)

**TECHNISCHEN ASSISTENTIN/EN**

in München

Im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetztes ist am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München-Neuherberg ein Phänotypisierungszentrum für Mäuse entstanden.

Für die Untersuchung von Mausmutanten auf neurologische Phänotypen suchen wir einen Biologen, Human- oder Tiermediziner auf eine BAT IIA-Stelle, ab sofort, zunächst bis Februar 2004 sowie eine(n) technische(n) Assistentin/-en auf eine BAT Vb-Stelle.

Vorkenntnisse im Umgang mit Mäusen sowie in elektrophysiologischen Untersuchungsverfahren wie EMG und EEG sind von Vorteil, jedoch nicht Bedingung. Die Kernbereiche des BMBF-Genomforschungsnetztes stehen zur Verfügung. Bewerbungen werden erbeten an

Herrn PD Dr. med. Thomas Klopstock,

**Neurologische Klinik**

**Klinikum Großhadern**

81366 München,

Tel 0049-89-7095-4807

Fax 0049-89-7095-4805,

klopstock@brain.nefo.med.uni-

muenchen.de



Phenotyping of mice

**POST-DOC POSITION**  
and position for a  
**TECHNICAL ASSISTANT**

in Munich, Germany

In the framework of the German National Network for Genome Analysis a Phenotyping center for mice has been established at the GSF research center in Munich, Germany.

For the neurological examination of mouse mutants we are seeking for a post-doctoral biologist, medical doctor or veterinarian as well as for a technical assistant. Payment will be according to the national laws including complete social security.

Previous knowledge in handling mice or in electrophysiologic techniques as electromyography and electroencephalography would be advantageous but are not prerequisite. The central services of the National Network (e.g. expression profiling, sequencing) are available.

Munich is the cultural center of South Germany and is situated 60 km north of the Alps in the charming South Bavarian countryside.

Please send your CV including publications and 2-3 references to

PD Dr. Thomas Klopstock,

**Neurogenetics Laboratory**

**Dept. of Neurology**

**Klinikum Großhadern**

**Ludwig-Maximilians-Universität**

81366 Munich, Germany.

klopstock@brain.nefo.med.uni-muen-

chen.de

Tel: 0049-(0)89-7095-4810

Fax: 0049-(0)89-7095-4805

**RESEARCHER BIOINFORMATICS/COMPUTATIONAL BIOLOGY**

The Department of Molecular Genome Analysis at the German Cancer Research in Heidelberg, Germany, is actively developing new technologies for the genome-wide expression profiling and characterization of diseased tissues. They are applied in several projects to cancers in the kidney, brain, breast, gastrointestinal tract, as well as to rheumatoid arthritis.

The focus of the position will be the statistical analysis of the microarray studies in direct collaboration with the molecular biological and medical researchers. A data management infrastructure exists and is supported by a dedicated database programmer. The position is integrated in the bioinformatics group of the department. The successful applicant should have a university degree and/or PhD in Mathematics, Physics, or a related science, be fluent in a programming language (e.g. C/Java, Matlab, R), and have an interest in research in data analysis and computational statistics.

See also <http://www.dkfz.de/abt0840>

Contact:

Dr. Wolfgang Huber

**Deutsches**

**Krebsforschungszentrum**

Abt. Molekulare Genomanalyse (H0600)

Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg

w.huber@dkfz.de

**Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine (MDC)**

We are looking for two

**POSTDOCTORAL CANDIDATES**

in the area of 1) cardiovascular genetics/genomics; and 2) physiological genomics. The main focus of our group is the analysis of complex cardiovascular diseases in mammalian model organisms (rats and mice). The positions are initially available for 2-3 years.

For further information please contact

Dr. Norbert Hübner,

**Max Delbrück-Center for Molecular Medicine (MDC),**

Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin;

nhuebner@mdc-berlin.de

Tel: 030-9406-2530.

**Humboldt-Universität zu Berlin, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Institut für Humangenetik**

Im Rahmen des neuen Förderschwerpunktes «Neue effiziente Verfahren zur funktionellen Proteomanalyse» des Bundesministeriums für Bildung und Forschung starten wir ein Verbundprojekt mit dem Thema «Entwicklung von Plattformtechnologien für die funktionelle Proteomanalyse – Anwendungsgebiet Hirnforschung».

Vorhaben: Auftrennung, Identifizierung

und Charakterisierung von Proteinen verschiedener Hirnregionen und Gehirnfractionen; Vergleich Maus, Mensch Affe; Untersuchung neurodegenerativer Krankheiten an Mausmodellen, Methoden: Proteinfractionierung, 2D-Elektrophorese, Chiptechnologie, Massenspektrometrie, Datenverarbeitung. Das Projekt läuft drei Jahre.

Für dieses Forschungsprojekt suchen wir zum nächst möglichen Zeitpunkt eine/n

**DOKTORANDIN/EN**  
(VER.GR. BAT IIA/2)

**POST-DOKTORANDIN/EN**  
(VER.GR. BAT IIA)

Voraussetzungen: Abgeschlossenes Studium im Bereich Biologie oder Biochemie. Erwünscht: Besondere Vorkenntnisse in den oben genannten Gebieten und Methoden. Erwartet wird ein starkes Interesse an der Forschung und eine hohe Einsatzbereitschaft.

Weitere Auskünfte erteilt:

Prof. Dr. Dr. J. Klose

Tel.: 030/450566133;

joachim.klose@charite.de

Bewerbungen an:

Prof. Dr. Dr. Klose;

**HU, Charité; Institut für Humangenetik;**

Augustenburger Platz 1; 13353 Berlin

Für die Abteilung Zellbiologie im Bereich Zell- und Immunbiologie wird ein/eine

**WISSENSCHAFTLICHE/R MITARBEITER/IN (POSTDOC)**

gesucht.

Aufgabenbereich: Erfassung, Strukturierung und Eingabe von Daten zur Interaktion des intrazellulären pathogenen Bakteriums *Listeria monocytogenes* mit eukaryotischen Wirtszellen, speziell dem Aktin-Zytoskelett. Basierend auf diesen Informationen sollen statische/dynamische Modelle und Simulationen der Aktindynamik entwickelt werden.

Voraussetzungen: Angesprochen sind promovierte Naturwissenschaftler mit Interesse an biologischen Fragestellungen. Sie sollten mit der Handhabung von relationalen Datenbanken und Methoden zur Modellierung und Visualisierung von molekularen Interaktionen vertraut sein. Grundkenntnisse der Zellbiologie wären vorteilhaft.

Bei gleicher fachlicher Eignung erhalten Schwerbehinderte den Vorzug. Die Stelle ist nicht teilzeitgeeignet. (Begründung: Diese Ausschreibung ist der Beginn eines sehr aufwendigen, komplexen und langfristigen Projektes. Der Umfang der Aufgaben und Leistungen, die unsere Arbeitsgruppe in diesem Projekt übernommen hat, ist so groß, dass sie nur im Rahmen einer Vollzeitstelle erfüllt werden können.)

Die GBF strebt eine Erhöhung des Frauenanteils in gehobenen Positionen an. Frauen sind deshalb besonders aufgefordert, sich zu bewerben

Einstellungstermin: zum nächstmöglichen Zeitpunkt

– befristet zunächst für 3 Jahre –  
Vergütung: Ila BAT – Projektstelle –  
Einarbeitungszeit (Probezeit): 6 Monate  
Formlose Anfragen können an  
Herrn Dr. Uwe Kärst  
kaerst@gbf.de  
Tel.0531/6181-318, gerichtet werden.

#### Humangenom und Infertilität **DFG- Forschungsprogramm am Institut für Humangenetik**

Jedes 5 te Paar in Deutschland ist ungewollt kinderlos. In etwa 15% dieser Fälle wird dieser Kinderwunsch durch genetische Infertilitätsfaktoren blockiert! Männliche Infertilitätsfaktoren sind die AZF Gene auf dem Y Chromosom. Sind sie defekt, ist jeder Mann steril. Die molekulargenetische Analyse der Struktur und Funktion dieser AZF Gene liegt deshalb im Brennpunkt unserer Forschungsarbeiten in der AG Reproduktionsgenetik: [www.med.uni-heidelberg.de/humangen/ger/humgen/Vogt/vogt.html](http://www.med.uni-heidelberg.de/humangen/ger/humgen/Vogt/vogt.html). Durch Förderung im Rahmen des nationalen Humangenom-Programms kann ich nun meine Arbeitsgruppe erweitern mit:

#### einem **DOKTORANDEN**

(Molekularbiologie; Biochemie)  
einem Tech. AssistentenIn (BTA/CTA)

Die Stellen sind zunächst befristet auf 2 Jahre mit der Aussicht auf Verlängerung. Voraussetzungen für eine erfolgreiche Bewerbung sind gründliche Kenntnisse auf dem Gebiet der Molekularen Humangenetik, Protein-Analytik, Immunohistochemie, sowie basale EDV-Kenntnisse zum Umgang mit Humangenom-Sequenzen in den Datenbanken. Grundlegend ist ebenfalls die Bereitschaft und Freude am selbstständigen Arbeiten in einem enga-

gierten Arbeitsteam. Die Bezahlung erfolgt nach BAT. Aussagekräftige Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen werden erbeten an

Priv. Doz. Dr. rer. nat. Peter H. Vogt;  
**AG Reproduktionsgenetik  
Institut für Humangenetik**  
Im Neuenheimer Feld 328  
69120 Heidelberg;  
Fax: 06221-563710  
peter\_vogt@med.uni-heidelberg.de

#### **The GBF, the German Research Centre for Biotechnology** ([www.gbf.de](http://www.gbf.de)), seeks an experienced

#### **POSTDOCTORAL RESEARCH SCIENTIST** (NR. 105/2001)

for the Cell Biology department in the division of Cell Biology and Immunology. The main research tasks will be the development of static/dynamic models and simulations of actin dynamics in eukaryotic cells after collecting, structuring, and entering the available data on the interactions of the human pathogen *Listeria monocytogenes* with the cytoskeleton of eukaryotic host cells.

The successful candidate must hold a PhD and should be interested in biological systems. Experience with handling of relational databases and knowledge of methods for modeling and visualizing molecular interactions is required. Fundamentals in cell biology will be considered as an advantage.

The position is initially for three years starting immediately.

Informal inquiries may be directed to  
Dr. Uwe Kärst,  
Phone: +49-531-6181618  
Fax: +49-531-2612313  
kaerst@gbf.de

Complete applications must include full CV, list of publications, a brief description of previous and current activities and the names, addresses, telephone numbers and e-mail of two referees.

The salary will be at the appropriate civil service level depending on candidate's qualifications and previous research experience.

Applications should be sent to  
**GBF, Personnel Department**

Mascheroder Weg 1  
38124 Braunschweig · Germany  
Please quote vacancy no. 105/2001

#### **Das Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock** sucht

#### **ZWEI WISSENSCHAFTLER/INNEN FÜR ANGEWANDTE BIOINFORMATIK** (BAT IIA)

mit Interesse, in der genomorientierten klinischen Forschung Software zu entwickeln.

Start: 01.01.2002 !!!

Laufzeit: zunächst 3 Jahre mit der Möglichkeit der Verlängerung auf 5 Jahre

Optionale Themen: Textmining, Künstliche Intelligenz, Datenbanken, Expressionsanalyse (DNA-Chips)

Schwerpunkte: angewandte Programmierung + Methodeneinbindung zur Softwareentwicklung

Hintergrund: informatische bzw. naturwissenschaftliche Ausbildung, analytisches Denken, anwendungsbereite Programmierkenntnisse

Interessenten melden sich bitte bei:

Prof. Dr. Lothar Gierl/Änne Glass

#### **Institut für Medizinische Informatik und Biometrie**

#### **Universität Rostock**

Rembrandtstr. 16 / 17 · D-18055 Rostock

Tel. +49-381-494 7360

Fax. +49 381 494 7203

lothar.gierl@medizin.uni-rostock.de

aenne.glass@medizin.uni-rostock.de

#### **Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg**

in der Abteilung "Molekularbiologie der Zelle II" sind folgende Stellen ab sofort oder später zu besetzen:

#### **WISSENSCHAFTLICHE/R MITARBEITER/IN** (BAT IIA)

#### **TECHNISCHE/R MITARBEITER/IN** (BTA/MTA/CTA/BIOLOGIE- LABORANT; EINGRUPPIERUNG NACH BAT)

Aufgabengebiet: Die Gruppe arbeitet über die molekularen Mechanismen der Regulation der Genexpression. Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt auf der funktionellen Charakterisierung von RNA Polymerase I-spezifischen Transkriptionsfaktoren, der zellzyklusabhängigen Transkription-

onskontrolle, dem Einfluß der Chromatinstruktur auf die Genexpression sowie den molekularen Wirkungsmechanismen von Oncogenen und Tumor-Suppressoren. Ausführliche Infos unter [www.dkfz-heidelberg.de/polymerasel/mainpage.htm](http://www.dkfz-heidelberg.de/polymerasel/mainpage.htm).

Arbeitsmethoden: Biochemische Reinigung, funktionelle Charakterisierung und Klonierung von Transkriptionsfaktoren, Analyse von Protein-Phosphorylierungen, Protein-Protein und Protein-DNA Interaktionstechniken, Gentransfer, immunologische und zellbiologische Methoden

Anforderungen: Vorausgesetzt werden überdurchschnittliche Studienleistungen, Interesse, Engagement und Freude am selbstständigen Arbeiten sowie Erfahrungen mit biochemischen, molekularbiologischen und/oder zellbiologischen Techniken

Aufgaben der TA: zentrale Betreuung des Zellkulturlabors, molekular- und zellbiologische Analysen, abteilungszentrale Serviceaufgaben, Anleitung von Praktikanten, Azubis und Diplomanden; weitgehend selbständige Planung und Durchführung der Arbeitsabläufe. Erfahrung in den für die beschriebenen Projekte erforderlichen Techniken sind von Vorteil, aber auch Berufsanfänger mit sehr gutem Abschluss sind willkommen.

Interessenten werden gebeten, aussagekräftige Bewerbungsunterlagen (Lebenslauf, Zeugnisse, Publikationsliste, zwei Referenzadressen) zu senden an:

Prof. Dr. Ingrid Grummt

#### **Deutsches Krebsforschungszentrum**

Im Neuenheimer Feld 280

D-69120 Heidelberg, Germany

Tel.: 06221-42 3423

Fax: 06221-42 3404

e-mail: [i.grummt@dkfz.de](mailto:i.grummt@dkfz.de)



#### **Das RZPD Deutsche Ressourcen- zentrum für Genomforschung GmbH**

([www.rzpd.de](http://www.rzpd.de)) ist eine gemeinnützige Service und Infrastruktureinrichtung. Das RZPD unterstützt Genomforscher in der ganzen Welt, indem es biologische Materialien (z.B. DNA Filter, Genchips) zur Verfügung stellt und Informationen zu diesen Materialien in einer öffentlichen, webbasierten Datenbank bereithält. Die Primärdatenbank des RZPD ist mit anderen, internationalen Datenbanken der Moleku-

larbiologie und Bioinformatik verbunden (z.B. Genbank, EMBL, GeneCards). Die IT-Abteilung des RZPD ist u.a. auch am deutschen Pflanzengenomprojekt, in der Berliner Proteinstrukturfabrik und dem Helmholtz-Netzwerk für Bioinformatik beteiligt.

Wir suchen zum nächstmöglichen Termin eine/n

### SYSTEMADMINISTRATOR/IN

im Zweier-Team zur Betreuung einiger Compaq alpha server (8400, 4100, 1200, ES40), mehrerer Compaq- und SUN Workstations, Macintosh- und WindowsNT und 9x-Rechner. Erforderlich sind gründliche Erfahrungen in der Administration heterogener UNIX-Umgebungen. Von Vorteil wären weiterhin Kenntnisse von relationalen Datenbanksystemen (Oracle), der Legato Networker Backup-Software, sowie der Administration von NT-Rechner in TCP/IP-basierten Netzen.

Zu zweit mit Unterstützung durch externe Dienstleister sind Sie verantwortlich für die gesamte EDV-Hardware und Systemadministration des Berliner Standortes des RZPD. Sie arbeiten in einem jungen, freundlichen, hilfsbereiten und kompetenten Team aus EDV-Spezialisten, Bioinformatikern, experimentellen Biologen und Technikern zusammen.

Die Vergütung erfolgt bei entsprechender Qualifikation bis zur Gruppe IIa BAT. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte an:

#### RZPD GmbH

– Personalbüro –

Heubnerweg 6 · 14059 Berlin

Für Fragen zu dieser Ausschreibung stehen wir gern zur Verfügung:

Steffen Schulze-Kremer: steffen@rzpd.de

Klaus Dobrindt: kld@rzpd.de



### PROTEINCHEMIKER, -BIOLOGE (M/W)

gesucht

Für die hochparallele Expression menschlicher Proteine in rekombinanten Systemen (in vitro und in vivo) suchen wir am RZPD Heidelberg einen Postdoc zur Verstärkung unserer Proteomics Gruppe. Der Bewerber sollte idealerweise Erfahrung in der Proteinexpression in E.coli und der

Proteinreinigung besitzen. Er/Sie sollte Interesse an industrienahen Entwicklungsarbeiten, Standardisierung von Qualitätskontrollen und interdisziplinären Kooperationen mitbringen.

Teamfähigkeit, der Aufbau einer Kleingruppe und Engagement werden erwartet.

Wir bieten ein junges, innovatives Team interdisziplinär orientierter Mitarbeiter.

Die Bezahlung ist an BAT Ib angelehnt. Sozialleistungen liegen deutlich über dem Standard.

Die Stelle ist zunächst auf 2 Jahre befristet, eine Verlängerung ist möglich.

Einstellung wird baldmöglichst angestrebt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung: korn@rzpd.de

Bewerbungen richten Sie bitte an:

Fr. Monika Kulka (kulka@rzpd.de)

#### RZPD – Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH

Forschung und Entwicklung

Im Neuenheimer Feld 506

D-69120 Heidelberg

www.rzpd.de

An der

#### Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHUD)

wurde zum 1.7.2001 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft der Sonderforschungsbereich 590 «Inhärente und adaptive Differenzierungsprozesse» eingerichtet. Im Rahmen des SFB 590 sind sofort folgende Stellen für wissenschaftliche Mitarbeiter/-innen zu besetzen:

### 1 WISSENSCHAFTLICHE/N MITARBEITER/ MITARBEITERIN BAT IIA / C1

In enger Zusammenarbeit zwischen den SFB-Arbeitsgruppen und dem Biologisch-Medizinischen Forschungszentrum (BMFZ) soll die DNA-Array-Technologie etabliert und eingesetzt werden. In den Forschungsprojekten sollen genomweite Expressionsprofile eukaryotischer Zellen in unterschiedlichen Differenzierungsstadien sowie die Wechselwirkungen pro- und eukaryotischer Krankheitserreger mit den humanen Zielzellen analysiert werden. Insbesondere sind folgende Arbeiten durchzuführen: Aufbau der Array-Technologie; Statistische und bioinformatische Auswertung von Arraydaten inkl. Datenbankaufbau. Von der/dem Wissenschaftlerin wird außerdem erwartet, daß er/sie

mittelfristig ein eigenes Projekt aufbaut (Habilitation).

Voraussetzungen sind die Promotion in einem naturwissenschaftlichen Fach und vertiefte Kenntnisse in grundlegenden Methoden der Molekularbiologie und der Biochemie. Erfahrungen auf dem Gebiet der Array-Technologie oder im Aufbau von Datenbanken sind erwünscht. Wir erwarten Einsatzbereitschaft und den Willen, in einem interdisziplinären Team effektiv mitzuarbeiten. Nähere Informationen: Prof. Dr. Hegemann, Institut für Mikrobiologie, HHUD; Tel.: 0211-81-13733; e-mail: hegemann@uni-duesseldorf.de.

### 1 MOLEKULARBIOLOGISCH/ZELLBIOLOGISCH INTERESSIERTE/N DOKTORANDEN/ DOKTORANDIN (BAT IIA/2)

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem Lebenszyklus und den Pathogenitätsmechanismen des obligat intrazellulär lebenden Bakteriums Chlamydia pneumoniae. Der Erreger ist für eine Vielzahl respiratorischer Erkrankungen des Menschen verantwortlich und steht im Verdacht, kausal an der Entwicklung der Atherosklerose beteiligt zu sein. In unserem Projekt wollen wir auf biochemischer und zellbiologischer Ebene die Differenzierungsprozesse von Pathogen und Wirtszelle während des Infektionsprozesses analysieren. Hierbei kommen genom-weite Transkriptanalysen und Proteomanalysen (2-D-Gele und Massenspektroskopie) zum Einsatz. Voraussetzungen sind ein Diplom in Biologie sowie vertiefte Kenntnisse in Mikrobiologie, Zellbiologie, Biochemie und/oder Molekularbiologie.

Nähere Informationen:

Prof. Dr. Hegemann

**Institut für Mikrobiologie, HHUD**

Tel.: 0211-81-13733

hegemann@uni-duesseldorf.de.

### 1 MOLEKULARBIOLOGISCH/ZELLBIOLOGISCH INTERESSIERTE/N DOKTORANDEN/ DOKTORANDIN (BAT IIA/2)

Wir beschäftigen uns mit Komponenten, die für polarisiertes Wachstum der Spalthefe benötigt werden. Die Stelle läuft über einen Zeitraum von drei Jahren. Nähere Informationen: Frau Dr. U. Fleig, Institut für Mikrobiologie, HHUD; Tel.: 0211-81-1581; Email: fleigu@uni-dues-

seldorf.de

Für alle Stellenausschreibungen gilt: Die Universität strebt an, den Anteil der Frauen am wissenschaftlichen Personal zu erhöhen und begrüßt daher besonders Bewerbungen von Wissenschaftlerinnen. Die Bewerbung geeigneter Schwerbehinderter ist erwünscht.

Kurzbewerbungen:

(Lebenslauf, Publikationsliste, Forschungsinteressen) für alle Positionen an:

SFB 590 Sekretariat

Prof. Dr. Bünemann

#### Institut für Genetik

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsstr. 1

Geb. 26.02.02., 40225 Düsseldorf;



Die Combinature Biopharm AG ist ein junges, rasch expandierendes Biotechnologieunternehmen mit Sitz auf dem Biomedizinischen Forschungscampus in Berlin-Buch. Basierend auf innovativen Technologien und Verfahren zur Kombinatorischen Biosynthese in Mikroorganismen entwickeln wir neuartige Wirkstoffe für die Pharmazeutische Industrie.

Für die Leitung unserer Arbeitsgruppe «Chemisches Screening» suchen wir einen

### PROMOVIERTEN NATURWISSENSCHAFTLER (M/W)

Sie haben ein abgeschlossenes naturwissenschaftliches Studium mit Spezialisierung in instrumenteller Analytik. Wir suchen insbesondere Kandidaten mit sehr guten Kenntnissen im Bereich der Massenspektrometrie und HPLC, ideal wären Erfahrungen in LC-MS und LC-MS/MS. Die Aufgabe setzt voraus, daß Sie die Fähigkeit haben, sich schnell in komplexe Applikationssoftware einzuarbeiten. Ein generelles Interesse an automatisierten Hochdurchsatzverfahren sowie Kenntnisse in Visual Basic sind von Vorteil.

Für den Ausbau der Bereiche Wirkstofffindung und Substanzcharakterisierungs suchen wir

### TECHNISCHE MITARBEITER (M/W)

Sie haben eine abgeschlossene Berufsausbildung zum Technischen Assistenten oder Laboranten in der Fachrichtung Chemie, Pharmazie oder Biologie und sehr gute

Kenntnisse in den Bereichen der HPLC-Analytik, Massen-Spektrometrie oder UV-Spektroskopie. Für die Substanzcharakterisierung suchen wir insbesondere Bewerber mit Erfahrung in der Analyse und Aufreinigung sowie gegebenenfalls Kenntnissen in der Strukturaufklärung von Naturstoffen durch NMR-Spektroskopie. Sie haben die Fähigkeit, automatisierte Systeme der chemischen Analytik zu bedienen, sich schnell in komplexe Applikationssoftware einzuarbeiten sowie Interesse an Computerunterstützter Datenauswertung. Für den Bereich Strukturaufklärung suchen wir

### TECHNISCHE MITARBEITER (M/W)

Ihr Aufgabengebiet umfasst die Wartung und Routine NMR-Spektroskopie. Voraussetzungen für diese Tätigkeit sind Berufserfahrung in der Handhabung von NMR-Spektrometern sowie Anwenderkenntnisse in UNIX. Sie haben die Fähigkeit, sich schnell in komplexe Applikationssoftware einzuarbeiten, sowie Interesse an automatisierten Hochdurchsatzverfahren und Computer-unterstützter Datenauswertung.

Wir bieten ein attraktives Gehalt, die Möglichkeit, am Erfolg des Unternehmens beteiligt zu werden, sowie die offene, dynamische Atmosphäre eines Start-ups. Wenn Sie gerne selbständig und eigenverantwortlich in einem jungen Team mitarbeiten möchten, senden Sie bitte Ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen und Ihren Gehaltsvorstellungen an:

#### Combinature Biopharm AG

Robert-Rössle-Str. 10 · D-13125 Berlin  
Tel: 030/9489 4050

Mehr Informationen erhalten Sie unter [info@combinature.com](mailto:info@combinature.com) oder [www.combinature.com](http://www.combinature.com)

### 1 WISSENSCHAFTLICHE(R) MITARBEITER(IN)

BAT IIA/IB

(zunächst befristet auf zwei Jahre)

Im Rahmen eines interdisziplinären Forschungsprojektes an der Universität Düsseldorf werden verschiedene Mikroarray-Analysen in Zusammenarbeit mit beteiligten Institutionen und in enger Anbindung an einschlägige Sonderforschungsbereiche vor Ort durchgeführt. Wir führen genomweite Expressionsanalysen von pro- und eukaryontischen Zellen, Geweben und Organen durch. Es werden außerdem für spe-

zifische Fragestellungen in der Medizin und Grundlagenforschung auf die jeweiligen Fragestellungen abgestimmte DNA-Arrays selbst entwickelt. Der Schwerpunkt der Arbeiten soll in der statistischen Auswertung der Expressionsdaten liegen.

Voraussetzungen sind ein naturwissenschaftliches Studium und grundlegende Kenntnisse im Bereich der Bioanalytik. Erfahrungen auf dem Gebiet der Array-Technologie oder im Aufbau von Datenbanken sind erwünscht. Wir erwarten Einsatzbereitschaft und den Willen, in einem interdisziplinären Team effektiv mitzuarbeiten.

Nähere Informationen:

PD Dr. K. Köhrer, BMFZ, Geb. 23.12

Tel.: 0211-81-13165

[koehrer@uni-duesseldorf.de](mailto:koehrer@uni-duesseldorf.de)

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen (Lebenslauf, Lichtbild, Publikationsverzeichnis, zwei Referenzadressen) sind zu richten an

PD Dr. K. Köhrer

**Heinrich-Heine-Universität  
Biologisch-Medizinisches  
Forschungszentrum**

Geb. 23.12,

Moorenstraße 5 · 40225 Düsseldorf.

### Institute for Biomedical Research, Frankfurt/Main, Germany

The Georg-Speyer-Haus in Frankfurt am Main is an Institute of great tradition in German biomedical sciences. It maintains the status of an independent foundation, but is connected to the Johann Wolfgang Goethe University via a cooperation agreement. The Institute carries out basic research in the field of tumor biology and the biology of infectious diseases.

### A POSTDOCTORAL POSITION AND A GRADUATE STUDENT POSITION

are available in the group of Dr. Bernd Groner for work on new experimental strategies in cancer therapy.

The group has been investigating the mechanism of action of cytokines and growth factors and has made important contributions to the definition of the Jak/Stat pathway. New anti-tumor therapies based on the targeted interference with signaling components are being devised.

The project is initially funded for two years. Applicants should have a solid background in molecular and cellular biology and address their correspondence to:

Prof. Dr. Bernd Groner

### Georg-Speyer-Haus, Institute for Biomedical Research

Paul-Ehrlich-Str. 42-44

D-60596 Frankfurt/M.

Tel. +49 69 63395180

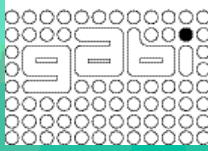
Fax +49 69 63395185

[groner@em.uni-frankfurt.de](mailto:groner@em.uni-frankfurt.de)

and consult our web page ([www.georg-speyer-haus.de](http://www.georg-speyer-haus.de)) for further information about our Institute.



Deutsches  
Humangenomprojekt



Genomanalyse  
im Biologischen  
System Pflanze

## IMPRESSUM

GenomXPress Nr. 4 · Dezember 2001

Newsletter des DHGP und der GABI mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.

Der GenomXpress erscheint im März, Juni, September und Dezember.

Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 1.3.02.

Der GenomXPress ist der Nachfolger des DHGP XPRESS (ISSN 1437-3491).

## HERAUSGEBER

Wissenschaftliches Koordinierungskomitee des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP)

Wissenschaftliches Koordinierungskomitee des Projektes Genomanalyse im Biologischen System Pflanze (GABI)

## REDAKTION

Dr. Jörg Wadzack

Dr. Angela Haese

Geschäftsstelle des DHGP

Heubnerweg 6 · 14059 Berlin

Tel 030-32639-171 · Fax 030-32639-262

dhgp-info@dhgp.de

Dr. Jens Freitag

GABI Geschäftsstelle

c/o Max Planck Institut für

Molekulare Pflanzenphysiologie

Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm

Tel 0331-567-8301 · Fax 0331-56789-8301

Freitag@mpimp-golm.mpg.de

Der Inhalt des GenomXPress ist auch über die Internetseiten des DHGP und der GABI (<http://www.dhgp.de> bzw. <http://www.gabi.de>) abrufbar.

Dieser Newsletter wird aus Mitteln des BMBF gefördert. **ISSN 1617-562X**

Layout & Satz: Dirk Biermann · Druck: Druckhaus Schmergow