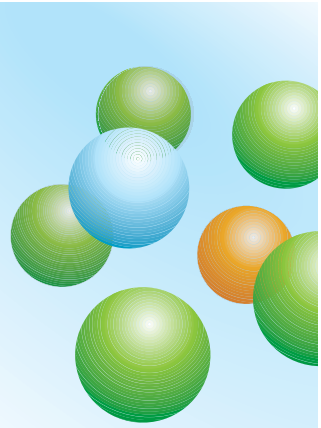
Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



NGFN
Nationales
Genomforschungsnetz

BMBF PRESSE

Newsletter

Thema | Nationales Genomforschungsnetz

Juni 2003

Gesundheitsforschung:
Forschung für den Menschen

Inhalt

Genomforschung in der Medizin: Krankheiten verstehen und heilen 2

Genseits von Afrika 3

„Ohne Chief und Ältestenrat läuft gar nichts“ 5
Interview mit Dr. Jennifer Evans, Malariaforscherin

Von Mäusen und Menschen 6

Epilepsie: zu wenig gehemmt oder zu stark erregt? 8

„Ich fühle mich dann wie unter einer Glasglocke“ 9
Interview mit einer Epilepsie-Patientin

Gen entdeckt! Na und? 10

Genomforschung in der Medizin: Krankheiten verstehen und heilen

Die moderne Genomforschung und der Fortschritt in der Medizin sind eng miteinander verknüpft. Nach wie vor lassen sich nahezu zwei Drittel aller Erkrankungen des Menschen nicht ursächlich behandeln. Ein großer Teil dieser Krankheiten ist durch mehrere Gene gleichzeitig bedingt und wird in Verbindung mit Umweltfaktoren ausgelöst. Dazu gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die nahezu die Hälfte der Todesfälle in Deutschland ausmachen, sowie Krebserkrankungen mit 25 Prozent der Todesfälle. Je höher die Lebenserwartung, desto größer wird darüber hinaus die Bedeutung von Alterserkrankungen. So prognostizieren Experten eine rapide steigende Zahl von Demenzpatienten. Aber auch Allergien und Asthma nehmen in den Industrienationen deutlich zu. Die an diesen Erkrankungen beteiligten Gene sind sehr schwer zu identifizieren, da sie sich – einzeln betrachtet – häufig nur geringfügig auf das Krankheitsrisiko auswirken. Die Stärke ihres Einflusses wird außerdem oft durch weitere Faktoren wie Schadstoffe oder die Ernährung bestimmt.

Das menschliche Genom: Daten und Fakten

- Die menschliche DNA besteht aus 3,2 Milliarden Bausteinen. Sie hat sich über einen Zeitraum von vier Milliarden Jahren entwickelt.
- Allerdings tragen nur ein bis zwei Prozent der DNA Informationen in Form von Genen.
- Unser Erbgut enthält 30.000 bis 40.000 Gene. Sie sind in jeder einzelnen Körperzelle vorhanden und verteilen sich auf 23 Chromosomenpaare.
- Forscher schätzen, dass jedes Gen im Schnitt als Vorlage für drei unterschiedliche Proteine dient.
- Das Genom des Schimpansen unterscheidet sich nur in zwei Prozent von dem des Menschen, das der Maus in weniger als fünf Prozent.

Ein Schaltplan unseres Körpers

Die Genomforschung verfolgt einen systematischen Ansatz, wodurch sich völlig neue Möglichkeiten in der Bekämpfung von Krankheiten ergeben. Ihr Ziel ist es, die Gesamtheit der Gene und ihrer Produkte, der Proteine, zu identifizieren. Die beteiligten Experten klären, welche Gene die Herstellung welcher Proteine auslösen, wie diese Proteine zusammenwirken und welche Funktionen ihnen in der Zelle zukommen. So entsteht nach und nach ein „Schaltplan“ der komplexen Vorgänge in unserem Körper. Mithilfe dieses „Schaltplans“ analysieren die Wissenschaftler, welche Prozesse wichtigen Krankheiten zugrunde liegen. Dieses Wissen birgt ein enormes Potenzial, um medizinische Probleme zu lösen und die Gene, die an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sind, zu identifizieren. Die Forscher können Krankheitsursachen erkennen und neue Wirkstoffe sowie Therapien entwickeln.

Enge interdisziplinäre Kooperation

In Deutschland haben Wissenschaft und Politik auf die Chancen reagiert, die sich durch die Genomforschung bieten. Bereits 2001 wurde auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) ins Leben gerufen. Es wird zunächst mit 180 Millionen Euro bis Mitte 2004 gefördert. Das NGFN soll die Aufklärung der Funktion medizinisch relevanter Gene vorantreiben. Um eine solch komplexe Aufgabe zu bewältigen und um die in der Forschung gewonnenen Erkenntnisse möglichst schnell der gesamten Bevölkerung zugute kommen zu lassen, kooperieren klinische Forscher, Molekularbiologen und Bioinformatiker eng miteinander. Gemeinsam nutzen sie nicht nur vorhandenes Know-how und neue Technologien, um die krankheitsorientierte Genomforschung in Deutschland zu stärken, sondern entwickeln ebenfalls gemeinsam neue therapeutische Strategien. Das NGFN teilt sich in drei Teilbereiche auf, die sich durch eine enge

interdisziplinäre Kooperation auszeichnen. Im Kernbereich sind hochspezialisierte Gruppen vor allem aus Großforschungs-Einrichtungen des Bundes und Max-Planck-Instituten tätig, die in großem Maßstab systematische Genomforschung mithilfe von Hochdurchsatztechniken betreiben. Unverzichtbar ist das Wissen und die Methodenkenntnis der Querschnittsdisziplinen Proteomforschung, Bioinformatik und genetische Epidemiologie, die als Strukturelemente in den Plattformtechnologien vertreten sind. Die Genomnetze widmen sich den Themen Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektion und Entzündung, Erkrankungen des Nervensystems sowie Umweltbedingten Erkrankungen. Die gemeinsam erarbeiteten Ergebnisse bilden die Basis, um Vorbeugung und Therapie der häufigsten Krankheiten des Menschen grundlegend zu verbessern.

Genseits von Afrika

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

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

Ghana – Regenzeit. Nahe der Millionenstadt Kumasi ziehen Forscher von Dorf zu Dorf. Sie sprechen mit den Ältestenräten, befragen Eltern, untersuchen Kinder und nehmen den Kleinen Blut ab. Der Grund für die Mühen: Die Wissenschaftler sammeln Untersuchungsmaterial für ihre Malariastudie. Die Zeit dafür ist günstig. Moskitos, die die Krankheit übertragen, vermehren sich rasend schnell, und die Zahl der Kranken steigt sprunghaft an. Für die Einheimischen ist das eine tödliche Bedrohung, den Wissenschaftlern aber eröffnen sich ideale Arbeitsbedingungen. In der Region um Kumasi ist die Malaria besonders weit verbreitet. Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg unterhält dort eine Forschungseinrichtung, in der Dr. Jennifer Evans Studien zur Malaria betreut (siehe auch Interview auf Seite 5). Von Mai bis Dezember 2002 durchstreiften sie und ihre Kollegen die Dörfer um Kumasi und untersuchten pro Woche rund 450 Kinder auf Malaria. Dabei sammelten sie insgesamt mehr als 14.000 Blutproben. Diese riesige Menge an Untersuchungsmaterial wartet im Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg jetzt auf ihre Auswertung. Keine andere Malariastudie war bisher so umfassend. Wenn die Ergebnisse vorliegen, wird eine einzigartige Datensammlung zur Verfügung stehen.

Hamburger Wissenschaftler setzen auf die Genomforschung

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

lich bekannt, dass bestimmte genetische Varianten einen gewissen Schutz vor Malaria bieten, zum Beispiel die Sichelzellanämie. Dieser Erkrankung liegt eine Mutation zugrunde, die den roten Blutfarbstoff Hämoglobin verändert und damit auch die Gestalt der roten Blutkörperchen. Schwere Formen der Sichelzellanämie führen schon im Kindesalter zum Tode. Menschen mit einer leichteren Verlaufsform haben dagegen eine normale Lebenserwartung. In Gegenden, wo die Malaria häufig vorkommt, sind diese Menschen sogar im Vorteil. Denn wegen der besonderen Form ihrer roten Blutkörperchen können sich die Krankheitserreger in den Betroffenen nur schlecht vermehren.

Hoffen auf die Unbekannten

Neben der Sichelzellanämie sind bereits einige andere Genvarianten bekannt, die vor der Malaria schützen. Die Fachwelt ist sich aber einig, dass es noch weitere genetische Abweichungen dieser Art geben muss – sie wurden bisher nur nicht entdeckt. Horstmann setzt große Hoffnungen in die unbekannten Varianten: „Sie würden natürliche Mechanismen der Resistenz oder Immunität gegen Malaria anzeigen. Es müsste möglich sein, mit ihrer Hilfe Impfstoffe und andere Schutzmaßnahmen wirksamer zu gestalten.“ Daher schickte er einen Teil seiner Arbeitsgruppe unter der Leitung von Frau Dr. Evans in Ghana auf die Suche. Ihr Ziel: Genvarianten zu finden, die verhindern, dass sich die Erreger im Blut vermehren. Weil in erster Linie Kinder an Malaria sterben, konzentrierten sich die Forscher auf diese Altersgruppe. Zunächst mussten Evans und ihr Team aus ghanaischen Ärzten, Krankenschwestern und lokalen Gesundheitsarbeitern vor Ort nach Eltern suchen, bei denen die schon bekannten schützenden Genvarianten nicht vorlagen. „Wir wollten ja keine Faktoren finden, die wir schon kennen“, so Horstmann. Die Forscher fuhren frühmorgens vor Beginn der Feldarbeit oder an den Wochenenden in die Dörfer um Kumasi. Sie befragten und untersuchten tausende von Eltern, bevor sie schließlich 150 geeignete Paare fanden, die ihre Kinder an der Studie teilnehmen ließen. So kamen schließlich mehr als 14.000 gesammelte Blutproben zusammen, die im Hamburger Bernhard-Nocht-Institut jetzt ausgewertet werden. Für besonders aufschlussreich halten die Wissenschaftler das Erbmaterial von Geschwisterkindern, die sehr häufig oder sehr selten Malariaparasiten im Blut tragen. Genetische Varianten, die solche Geschwisterkinder gemeinsam von den Eltern geerbt haben, könnten das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Die Forscher vermuten, dass sich am ehesten die genetischen Besonderheiten therapeutisch nutzen lassen, die eine effektivere Immunantwort auf die Erreger bewirken.

Malaria

Malaria ist weltweit nach AIDS und Tuberkulose die dritthäufigste Infektionskrankheit. Erreger sind einzellige Parasiten, die Plasmodien. Sie werden durch Stechmücken auf den Menschen übertragen. Die Patienten leiden unter heftigen Fieberschüben mit Begleitsymptomen wie Schwäche, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Übelkeit. Vier verschiedene Plasmodien-Arten können den Menschen befallen. Sie verursachen unterschiedliche Krankheitsbilder: Bei Malaria tertiana und Malaria quartana treten jeden dritten beziehungsweise vierten Tag Fieberschübe auf. Häufigste Malariaform ist die Malaria tropica. Hier treten die Fieberschübe unregelmäßig auf. Malaria tropica wird durch Plasmodium falciparum verursacht. Nur sie kann tödliche Komplikationen zur Folge haben. Ihre Besonderheit: Die von den Erregern befallenen roten Blutkörperchen lagern sich an die Wände kleinster Blutgefäße an. Dadurch wird die Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinträchtigt. Das kann zu schwerem Sauerstoffmangel im Gehirn führen mit neurologischen Krankheitszeichen bis hin zum Koma. Außerdem kommt es bei der Malaria tropica häufig zu einer ausgeprägten Blutarmut.

Malaria-Komplikationen verhindern

Die Arbeit in Ghana ist aber noch nicht abgeschlossen: Jetzt geht es um Genvarianten, die

schwere Komplikationen der Malaria verhindern können, zum Beispiel den Befall des Gehirns oder eine ausgeprägte Blutarmut. Zurzeit sammeln die Wissenschaftler daher Blutproben sowohl von Kindern mit diesen Komplikationen als auch von Gleichaltrigen aus demselben Dorf, die keine Komplikationen haben. Sie hoffen, genetische Unterschiede zwischen beiden Gruppen herauszufinden. Zudem wird versucht, auch von den Eltern der erkrankten Kinder eine Blutprobe zu erhalten. Es ist geplant, insgesamt 1.000 malariakranke Kinder mit Befall des Gehirns, 3.000 Fälle mit schwerer Blutarmut, 2.000 Elternpaare dieser Kinder und 5.000 gesunde Kontrollpersonen in die Studie aufzunehmen.

Ansprechpartner:

Professor Dr. Rolf Horstmann
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Bernhard-Nocht-Straße 74
20359 Hamburg
Tel.: 040/4 28 18-5 10/-5 11
Fax: 040/4 28 18-5 12
E-Mail: horstmann@bni.uni-hamburg.de

„Ohne Chief und Ältestenrat läuft gar nichts“

Interview mit Dr. Jennifer Evans, Malariaforscherin

Dr. Jennifer Evans, 39 Jahre, ist Kinderärztin und Spezialistin für Infektionskrankheiten. Die gebürtige Engländerin lebt seit 1999 in Ghana. Sie betreut für das Hamburger Bernhard-Nocht-Institut in der Stadt Kumasi zwei Projekte zur Malariaforschung (s. vorangegangener Artikel). Ihr Ehemann ist ebenfalls in Kumasi für das Bernhard-Nocht-Institut tätig, beide haben eine zweijährige Tochter.

Was motiviert Sie, in Ghana Malaria zu erforschen?
Ich habe mich schon immer besonders für Infektionskrankheiten interessiert - und Tropenkrankheiten sind ganz wichtige Infektionskrankheiten. Bei zwei Millionen Toten in jedem Jahr durch Malaria liegt die Bedeutung unserer Projekts außerdem auf der Hand. Ich will es einfach wissen. Warum bekommt dieses Kind schwere Malariakomplikationen und stirbt daran und ein anderes nicht, obwohl es auch infiziert ist? Aber in Kumasi bin ich nicht nur Forscherin. Ich arbeite auch im Krankenhaus und versuche, den Patienten, vor allem den Kindern, zu helfen.

Glauben Sie, dass die beiden Projekte, die sie betreuen, Erfolg haben werden?
Sie sind schon jetzt ein Erfolg! Abgesehen von der konkreten Fragestellung, die wir verfolgen, lernen wir durch unsere Arbeit sehr viel über die Krankheit Malaria, zum Beispiel über mögliche Verlaufsformen bei Kindern. Wir sehen Fälle, die man nicht für möglich hält. Kinder, die so eine ausgeprägte Blutarmut haben, dass die Bindehäute ihrer Augen ganz weiß sind - wie ein weißes Blatt Papier! Außerdem ist die Zusammenarbeit unseres Instituts mit der Universität Ghana sehr fruchtbar. Wir haben die Basis geschaffen für Folgeprojekte. Weil wir so eng mit den ghanaischen Medizinern zusammenarbeiten, versetzen wir sie in die Lage, in Zukunft selbständig wissenschaftlich zu arbeiten.

Wie ist die Zusammenarbeit mit der ghanaischen Bevölkerung? Werden Sie akzeptiert?
Die Projekte hatten eine sehr lange Vorlaufzeit. Bevor wir mit den Studien anfingen, sind wir von Dorf zu Dorf gefahren und haben mit den Chiefs und mit den Ältestenräten gesprochen. Ohne deren Zustimmung läuft nämlich gar nichts. In den etwas größeren Städten haben wir die Kirchen und Priester eingebunden, haben ihnen erklärt, was wir vorhaben und sie um Unterstützung gebeten. Die Teilnahme

an den Projekten war dann insgesamt sehr gut. Das lag mit Sicherheit an der guten Vorbereitung. Man muss die Menschen und Strukturen vor Ort einbinden – sonst kann man dort nicht arbeiten.

Wenn Sie Gene gefunden haben, die die Empfänglichkeit für Malaria und den Krankheitsverlauf beeinflussen – was ist dann der nächste Schritt?
Die nächsten Schritte sind fast noch komplizierter. Wir müssen verstehen, welche Funktion diese Gene haben. Warum schützen sie vor Malaria? Besonders interessant sind genetische Varianten, die das Immunsystem in die Lage versetzen, die Erkrankung besser zu bekämpfen. Sie eignen sich wahrscheinlich auch am ehesten, um daraus vielleicht einmal einen Impfstoff zu entwickeln. Aber das wird sehr, sehr lange dauern. Zuerst müssen wir zum Beispiel all die Daten analysieren. Wir haben acht Monate lang jede Woche rund 450 Kinder untersucht, über 14.000 Blutproben gesammelt. Wahrscheinlich hat keine Malariastudie vorher einen so großen Aufwand betrieben. Und selbst wenn wir sämtliche medizinische Fragen geklärt haben, sind ja nicht alle Probleme gelöst. Zur Krankheit gehört auch das ganze psychosoziale Umfeld. Die wissenschaftlichen Erfolge nutzen gar nichts, wenn ein kleines Kind mit schwerer Malaria nicht ins Krankenhaus gebracht wird, weil der Weg zu weit ist oder weil den Eltern nicht klar ist, dass es um Leben und Tod geht. Neue Medikamente allein reichen nicht. Es müssen alle von ihnen profitieren können und alle müssen über die Erkrankung Bescheid wissen.

Kontakt:

Dr. Jennifer Evans
E-Mail: Jevans@ghana.com
oder über das Bernhard-Nocht-Institut,
Sekretariat Professor Horstman
(s. Ansprechpartner zum Beitrag
„Genseits von Afrika“ auf S. 5)

Von Mäusen und Menschen

Altersschwerhörige Mäuse leiden unter dem gleichen genetischen Defekt wie Menschen

Für die meisten Menschen ist es selbstverständlich, gut hören und Sprache verstehen zu können. Doch ab einem Alter von 60 Jahren tritt bei rund 40 Prozent der Deutschen eine Hörminderung auf. Am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München sind Forscher den Ursachen der Altersschwerhörigkeit einen entscheidenden Schritt näher gekommen. Ihnen ist es gelungen, ein Tiermodell zu entwickeln, mit dem sie den altersbedingten Gehörverlust genauer untersuchen können: die Beethoven-Maus.

„Wie ein Verbannter muss ich leben. Nahe ich mich einer Gesellschaft, so überfällt mich eine heiße Ängstlichkeit, indem ich befürchte, in Gefahr gesetzt zu werden, meinen Zustand merken zu lassen.“ Dieses Zitat des alterstauben Beethoven zeigt, wie viel Verzweiflung und soziale Isolation Altersschwerhörigkeit auslösen kann. Es stammt aus einem nie abgeschickten Brief an seine beiden Brüder, dem so genannten „Heiligenstädter Testament“. Häufigste Ursache der Altersschwerhörigkeit ist ein Verlust der Sinneshaarzellen und Nervenzellen im Innenohr. Meistens tritt er beidseitig auf. Warum die Haarzellen bei dem einen Menschen degenerieren und beim anderen nicht, ist unbekannt. Sicher ist nur, dass auch genetische Faktoren eine Rolle spielen, da die altersbedingte Schwerhörigkeit in manchen Familien gehäuft auftritt.

Mäuse helfen Menschen
Am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München-Neuherberg suchen Wissenschaftler nach den genetischen Ursachen von Krankheiten, um so neue Therapien entwickeln zu können. Unter der Leitung von Dr. Martin Hrabé de Angelis wurde hierfür im Institut für

Experimentelle Genetik der GSF eine Diagnose-Klinik nur für Mäuse etabliert – die Deutsche Mausklinik. Die Klinik gehört zum Kernbereich des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN), in dem sich Arbeitsgruppen unterschiedlicher Fachrichtungen mit der systematischen und funktionellen Genomforschung beschäftigen. Gerade die kleinen Nager eignen sich als Modellorganismus für die Erforschung menschlicher Krankheiten: Ihr Erbgut unterscheidet sich nur in weniger als fünf Prozent von dem des Menschen. Genetische Veränderungen führen daher bei beiden oft zu den gleichen Erkrankungen. Um den möglichen genetischen Faktoren von Krankheiten auf die Spur zu kommen, verändern die Forscher zunächst das Erbgut der Mäuse. Dann folgt ein allgemeiner Gesundheits-Check-up der Tiere. Mehr als 160 Parameter können die Wissenschaftler dabei testen. Wenn sie Auffälligkeiten feststellen, zum Beispiel erhöhte Cholesterinwerte oder Herzrhythmusstörungen, die möglicherweise auf die genetische Veränderung zurückzuführen sind, schließen sich weitere Untersuchungen an.

Deutsche Mausklinik

Die Deutsche Mausklinik gehört zum Institut für Experimentelle Genetik des GSF-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit in München-Neuherberg. Sie ist Teil des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und wird von Dr. Martin Hrabé de Angelis geleitet. Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen wie Biologen, Mediziner, Informatiker und Biochemiker arbeiten hier an einem Ort zusammen. Dies ermöglicht einheitliche Haltungs- und Versuchsbedingungen für eine standardisierte Charakterisierung und Diagnostik der Mausmodelle. An den Arbeiten sind Universitäten und andere wissenschaftliche Einrichtungen in Form eines interdisziplinären Konsortiums beteiligt. Datenbanken helfen bei der Auswertung der Untersuchungen. Wie in einem Krankenhaus gibt es unterschiedliche Spezialabteilungen, zum Beispiel für Immunologie und Allergologie. Eine große Zahl an neuen, genetisch veränderten Mauslinien mit definierten Krankheiten haben die Wissenschaftler bis jetzt gefunden. Darunter gibt es Tiermodelle für den Grauen Star oder die rheumatoide Arthritis. Sie sind die Grundlage für das molekulare Verständnis von Krankheiten und wichtiger Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Diagnose- und Behandlungsformen.

Taub und fast so berühmt wie Beethoven

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

Ansprechpartner:

Dr. Martin Hrabé de Angelis
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Ingolstädter Landstraße 1
85764 München-Neuherberg
Tel.: 089/31 87-35 02
Fax: 089/31 87-35 00
E-Mail: hrabe@gsf.de

Epilepsie: zu wenig gehemmt oder zu stark erregt?

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

Eine erste Arbeitsgruppe unter Leitung von Dr. Albert Becker vom Universitätsklinikum Bonn befasst sich mit den Schläfenlappenepilepsien. Die Krankheitsform lässt sich auf Störungen im rechten oder linken Schläfenlappen des Gehirns zurückführen. Während der Anfälle sind die Patienten bewusstseinsgestört, haben einen typischen starren Blick und zeigen charakteristische Verhaltensweisen, zum Beispiel Kaubewegungen und Nesteln mit den Fingern (s. auch Patienteninterview S. 9). Oft ist eine spezifische Struktur des Gehirns – der Hippokampus – beteiligt. Es ist bekannt, dass in diesem Areal Anfälle entstehen können, wenn Nervenzellen zu stark erregt oder zu wenig gehemmt sind. Schläfenlappenepilepsien lassen sich mit Medikamenten oft nicht beherrschen. Für manche besonders schwer betroffene Patienten ist der letzte Ausweg deshalb eine Operation, bei der Teile des Hippokampus entfernt werden. Zwei Drittel der Patienten profitieren von diesem Eingriff, der in aller Regel keine wesentlichen Auswirkungen auf die Gehirnfunktion hat. Das entfernte Gewebe ist für Epilepsieforscher wertvolles Untersuchungsmaterial. Sie nutzen es zum Beispiel, um die Genexpression in den beteiligten Nervenzellen zu analysieren. Becker und seine Mitarbeiter untersuchen, ob bei Epilepsiepatienten im Vergleich zu Gesunden einzelne Gene in den Nervenzellen besonders aktiv oder auch weniger aktiv sind. Diese Gene, so vermuten sie, sind dafür verantwortlich, dass die Patienten immer wieder von Epilepsie-Attacken überfallen werden.

Epilepsie

Epilepsie ist eines der häufigsten Leiden des Zentralnervensystems. Über 800.000 Menschen sind in Deutschland betroffen. Epileptische Anfälle äußern sich in Zuckungen, Krämpfen oder Stürzen. Dabei kommt es häufig zu schweren Verletzungen. Während der Attacken verändert sich außerdem mehr oder weniger lang andauernd die Gehirnfunktion. Das schränkt die Bewegungs- und Wahrnehmungsfähigkeit, das Sprechvermögen, das Gedächtnis oder das Bewusstsein vorübergehend ein. Die Anfälle unterscheiden sich mitunter erheblich in ihrer Dauer und Häufigkeit sowie darin, wie sehr sie den Patienten beeinträchtigen. Neben genetischen Besonderheiten kann eine Epilepsie durch Hirnverletzungen, Fehlbildungen, Tumoren, Vergiftungen, Stoffwechselstörungen und eine Reihe anderer Faktoren entstehen.

Dem Zelltod entgegenwirken

Beckers Team hat inzwischen mehrere potenzielle Gene gefunden, die die Erregbarkeit der Nervenzellen regulieren und mit den Mechanismen in Zusammenhang stehen, die im Hippokampus die Anfälle auslösen. Die Forscher wollen auf dieser Basis neuartige Medikamente entwickeln. Sie glauben, mit ihnen die Erkrankung besser als bisher kontrollieren zu können. Darüber hinaus sind bei den Patienten aber auch Gene besonders aktiv, die den Tod von Nervenzellen steuern. Dadurch lässt sich eine andere Beobachtung erklären: In den Operationspräparaten finden sich häufig abgestorbene Zellen und narbige Veränderungen – die langfristigen Folgen der Krankheit. Becker hofft, dass die Patienten auch von dieser Erkenntnis profitieren: „Diese Gruppe von Genen eröffnet die Perspektive, Verfahren zu finden, die dem Zelltod entgegenwirken und Reparaturmechanismen der Nervenzellen aktivieren.“ Das neue Wissen soll also dazu dienen, die Schädigung des Gehirns durch die Epilepsie zu mildern. „Darüber hinaus erlaubt unsere Arbeit Einblicke in höhere Leistungen unseres Gehirns, zum Beispiel wie sich das Ge-

dächtnis bildet oder wie wir uns orientieren. Hier spielt der Hippokampus eine wesentliche Rolle."

Epilepsien ohne eindeutigen Herd

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

Schäden am Chlorid-Kanal

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

Ansprechpartner:

Dr. Albert Becker
Institut für Neuropathologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228/2 87-91 14
Fax: 0228/2 87-43 31
E-Mail: albert_becker@uni-bonn.de

„Ich fühle mich dann wie unter einer Glasglocke"

Interview mit einer Epilepsie-Patientin

Martina Seidel (Name von der Redaktion geändert), 24 Jahre, leidet unter einer Schläfenlappenepilepsie. Die Erkrankung wurde festgestellt als sie 19 war. Frau Seidel ist ledig und absolviert eine Ausbildung zur Erzieherin. Im April 2003 war sie in der Klinik für Epileptologie in Bonn, um untersuchen zu lassen, ob sie durch eine Operation von ihrer Krankheit geheilt werden kann.

Frau Seidel, manche Menschen leiden seit früher Kindheit an epileptischen Anfällen. Wann trat die Erkrankung bei Ihnen zum ersten Mal auf?

Das erste Mal, an das ich mich so richtig erinnern kann, war als ich acht war. Wahrscheinlich ging es aber früher los. Ungefähr mit fünf bin ich zum Beispiel Fahrrad gefahren, habe auf einmal den Lenker losgelassen und bin gestürzt. Das fanden meine Eltern auch schon seltsam. Ab dem achten Lebensjahr kam es dann regelmäßig vor, dass ich wie in einem Dämmerzustand war und mich komisch verhalten habe. Meine Eltern sind mit mir von einem Arzt zum andern gelaufen. Aber erst mit 19 wurde die Epilepsie endgültig festgestellt. Es hieß lange, das sind Kreislaufprobleme oder Entwicklungsstörungen in der Pubertät. Ein Arzt hat mir mal geraten, dass ich mor-

gens einfach eine Tasse schwarzen Tee trinken soll, dann würde es schon besser werden. Mit 19 habe ich zufällig einen Anfall gekriegt als ein Neurologe gerade ein EEG geschrieben hat. Da war endlich klar, was los ist.

Wie läuft ein Anfall bei Ihnen ab?
Die meisten denken, dass man bei einem epileptischen Anfall immer umfällt, bewusstlos ist und der ganze Körper zuckt und krampft. Bei mir ist das anders. Ich habe erst ein merkwürdiges Gefühl im Bauch, ungefähr 15 bis 20 Sekunden vorher. Dann fangen meine Hände an zu nesteln, ich mache komische Kaubewegungen und atme schneller. Richtig bewusstlos werde ich nicht, aber ganz bei mir bin ich auch nicht. Ich sehe, was um mich herum passiert und fühle mich wie unter einer Glasglocke. Die Ärzte nennen das komplex partielle Anfälle. Sie entstehen in meinem Schläfenlappen. Das ganze dauert nur ein paar Minuten. Am Ende des Anfalls habe ich oft einen Würgereiz. Wenn er abklingt, kann ich erst nicht richtig sprechen. Ich kriege die Wörter nicht zusammen oder rede wirres Zeug. Bei leichten Attacken bemerken andere Menschen manchmal gar nicht, dass ich einen Anfall habe. Als es mal mit Freunden im Café passiert ist, hat es niemand mitgekriegt.

Wie oft haben Sie solche Anfälle?
Ungefähr zwei- bis viermal in der Woche. Es gibt aber auch Wochen, in denen ich gar keinen Anfall bekomme und Tage, an denen es gleich mehrere sind. Bei emotionalem Stress kriege ich öfter Anfälle, zum Beispiel wenn ich mich mit jemandem gestritten habe, der mir wichtig ist.

Fühlen Sie sich durch die Epilepsie eingeschränkt?
Im Großen und Ganzen nicht. Im Alltag ist das eigentlich kein großes Problem. Nach einem Anfall geht es normal weiter, ich bin danach nur schlapp. Bestimmte Sportarten gehen nicht, weil es zu gefährlich ist, Klettern zum Beispiel. Und ich schwimme nur da, wo ein Bademeister in der Nähe ist. Bevor ich ins Wasser steige, gehe ich zu ihm und bitte ihn, dass er ein Auge auf mich hat. Autofahren darf ich nicht. Zum ersten Mal richtig eingeschränkt habe ich mich bei der Jobsuche gefühlt. Ich hatte mich auf eine Stelle als Gemeindereferentin beworben. Aber dafür sollte man Auto fahren können. Was mir etwas Angst macht, ist, dass mein Gedächtnis schlechter wird. Ich vergesse Sachen schneller und kann nicht mehr so gut lernen. Das war auch ein Grund, warum ich mein Studium abgebrochen habe.

Wie reagieren Ihre Mitmenschen auf Ihre Erkrankung?
Da hatte ich bisher großes Glück. Meine Partner haben zum Beispiel immer gesagt: „Na und, was soll´s?“ Vielleicht ist es ein Vorteil, dass ich meine Krankheit nicht verschweige. Ich gehe sehr offen damit um. Aber es kriegt ja auch jeder mit der Zeit mit, wenn ich immer meine Tabletten nehme. Natürlich gibt es mal blöde Fragen, in der Kneipe zum Beispiel. Ich darf ja keinen Alkohol trinken und hole mir eben ´ne Cola. Aber ein wirkliches Problem ist das nicht. Ich bin sehr froh, dass ich so ein verständnisvolles Umfeld habe. Aber ich kenne Epileptiker, die riesige Probleme haben. Wenn man so richtige große Anfälle hat, ist es wahrscheinlich viel schwieriger.

Gen entdeckt! Na und?

2001 wurde eine genetische Ursache des Morbus Crohn nachgewiesen. An diesem Erfolg hatten Forscher des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein maßgeblichen Anteil. Die Fachwelt war begeistert. Aber welche Konsequenzen hat die Entdeckung gehabt? Können Ärzte den Patienten jetzt besser helfen? Ein Bericht aus Kiel.

Am Anfang war es nur eine Vermutung. Der Morbus Crohn, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, schien in einigen Familien besonders oft vorzukommen. Wird die Krankheit also vererbt? Statistische Erhebungen bestätigten den Verdacht: So ist das Erkrankungsrisiko für

Stichwort „Genetische Medizin“

Professor Stefan Schreiber, Sprecher des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN): „Die Umsetzung genetischer Erkenntnisse aus dem Gebiet der Volkskrankheiten erfordert ein Versorgungsumfeld, das von molekularbiologischer, medizinischer, ernährungswissenschaftlicher und ethischer Kompetenz getragen wird. Genetische Medizin in diesem Feld wird keineswegs die Anwendung von Gentherapie sein. Dies wird eher eine Ausnahme bleiben. Es ist wichtig, dass wir rechtzeitig gezielte, molekulare Prophylaxestrategien entwickeln. Nur die Umsetzung unserer genetischen Erkenntnisse zur Krankheitsentstehung in eine effektive Vorbeugung wird die Medizin von morgen bezahlbar halten. Dazu ist es auch wichtig, bevölkerungsbezogen zu arbeiten und die Informationen auf den ‚Durchschnittspatienten’ zu beziehen. Unsere Arbeitsgruppe in Kiel hat daher begonnen, eine bevölkerungsbezogene Stichprobe zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen aufzubauen, die ganz Nord-Schleswig-Holstein umfasst. Gleichzeit wollen wir mit einem unabhängigen Forschungsvorhaben der Europäischen Kommission, das bei der Patientenvereinigung ‚Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV)’ angesiedelt ist, besser über die Genforschung aufklären und ihre Akzeptanz in der Bevölkerung verbessern.“

Geschwister eines Patienten mit Morbus Crohn bis zu 35mal höher als für den Rest der Bevölkerung. Genforscher machten sich deshalb daran, mögliche Veränderungen im Erbgut der Betroffenen aufzuspüren. „Krankheitsgen für Morbus Crohn entdeckt!“ verkündeten sie schließlich im Jahr 2001. Ein erstes relevantes Gen war gefunden und zwar von drei Forscherteams gleichzeitig: in Kiel, Paris und Chicago. Sie konnten zeigen, dass eine Mutation im NOD2-Gen an den chronischen Entzündungsvorgängen in der Darmschleimhaut beteiligt ist. Die Experten feierten den Erfolg als Durchbruch. Zum ersten Mal war es bei einer solch komplexen entzündlichen Erkrankung gelungen, eine genetische Ursache nachzuweisen. NOD2 reguliert die Produktion eines Proteins, das in den Zellen der Darmschleimhaut die Barriere gegen Bakterien aufrechterhält. Ist NOD2 verändert, so können Keime leichter in die Darmschleimhaut eindringen und dort eine chronische Entzündung hervorrufen.

Mutationen schon immer – Crohn erst seit 1920

Davon, dass Genforscher wissen, welche Rolle NOD2 im Krankheitsprozess spielt, wird natürlich noch niemand gesund. Das ist auch den Entdeckern des Gens klar. Außerdem „spielen Veränderungen von NOD2 nicht bei allen Patienten eine Rolle. Sie sind nur für eine bestimmte, sehr aggressive Form der Erkrankung relevant“, erklärt Professor Stefan Schreiber, einer der Kieler Wissenschaftler, die NOD2 zuerst beschrieben. „Darüber hinaus gibt es Mutationen des Gens mit Sicherheit schon seit tausenden von Jahren. Morbus Crohn tritt aber erst seit Anfang des letzten Jahrhunderts häufiger auf und fast ausschließlich in den westlichen Industrienationen. Das heißt, dass neben den genetischen Faktoren auch die Lebensumstände eine Rolle spielen“, ergänzt er. „Man muss sich überlegen, dass wir in den letzten 100 Jahren unsere Ernährung, die Hygiene und die Lebensgewohnheiten völlig verändert haben. Wahrscheinlich haben wir uns dadurch eine neue Bakterienflora im Darm herangezüchtet.“ Was das mit der Genforschung zu tun hat? „Ohne Mutation macht uns diese neue Flora nichts aus. Mit Mutation ist die Schleimhautbarriere des Darms so geschwächt, dass eine chronische Entzündung entstehen kann.“

Profitieren wird der Patient

Der Morbus Crohn beruht also auf einem Wechselspiel zwischen Genen und Umweltfaktoren. Forscher sind sich sicher, dass außer NOD2 noch eine Reihe anderer krankheitsrelevanter Gene existieren. Schreiber geht davon aus, noch in diesem Jahrzehnt weitere genetische Komponenten des Morbus Crohn zu finden. Die Patienten werden seinen Worten zufolge von

dem neuen Wissen auf jeden Fall profitieren. Zum einen kann der Nachweis einer Mutation anzeigen, bei welchen Betroffenen die Erkrankung sehr aggressiv verlaufen wird – in diesen Fällen sollten Ärzte frühzeitig eine intensivierte Behandlung mit entzündungshemmenden Medikamenten erwägen. „Aber es wird in Zukunft auch Therapien geben, die NOD2 direkt beeinflussen“, ergänzt der Wissenschaftler. „Weil jeder Mensch jedes Gen in zwei Versionen besitzt, von denen oft nur eine defekt ist, kann ein Weg zur Heilung darin bestehen, die Leistung der gesunden NOD2-Variante anzukurbeln“, erläutert er. Die Kieler Forscher beginnen jetzt eine erste klinische Studie, mit der sie die Möglichkeiten dieser Therapieoption untersuchen.

Auf dem Weg zu einer Vorsorgeuntersuchung

Wenn Erbgut-Veränderungen den Morbus Crohn verursachen, müssten Ärzte schon vor Ausbruch der Krankheit anhand genetischer Analysen vorhersagen können, welche Personen besonders gefährdet sind. Lässt sich das nicht für Vorsorgeuntersuchungen nutzen? Könnten diese Menschen durch eine besondere Art der Lebensführung verhindern, dass die Erkrankung ausbricht? „Das ist die absolute Hoffnung, die wir haben“, sagt Schreiber. „Aber breit angelegte Vorsorgeuntersuchungen sind nur sinnvoll, wenn wir auch wissen, wie wir vorbeugen können. Eine gezielte Prophylaxe, die sich wahrscheinlich auf eine Veränderung der Ernährung stützen wird, muss noch entwickelt werden. Außerdem sollten wir dazu noch weitere Krankheitsgene kennen, sonst ist die Vorsorge nicht effektiv genug. Ich glaube daran, dass sich die Genomforschung in eine Ära der gezielten und damit effektiven Vorbeugung umsetzen lassen wird.“

Genetische Diskriminierung ausschließen

In Kiel laufen die Folgeprojekte zu NOD2 auf Hochtouren. Viele von ihnen werden im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und des Kompetenznetzes Chronisch entzündliche Darmerkrankungen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Mithilfe extrem leistungsfähiger gentechnischer Verfahren, den Hochdurchsatzanalysen, können Schreiber und seine Mitarbeiter täglich das Erbgut von etwa 5.000 Patienten auf Veränderungen untersuchen, die möglicherweise mit dem Morbus Crohn und anderen Erkrankungen in Zusammenhang stehen. 5.000 Genomanalysen pro Tag – die Zahl beeindruckt. Das Erbgut zu analysieren und auf Krankheitsrisiken zu untersuchen klingt aber immer auch nach gläsernem Menschen. Was, wenn in Zukunft vor Abschluss einer Krankenversicherung eine Genomanalyse verlangt wird? Müssen dann diejenigen, die ein erbliches Risiko tragen, mehr bezahlen? „Nur in Einzelfällen wird und muss eine individuelle Genomanalyse kommen, wenn wir Krankheiten wie Morbus Crohn eines Tages wirklich heilen oder besser noch ihnen vorbeugen wollen“, erklärt Schreiber. „Aber es geht darum, wie wir mit dem neuen Wissen umgehen. Das ist eine Frage an die gesamte Solidargemeinschaft, die man sich rechtzeitig stellen muss. Wir müssen extrem vorsichtig sein. Eine genetische Diskriminierung ist das Allerletzte, was wir wollen und gebrauchen können.“

Ansprechpartner:

Professor Dr. Stefan Schreiber
I. Medizinische Klinik
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Schittenhelmstraße 12
24105 Kiel
Tel.: 0431/5 97- 23 50
Fax: 0431/5 97-18 42
E-Mail: s.schreiber@mucosa.de
Internet: www.mucosa.de,
www.popgen.de und www.ngfn.de

Weitere Informationen über das NGFN:

- **Broschüre des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) „Krankheitsbekämpfung durch Genomforschung – Das Nationale Genomforschungsnetz“** (deutsch oder englisch)

  Bestellungen:

  Bundesministerium für Bildung
  und Forschung (BMBF)
  Referat Öffentlichkeitsarbeit
  Postfach 30 02 35
  53182 Bonn
  E-Mail: books@bmbf.bund.de
  Internet: www.bmbf.de oder www.ngfn.de

- **Pressemappe des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)**

  Bestellungen:

  Projektträger im DLR
  Projektmanagement NGFN
  Postfach 24 01 07
  53154 Bonn
  Tel.: 0228/38 21-3 31
  E-Mail: pm-ngfn@dlr.de
  Internet: www.ngfn.de

Impressum

Herausgeber
Bundesministerium für Bildung
und Forschung (BMBF)
Referat Gesundheitsforschung
53170 Bonn
www.bmbf.de
www.gesundheitsforschung-bmbf.de

Gestaltung
MasterMedia, Hamburg

Druck
Digital Connection, Hamburg

Redaktion
Projektträger im DLR
Gesundheitsforschung
Dr. Martin Goller
Monika Bürvenich
Postfach 24 01 07
53154 Bonn
Tel.: 0228/38 21-2 69
Fax: 0228/38 21-2 57
E-Mail: martin.goller@dlr.de

MasterMedia
Dr. Michael Meyer
Bodelschwinghstraße 17
22337 Hamburg
Tel.: 040/50 71 13-38
Fax: 040/59 18 45
E-Mail: dr.meyer@mastermedia.de

Bildnachweis
NFGN (Titel)
Dr. Jennifer Evans (S. 5)