

| | |
|---|----|
| EDITORIAL | 2 |
| IM DSCHUNDEL DER ZUCKER Einblicke in die Biosynthese von Zellwandpolysacchariden am Beispiel des genetischen Modellsystems <i>Arabidopsis thaliana</i> | 3 |
| GENOTYP-PHÄNOTYP-KORRELATION BEI HÄMOPHILIE A | 8 |
| FUNCTIONAL GENOMICS PIPELINE am RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung..... | 11 |
| GABI PRIMÄRDATENBANK Zentrale Datenbank für das Pflanzengenomprojekt GABI und Anbieter bioinformatischer Services..... | 14 |
| ETHISCHE, RECHTLICHE UND SOZIALE ASPEKTE DER MOLEKULAREN MEDIZIN 15 neue Forschungsprojekte gestartet..... | 17 |
| ZUKUNFTS-SZENARIEN Szenario-Workshop mit Laien und Experten zu möglichen Einflüssen der Wirtschaft auf die biomedizinische Forschung..... | 18 |
| JAHRESRÜCKBLICK 2002 DER TECHNOLOGIETRANFERSTELLE IM NATIONALEN GENOMFORSCHUNGSNETZ | 19 |
| FIRMENPORTRAIT: Angewandte Genomforschung für eine gesunde Zukunft – das ist das Motto von AdnaGen..... | 20 |
| NEWS & CONFUSE Informationen, Treffen und Veranstaltungen..... | 22 |
| SCIENCE DIGEST Nachrichten und Kurzberichte..... | 42 |
| JOBBÖRSE | 45 |
| IMPRESSUM | 48 |

EDITORIAL

Liebe Leserinnen und liebe Leser,

Der GenomXPress geht mit dieser Ausgabe in sein drittes Erscheinungsjahr. Seit März 2001 versuchen das Deutsche Human Genom Projekt (DHGP) und das Pflanzengenomprogramm GABI gemeinsam Ihnen die Genomforschung näher zu bringen und erlebbarer zu machen. Auf ein halbes Jahrhundert bringt es in diesem Frühjahr ein Strukturmodell. Doch dazu später mehr.

Pflanzliche Zellwände bestimmen unser Leben. Das Papier, das Sie gerade in den Händen halten, besteht daraus und auch die gute alte Blue Jeans. Ballaststoffe in unserer Nahrung, Baumaterialien, Energieträger, Autoteile etc., was wäre unser Leben ohne Zellwände? Gründe genug also diesen Makromolekülen etwas mehr auf den Zahn zu fühlen und mit Hilfe der funktionalen Genomforschung Licht in deren Biosynthese zu bringen. Genomforschung heißt Netzwerkarbeit, Automatisierung, Miniaturisierung und Hochdurchsatz. Aber wohin mit all den gewonnenen Daten und wie die berühmte Nadel im Heuhaufen finden? Der Beitrag über die GABI Primärdatenbank in Berlin zeigt, wohin die „Datenpipeline“ läuft und welchen Sinn es macht, Berge von Daten zu generieren.

Welche Daten und Ergebnisse der Einsatz von Hochdurchsatzverfahren der Genomforschung zum Verständnis der Zusammenhänge von Krankheitsverlauf, Therapieerfolg und den auslösenden Veränderungen liefert, zeigt der Beitrag des Hämophilie-Konsortiums im DHGP. Zwar gehört die Hämophilie zu den recht gut untersuchten genetisch bedingten Erkrankungen und wird schon seit Ende der achtziger Jahren mit gentechnisch hergestellten Präparaten behandelt. Der Erkrankung liegen jedoch verschiedene Veränderungen in einem riesigen Gen zugrunde. Hämophilie tritt in unterschiedlich starken Ausprägungen auf und ein Viertel der Patienten mit einer schweren Form kämpft mit Problemen bei der Therapie. Die Hämophilie könnte, so die Autoren, als Modellkrankheit für das Aufklären derartiger komplexer Zusammenhänge dienen.

Bei der Unterstützung Betroffener von schweren Erkrankungen spielen Selbsthilfegruppen (SHG) eine wichtige Rolle. Viele Selbsthilfegruppen widmen sich zunehmend auch der Förderung der Forschung mit unterschiedlichen Strategien. Ein neues Modell stellt in diesem Heft die junge NCL-Stiftung vor, die Arbeiten an der „Neuronalen Ceroid Lipofuszinose“, einer seltenen Stoffwechselerkrankung, fördern

möchte. Mehr zum Thema SHG und Forschung finden Sie in einem begleitenden Kurzbeitrag.

2003 ist in Deutschland dem Dialog zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit über die Chemie gewidmet. DHGP, NGFN und GABI beteiligten sich im Rahmen eines Konsortiums Berliner und Brandenburger Einrichtungen an der Eröffnungsausstellung zum Jahr der Chemie „Der Kuss“. Mehr darüber und weitere Aktionen im Jahr der Chemie in „News und Confuse“. Dem 50. Jahr der Aufklärung der DNA-Struktur nehmen sich weltweit eine Vielzahl von Veranstaltungen an. Alle, die Mitfeiern wollen, finden in diesem Heft eine Auswahl der Aktivitäten. Im April wird es unter dem Titel „Von der Doppelhelix zum Genom – 50 Jahre DNA“ eine Ausstellung unter Beteiligung von DHGP und GABI im Berliner Museum für Naturkunde geben. Inmitten der Zeugnisse der Evolution können Berliner und Berlinbesucher Einblicke in das Molekül des Lebens und die Genomforschung gewinnen.

*Mit fröhlichen Grüßen aus
Potsdam und Berlin
Jens Freitag und Jörg Wadzack*

IM DSCHUNGEL DER ZUCKER

Einblicke in die Biosynthese von Zellwandpolysacchariden am Beispiel des genetischen Modellsystems Arabidopsis thaliana · Markus Pauly

Pflanzenzellwände – Wozu dienen sie?

Die Zellen höherer Pflanzen sind von Zellwänden umgeben. Ohne diese würden die Zellen auf Grund ihres hohen osmotischen Druckes platzen. Somit stabilisieren Zellwände einzelne Zellen und tragen entscheidend zur strukturellen Integrität von Geweben und der gesamten Pflanze bei. Die Zellwand schützt Zellen und Pflanze auch gegen mechanische Stresswirkung (z.B. Wind). Pflanzenpathogene wie Pilze oder Bakterien müssen Zellwände erst durchdringen, um an die Nährstoffe innerhalb der Pflanzenzelle zu gelangen. Neben der Stabilitätsfunktion sind Zellwände für die Anheftung (Adhäsion) von Zellen wichtig, und sie sind massgeblich an der Formgebung der Zellen beteiligt. Werden Gewebe die Zellwände durch z.B. enzymatischen Abbau entzogen, verbleiben nur noch vereinzelte ballförmige Zellen.

Von grossem wissenschaftlichen Interesse ist die Eigenschaft der Zellwand, dass diese von der Pflanzenzelle auch nach ihrem Aufbau noch moduliert und verändert werden kann. Ein Beispiel ist der Prozess der Zellstreckung, bei dem Proteine vom innern der Pflanzenzelle abgegeben werden, durch die eine gezielte Lockerung einiger bestimmter Zellwandpolymere erreicht wird. Aufgrund des Innendruckes der Zelle kann sich die Zelle dann ausdehnen. Makroskopisch führt dieser Prozess zum Pflanzenwachstum. Verschiedene Zelltypen der Pflanze übernehmen verschiedene Aufgaben, und dies zeichnet sich auch durch unterschiedliche Zellwandstrukturen aus. Zum Beispiel sind Leitgefässe mit einer wasserabweisenden Zellwand ausgekleidet, während Gewebe, die photosynthetisch aktiv sind, eine hydrophile Zellwand besitzen, die den Austausch von Assimilaten, Gasen, Salzen und Wasser erlaubt. Wie alle Pflanzenzellen gehen diese beiden Zelltypen aus dem

gleichen Zelltyp hervor, den undifferenzierten Meristemzellen. Erst im Laufe der Differenzierung der Meristemzellen zu den spezialisierten Zelltypen wird die Zellwandzusammensetzung durch Einlagerung anderer Zellwandbestandteile verändert. Der kontrollierte Abbau bestimmter Zellwandbestandteile spielt bei der Trennung von Zellen eine Rolle, wie es z.B. beim Prozess der Abscission oder auch der Fruchtreife der Fall ist. Eine andere wichtige Funktion von Zellwandbestandteilen ist die Eigenschaft ein Depot von Signalmolekülen darzustellen. Beim Befall der Pflanze durch Pathogene werden Zellwandfragmente freigesetzt, die als sogenannte Elicitoren spezifische Signaltransduktionsketten zur pflanzlichen Abwehr auslösen können. Ebenso können Zellwandfragmente die Zellstreckung beschleunigen oder verlangsamen.

Für uns Menschen ist die Zellwand ein wichtiger Bestandteil der Nahrung, den wir tagtäglich in Form von Obst und Gemüse zu uns nehmen. Das Zellwandmaterial selbst wird zu den sogenannten Ballaststoffen gezählt, welche von unserem Darmsystem nicht verdaut werden können, jedoch unsere Verdauung durch z.B. Wasserbindung unterstützen. Ausserdem wird Zellwandmaterial als nachwachsender Rohstoff als primäre Energiequelle in vielen Ländern (Holz) genutzt. Zusätzlich ist es auch Hauptbestandteil einiger Zweige der Textilindustrie (z.B. Baumwolle) aber auch der Papierindustrie (Zellulose). Verschiedene Zellwandpolysaccharide werden auch aus Zellwandmaterial gewonnen, um als Gelmittel (z.B. Pektin bei der Marmeladenherstellung), Verdickungsmittel oder Stabilisator Verwendung finden zu können.

Zellwandpolysaccharide – Wie sind sie aufgebaut?

Die Zellwandzusammensetzung differiert zwischen verschiedenen Pflanzenarten. Die Zellwände der Gräser haben beispielsweise

eine beinahe komplett andere Zellwand als die der anderen Bedecktsamer. Auch z.B. Pflanzen der Familie der Solanaceae (z.B. Kartoffel, Tomate, Tabak) weisen enorme strukturelle Besonderheiten in einigen der Zellwandpolysaccharide auf. Aber auch innerhalb einer Pflanze gibt es verschieden strukturierte Zellwände. Historisch gesehen wurden Gewebe als erstes nach ihren Zellwandmerkmalen unterschieden, da Zellwände unter dem Mikroskop visuell stark im Vordergrund stehen (Abb. 1). Selbst auf dem Niveau einer einzelnen Zelle erkennt man strukturell verschiedene Zellwandschichten (Abb. 2). Während der Zellteilung erfolgt die Zelltrennung durch die Mittellamelle, auf welcher während des Zellwachstums die recht flexible primäre Zellwand aufgebaut wird. Nach Abschluss des Zellwachstums

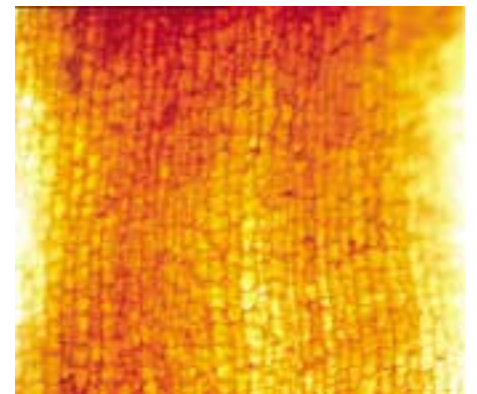


Abb. 1: Mikroskopische Aufnahme von Korkgewebe. Im Jahre 1646 untersuchte der englische Botaniker Robert Hooke einen Schnitt von Korkgewebe unter einem starken Vergrösserungsglas. Er erkannte, dass Gewebe aus einzelnen Einheiten aufgebaut sind, und ist damit einer der Mitbegründer der Zelltheorie. Was Robert Hooke allerdings erkennen konnte, sind nicht Zellen, denn diese sind abgestorben, sondern nur die verbliebenen Zellwände, die die Gesamtheit des oben dargestellten Korkgewebes ausmachen.

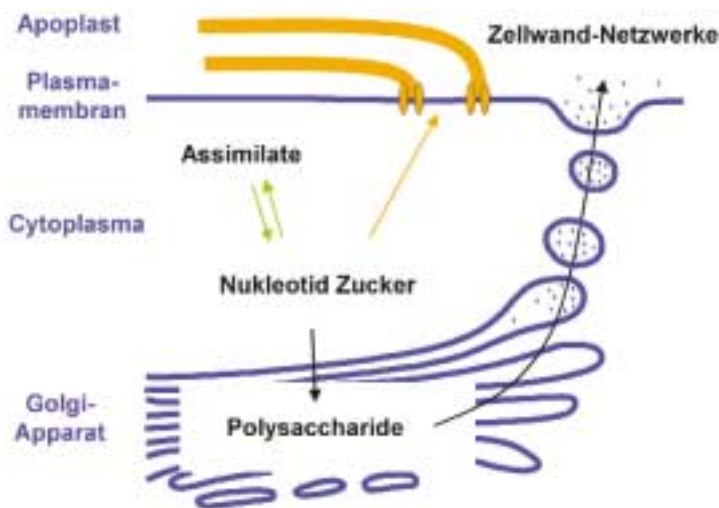


Abb. 4: Schematische Darstellung der Zellwandbiosynthese. Aus Assimilaten werden Nucleotidzucker hergestellt (grüne Pfeile), die für die Synthese von Zellulosemikrofibrillen (oranjer Pfeil) an der Plasmamembran oder für die Synthese der übrigen Matrixpolysaccharide (schwarze Pfeile) im Golgi-Apparat verwendet werden.

ridsynthese findet in verschiedenen Zellorganellen statt. Zellulose wird an der Plasmamembran durch Kanalproteinkomplexe aus dem cytoplasmatischen Nucleotidzucker UDP-Glukose synthetisiert. Die entstandenen Glukane werden nach außen in den Apoplasten sezerniert und bilden dort spontan kristalline Microfibrillen. Anders verläuft die Synthese der Matrixpolysaccharide, den Hemizellulosen und den Pektinen. Diese werden im Golgiapparat synthetisiert. Die Matrixpolysaccharide bestehen insgesamt aus vierzehn Monosacchariden, für deren Bildung ein umfassender Konvertierungsstoffwechsel ausgehend von UDP-Glukose notwendig ist. Teile dieses Stoffwechselweges finden im Cytoplasma statt, worauf die entsprechenden Nucleotidzucker in den Golgi-Apparat über Transportproteine transportiert werden. Einige Teile dieses Nucleotidzuckerstoffwechsels finden aber auch im Golgi-Apparat selber statt, wo die Produkte dann direkt von den entsprechenden Glykosyltransferasen genutzt werden. Die gebildeten Polysaccharide aus dem Golgi-Apparat werden dann in Vesikeln über Exocytose in den Apoplasten ausgestossen, wo sie sich mit den Zellulosefibrillen vernetzen und somit eine funktionelle Zellwand bilden.

Der Prozess der Zellwandbiosynthese ist auf molekularer und genetischer Ebene noch relativ unerforscht. Viele der Gene, die für den Nucleotidzucker Konvertierungsstoffwechsel notwendig wären, sind im System Pflanze im Moment noch nicht identifiziert worden. Auch bei den Glykosyltransferasen hat man kaum Informationen. Die meisten Erkenntnisse über diese spezifischen Enzyme hat man anhand der

Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* (Acker-schmalwand) erwerben können, da deren gesamte Genomsequenz vor ein paar Jahren aufgedeckt wurde. So sind mit Hilfe von bekannten Gensequenzinformationen und bioinformatischer Methoden in *Arabidopsis* 412 mögliche Glycosyltransferasen identifiziert worden (<http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/>). Man nimmt an, dass auf Grund der Polysaccharidkomplexität ein Grossteil dieser Transferasen an der Zellwandbiosynthese beteiligt sein wird. Obgleich diese Gensequenzen bekannt sind, ist es bisher nur in 4 Fällen gelungen, eindeutig die Aktivität und Spezifität der Transferasen und damit deren Rolle in der Zellwandbiosynthese nachzuweisen. Über den nächsten Schritt, wie aus den verschiedenen Polysacchariden im Apoplasten hochgradig geordnete Zellwandnetzwerke entstehen ist nichts bekannt. Auch bei der Regulation aller biosynthetischen Prozesse, die die Zellwand betreffen, tappt die Forschung noch im Dunkeln.

Hier setzt die Arbeit der Zellwandgruppe am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm an. Wir versuchen Einblicke in die molekularen Mechanismen der Zellwandbiosynthese zu erhalten, vor allem welche Gene an diesem Prozess beteiligt sind. Dieses Wissen stellt eine einzigartige Möglichkeit dar, die Zellwandbiosynthese gezielt zu verändern, und somit andersartige Zellwandpolysaccharide zu generieren. Die Pflanzen, die diese veränderten Polysaccharide beinhalten, gewähren dann außergewöhnliche Einblicke über die Funktion der Seitengruppen von Polysacchariden, die Polysaccharide selbst, und deren Netzwerk in Bezug auf Pflanzenwachstum und

–entwicklung sowohl unter biotischen als auch unter abiotischen Stresssituationen. Für die Industrie sind diese veränderten Polysaccharide und ihre Komposite ebenfalls von Interesse, da sie ein definiertes neuartiges Material darstellen. Diese Stoffe sind ein gutes Testsystem, um funktionelle Gruppen, z.B. Seitenketten, verschiedenen Materialeigenschaften zuzuordnen.

Zellwandanalyse – Der Komplexität auf der Spur

Im Mittelpunkt der Arbeit der Zellwandgruppe am MPI steht die Aufklärung von Pflanzengenen, die an der Zellwandbiosynthese beteiligt sind. Hierbei werden zwei verschiedene Ansätze verfolgt. Zum einen werden Pflanzenmutanten durch genetische Transformation hergestellt, bei denen die Expression eines Biosynthesegens unterdrückt oder erhöht ist. Die daraus resultierenden transgenen Pflanzen werden dann auf eine mögliche Veränderung der Zellwandstruktur hin untersucht (reverser genetischer Ansatz). Zum anderen werden aber auch Pflanzenmutanten, deren Genom an zufälligen Stellen verändert ist, auf eine veränderte Zellwandstruktur durchmustert (forward genetischer Ansatz).

Bei beiden Ansätzen ist eine analytische Plattform essentiell, die die Struktur der Zellwandpolysaccharide im Detail beschreibt. Eine klassische, in unserem Labor routinemässig angewandte Methode der Zellwandanalyse ist in Abb. 5 aufgezeigt. Abgeerntetes pflanzliches Gewebe wird zerkleinert, zumeist durch Mörsern, und anschließend mit verschiedenen wässrigen und organischen Lösungsmitteln gewaschen. Das resultierende verbleibende Zell-

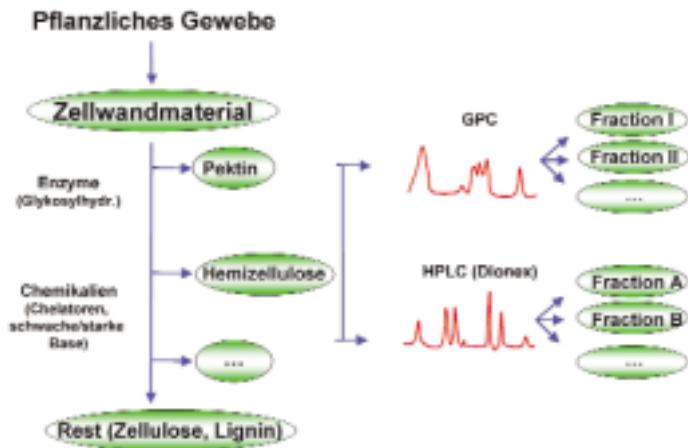


Abb. 5: Arbeitsschema einer klassischen Zellwandpolysaccharid-Analyse.

Das Arbeitsschema erlaubt eine Auftrennung von Zellwänden in mehrere Polysaccharidfraktionen. Alle entstandenen Zellwand-, Polysaccharid- und Oligosaccharidfraktionen (Grüne Kreise) werden einer Monosaccharidkompositionsanalyse und Glykosidischen Verknüpfungsanalyse unterzogen. Die Analyseergebnisse erlauben Rückschlüsse über die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Fraktion.

wandmaterial wird im weiteren Verlauf in mehreren sequentiellen Schritten mit Enzymen und verschiedenen Chemikalien behandelt. Bei jedem Schritt werden bestimmte Zellwandkomponenten, z.B. Hemizellulosen, Pektine etc., aus dem Zellwandmaterial herausgelöst, und können durch Filtrieren vom verbleibenden Zellwandrest abgetrennt werden. Die extrahierten Fraktionen sind allerdings meist Polysaccharidgemische, die noch durch weitere chromatographische Verfahren wie Gelpermeations- (GPC) oder Ionenchromatographie weiter aufgetrennt werden müssen. In manchen Fällen ist eine weitere Enzymbehandlung von Nöten, die zur Folge hat, dass ein spezifisches Polysaccharid in Oligosaccharide zerkleinert wird und dann von den verbliebenen Polysacchariden abgetrennt werden kann, beispielsweise mit Hilfe einer HPLC. Die entstandenen Fraktionen werden per Derivatisierung der Kohlenhydrate und GC-MS Analyse auf ihre Zuckerzusammensetzung hin analysiert. Die Ergebnisse erlauben

Rückschlüsse auf die qualitative und quantitative Zusammensetzung der entsprechenden Fraktion. Vervollständigt wird die Analyse ggf. durch die Bestimmung von Estersubstituenten, z.B. Methyl ester oder O-Acetyl-Substituenten in den verschiedenen Fraktionen. Eine solche Analyse gibt zwar ein detailliertes Bild der Zellwandstruktur wieder, ist jedoch arbeits-, zeit- und materialintensiv. Eine komplette Analyse einer einzigen Pflanzenprobe kann so bis zu mehreren Monaten dauern, und es werden Materialmengen im Milligramm bis Grammbe reich benötigt. Daher ist eine solche Analyse selbst schon bei einer mittleren Anzahl von transgenen Pflanzen/ Pflanzenmutanten nicht durchführbar.

Oligosaccharid Profiling per Massenspektrometrie – eine neue, schnelle und sensitive Strukturerkennungs- methode

Hier setzt ein Projekt im GABI-Verbund III:

Gauntlets: „Die Analyse der Zellwandbiosynthese und ihre Rolle bei biotischen und abiotischen Stressreaktionen“ an, welches in unserer Gruppe am MPI momentan bearbeitet wird. Das Ziel des Projektes ist es, eine Methode zu erarbeiten, die es ermöglicht, schnell einen Einblick darüber zu erhalten, ob eine Zellwand strukturell verändert ist. Dazu sollten nur geringste Materialmengen genügen. Eine solche Methode sollte uns dann in die Lage versetzen, Zellwandmutanten effizienter ausfindig zu machen, um dann überprüfen zu können, wie eine solche Pflanze sich verhält, wenn sie definierten Stresssituationen ausgesetzt ist. Eine Analysemethode dieser Art ist entwickelt worden. Sie wird „Oligosaccharid Profiling“ genannt (Abb. 6). Bei diesem Verfahren wird nach wie vor Zellwandmaterial aus Pflanzengewebe hergestellt. Dieses Zellwandmaterial wird mit einem spezifischen hydrolytischen Enzym behandelt, welches ein bestimmtes Polysaccharid zu Oligosacchariden zersetzt und

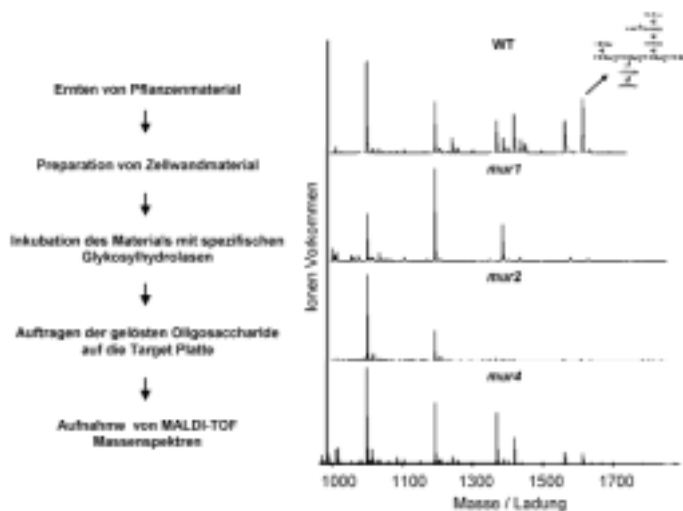


Abb. 6: Erstellung eines Oligosaccharid-Profiles (Beispiel: Hemizellulose Xyloglukan).

Links: Notwendige Schritte für die Erstellung eines Oligosaccharid Profils per MALDI-TOF MS (Choo et al (2002) Plant Physiology 130, 1754-1763).

Rechts: MALDI-TOF Spektren von Xyloglukan Oligosacchariden. Zellwandmaterial, hergestellt von Blattmaterial von Arabidopsis Wildtyp (WT) und Xyloglukan Mutanten (mur1 - mur4), wurde mit Xyloglukanase behandelt, einem Enzym, welches nur Xyloglukan Oligosaccharide aus der Zellwand freisetzt. Die Ionensignale repräsentieren bekannte Oligosaccharid-Strukturen (Pauly et al (2001) Planta 214, 67-74). Einer dieser Strukturen mit einer Masse/Ladung von 1597 Da ist beispielhaft in der rechten oberen Ecke dargestellt.

mur1- Inaktivierung der de novo Synthese von GDP-Fucose

(Zablackis et al (1996) Science 272, 1808-1810)

mur2 - Inaktivierung einer Fucosyltransferase (Vanzin et al (2002) Proc Nat. Academy of the USA 99 (5), 3340-3345)

mur3 - Inaktivierung einer Epimerase, die UDP-Xylose in UDP-Arabinose umwandelt (Burgel and Reiter (1999) Plant Physiology 121(2), 383-389)



Abb. 7: Automatisierung der Oligosaccharid-Profil Methode. Die Automatisierung mehrerer Schritte der Methode (Abb. 6) erlaubt einen mittleren bis hohen Probendurchsatz. Zum einen wurde die Methode so optimiert, dass Profile von einzelnen Arabidopsis Sprossen erhalten werden können (A). Des Weiteren wird die Überführung der herausgelösten Oligosaccharide auf die Target-Platte von einem Pipettierroboter übernommen (B). Schliesslich werden die automatisch aufgenommenen Massenspektren durch die AMAS Software (www.mpimp-golm.mpg.de/pauly "MS-based tools") annotiert und verglichen (C). Hierbei werden Dateien mit Spektren, die ein verändertes Oligosaccharidprofil aufweisen, zur einfacheren Identifikation farblich hervorgehoben.

es damit in einem wässrigen Puffer löslich macht, also aus dem Zellwandmaterial herauslöst. Die Oligosaccharide-Lösung wird auf eine Targetplatte unter Vakuum eingedampft und durch Matrix assisted Laser Desorption Ionisation (MALDI) –Time of Flight (TOF) Massenspektrometrie analysiert. Wie am Beispiel des Massenspektrums von der Hemizellulose Xyloglukan deutlich wird (Abb. 6), lassen sich eindeutig acht bis neun Ionen erkennen, die Xyloglukanoligosaccharide darstellen. Auf Grund der bekannten Masse der Ionen (Abszisse) lassen sich Rückschlüsse über die Struktur der Ionen ziehen (Abb. 6, siehe Beispielstruktur). Die relative Häufigkeit der Ionen kann durch Integration der Signale errechnet werden, und somit kann ein qualitatives wie auch quantitatives „Oligosaccharid-Profil“ erstellt werden. Der Vergleich mit einer anderen Methode hat ergeben, dass diese Häufigkeitsverteilung annähernd dem Vorkommen der einzelnen Oligosaccharide in der Lösung entspricht. Ein Gegenüberstellen von Oligosaccharid-Profilen verschiedener Arabidopsis Mutanten lässt offensichtliche Unterschiede in den Massenspektren verglichen mit dem Spektrum einer Arabidopsis Wildtyppflanze erkennen (Abb. 6, rechts). Damit können diese Pflanzen eindeutig als Xyloglukan Mutanten identifiziert werden. Es lohnt sich daher, bei diesen Mutanten die Zeit zu investieren, um eine detaillierte Untersuchung der veränderten Xyloglukanstruktur mit den klassischen Methoden durchzuführen. Die Methode des Oligosaccharid-Profilings selber kann man auf weitere Polysaccharide anwenden, sofern spezifische Enzyme vorhan-

den sind (Pektinasen, Rhamnogalakturonasen, Xylanasen etc.). Allerdings hat die Methode einige Einschränkungen. So können Strukturisomere nicht unterschieden werden, da nur ein Ion einer Masse auftritt. Des Weiteren kann durch einen enzymatischen Verdau der Zellwand nie eine Zellwandkomponente in ihrer Gesamtheit herausgelöst werden. Daher erhält man nur ein Profil der extrahierten Oligosaccharide. Am Beispiel des Xyloglukan wird nur ungefähr ein Drittel des vorhandenen Xyloglukan aus den Zellwänden durch das Enzym Xyloglukanase herausgelöst. Allerdings hat sich bei einer Analyse des nach der Enzyminkubation nicht herausgelösten Xyloglukan ergeben, dass diese Fraktion ein sehr ähnliches Oligosaccharid Profil aufweist.

Wie in Abb. 7 gezeigt, ist die Methode für die Analyse von sehr wenig Ausgangsmaterial optimiert worden. Nun ist schon ein einziger ungefähr ein Zentimeter langer Arabidopsis Spross ausreichend, um ein Massenspektrum zu erhalten. Die gesamte Methode ist schnell durchgeführt: Die Zellwandherstellung inklusive Enzyminkubation findet in einem einzigen Gefäß statt, und parallele Ansätze können in einer Mikrotiter-Platte mit 96 Vertiefungen durchgeführt werden. Die Oligosaccharidpräparation von 96 Gewebeprobe dauert angefangen von der Ernte nur ein paar Stunden. Die Überführung der Oligosaccharidlösungen auf die Targetplatte, welche mit bis zu 96 Proben bestückt werden kann, wird durch einen Pipettierroboter durchgeführt. Das MALDI-TOF Massenspektrometer erfasst die Spektren automatisch in einem Zeitraum von ein bis zwei Minu-

ten pro Probe. Im Anschluss werden die einzelnen Massenspektren mit dem Spektrum des Wildtyps verglichen, um Pflanzen mit potentiell andersartigen Zellwandstrukturen ausfindig zu machen. Auch diese statistische Analyse geschieht automatisch durch eine eigens für diesen Zweck entwickelte Software (AMAS). Die hier etablierte Methode erlaubt daher einen mittleren bis hohen Probendurchsatz von Pflanzenmaterial.

Oligosaccharid Profiling via MALDI-TOF MS besitzt damit ein enormes Potential Pflanzen zu identifizieren, deren Zellwandbiosynthese verändert ist, und das ohne grossen Aufwand schnell und sensitiv. Zusätzlich erhält man deutliche Hinweise, welche(s) Polysaccharid(e) in seiner/ihrer Struktur/en verändert ist/sind, und erste Anhaltspunkte darüber, welche genauen Veränderungen stattgefunden haben, und folglich welche biosynthetischen Enzyme betroffen sein könnten. Außerdem kann die Methode auch zur Charakterisierung von beliebigen Kompositen oder Materialien dienen, welche Zellwandpolysaccharide beinhalten.

Markus Pauly · Plant Cell Wall Group
Max-Planck Institut für Molekulare
Pflanzenphysiologie Golm
pauly@mpimp-golm.mpg.de

GENOTYP-PHÄNOTYP-KORRELATION BEI HÄMOPHILIE A

Jochen Graw^{1*}, Hans-Hermann Brackmann², Johannes Oldenburg³,

Wolfgang Schramm⁴, Rainer Schwaab², Konsortium des DHGP¹ GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Entwicklungsgenetik, 85764 Neuherberg; ² Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universität Bonn, 53105 Bonn; ³ Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DRK-Blutspendedienst Baden Württemberg - Hessen, 60528 Frankfurt; ⁴ Abteilung für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, 80336 München.

Die Blutgerinnung stellt ein hochkomplexes Netzwerk von mehr als 100 Proteinen dar, die einerseits die Fließfähigkeit des Blutes garantieren und zum andern seine unmittelbar einsetzende Gerinnung bei Gefäßverletzungen sicherstellen. Die Hämophilie A ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Gerinnungsstörung (Xp28), an der in Deutschland etwa 6.000 Menschen leiden. Die Häufigkeit beträgt in allen Populationen 1:10.000. Hämophilie A wird durch Mutationen im *FVIII*-Gen verursacht, das für den Blutgerinnungsfaktor VIII kodiert. Das *FVIII*-Gen umfasst 186 kb mit 26 Exons; das entspricht etwa 0,1% des gesamten X-Chromosoms. Die mRNA umfasst etwa 9 kb und kodiert für ein reifes Protein aus 2332 Aminosäureresten (Abb. 1). Das *FVIII*-Gen wird hauptsächlich in der Leber exprimiert.

Das FVIII-Protein besteht aus mehreren Domänen (A1, A2, A3, B, C1, C2). Bei der Aktivierung durch Thrombin wird die B-Domäne herausge-

schnitten; diese Domäne wird vom Exon 14 kodiert, das etwa ein Drittel der mRNA repräsentiert (3,1 kb). Der aktivierte FVIII bildet einen Komplex mit weiteren Faktoren der Gerinnungskaskade; dazu gehören vor allem die Faktoren IX und X, der von-Willebrandt-Faktor (vWF) und Phospholipide in der Membran der verletzten Gefäßoberfläche bzw. der Thrombozyten (Abb. 2). Der FVIII wird nach seiner Spaltung durch Protein C inaktiviert und der Komplex zerfällt in seine einzelnen Untereinheiten.

Die drei Schweregrade bei Hämophilie A korrelieren mit der Restaktivität des Faktors VIII. Je geringer sie ist, desto schwerer und häufiger sind Blutungen, die meist Muskulatur und Gelenke (aber auch innere Organe und das Gehirn) betreffen:

- schwere Form: FVIII-Restaktivität <2%,
- mittel schwere Form: FVIII-Restaktivität 2-5%,
- milde Form: FVIII-Restaktivität 5-30%.

Die schweren Fälle betreffen etwa die Hälfte der männlichen Hämophilie-A-Patienten. Heterozygote Frauen sind medizinisch gesehen unauffällige "Überträgerinnen" und haben in der Regel etwa 50% Restaktivität, wobei hier große Schwankungen möglich sind. Durch prophylaktische oder bedarfsabhängige Gaben (i.v.-Injektionen) von FVIII Konzentraten (aus Blutplasma oder gentechnisch hergestellt) lassen sich die Blutungsfolgen weitgehend vermeiden, so dass junge Hämophilie-A-Patienten praktisch eine durchschnittliche Lebenserwartung und -qualität aufweisen.

Im Falle einer unzureichenden Behandlung kommt es vor allem an den Gelenken zu fortschreitenden arthropathischen Veränderungen. Die schwerste Komplikation bei der FVIII-Substitutionstherapie ist die Bildung inhibitorisch wirksamer FVIII-Antikörper gegen den therapeutisch zugeführten FVIII. Solche Alloantikörper werden von etwa 25% der Patienten gebildet, die an einer schweren Hämophilie A leiden. Dies kann sowohl zu akut lebensbedrohlichen Blutungen als auch langfristig zur Schädigung

der Gelenke führen. Zur Eliminierung der Inhibitoren wird ein Verfahren angewendet, dessen zentrale Komponente die hoch dosierte Gabe von FVIII (täglich 150 I.E. FVIII pro kg Körpergewicht) über einen längeren Zeitraum ist (durchschnittlich 1 Jahr). In etwa 80 % der Fälle führt diese Therapie zum Erfolg - mit erheblichen Behandlungskosten (500.000 pro 10 kg Körpergewicht).

Die Hämophilie A ist eine Krankheit, die schon sehr lange bekannt ist (bereits im "Talmud" erwähnt), deren biochemische Mechanismen gut charakterisiert sind und deren Genetik und insbesondere auch deren molekulare Grundlagen schon seit 1984 beschrieben sind (Gitschier et al., 1984). Gentechnisch hergestellte Präparate sind seit Ende der 80-iger Jahre auf dem Markt. Auf der anderen Seite zeigt die Krankheit ein breites Spektrum phänotypischer Variabilität und ist daher in besonderer Weise als "Modellkrankheit" geeignet, Korrelationen zwischen verschiedenen Mutationsformen und dem klinischen Verlauf der Krankheit (z.B. unterschiedlicher Schweregrad der Hämophilie, Antikörperbildung etc.) zu erarbeiten. Aufbauend auf z.T. langjährigen Vorarbeiten der beteiligten Institute wurde nun im Rahmen des DHGP-Konsortiums "Hämophilie" das Mutations-Screening optimiert und eine direkte Hochdurchsatzsequenzierung aller 26 Exons und flankierender nicht-kodierender Sequenzen etabliert. Das vorhandene Kollektiv umfasst z.Z. etwa 1350 Patienten. Daneben werden über sog. Peptid-Bibliotheken solche Epitope gesucht, die für die Antikörper-Bildung verantwortlich sind. Mit entsprechenden Datenbanksystemen in Bonn und München werden die Daten verwaltet und sinnvoll verknüpft.

Die Mutationsanalyse (Oldenburg et al., 2003) ergab als erstes auffälliges Ergebnis, dass etwa die Hälfte aller schweren Fälle durch Inversionen des Intron 22 hervorgerufen werden. Sie beruhen auf intragenen Rekombinationen des *FVIII*-Gens zwischen einem 9 kb langen homologen Bereich des Introns 22 und zwei damit

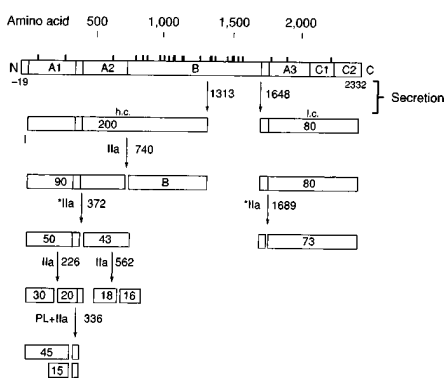


Abb. 1: Domänen des FVIII und ihre Funktion in Aktivierungs- und Inaktivierungsprozessen. Die Domänen des FVIII sind mit A1, A2, A3, B, C1 und C2 angegeben. Senkrechte Linien deuten mögliche N-Glykosylierungsstellen an. Die Thrombin-Spaltung (*) in der B-Domäne führt zur Bildung einer schweren (200 kDa, h.c.) und einer leichten Kette (80 kDa, l.c.). Zusätzliche Thrombin-Schnittstellen sind angedeutet (IIa). Der aktivierte FVIII wird durch aktives Protein C durch Spaltung an den Aminosäureresten 336 und 562 inaktiviert.

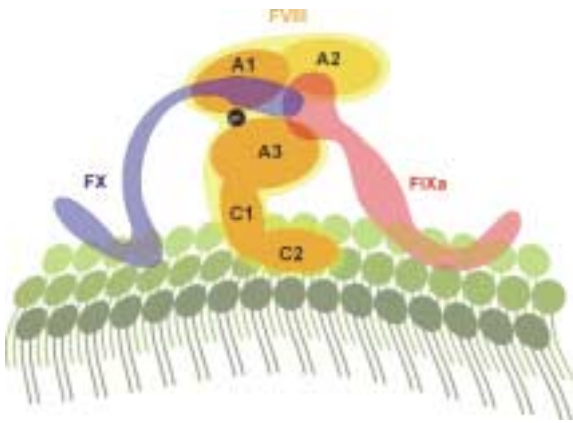


Abb. 2: Cartoon des Tenase-Komplexes. Das Faktor VIII Protein bindet mit der C2 Domäne an die Phospholipidmembran der Thrombozyten. Durch die Bereitstellung von Bindungsstellen für FXa und FX führt FVIII diese Proteine räumlich zusammen und beschleunigt hierdurch die Aktivierung von Faktor X um das 300.000-fache.

identischen Kopien am Telomerende des X-Chromosoms. Diese Rekombinationen sind außerdem ein wesentlicher Grund für die hohe Neumutationsrate und damit für die relative Häufigkeit der Erkrankung (die ebenfalls auf dem X-Chromosom lokalisierte Hämophilie B ist dagegen mit 2-3 Mutationen pro 1 Mio. Gameten wesentlich seltener). Da in der Meiose weiblicher Keimzellen die homologe Paarung der X-Chromosomen die intragene Rekombination erschwert, hat die Intron-22-Inversion ihren Ursprung ganz überwiegend in männlichen Keimzellen (Becker et al., 1996). Frühere Untersuchungen zeigen, dass die Mutationsrate des *FVIII*-Gens mit dem Alter der Väter deutlich zunimmt (Buselmaier und Tariverdian, 1999).

Nach den Intron-22-Inversionen sind Stopp- und Missense-Mutationen sowie kleine Deletionen bzw. Insertionen mit jeweils 12-14% die häufigsten Mutationstypen. Dabei fällt auf, dass Missense-Mutationen im inneren Bereich der B-Domäne sehr selten sind. Umgekehrt sind kleine Insertionen bzw. Deletionen in Serien von Adeninnukleotiden im Exon 14 (29 von 32) und Punktmutationen an CpG-Dinukleotiden (148 von 402) besonders häufig (CpG Dinukleotide machen nur 1% aller Nukleotide des *FVIII*-Gens aus). Da Codons mit CpG-Dinukleotiden vor allem für die Aminosäure Arginin kodieren (CGA, CGC, CGG, CGT), ist diese mit Abstand am häufigsten von Mutationen betroffen.

Wie oben erwähnt, ist die Bildung von Antikörpern unter der Therapie eine häufige Komplikation. Es zeigt sich, dass die Hemmkörperprävalenzen fast 90 % betragen, wenn Deletionen vorliegen, die mehrere FVIII Domänen umfassen. Im Gegensatz dazu haben Mutationen an Spleißstellen mit ca. 3% die geringste Risikowahrscheinlichkeit. Eine Ursache für die ver-

schiedenen Hemmkörperprävalenzen sind sicherlich Unterschiede in der Menge an endogenem FVIII im Blut, das bei einigen Mutationsgruppen vollständig fehlt (z.B. bei großen Deletionen und Intron-22-Inversionen), während bei anderen Mutationstypen (z.B. Missense Mutationen) zwar ein funktionsloses Protein gebildet wird, das aber aufgrund seiner weitgehend nativen Anordnung aber offensichtlich ausreicht, eine Immuntoleranz gegen den therapeutisch gegebenen FVIII zu erzeugen. Neben diesen generellen Überlegungen zeigen Untersuchungen anderer Gruppen, dass Patienten mit Missense-Mutationen in der C1-C2 Domäne ein relativ erhöhtes Hemmkörperisiko aufweisen, so dass diese Bereiche offensichtlich sehr wichtig für die Immunogenität des FVIII-Proteins sind (Liu et al., 2000).

Ein besonders überraschendes Ergebnis unserer Arbeiten ist der Befund, dass bei dieser großen Zahl etwa 2% der Patienten keine kausale Mutation in den kodierenden Bereichen (und ihren flankierenden Regionen) zeigen (Klopp et al., 2002; Uen et al., 2003). Die Patienten sind alle durch entsprechende Aktivitätstests des FVIII biochemisch klar klassifiziert, so dass wir bei diesen Patienten nach weiteren Möglichkeiten suchen müssen, die zu einer Erniedrigung der messbaren FVIII-Aktivität führt. Die erste Möglichkeit ist dabei der vWF. Die Bindung an den vWF schützt FVIII vor proteolytischer Spaltung und ermöglicht ihm so eine Halbwertszeit von 12 Stunden, die sonst nur bei 1 Stunde liegen würde. Die FVIII-Bindungsregion des vWF wird von den Exons 18-24 des *vWF*-Gens (auf dem Chromosom 12) kodiert. Es ist bekannt, dass Mutationen in dieser Region für die von-Willebrand-Erkrankung Typ 2N verantwortlich sind, die klinisch gesehen der Hämophilie sehr ähnelt (Schneppenheim et al., 1996). Die FVIII-Bindungsregion

wurde in Kooperation mit dem Labor von Prof. Schneppenheim (Hamburg) auf mögliche Mutationen untersucht und in 3 Patienten, die keine Mutation im *FVIII*-Gen aufweisen, wurden Mutationen an den entsprechenden Stellen des *vWF*-Gens identifiziert (eine davon bei einer Patientin, die ursprünglich als "potentielle Überträgerin" für Hämophilie A diagnostiziert wurde). Dieses Beispiel zeigt, dass auch die Kooperationspartner des FVIII Proteins für eine klinische Erscheinung der Hämophilie A verantwortlich sein können, zumal die i.d.R. isoliert auftretenden Fälle von Hämophilie A genetisch nicht kartiert werden können. Eine weitere Möglichkeit ist die Störung des intrazellulären Processings des FVIII: der Weitertransport des Proteins aus dem Endoplasmatischen Retikulum durch Chaperone wie das ERGIC53 in den Golgi Apparat (endoplasmatic reticulum Golgi intermediate compartment protein); Untersuchungen in unserem Kollektiv haben jedoch noch keine Mutation in dem entsprechenden Gen gezeigt.

Um das Problem der unterschiedlichen Entwicklung von Antikörpern in Abhängigkeit von den Mutationsereignissen genauer zu untersuchen, werden im Rahmen unseres Konsortiums Epitope von FVIII-Antikörpern aus dem Plasma von Hemmkörper bildenden Hämophilie-A-Patienten mit Hilfe zellulosegebundener Peptid- Arrays charakterisiert, auf denen die gesamte Aminosäuresequenz von FVIII in Form überlappender Oligopeptide dargestellt wird (Abb. 3; Albert et al., 2003). Die bisherigen vorläufigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei den Hämophilie-Patienten ähnliche Epitope erkannt werden, allerdings auch teilweise bei gesunden Blutspendern. Aufgrund der Auswertung der Profile von Patienten und Gesunden kann die Hypothese entwickelt werden, dass die Antikörperbildung bei den gesunden Pro-

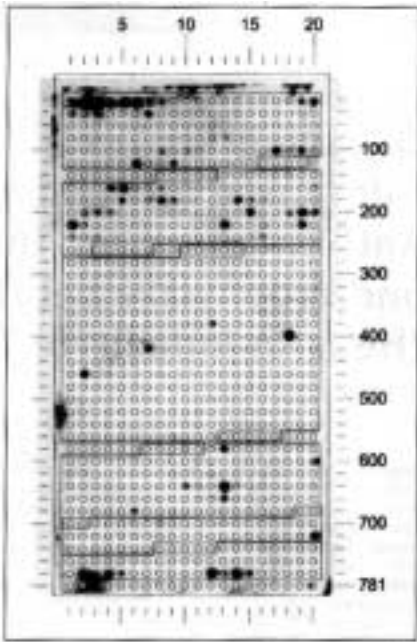


Abb. 3: Peptid-Array. Epitopscreening der polyklonalen FVIII-Antikörper eines Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörperbildung im FVIII-Peptid-Array mit Spots überlappender 13-mer Oligopeptide (Intensität der Schwärzung - Menge polyklonaler FVIII-Antikörper).

banden durch Regelmechanismen unterbunden wird.

Um die gesamten Daten des Hämophilie-Konsortiums adäquat auszuwerten, wollen wir das bundesweite Hämophilie-Register der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) verwenden, das in Zusammenarbeit mit dem Klinikum der Universität München entwickelt wurde (Krebs et al., 2003). Die Datenerfassung erfolgt entweder über eine online-Verbindung mit der zentralen Datenbank (verschlüsselt über Leitungen des Deutschen Gesundheits-Netzes; Abb. 4) oder offline durch Übermittlung einer Diskette auf dem Postweg. Die Datenbank ist modular aufgebaut, so dass eine dynamische Erweiterung möglich ist. Zu den Basisdaten gehören persönliche Daten (Verschlüsselung des Namens nach dem RKI-Code, Alter, Geschlecht, Grunderkrankung) sowie Angaben über den Krankheits- und Therapieverlauf (Infektionen, Inhibitorstatus, durchschnittlicher Verbrauch an Blutprodukten) und genetische Daten. Die persönlichen Daten werden pseudonymisiert ohne explizite Einwilligung des Patienten gespeichert; für die Speicherung genetischer Daten muss eine Einwilligungserklärung vorliegen, die beim behandelnden Arzt verbleibt. Jeder Patient kann jederzeit die Löschung aller Daten

zu seiner Person beim behandelnden Arzt oder gegenüber der GTH verlangen. Bisher ist nur ein kleiner Teil der Daten im GTH-Register erfasst; wir erwarten jedoch bei einer Verbreiterung der Datenbasis eine Verbesserung der epidemiologischen Kenntnisse als Grundlage zukünftiger therapeutischer Entscheidungen und die Qualitätssicherung der Hämophilie-therapie.

An der Universität Bonn existiert seit 24 Jahren ein vergleichbares System (Interaktives Hämophilie-Informationssystem, IHIS), das allerdings nur die Daten der Bonner Patienten enthält (Brackmann et al., 2003). Aufgrund der lückenlosen Dokumentation konnten bereits Auswertungen für solche Patienten vorgenommen werden, die vorher nicht an anderer Stelle behandelt wurden (previously untreated patients - PUPs). Es wurden annähernd 200 PUPs am Bonner Hämophilie-Zentrum identifiziert. Davon haben

- 58 Patienten eine leichte Hämophilie A (2 mit Hemmkörper);
- 37 Patienten eine mittelschwere Hämophilie A (1 mit Hemmkörper);
- 120 Patienten eine schwere Hämophilie A (38 Patienten mit Hemmkörper).

Von den 215 PUPs wurden die Mutationen bei 162 Patienten molekular charakterisiert. Es bestätigte sich, dass leichte und mittelschwere Verlaufsformen ausschließlich durch Missense-Mutationen erzeugt werden, wohingegen schwere Formen bei Inversionen (Intron 1 und Intron 22), Stopp-Mutationen, große Deletionen, *splice-site* Mutationen, aber auch Missense-Mutationen auftreten. Bezüglich der Mutationsverteilung innerhalb der Gruppe mit schwerer Hämophilie A ist zu sehen, dass bei Inhibitorpatienten die Missense-Mutationen unterrepräsentiert sind (15% versus 7,5%). Diese ersten vorläufigen Auswertungen deuten darauf hin, dass offensichtlich der Mutationsstyp einen wichtigen Einfluss auf die Antikörperentwicklung hat. Da aber Missense-Mutationen an verschiedenen Stellen auftreten können, halten wir es für sinnvoll, die Auswirkungen jeder einzelnen Missense-Mutation auf das FVIII-Molekül und insbesondere auf die Ausbildung entsprechender Epitope zu untersuchen. Die weitere Auswertung der Daten wird zeigen, welche Schlüsse für die Optimierung der Hämophilie-A-Therapie zu ziehen sind.

Ein wesentlicher Aspekt unserer zukünftigen Arbeiten wird die Interpretation der Polymorphismen sein, die wir im Rahmen unserer Mutationsanalysen identifiziert haben, und deren

Beitrag zur Aktivität des FVIII noch vollständig unbekannt ist. Darüberhinaus enthält das Intron 22, das ja an den inaktivierenden Inversionen mit Telomersequenzen beteiligt ist, zwei zusätzliche Gene (*FVIII A* und *FVIII B*), deren Funktion noch gänzlich unbekannt ist. Unsere bisherigen Daten machen aber schon jetzt deutlich, dass neben dem *FVIII*-Gen selbst noch andere genetische Faktoren in die Überlegungen einbezogen werden müssen. Einige wurden oben bereits genannt. Darüber hinaus können Mutationen in Genen, die für Antithrombin, Prothrombin, Protein-C und Protein-S sowie für den Faktor-V kodieren, den Schweregrad der Hämophilie A beeinflussen. Diese Proteine sind auch als die Risikofaktoren für venöse Thrombosen bekannt. Aus der integrierten Bearbeitung dieser Problemkreise erwarten wir eine Klärung der vielfältigen noch offenen Fragen von Gerinnungsstörungen.

Danksagung

Wir danken unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern Thilo Albert, Klara Fizi, Harald Krebs, Maria Lim-Eimer, Alexandra Müller, Anni Pavlova, Cemal Ün sowie Reinhard Schneppenheim (Hamburg) für die exzellente Zusammenarbeit und der Vielzahl von Hämophilie-Patienten für Ihre Kooperation im Rahmen der Studie. Das Konsortium wird unterstützt aus Mitteln des DHGP (01KW9905/9).

*Kordinator und Korrespondenzanschrift:

Jochen Graw
GSF-Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit
Institut für Entwicklungsgenetik
85764 Neuherberg
Tel: 089/3187-2610 · Fax: 089/3187-2210
e-mail: graw@gsf.de

Referenzen

- Albert T, Lange S, Oldenburg J, Graw J, Schramm W, Hanfland P, Brackmann H-H, Schwaab R. Charakterisierung von Faktor-VIII-Antikörper-epitopen mit Faktor-VIII-Peptid-Bibliotheken. *Hämostaseologie* 2003;23:13-17.
- Becker J, Schwaab R, Möller-Taube A, Schwaab U, Schmidt W, Brackmann HH, Grimm T, Olek K, Oldenburg J. Characterization of the factor VIII defect in 147 patients with sporadic hemophilia A: family studies indicate a mutation-type dependent sex-ratio of mutation frequencies. *Am J Hum Genet* 1996;58:657-670.
- Brackmann H-H, Albert T, Graw J, Oldenburg J, Schramm W, Schwaab R. Erfassung und Bewertung phänotypischer Parameter von Hämophilie-A-Patienten und Korrelation mit dem Genotyp. *Hämostaseologie* 2003;23:24-27.

Buselmann, W., Tariverdian, G. *Humangenetik*, 2. Aufl., Springer-Verlag Heidelberg, 1999.

Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, Vehar GA, Capon DJ, Lawn, RM. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984; 312:326-330.

Klopp N, Oldenburg J, Uen C, Brackmann H-H, Schneppenheim R, Schramm W, Schwaab R, Graw J. 11 hemophilia A patients without mutations in the entire factor VIII encoding gene. *Thromb Haemost* 2002;88:357-360.

Krebs H, Domsch C, Adelhard K, Brackmann HH, Graw J, Oldenburg J, Schwaab R, Schramm W. Das bundesweite GTH-Hämophilie-Register. *Hämostaseologie* 2003;23:18-23.

Liu ML, Shen BW, Nakaya S, Pratt KP, Fujikawa K, Davie EW, Stoddard BL, Thompson AR. Hemophilic factor VIII C1- and C2 domain missense mutations and their model-

ling to the 1.5 angstrom human C2-domain crystal structure. *Blood* 2000;96:979-987.

Oldenburg J, Schröder J, Graw J, Ivaskevicius V, Brackmann HH, Schramm W, Müller CR, Seifried E, Schwaab R. Bedeutung der Mutationsanalyse bei Patienten mit Hämophilie A. *Hämostaseologie* 2003;23:6-12.

Schneppenheim R, Budde U, Krey S, Drewke E, Bdergmann F, Lechler E, Oldenburg J, Schwaab R. Results of screening for new von Willebrand disease type 2N in patients with suspected haemophilia A or von Willebrand disease type I. *Thromb Haemost* 1996;76:598-602.

Uen C, Oldenburg J, Schröder J, Brackmann H-H, Schramm W, Schwaab R, Schneppenheim R, Graw J. 2% Hämophilie-A Patienten ohne Mutation im FVIII-Gen. *Hämostaseologie* 2003;23:1-5.



Abb. 4: Eingabe-Maske GTH-Register. Start-Seite des GTH-Hämophilie-Registers in der on-line Version.

FUNCTIONAL GENOMICS PIPELINE AM RZPD

Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung

Uwe Radelof¹, Anja Kellermann¹, Florian Wagner¹, Bernhard Korn² u. Johannes Maurer¹

RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung; ¹Heubnerweg 6, 14059 Berlin;

² Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg



Das RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung (www.rzpd.de) hat in den letzten sechs Monaten eine Reihe von Meilensteinen erreicht. Eine Projektverlängerung im Rahmen des Deutschen Humangenomprojekts bis zum Juni 2004 wurde positiv begutachtet. Im Dezember 2002 wurde für die RZPD-Komponente Heidelberg durch die Stilllegung der bisherigen provisorischen Laborräume ein Umzug in ein vom Deutschen Krebsforschungszentrum neu errichtetes Gebäude im Technologiepark III, Im Neuenheimer Feld 580 notwendig. Das RZPD Heidelberg ist in diesem Gebäude gemeinsam mit dem Forschungsschwerpunkt Genomforschung und Bioinformatik untergebracht und verfügt über ca. 380 qm Laborfläche. In der Berliner Komponente wurde in der Zwischenzeit eine umfassende Produktionssteuerungs-Software implementiert, die eine verbesserte Ablaufplanung und Qualitätskontrolle innerhalb des RZPD ermöglicht. Darüber hinaus wurde eine Vielzahl neuer Produkte und Dienstleistungsmöglichkeiten etabliert, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

Human UnigeneSet RZPD3.1

Das Human UnigeneSet RZPD3.1 ist die weltweit umfangreichste und bestcharakteri-

sierte nichtredundante cDNA-Kollektion für das Humangenom. Das Set enthält 36.000 cDNA-Klone. Jeder dieser Unigene-Klone repräsentiert genau ein NCBI UniGene Cluster (www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene). Alle Unigene-Klone wurden vom RZPD kontrollsequenziert, besitzen eine ausgezeichnete Vitalität

und sind nachweislich frei von Kontaminationen mit Bakterienphagen und anderen Mikroorganismen. Die Auswahl der Klone prädestiniert sie für die Herstellung von DNA-Arrays für die Genexpressionsanalyse. Soweit verfügbar wurden Klone gewählt, die einen Bereich in der Nähe des 3'-Endes des jeweiligen Transkripts



Abb 1. Außenansicht des neuen DKFZ-Gebäudes für Genomforschung und Bioinformatik in Heidelberg, das auch das RZPD beherbergt.

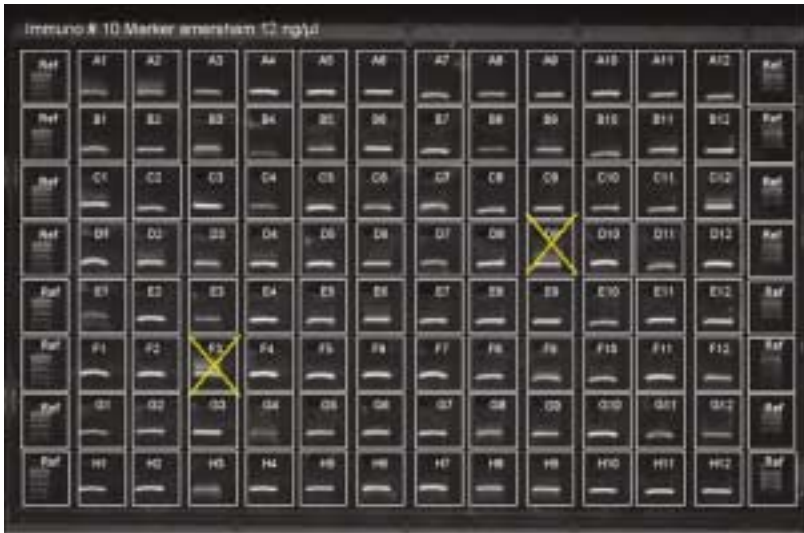


Abb 2. Zur Qualitätskontrolle werden alle PCR Produkte gelelektrophoretisch geprüft. PCR Produkte, die nicht den Qualitätsstandards entsprechenden werden entfernt, siehe Markierung (Doppelbänder, schwache bzw. keine PCR Produkte).

repräsentieren und frei von repetitiven und hochkonservierten Sequenzen sind. Die Klonlänge beträgt zwischen 500 bp und 1,2 kb. Alle Klone lassen sich leicht und mit hohen Ausbeuten per PCR amplifizieren. Für jeden einzelnen Klon und das durch ihn repräsentierte Gen wurden alle verfügbaren Informationen in übersichtlicher Form zusammengestellt. Neben der Sequenzinformation gibt die Annotation u.a. darüber Auskunft, ob es sich um ein bereits bekanntes Gen handelt und ob es in Ensembl (www.ensembl.org) oder Genecards (www.rzpd.de/cards) gelistet ist (s. Abbott 2002).

Das Human UnigeneSet wird seit 1997 kontinuierlich weiterentwickelt. Das Ziel besteht darin, für jedes Gen genau einen repräsentativen Unigene-Klon verfügbar zu machen. Zu diesem Zweck wird es einerseits um Klone ergänzt, die bisher nicht repräsentierten Genen entsprechen - seit der Veröffentlichung der Version 3.0 im Oktober 2002 kamen 4.200 Klone hinzu, die als Einzelkolonien isoliert wurden und die jeweils genau ein "Ensembl-Gen" repräsentieren. Andererseits erfolgt eine regelmäßig Redundanzbereinigung auf der Basis der Ensembl-Annotation und des NCBI UniGene Clusterings.

Human Ensembl Set RZPD1.1

Das Ensembl Datenbank Projekt ist eine umfassende Quelle stabiler, automatischer Annotation des Humangenoms mit bestätigten Genvorhersagen, die Daten verschiedenen Ursprungs integrieren.

Die Ensembl-Annotation des Humangenoms, die momentan ca. 22.000 Gene ausweist, dient als bioinformatische Basis des Human Ensembl

Sets RZPD1.1. Die aktuelle Version dieses Sets besteht aus 13.000 sequenzverifizierten Klonen und bildet auch den Kern des Human UnigeneSets RZPD3.1, das darüber hinaus Klone enthält, die genau ein NCBI UniGene Cluster repräsentieren, das sich per BLAST-Analyse keinem Ensembl-Gen zuordnen lässt. Das Human Ensembl Set RZPD1.1 wurde in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Marie-Laure Yaspo der Abt. Lehrach am MPI für molekulare Genetik generiert und wird analog zum Human UnigeneSet kontinuierlich weiterentwickelt. Die beiden Teilssets, das Human Ensembl Set und die ergänzenden UniGene Cluster Repräsentanten, sind physikalisch getrennt verfügbar.

LION Bioscience ArrayTag-Klone für Maus und Ratte

Das RZPD hat die nicht-redundanten ArrayTag-Klonsets für Maus und Ratte weltweit exklusiv (außer Asien/Pazifik) von LION Bioscience übernommen. Diese Sets, deren gute Qualität im akademischen Bereich allgemein bekannt ist, bestehen aus jeweils 20.000 Klonen, die kurze, vollständig sequenzverifizierte Genabschnitte repräsentieren. Alle Klone sind amplifikationsgetestet und nahezu frei von Repeats. Die Sequenzen sind meist am 3'-Ende lokalisiert und enthalten keine Poly-A-Sequenzen. Die Amplifikationsprimer münden direkt an die Insertsequenz, wodurch keine artifiziellen Sequenzen amplifiziert werden und somit ein hochspezifisches Expression Profiling ermöglicht wird. Das RZPD führt derzeit die Anknüpfung dieser wenig redundanten Sets an öffentlich verfügbaren Cluster-Informationen (Unigene, Ensembl) durch, wodurch jede Sequenz eindeutig einem jeweiligen Gen zuzu-

ordnen ist. Das RZPD wird darüber hinaus gemeinsam mit LION Bioscience die Sequenzen aller ArrayTag-Klone für Maus und Ratte in öffentlichen Datenbanken zugänglich machen. Die ArrayTag-Klonsets sowie Subsets davon sind ab sofort über das RZPD verfügbar. Die wichtigste Zielsetzung des RZPD ist jedoch, die ArrayTag-Klone als Basis für den Aufbau möglichst vollständiger nicht-redundanter Klonsätze von Maus und Ratte zu nutzen.

UnigeneSet-Herstellung als Dienstleistung

Die Herstellung hochqualitativer nicht-redundanter Klon-Kollektionen hat sich zu einem wesentlichen Schwerpunkt der Aktivitäten des RZPD entwickelt. Das in den vergangenen Jahren erworbene Know-how ermöglicht es, für praktisch jeden Modell-Organismus eine nicht-redundante cDNA-Kollektion innerhalb weniger Monate herzustellen. Die Ausgangsbedingungen bezüglich der bereits verfügbaren Ressourcen können sehr unterschiedlich sein. Zwei Beispiele sollen das verdeutlichen:

Bei der Herstellung des Human UnigeneSets und des Mouse UnigeneSets konnte auf zwei in der wissenschaftlichen Gemeinschaft anerkannte und öffentlich verfügbare Ressourcen zurückgegriffen werden: Die I.M.A.G.E. Klonkollektion (<http://image.llnl.gov/image/>) und das NCBI UniGene Clustering. Unter Verwendung aller beim NCBI UniGene Clustering berücksichtigten EST-Sequenzen wurde (1) für jedes Cluster eine Konsensus-Sequenz berechnet, (2) ein diese Sequenz repräsentierender I.M.A.G.E. Klon entsprechend den RZPD Unigene-Klon Charakteristiken (s.o.) ausgewählt, (3) aus der Kollektion der mehr als 5 Mio.

I.M.A.G.E. Klone per Roboter in 96-well Mikrotiterplatten re-arrayed und (4) sequenzverifiziert.

Nicht-redundante cDNA-Kollektionen wurden auch für Organismen erstellt, für die kein öffentlich verfügbares Klonmaterial und keine ausreichende Sequenzinformationen zur Verfügung standen. Ausgehend von eigens hergestellten cDNA-Bibliotheken wurde ein 30.000 cDNA-Klone umfassendes Set für die Zuckerrübe basierend auf der Oligonucleotid-Fingerprinting (ONF) Technologie in Kooperation mit der KWS Saat AG und dem MPI für Molekulare Genetik generiert (Herwig et al., 2002). Die ONF-Technologie kam ebenfalls bei der Herstellung der ersten nicht-redundanten cDNA-Kollektion für das Rind zum Einsatz. Dieses 27.000 Klone umfassende Set wird derzeit vollständig sequenziert (Publikation in Vorbereitung).

Bioinformatische Verknüpfung zwischen Affymetrix GeneChip-Oligos und RZPD Unigene-Sets

Die Erstellung von Expressionsprofilen über das gesamte Genom stellt einen Meilenstein in der hypothesenfreien Forschung dar, da es zum ersten mal möglich ist, das Expressionsverhalten vieler Gene parallel unter identischen Bedingungen zu ermitteln. Das Wissen über die Expressionsstärke der Gene ist jedoch nur ein Zwischenschritt, der per se noch keine direkten Schlussfolgerungen über die Funktionen von Genen, deren Beitrag zu makromolekularen Strukturen bzw. Systemen zulässt. Sehr viele Fragestellungen der Funktionsbiologie sind ausschließlich über experimentelle Ansätze zu beantworten, die Zugriff auf rekombinantes Material und / oder rekombinant klonierte Transkripte verlangen: (1) Identifizierung interagierender Proteine („protein fishing“, Two-Hybrid), (2) Proteinlokalisierung durch Überexpression markierter Proteine, (3) in vitro Proteincharakterisierung durch Isolierung rekombinanter Proteine in großen Mengen, (4) Herstellung und Einsatz von Antikörpern gegen native Proteine oder Proteinfragmente, (5) permanente oder regulierbare „RNA Interferenz“. Auch für die Herstellung von analytischen Tools wie bspw. Proteinchips muss auf rekombinantes Material zurückgegriffen werden. Daher ist es zwingend, dass immer dann, wenn mit Microarrays gearbeitet wird, die auf synthetischem Material (lange oder kurze Oligonucleotide) beruhen, diese Sonden nicht nur

den durch sie repräsentierten Genen zugeordnet werden können, sondern auch dem entsprechend zur Verfügung stehenden Klonmaterial. Dieser Verknüpfung von Oligosonden zu physikalisch-biologischem Material hat sich das RZPD angenommen und in einem ersten Schritt die Oligosonden, die als Repräsentanten auf Affymetrix GeneChips für Mensch und Arabidopsis synthetisiert sind, dem entsprechenden Klonmaterial des RZPD zugeordnet. Dieser Ansatz soll in den kommenden Monaten auf weitere führende Chip- bzw. Oligohersteller erweitert werden.

Aufgereinigte PCR-Produkte Ready-To-Array

Ready-To-Array ist aufgereinigte und normalisierte DNA für die Herstellung von Microarrays, die in jedem kommerziell erhältlichen Spotting System eingesetzt werden kann. Klone zur Herstellung von Ready-To-Array können vom Kunden bereitgestellt oder aus der umfangreichen Klonkollektion des RZPD ausgewählt werden. Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang sind die verschiedenen nicht-redundanten RZPD UnigeneSets sowie diverse verifizierte cDNA-Genbanken. Ready-To-Array des RZPD basiert auf der vorhandenen Erfahrung in Hochdurchsatztechnologien und der Automatisierungsexpertise. PCR-Produkte von sequenzverifizierten RZPD Human und Maus-UnigeneSets werden bereits routinemäßig zur erfolgreichen Produktion von Macroarrays für Screening-Experimente und Genexpressionsanalysen eingesetzt. Die Massen-Amplifikation unterliegt den Anforderungen des am RZPD eingeführten Qualitätsmanagements. Aufreinigung sowie Normalisierung der PCR-Produkte wurden nach standardisierten Verfahren an zuverlässig etablierten Robotern automatisiert. Der Kunde erhält mit Ready-To-Array DNA von einheitlicher Konzentration in jedem Kompartiment einer 96er oder 384er Mikrotiterplatte. Das RZPD garantiert Ausbeuten von mindestens 2-4µg von 90% der Klone. Ready-To-Array kann lyophilisiert oder resuspendiert in einem Spotting Puffer nach Wahl des Kunden geliefert werden (pcc@rzpd.de). Darüber hinaus bietet das RZPD fachliche Unterstützung und Betreuung in allen Fragen rund um das Microarray Spotting. Der Service umfasst alle Aspekte von der Planung über die Implementierung bis zur Herstellung und Analyse der Microarrays.

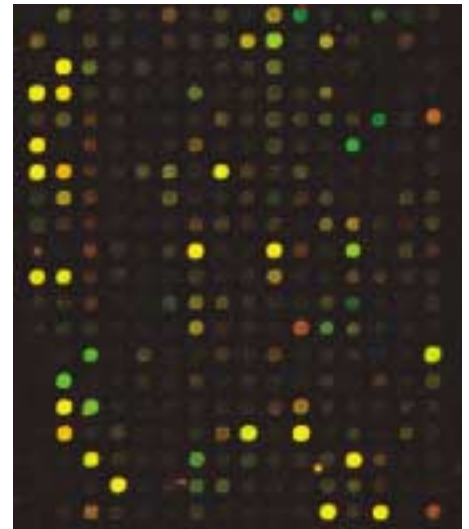


Abb 3. Scanbild-Ausschnitt eines RZPD Custom Arrays nach einer komplexen Hybridisierung mit fluoreszenzmarkierten Proben im Ratio-Modus.

Custom Microarrays

Seit kurzem bietet das RZPD auch die Möglichkeit, nach Kundenwünschen cDNA-Microarrays herzustellen. Dieser Service wird in zwei Optionen angeboten: bei Option A übernimmt das RZPD auch die komplette Herstellung der Spotting-Platten (evtl. Klon-Rearranging; Generierung, Reinigung und Normalisierung von PCR-Produkten; Aufnahme der PCR-Produkte in Spotting-Puffer), wobei der gesamte Prozess einer strengen Qualitätskontrolle unterliegt. Bei Option B stellt der Kunde spotfertige PCR-Produkte in einem definierten Format zur Verfügung. Je nach Länge und evtl. Modifizierung der PCR-Produkte kann auf Amino-, Aldehyd- oder Epoxy-Oberflächen gespottet werden. Zusammen mit den Microarrays erhält der Kunde ein GAL-file zur Auswertung hybridisierter Chips sowie umfangreiche Informationen zu den gespotteten PCR-Produkten. Für am RZPD gespottete Chips besteht außerdem ein Expressionsanalyse-Service am Standort Heidelberg. Weitere Informationen sind unter microarrays@rzpd.de erhältlich.

Referenzen

- Abbott A. 2002. Gene centre chips in with better route to microarrays. *Nature* 420: 3
- Herwig R, Schulz B, Weisshaar B, Hennig S, Steinfath M, Drungowski M, Stahl D, Wruck W, Menze A, O'Brien J, Lehrach H, Radelof U. 2002. Construction of a 'unigene' cDNA clone set by oligonucleotide fingerprinting allows access to 25 000 potential sugar beet genes. *Plant J* 32(5): 845-857

GABI PRIMÄRDATENBANK

Zentrale Datenbank für das Pflanzengenomprojekt GABI und Anbieter bioinformatischer Services

Svenja Meyer, Axel Nagel, Steffen Schulze-Kremer · RZPD - Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH

Sequenzanalysen, Kartierungsversuche, Genexpressionsexperimente, Proteom- oder Metabolitanalysen, Enzymaktivitätsmessungen, Proteininteraktions-Bestimmungen: in vielen GABI Projekten werden derzeit unterschiedlichste Daten in großem Durchsatz produziert. Die Daten liegen in verschiedenen Formaten vor, z.B. als MS-EXCEL oder MS-WORD Dokumente, FASTA, BLAST, Alignment, Text oder Affymetrix Dateien.

Mit den Zielen, die Daten der GABI-Forschungsgruppen in einer Datenbank zu vereinigen und unterschiedliche Datensätze miteinander zu verknüpfen, hat sich die GABI-Primärdatenbank (GabiPD) am RZPD-Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung in Berlin etabliert. Alle in GabiPD aufgenommenen Daten werden über das Internet visualisiert. Ebenso können sich GABI- und WPG- Partner jederzeit

an GabiPD wenden, wenn sie Unterstützung bei der Bewältigung der Daten benötigen.

Datenintegration und graphische Benutzeroberflächen

Eine Vielzahl von Daten wurde in GabiPD integriert (Tabelle 1). Die Datenbank ist über die GabiPD Webseite (<http://gabi.rzpd.de>) erreichbar und für die Suche nach öffentlichen Daten ohne Passwort nutzbar. Registrierte Nutzer (GABI- oder WPG-Teilnehmer) haben in einem Passwort-geschützten Bereich exklusiven Zugriff auf nicht öffentliche Datensätze. GabiPD-Statistiken zeigen, dass die Datenbank regelmäßig zur Datenrecherche genutzt wird. Dabei wurden nicht nur Zugriffe aus Deutschland, sondern ebenso Zugriffe aus dem europäischen Ausland, aber auch aus den USA, Australien und dem asiatischen Raum verzeichnet.

Es werden ständig neue Daten aus GABI-Projekten in GabiPD aufgenommen. Durch die flexible Datenbankstruktur und die entwickelten Programmmodule, die eine halbautomatisierte Datenbearbeitung ermöglichen, wird eine schnelle Integration aller Datensätze in die Datenbank gewährleistet.

Für die Datensuche stehen verschiedene graphische Benutzeroberflächen zur Verfügung.

GreenCards

GreenCards ist die zentrale Benutzeroberfläche für die textbasierte Suche in GabiPD. Über Sequenz-Akzessionen, Genotypnamen, Genfunktionen und andere Stichworte kann in GabiPD z.B. nach Klonen, Sequenzen, Insertionsmutanten, SNPs, Kartierungsinformationen und BLAST Ergebnissen gesucht werden. Für jede Suchabfrage ist eine Statistik abrufbar, die darüber informiert, wie viele Tref-

| Daten | Spezies | Anzahl | Status | Projekt |
|--|------------------------|---|--------|--|
| Sequenzen | Arabidopsis | ~ 600 | 5 | GABI LAPP |
| | Arabidopsis | ~ 13.000 | 2 | GABI Arabidopsis II |
| | Gerste | ~ 104.000 | 1 | GABI PLANT |
| | Gerste | ~ 25.500 | 2 | GABI PLANT |
| | Gerste | ~ 6.000 | 5 | GABI PLANT |
| | Kartoffel | ~ 2.000 | 5 | GABI CONQUEST |
| | Zuckerrübe | ~ 13.500 | 1 | GABI BEET |
| T-DNA flankierende Sequenzen | Arabidopsis | ~ 14.000 | 1 | GABI KAT |
| | Pappel | ~ 130 | 1 | GABI POPLAR |
| Kartierungen | Kartoffel | 12 chromosomale Karten 878 kartierte Elemente | 5 | GABI CONQUEST |
| SNPs/InDels | Kartoffel | 1625 SNP/INDEL Positionen | 5 | GABI CONQUEST |
| | Arabidopsis | | 2 | GABI Arabidopsis II |
| Proteomdaten | Arabidopsis | 1 2D-Gelbild 32 massenspektrometr. Analysen | 4 | GABI Arabidopsis III |
| Metabolitdaten | Arabidopsis | ~ 3.000 | 5 | GABI Arabidopsis III |
| Enzymaktivitäten | Arabidopsis | ~ 1.000 | 5 | GABI Arabidopsis III |
| Hybridisierungen | Arabidopsis | ~ 2.700 | 1 | ZIGIA |
| Links zu bestellbaren pflanzlichen Materialien | Arabidopsis cDNA Klone | ~ 10.500 | 2 | GABI Arabidopsis II, Klone verfügbar über RZPD |
| | Arabidopsis | ~ 25.000 | 1 | ZIGIA |
| | Insertionsmutanten | ~ 9.000 | 1 | GABI-KAT |
| BLAST Ergebnisse | | ~ 400.000 | 1-5 | GabiPD |

Tabelle 1: Integrierte Daten aus unterschiedlichen GABI Projekten: Datentyp, Spezies, Status der Daten (1: öffentlich, 2: zugänglich für GABI- und WPG-Partner, 3: zugänglich nur für WPG-Partner, 4: zugänglich nur für GABI-Partner, 5: zugänglich nur für eine vom Besitzer der Daten definierten Gruppe) und Projektname (Stand: Feb. 2003).



Abbildung 1a: GreenCards Statistik für den Suchbegriff „resistance protein“. Für das *Arabidopsis thaliana* Kultivar C24 wurden beispielsweise acht, für die Gerste Akzession „Sloop“ 16 verschiedene Objekte für den definierten Suchbegriff in GabiPD gefunden.

Abbildung 1b und 1c: Das Einbinden von spezifischen Links zu Anbietern von biologischem Material, wie GABI-KAT und ZIGIA am MPIZ in Köln und dem RZPD in Berlin, informieren den GreenCards Nutzer über verfügbare Materialien.

Abbildung 1d: Visualisierung von SNP/InDel Daten. Sequenzpositionen, die sich bei den untersuchten Genotypen als variabel herausstellten, sind blau markiert. Jeder SNP/InDel ist interaktiv und ein Mausklick öffnet ein neues Fenster mit den SNP/InDel Positionen und den flankierenden Sequenzen aller untersuchten Stämme.

fer es pro unterschiedlicher Pflanzenspezies bzw. Kultivare mit den definierten Suchparametern gegeben hat (Abbildung 1a).

Zu jedem Treffer werden detaillierte Informationen angezeigt, wie z.B. genotypische Informationen, Sequenzdaten, GenBank Akzessionen, SNP-Positionen oder chromosomale Positionen. Ebenso wurden Verknüpfungen zu anderen GABI Datenbanken, wie GABI-MASC, GABI-KAT, SPUTNIK oder ARAMEMNON aufgenommen. Die Integration von Links zu Anbietern von pflanzlichen Materialien (Abbildung 1b und 1c), wie Insertionsmutanten und Klonen, führt den GabiPD-Nutzer direkt über eine GreenCards Abfrage zu bestellbaren Materialien. Komplexe Daten, wie z.B. Sequenzvariationen (SNPs und InDels) bei tetraploiden Kartoffel Kultivaren werden ebenso über GreenCards visualisiert (Abbildung 1d).

Visualisierung von Kartierungsdaten

In GabiPD integrierte Kartierungsdaten werden über das Java Applet Programm 'Der Browser' (A. Grigoriev, 1997, D. Leader 1999, MPI-MG) dargestellt. Die so dargestellten Chromosomen mit allen kartierten Objekten sind zoombar. Alle angezeigten Elemente auf den Karten sind interaktiv. Ein Mausklick ruft ein GreenCards Fenster auf mit detaillierten Informationen zu dem kartierten Objekt, wie beispielsweise Sequenzinformationen, genaue Position auf der Karte, BLAST Ergebnisse, Refe-

renzen oder SNP Positionen (Abbildung 2).

BLAST

Registrierte Nutzer haben die Möglichkeit über GabiPD eine geheime BLAST Suche (BlastN, BlastP, BlastX, tBlastX oder tBlastN) durchzuführen. Geheim bedeutet, dass alle BLAST Suchergebnisse direkt wieder gelöscht werden und nur für den Übermittler der Suchsequenz verfügbar sind. Der Transfer der Daten erfolgt verschlüsselt, über eine im Internet-Banking übliche Verschlüsselung. Als Datenbanken für die BLAST Suche stehen öffentliche Datenbanken zur Verfügung, die einmal wöchentlich von NCBI bzw. TIGR aktualisiert werden. Ebenso sind alle Sequenzen, die in GabiPD abgelegt wurden, für BLAST Suchen zugänglich. Auf Anfrage können jederzeit auch andere öffentliche Datenbanken, die zur Zeit nicht über GabiPD verfügbar sind, für die BLAST Analyse zugänglich gemacht werden.

Daten aus Genexpressions-, Proteom- und Metabolit-analysen, Einhaltung internationaler Standards bei der Datenintegration

Daten aus Genexpressions-, Proteom- und Metabolitanalysen aus unterschiedlichen GABI Projekten wurden in GabiPD integriert. Zur Integration von Genexpressionsdaten wurde ein Datenbankschema entwickelt, das mit dem von der Microarray Gene Expression Data Gruppe (MGED, www.mged.org) entwickelten

Schema konform gehalten wurde. So wird gewährleistet, dass die in GabiPD aufgenommenen Expressionsdaten, wie z.B. Daten aus Affymetrix Experimenten dem internationalen Standard entsprechen.

Aufgenommene Bilder von 2D-Gelen wurden interaktiv visualisiert und alle Informationen, die zu charakterisierten Proteinspots verfügbar sind, wie z.B. Daten aus massenspektrometrischen Messungen, putative Proteinfunktionen, Molekulargewicht und isoelektrischer Punkt des entsprechenden Proteins stehen über GabiPD zur Verfügung.

Ebenso wurden Daten aus Metabolitanalysen und enzymatischen Aktivitätsmessungen in die Primärdatenbank aufgenommen. An der graphischen Visualisierung dieser Daten wird zur Zeit gearbeitet.

GenomeMatrix

In GabiPD sind so viele Daten wie möglich (GABI-Daten sowie öffentliche Daten) inhaltlich miteinander verknüpft, um einen Synergieeffekt zu erzielen.

In einer Kooperation zwischen dem MPI-MG (Abteilung Lehrach) und dem RZPD (Dr. Andreas Hewelt), wurde ein neuartiges Datenbank/Interface-System entwickelt, um die Verknüpfung einzelner Daten darzustellen und die Möglichkeit zu geben, verschiedene Datensätze über eine Abfrage zu durchsuchen.

Basis dieser GenomeMatrix sind annotierte Gene verschiedener Organismen



Abbildung 2: Kartierungsinformationen werden über das Java Applet Programm „DerBrowser“ visualisiert. Detaillierte Informationen zu jedem kartierten Element stehen über GreenCards zur Verfügung.

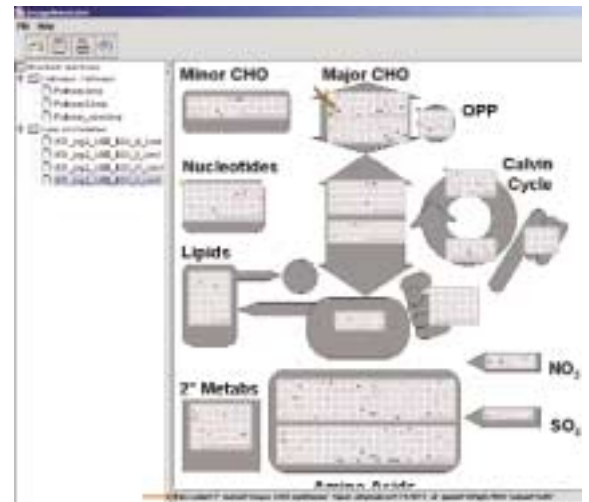


Abbildung 3: Java Programm zur Abbildung von z.B. Affymetrix™ Genexpressionsdaten auf schematisch dargestellten Stoffwechselwegen. Die unterschiedlichen Expressionslevel der einzelnen Gene sind farblich codiert. Blau dargestellt sind Gene, für die im Vergleich zum Referenzexperiment eine erhöhte Expression festgestellt wurde, rot alle im Versuch reprimierten Gene.

(<https://www.rzpd.de/colBox/html/>). Zu jedem Gen werden verschiedene Informationen angehängt, z.B. zugehörige Klone, knock-out Mutanten oder Genontologien. Durch das graphische Interface-System gibt die GenomeMatrix einen guten Überblick darüber, welche Informationen bzw. Materialien für jedes Gen zur Verfügung stehen. Der Nutzer kann so zeit- und aufwendige Datenbankrecherchen eingrenzen. Für den Pflanzenbereich wurde die Arabidopsis GenomeMatrix entwickelt. Als Basis enthält diese alle Arabidopsis Gene, die im Rahmen der Arabidopsis Genom Initiative (AGI) identifiziert wurden.

GabiPD Serviceleistungen (gabi@rzpd.de)

Innerhalb der GABI-Gemeinschaft besteht ein großer Bedarf an „maßgeschneiderten“ bioinformatischen Serviceleistungen, die zum Teil von GabiPD abgedeckt werden. Das sogenannte Clippen, d.h. die Beseitigung der Vektoranteile und der Sequenzbereiche geringer Qualität aus den Rohsequenzen, das Übermitteln von Sequenzdaten an öffentliche Datenbanken wie GenBank oder ein Sequenzvergleich über BLAST-Analysen mit anschließender Auswertung der BLAST-Berichte gehört zum GabiPD-Standardrepertoire.

Darüber hinaus unterstützt und berät GabiPD GABI Teilnehmer bei der Datenverarbeitung und Datenanalyse und bietet Beratungen zur lokalen Datenhaltung an, z.B. in Form von Access Datenbanken. Ebenso wurden auf Anfragen statistische Auswertungen für GABI-Projekte übernommen. Es wurde ein sogenannter „download Bereich“ in GabiPD eingerichtet (https://gabi.rzpd.de/cgi-bin/SiteMap.pl.cgi?LastURL=/gabi_services.html), über den Daten von allgemeinem Interesse von GabiPD-Nutzern heruntergeladen werden können. Aktuell stehen dort die Informationen bezüglich der Zuordnung aller auf dem Arabidopsis Affymetrix Chip repräsentierten Gene zu den AGI Gene Codes bzw. zu den vom CATMA Konsortium annotierten Genen zur Verfügung. Nicht zuletzt entwickelt GabiPD in Zusammenarbeit mit GABI-Partnern spezifische Benutzeroberflächen, die nach speziellen Anforderungen der Kooperationspartner angepasst werden.

Auf dieser Basis wurde in Zusammenarbeit mit der AG von Prof. Mark Stitt am MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm ein Java Programm entwickelt, welches die Möglichkeit bietet komplexe Daten, wie Genexpressionsdaten auf Stoffwechselwege abzubilden (Abbildung 3).

Jedes Gen, das speziellen Stoffwechselwegen zugeordnet wurde, wird durch ein einzelnes Kästchen repräsentiert, die Expressionslevel dieser Gene werden farblich codiert dargestellt. Das Programm ist zur Zeit in der Testphase und wird demnächst auch über das Internet zugänglich sein.

Anfragen bezüglich der von GabiPD angebotenen Serviceleistungen können jederzeit an gabi@rzpd.de gestellt werden.

Danksagung

Wir danken Dr. Christiane Gebhardt und Dr. Andreas Rickert (BMBF 0312290A, Verbundprojekt GABI-Kartoffel), Prof. Dr. Mark Stitt, Dr. Oliver Bläsing und Dr. Oliver Thimm (BMBF 0312277A, GABI Arabidopsis Verbund III) und Prof. Dr. Bernd Weisshaar (BMBF 0312275D, GABI Arabidopsis Verbund II) für ihr Einverständnis bisher nicht publizierte Daten zu präsentieren.

Die GABI Primärdatenbank wird unter dem Förderkennzeichen 0312272 gefördert.

Die GABI Primärdatenbank im Netz: <http://gabi.rzpd.de>

ETHISCHE, RECHTLICHE UND SOZIALE ASPEKTE DER MOLEKULAREN MEDIZIN

15 neue Forschungsprojekte gestartet · Jörg Wadzack

Die Humangenomforschung wird zu einschneidenden Fortschritten in der molekularen Medizin führen, mit denen tiefgreifende Veränderungen in der medizinischen Versorgung und in anderen, neuen Bereichen des Umgangs mit medizinischer und genetischer Information einhergehen. Diese Überzeugung bestand schon zu Beginn des internationalen Humangenomprojektes Anfang der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts. Daher werden von Anfang an parallel zu den naturwissenschaftlichen Fragestellungen ebenfalls ethische, rechtliche und soziale Implikationen (ELSI) der Humangenomforschung bearbeitet. Auch Deutschland ist diesem Grundsatz gefolgt und fördert seit 1996 Forschungsprojekte zu ethischen Aspekten der Genomforschung. Mit dem Start des Nationalen Genomforschungsnetzes wurde daher konsequenterweise in Jahr 2001 das Förderprogramm „Ethische, rechtliche und soziale Aspekte der Molekularen Medizin“ ausgeschrieben. In einem zweistufigen Auswahlverfahren durch ein internationales Gutachtergremium wurden 15 Projekte ausgewählt, die seit Herbst 2002 durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert werden. Die geförderten Forschungsprojekte sind in den drei formulierten Themenschwerpunkten nachfolgend aufgelistet.

1. Offene Fragen zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten bei zentralen Forschungs- und Anwendungsfeldern der Molekularen Medizin

(Stichworte: Genetische Tests; Fortpflanzungsmedizin; Grundfragen des geistigen Eigentums und der Patentierung im biowissenschaftlichen Bereich; Risiken in der Molekularen Medizin; Entwicklung juristischer Parameter für die Bewältigung ethischer Fragestellungen)

- Einstellung betroffener Familien zum Down-Syndrom vor und nach Einführung der Pränataldiagnostik: Langzeitvergleich 1969-2002
Dr. Erwin Breitenbach, Universität Würzburg

- Veranstaltungsreihe zum Thema "Ethik und Sonderpädagogik"
Prof. Dr. Anette Leonhardt, Universität München
- Molekulargenetische Unter- und Überdiagnostik: Eine Untersuchung zum Prozess der Risikoidentifikation bei Krebserkrankungen
Prof. Dr. Reinhold Schwarz, Universität Leipzig
- ReproGenEthics: Reproduktionsmedizin in einer pluralistischen Gesellschaft
PD Dr. Klaus-Dieter Hinsch, Universität Gießen
- Anwendungspotenziale und -probleme genetischer Testmöglichkeiten in der klinischen Praxis – nicht-humangenetischer – ärztlicher Fachdisziplinen: Eine interdisziplinäre empirische Untersuchung
Prof. Dr. Irmgard Nippert, Universität Münster
- Risikoeinschätzung und Einstellung zu prädiktiven Gentests für neuropsychiatrische Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung und bei Risikogruppen
Prof. Dr. Marcella Rietschel, Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim
- Recht und Realität des informed consent. Rechtliche Rahmenbedingungen des informationellen Konsensprinzips unter den Bedingungen der Molekularen Medizin
Prof. Dr. Reinhard Damm, Universität Bremen
- Evaluation einer Beratung zu genetischen Aspekten bei Adipositas
Prof. Dr. Winfried Rief, Universität Marburg

2. Ethische, rechtliche und soziale Fragen in Innovationsfeldern der Molekularen Medizin

(Stichworte: Neue Möglichkeiten der Diagnostik; Umgang mit personenbezogenem Probenmaterial bzw. personenbezogener genetischer Information; Stammzellforschung; Keimbahntherapie; Status des Embryos)

- Verbundprojekt: Extrakorporaler Embryo, Der Status des extrakorporalen Embryos in interdisziplinärer Perspektive
Dr. Giovanni Maio, Universität Freiburg

- Einstellungen und Wissen zu kontroversen medizinischen und ethischen Fragen in der Reproduktionsmedizin und der Präimplantationsdiagnostik
Prof. Dr. Elmar Brähler, Universität Leipzig
- Präimplantationsdiagnostik (PGD) und Präimplantationsscreening (PGS): Gesellschaftliche und ethische Problemfelder einer Etablierung und Ausweitung der PGD
Prof. Dr. Gerd Richter, Universität Marburg

3. Wissensvermittlung und gesellschaftliche Auseinandersetzung mit ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen der molekularen Medizin

(Stichworte: Vermittlung und Rezeption wissenschaftlicher Inhalte in Öffentlichkeit, Politik, Bildungswesen und Wissenschaft; Möglichkeiten von Diskursprozessen/ gesellschaftlicher Konsensbildung auf nationaler und internationaler Ebene; Möglichkeiten der Regulierung zwischen staatlicher und individueller Verantwortung; Gesellschaftliche Akzeptanz)

- Das "Alltags-Gen" – Die semantischen und praxeologischen Umrisse von "Gen", wenn es in der Alltagssprache eingesetzt wird
Prof. Dr. Barbara Duden, Universität Marburg
- Molekulare Medizin und Fernsehen
Prof. Dr. Georg Ruhrmann, Universität Jena
- Mediale Diskurse über Humangenomforschung in der Bundesrepublik Deutschland und den USA im Vergleich
Prof. Dr. Jürgen Gerhards, Universität Leipzig
- Molekulare Medizin und Wertewandel – Analyse der massenmedialen Diskurse über die Optionen und Anwendungen der modernen Biomedizin von 1982 – 2005
Prof. Dr. Peter Weingart, Universität Bielefeld

ZUKUNFTS-SZENARIEN

Scenario-Workshop mit Laien und Experten zu möglichen Einflüssen der Wirtschaft auf die biomedizinische Forschung · Silke Domasch

Die Arbeitsgruppe „Bioethik und Wissenschaftskommunikation“ am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) veranstaltete gemeinsam mit der Bundeszentrale für politische Bildung einen Szenario-Workshop zum Thema „Die Grenzen von Genen, Geld und Gelehrten“. An drei Wochenenden arbeiteten neun ExpertInnen verschiedener Disziplinen und 26 interessierte Laien mit unterschiedlichen Lebenshintergründen zusammen. Innerhalb dieses Experiments der unmittelbaren Zusammenarbeit entwickelten die TeilnehmerInnen in einem abgestuften Prozess mögliche Zukünfte in Hinblick auf die Frage „Welche Rolle wird die Wirtschaft im Jahre 2014 in der biomedizinischen Forschung spielen?“

Im Laufe des Workshops bildeten sich vier Szenarien heraus: Fortschritt first, Skepsis first, Profit first sowie Partizipation first. Für jede dieser denkbaren Zukünfte wurden mögliche Chancen und Risiken erörtert, um daraus Handlungsempfehlungen für heute anstehende Entscheidungen abzuleiten:*

I) Fortschritts-Szenario

Die Naturwissenschaftler dominieren mit ihren Zielen und Methoden Biomedizin und Gesellschaft; viele biomedizinischen Techniken werden angewendet und haben enorme soziale Auswirkungen auf die Altersstruktur, den Arbeitsmarkt und das Gesundheitssystem.

- Durch die naturwissenschaftliche Dominanz können Risiken unterschätzt werden; Technikfolgenabschätzung sollte daher ein fester Bestandteil der Technikentwicklung sein.
- Die Geisteswissenschaften müssen in Bildung und Forschung aktiv gefördert werden, um einen kritischen Dialog zu erhalten.
- Um die Stigmatisierung kranker oder behinderter Menschen zu verhindern, bedarf es einer aktiven Gleichstellungs- und Partizipationspolitik für die Betroffenen.
- Die Verbreitung von Gentests wirft Probleme des Datenschutzes auf, sodass eine Sicherung des Rechts auf Nichtwissen zu regeln ist.

II) Skepsis-Szenario

Die moderne Biomedizin verliert an gesellschaftlicher Akzeptanz und wirtschaftlicher Rentabilität. Ethische Werte wie Ganzheitlichkeit und Natürlichkeit setzen sich als Leitideen durch. Teilweise bleibt der Bedarf nach biomedizinischer Forschung bestehen, sodass gesellschaftliche Konflikte entstehen. Im Gegenzug dazu könnten

alternative Formen der Medizin dominierend werden. Denkbar ist dann die Abwanderung der biomedizinischen Forschung ins Ausland aber auch der aktive Versuch, durch Marketing und Lobbyismus die Biotechnik-Industrie anzukurbeln.

- Die alternative wie die konventionelle Medizin sollten stärker gefördert werden.
- Um die Abwanderung von Forschungs- und Wirtschaftszweigen zu verhindern, sollte ein sachlicher gesellschaftlicher Dialog gefördert werden, der zu einer fundierten Haltung und differenzierten Abwägung von Wünschenswertem und Nicht-Gewolltem führt.
- Um einer unfundierten bzw. manipulativen Meinungspolitik entgegenzuwirken, müssen Aufklärung und Information der BürgerInnen auf verschiedenen Ebenen gefördert werden.

III) Profit-Szenario

Die Gewinnmaximierung in der biomedizinischen Forschung bestimmt Forschungsinhalte und Marktprodukte. Biomedizinische Techniken werden sehr breit angewendet und nur die Nachfrage kontrolliert das Angebot. Wissen und Forschung werden zum marktwirtschaftlichen Gut.

- Das Wirtschaftswachstum als Chance gilt es zu fördern, Forschungsförderung und Firmengründungen zu entbürokratisieren.
- Um eingeschränkten Zugang zu Forschungsergebnissen für alle Forscher zu gewährleisten, sollte das Patentrecht so modifiziert werden, dass der Urheber seine Ergebnisse trotz früher Publikation vermarkten kann.
- Um den Zugang zu billigen Medikamenten für häufige Krankheiten v.a. auch in armen Ländern zu gewährleisten bzw. die Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten zu erreichen, müssen Forschung, ggf. Produktion und Vertrieb staatlich subventioniert, der Vertrieb kontrolliert und zielgenaue Marktprivilegien eingeführt werden.

IV) Partizipations-Szenario

Über verschiedene Formen der öffentlichen Beteiligung werden biomedizinische Entwicklungen bürgernah und gemäß allgemein geteilter moralischer Prinzipien gesteuert. Dem Staat kommt eine zentrale Aufgabe der Forschungsförderung und -steuerung zu. Die Wirtschaft wird ggf. abwandern oder muss sich auf die Steuerung durch den Staat einstellen

- Um die Manipulation des öffentlichen Diskurses zu vermindern, sollen Wissenschaft und



Über mögliche Einflussfaktoren oder denkbare Chancen und Risiken wurde in kleinen Gruppen diskutiert.

Wirtschaft Transparenz zeigen. Eine „verbindliche Diskursstruktur“ soll mit institutionalisierten Diskursgremien gefördert werden.

- Partizipation an forschungspolitischen und ethisch relevanten Entscheidungen erfordert eine Förderung von ethischer Urteilsbildung und Diskurskultur.
- Um zu erreichen, dass die Bioindustrie floriert, muss sie nachfragerorientierter und vielfältiger strukturiert werden.

Die erarbeiteten Szenarien wurden am 9.11.2002 im Umweltforum Berlin öffentlich vorgestellt und mit Vertretern der Medien bzw. Politik diskutiert. Den Workshop begleiteten außerdem parallele öffentliche Veranstaltungen, wo prominente Vertreter verschiedenster Disziplinen mit dem Publikum das Pro und Kontra einer gesellschaftlichen Mitbestimmung in einer wissenschaftlich-technisch dominierten Zukunft erörterten. Mit der Trägerin des Alternativen Nobelpreises, Dr. Vandana Shiva aus Indien, wurde über die weltweiten Veränderungen im Zuge der Gentechnologie bzw. über deren gesellschaftliche Akzeptanz diskutiert. Im Weiteren werden die Ergebnisse des Workshops an Entscheidungsträger in Politik, Wissenschaft und Öffentlichkeit geleitet. Es bleibt zu hoffen, dass sowohl die Ergebnisse in Form der Handlungsempfehlungen als auch der Prozess des Experten-Laien-Workshops als Möglichkeit für eine breitere öffentliche Beteiligung Eingang in die entsprechenden Gremien und Institutionen finden.

**Hier sind die Kernaussagen zusammengefasst. Die vollständige, broschurierte Version der Handlungsempfehlungen kann jederzeit unter folgender Adresse angefordert werden. Außerdem sind sie im Internet unter www.bioethik-diskurs.de abrufbar.*

*Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin Buch
AG Bioethik und Wissenschaftskommunikation
Röbert-Rössle-Str. 10 · 13092 Berlin*

JAHRESRÜCKBLICK 2002 DER TECHNOLOGIE-TRANSFERSTELLE IM NATIONALEN GENOMFORSCHUNGSNETZ (TT-NGFN)

Florian Becke, Andrea Hermann und Antje Stanjek, TT-NGFN, München

1. Einführung

Die heutige Genomforschung konzentriert sich auf die Aufklärung der Funktion und die medizinische Relevanz der Gene. Daher wurde in Deutschland das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) vom BMBF gegründet, dessen Ziel es ist, die Ursachen der häufigsten menschlichen Erkrankungen aufzuklären, um entsprechende Diagnostik- und Therapiemethoden entwickeln zu können.

Die Forschungsschwerpunkte liegen auf fünf Krankheitsbereichen: Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs, Erkrankungen des Nervensystems, umweltbedingte Krankheiten sowie Infektionen und Entzündungen. Fünf Großforschungseinrichtungen (DKFZ, GBF, GSF, MDC, MPG) und zahlreiche universitäre Arbeitsgruppen bilden zusammen mit industriellen Partnern das Netzwerk (www.ngfn.de).

Ein weiteres Ziel des NGFNs ist es, die Projektergebnisse wirtschaftlich zu verwerten, d. h. Erfindungen frühzeitig zu erkennen bzw. zu stimulieren, diese patentrechtlich zu schützen und einer wirtschaftlichen Umsetzung zuzuführen. Hierfür wurde die Technologietransferstelle im Nationalen Genomforschungsnetz (TT-NGFN) ins Leben gerufen.

Das Leistungsangebot der TT-NGFN erstreckt sich dabei nicht nur auf die patentrechtliche und wirtschaftliche Bewertung der Forschungsergebnisse, sondern auch auf die Motivation und Förderung der Arbeitsgruppen, das Patentsystem zu nutzen. Damit wird die Grundlage einer erfolgreichen wirtschaftlichen Verwertung der Forschungsergebnisse geschaffen.

Die TT-NGFN ist mit drei wissenschaftlichen Mitarbeitern und einer Teamassistentin in die Fraunhofer Patentstelle integriert, die seit Jahrzehnten professionell und erfolgreich Technologietransfer betreibt.

2. Etablierung der TT-NGFN

Die TT-NGFN nahm Anfang 2002 ihre Arbeit auf. Zunächst stand die Kontaktaufnahme zu den Arbeitsgruppen im Vordergrund. Im Februar und März 2002 wurden alle NGFN-Arbeitsgruppen gemeinsam mit dem Projektmanage-

ment des NGFN (PM-NGFN) besucht. Dabei wurden die Aufgaben und Serviceleistungen der TT-NGFN vorgestellt und somit eine Basis für eine erfolgreiche Zusammenarbeit geschaffen.

Neben dem persönlichen Kontakt zu den Wissenschaftlern hielt der Publication Screen und die vom PM-NGFN etablierte Datenbank die TT-NGFN über die wissenschaftlichen Arbeiten der NGFN Forscher auf dem Laufenden.

Einen weiteren Schwerpunkt stellte die Öffentlichkeitsarbeit dar. Dazu wurde eine Web-Site entworfen und bereits im Februar 2002 ins Netz gestellt.

Der nun vierteljährlich erscheinende TT-NGFN Newsletter (siehe unter Downloads auf www.tt-ngfn.de) informiert die Wissenschaftler regelmäßig über Themen aus dem Bereich Patente.

Die Wissenschaftler konnten sich außerdem über die Arbeiten der TT-NGFN im GenomXPress, »Technologietransfer im NGFN« und »Patientenmaterialien im Fokus der Biowissenschaften« informieren. Außerdem präsentierte sich die TT-NGFN auf dem NGFN/DHGP-Symposium mit einem Poster und Informationsstand.

Zudem organisierte die TT-NGFN drei Veranstaltungen:

1. NGFN/DHGP Round Table 10 »Studies using Patient Material – Scientific, Ethical and Legal Aspects« in München. Mitveranstalter waren die Patent und Linzenagentur (PLA) im DHGP und der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. (FV).
2. NGFN/DHGP Round Table 11 »Industry and Genome Research, Expectations and Chances« in Berlin (NGFN/DHGP Symposium). Mitveranstalter waren die PLA und der FV.
3. VFA-Workshop (Verband Forschender Arzneimittelhersteller) »National Genome Research Network: Industry and Genome Research« in Berlin (NGFN/DHGP Symposium).

4. Leistungen der TT-NGFN 2002

2002 wurden 300 Abstracts bzw. Manuskripte vor ihrer Veröffentlichung zum Publication Screen eingereicht und von der TT-NGFN innerhalb kurzer Zeit auf patentrechtliche und wirt-



Abb. v. l. n. r.: Florian Becke, Andrea Hermann, Antje Stanjek und Doreen Herpe.

schaftliche Aspekte hin überprüft.

Die Forschung des NGFN befindet sich in der Anlaufphase. Dies bedingt, dass der Schwerpunkt der Forschung bei vielen Arbeitsgruppen in der Generierung von Daten lag, die als Grundlage für funktionelle Untersuchungen einzelner Gene und/oder Genprodukte dienen. Daher war in diesem Stadium des Projektes nur mit einer geringen Anzahl an patentrelevanten Ergebnissen zu rechnen, was sich auch bestätigte (2 Patentanmeldungen).

Im Hauptfokus der Anfragen stand die Prüfung von Kooperationsvereinbarungen, die die Arbeitsgruppen abschließen wollten. Die TT-NGFN war bei drei Kooperationsverträgen zwischen NGFN-Forschern und »Big Pharma« und bei drei Kooperationsvereinbarungen zwischen akademischen Partnern unterstützend tätig. Des Weiteren wurde ein MTA mit einem mittelständischen Unternehmen überprüft.

Als zentrale Technologietransferstelle im NGFN stand für die TT-NGFN das Schaffen von einheitlichen Rahmenbedingungen im NGFN, eine wichtige Voraussetzung für die Vernetzung der Forschungsaktivitäten im NGFN, im Vordergrund.

So ist bei der TT-NGFN eine Patienten-Einverständniserklärung erhältlich, die von Herrn Prof. Schreiber (Universität Kiel) erstellt, von Herrn Wartensleben (Medizinrechtler, Stollberg) rechtlich überprüft und von der Kieler Ethikkommission verabschiedet worden ist. Diese kann, wie auch der Abstractband zum Round Table 10, eine wichtige Hilfestellung für den als notwendig

erkannten, einheitlichen und verantwortungsvollen Umgang mit Patientenmaterialien in den Projekten NGFN / DHGP sein.

Eines der zentralen Tools im NGFN stellt die Affymetrix-Chip-Technologie dar. Da Affymetrix innerhalb der letzten Jahre wiederholt die »Terms and Conditions« ihrer Verträge geändert hat und verschiedene Versionen parallel gültig waren, bemühte sich die TT-NGFN erfolgreich um eine einheitliche Regelung für das NGFN.

Nähere Informationen zu den Ergebnissen in 2002 sind dem Jahresbericht der TT-NGFN zu entnehmen, der auf Wunsch gerne zugesandt werden kann.

5. Ausblick

Die TT-NGFN geht davon aus, dass aus wissenschaftlicher Sicht die Startphase des NGFN

überwunden ist und nun mehr Ergebnisse im Bereich funktionsrelevanter Daten zu erwarten sind. Damit ist auch mit einer zunehmenden Zahl von Patentanmeldungen zu rechnen.

Die für einen erfolgreichen Technologietransfer notwendige kritische Masse an Erfindungen ist durch die enge Kooperation mit Ascenion GmbH und Garching Innovation GmbH, die für die Verwertung der Schutzrechte aus den Kernbereichen zuständig sind, prinzipiell gegeben.

Für die zweite Förderperiode des NGFN wird die Vereinigung der Forschungsprojekte NGFN und DHGP angestrebt. Damit kommt es auch zu einer Fusion der beiden Verwertungsagenturen PLA (DHGP) und TT-NGFN (NGFN) und somit zu einer noch besseren und intensiveren Betreuung der Forschergruppen im Bereich Technologietransfer.

6. Kontakt

Dr. Florian Becke

Tel. +49 (0) 89/ 12 05–358
florian.becke@pst.fraunhofer.de

Dr. Andrea Hermann

Tel. +49 (0) 89/ 12 05–744
andrea.hermann@pst.fraunhofer.de

Dr. Antje Stanjek

Tel. +49 (0) 89/ 12 05–141
antje.stanjek@pst.fraunhofer.de

Doreen Herpe

Tel. +49 (0) 89/ 1205-593
doreen.herpe@pst.fraunhofer.de

www.tt-ngfn.de

ngfn@pst.fraunhofer.de

ANGEWANDTE GENOMFORSCHUNG FÜR EINE GESUNDE ZUKUNFT – DAS IST DAS MOTTO VON ADNAGEN

Stefanie Waschütza, AdnaGen, Langenhagen



1 Das Unternehmen

Die AdnaGen AG ist ein Biotechnologieunternehmen mit Sitz in Langenhagen bei Hannover. AdnaGen entwickelt molekulargenetische Diagnostiksysteme für die Prävention, Früherkennung und das risikofreie Monitoring therapierbarer humaner Erkrankungen sowie für die Therapieoptimierung.

Die beiden zentralen Geschäftsfelder sind Rare Cell Detection & Analysis (Tumordiagnostik, nicht-invasive Pränataldiagnostik) und Genetic Testing (Pharmakogenetik, Genetische Prädispositionen). Das Unternehmen verfügt über eine modulare Technologiebasis, durch die Verfahren der Bioinformatik, Zellselektionierung sowie PCR- und Arraytechnologien zu Komplettlösungen von medizinischen Fragestellungen kombinierbar sind.

AdnaGen nahm 2000 am StartUp-Gründungswettbewerb von McKinsey, Stern und den Sparkassen teil und wurde Landessieger in Niedersachsen sowie Regionalsieger in Hannover. Forschungsförderungen erhielt bzw. erhält das Unternehmen vom bmbf (nicht-invasive Präna-

taldiagnostik) und dem Land Niedersachsen (Tumordiagnostik). Die AdnaGen AG hat 18 angemeldete/erteilte Patente, 7 davon befinden sich in der internationalen Anmeldung. Derzeit beschäftigt AdnaGen 14 Mitarbeiter, davon 12 Akademiker.

2 Der Vorstand

Gegründet wurde das Unternehmen 1997 von Frau Dr. Stefanie Waschütza, zunächst als GbR. 1998 wurde AdnaGen als Partnerschaftsgesellschaft eingetragen, 1999 wurde die AdnaGen GmbH gegründet, 2000 erfolgte die Umwandlung in die AdnaGen AG.

3 Die Geschäftsfelder

AdnaGen agiert im Wachstumsmarkt der Biotechnologie als ein produktorientiertes Forschungs- & Entwicklungsunternehmen im Bereich der angewandten Genomforschung. AdnaGens Diagnostiksysteme sind als Komplettlösungen für bisher ungelöste medizinische Fragestellungen angelegt. Sie umfassen alle Komponenten – von der Blutentnahme über die molekulargenetische Diagnostik bis zur Befundung mit eindeutigem Interpretati-

onsschema für den behandelnden Mediziner. Maßgeschneiderte Geräte, Reagenzien und Software ergänzen die beiden Produktbereiche Rare Cell Detection & Analysis und Genetic Testing.

3.1 Rare Cell Detection & Analysis

AdnaGen ist spezialisiert auf das Auffinden seltener Zellen aus Körperflüssigkeiten, die in geringster Anzahl aus einer heterogenen Zellpopulation herausgetrennt werden und anschließend der molekulargenetischen Analyse zur Verfügung stehen.

In der Produktlinie Tumordiagnostik bietet AdnaGen eine eigenständige Komplettlösung für die Detektion zirkulierender Tumorzellen aus dem Blut von Tumorkranken an. Dieses Tumor Diagnostiksystem ermöglicht eine frühere Detektion von Tumorrezidiven als herkömmliche Methoden sowie das Monitoring von Patienten unter Chemotherapie.

Moderne molekulargenetische Verfahren erkennen eine Tumorzelle unter 107 normalen Zellen. Etwa 0,01% der im peripheren Blut zir-



*Dr. rer. nat. Stefanie Waschütza
Vorstandsvorsitzende/Forschung & Entwicklung
geb. 1963, Diplom-Biologin, Studium und Promotion an
der Universität Hannover, mehrjährige Tätigkeit in der Dia-
gnostika-Industrie, Gründung der AdnaGen im Jahr 1997
in Zusammenarbeit mit der Fraunhofergesellschaft- IGB
(Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik),
1999 Auszeichnung "Mutige Unternehmer braucht das
Land" von Bundespräsident Roman Herzog.*



*Dr. rer. nat. Winfried Albert
Vorstand/Business Development, Marketing & Vertrieb
geb. 1945, Immunologe und Klinischer Biochemiker,
langjähriger Mitarbeiter in führenden Positionen der Boeh-
ringer Mannheim GmbH (später Roche Diagnostics
GmbH), Mitgründer eines Biotechnologieunternehmens in
der Region München, Mitglied namhafter nationaler und
internationaler Fachgesellschaften, Autor zahlreicher wis-
senschaftlicher Publikationen, hält 30 Patente.*



*Axel Deuring
Vorstand/Finanzen, Personal & Organisation, EDV
geb. 1965, Diplom-Kaufmann, Studium an der Universität
Passau, mehrjährige Tätigkeit im In- und Ausland mit den
Schwerpunkten Controlling und kaufmännische Leitung
bei Schlumberger Ltd*

kulierenden Tumorzellen sind in der Lage, Metastasenkolonien auszubilden. Um also das Metastasierungspotenzial einschätzen zu können, ist ein niedriges Detektionslimit von 1 Tumorzelle in 1 bis 5 ml Blut erforderlich, was durch das AdnaGen Verfahren erreicht wird. Um zwischen normalen und teilungsaktiven Tumorzellen unterscheiden zu können, hat AdnaGen spezifische Antikörpermischungen entwickelt, die Oberflächenstrukturen der jeweiligen Tumorart eindeutig erkennen. Die standardisierte Separation verschiedener Zelltypen aus dem Patientenblut wird mit einer proprietären Separationstechnologie von AdnaGen vorgenommen. Die so aus dem Patientenblut herausgelösten Tumorzellen werden auf ihren aktiven Stoffwechsel hin untersucht. Um diese tumorspezifische Genexpression im Anschluß an die Zellseparation nachweisen zu können, werden die abgetrennten Tumorzellen mit einem AdnaGen-Reagenz versetzt, um die Vorstufen der Tumor-Stoffwechselprodukte (mRNA) zu stabilisieren. Dem folgt die molekulargenetische Analyse der Tumorzellen mittels tumorspezifischer Markerpanels. Diese Markerpanels sind für die jeweilige Tumorart entsprechend zusammengestellt worden.

Durch AdnaGens Diagnostik wird die Bestimmung des Tumorstadiums bei Erstdiagnose

unterstützt, damit wird die Entscheidung über die weitere Therapie sicherer. Im Monitoring während der Tumorthherapie und in der Nachsorge hilft das AdnaGen Diagnostiksystem, das Wiederauftreten von aktiven Tumorzellen im Patientenblut früher und spezifischer als konventionelle Methoden zu detektieren sowie den Verlauf und Erfolg der Therapie direkt zu verfolgen. Dadurch kann die Prognose des Patienten entscheidend verbessert werden.

Erste Diagnostiksysteme für Forschungszwecke aus dem Bereich der Tumordiagnostik werden von der AdnaGen für die Tumorarten Brust-, Darm- und Hodenkrebs derzeit in den Markt eingeführt.

In der Produktlinie Pränataldiagnostik entwickelt AdnaGen eine nicht-invasive Komplettlösung für die risikofreie Analyse chromosomaler Aberrationen (z.B. Trisomien) und genetischer Defekte des Ungeborenen. Foetale Zellen sind das notwendige Ausgangsmaterial für eine zuverlässige genetische Untersuchung des Ungeborenen. Herkömmliche Verfahren gewinnen diese Zellen auf invasivem Wege mit entsprechendem Eingriffsrisiko für das Kind (Fruchtwasseruntersuchung: 0,5% Risiko einer eingriffsbedingten Fehlgeburt). Weltweit werden etwa eine Millionen Fruchtwasseruntersuchungen pro Jahr durchgeführt, mit steigender

Tendenz aufgrund des ansteigenden Alters der Mütter. Andere herkömmliche Verfahren wie die Untersuchung von Serummarkern aus Schwangerenblut oder Ultraschall geben als Resultat eine Risikowahrscheinlichkeit an, nicht aber eine definierte Diagnose. Hierfür benötigt man Zellen des Ungeborenen. Charakteristika der foetalen Zellen können für die Isolation dieser Zellen aus dem Blut der Schwangeren genutzt werden.

AdnaGen verfügt über einen patentierten Antikörper, der spezifisch eine foetale Oberflächenstruktur erkennt und somit von mütterlichen Zellen unterscheiden kann. Man erwartet dabei eine foetale Zelle unter 105 bis 107 mütterlicher Zellen, wobei es Hinweise darauf gibt, dass beim Vorliegen chromosomaler Anomalien die Rate foetaler Zellen ansteigt. Die foetale DNA kann im Anschluß an die Zellseparation für die molekulargenetische Diagnostik kindsrelevanter Determinanten verwendet werden. Die foetalen Zellen werden nach der Zellseparation im Rahmen der molekulargenetischen Analyse eindeutig als Zellen foetalen Ursprungs identifiziert, um Verwechslungen mit mütterlichen Zellen auszuschließen. Die bekannten Eingriffsrisiken herkömmlicher Methoden (Amniocetese, Chorionzottenbiopsie) können somit ausgeschlossen werden.

Die Produkte aus dem Bereich der Pränataldiagnostik befinden sich noch in der Entwicklung.

3.2 Genetic Testing

Man geht heute von der Existenz von 500 bis 1000 wesentlicher krankheitsassoziiierter Gene beim Menschen aus. Krankheit ist nicht allein die Abwesenheit von Gesundheit, sondern beginnt zu einem Zeitpunkt, an dem sie noch kein „Gesicht“ hat. Die Kenntnis der genetischen Konstellation ermöglicht Risikoabschätzungen therapierbarer Erkrankungen sowie Therapieoptimierung und Prophylaxestrategien.

In der Produktlinie Pharmakogenetik hat AdnaGen komplette Testsysteme für die Vermeidung von Medikamentennebenwirkungen (z.B. in der Chemotherapie) entwickelt. Im Durchschnitt sind in 33% aller Fälle schwere Nebenwirkungen zu erwarten, in 7% aller Fälle ist sogar mit schweren klinischen Folgen zu rechnen. Schwere Medikamentennebenwirkungen rangieren in der Liste der häufigsten krankheitsassoziierten Todesursachen an Platz vier.

Der Stoffwechsel eines jeden Menschen ist charakterisiert durch individuelle Unterschiede in seiner Funktion. Der Grund für diese Unterschiede liegt in der hohen – insbesondere genetisch bedingten – Variabilität der Stoffwechselenzyme. Genetische Varianten im Fremdstoffstoffwechsel sind verantwortlich für die individuelle Reaktion auf Medikamente. Die Bestimmung des jeweiligen Genotyps kann genutzt werden, um einerseits Medikamentennebenwirkungen zu vermeiden und um andererseits laufende Therapien zu optimieren. AdnaGens Testsysteme bestehen einerseits aus CE-zertifizierten Diagnostika für medizinische Laboratorien sowie andererseits aus einem High-Throughput-Screening System für großes Probenvolumen. Ergänzt wird das System durch AdnaGen-eigene Patienten Report Software

und eine ausführliche Datenbank für den anwendenden Mediziner.

AdnaGen hat Testsysteme entwickelt, die auch komplexe Genotypen zuverlässig bestimmen und in einen anwenderfreundlichen Patientenreport münden, der dem behandelnden Arzt bei der Therapieentscheidung die wesentlichen Informationen bereitstellt. Wesentlich sind diese Informationen auch in der Entwicklung neuer Pharmaka. Viele Medikamente erlangen ihren therapeutischen Effekt erst durch den enzymatischen Stoffwechsel. Nebenher können aber auch hochreaktive Nebenprodukte entstehen, die Schädigungen der Zellstrukturen zur Folge haben können. Das Ziel der AdnaGen Testsysteme ist es, den Genotyp eines Patienten unter bzw. vor Medikamententherapie zu bestimmen, um Nebenwirkungen zu reduzieren bzw. zu vermeiden. Besondere Bedeutung erlangen pharmakogenetische Informationen im Bereich der Auswahl von Tumorthapien und bei Transplantationen. So wird beispielsweise bei Brust- und Darmkrebspatienten das Chemotherapeutikum 5-Fluoruracil (5-FU) eingesetzt. 5-FU wird durch das Stoffwechselenzym DPD umgesetzt. Eine bestimmte genetische Variante im DPD-Gen (DPD-Exon 14 Skipping) kann unter 5-FU-Therapie in 3% der Fälle mit DPD-Defizienz zum Tode der Patienten führen. Eine vor Einleitung der Chemotherapie durchgeführte Bestimmung der jeweiligen DPD-Variante kann solche schweren Folgen vermeiden.

AdnaGen hat bereits 5 CE-zertifizierte Diagnostik-Kits aus der Produktlinie Pharmakogenetik in den Markt eingeführt. Weitere werden folgen.

In der Produktlinie Genetische Prädisposition hat AdnaGen CE-zertifizierte Diagnostika entwickelt, die die Bestimmung des genetisch bedingten Risikos, an Osteoporose zu erkranken, ermöglichen. Osteoporose ist eine schlei-

chende Erkrankung des Skeletts, wobei die Knochenmasse kontinuierlich an Substanz verliert, was zu starker Frakturneigung und erheblichen Schmerzen führt. Neben diversen äußeren Faktoren spielt die genetische Prädisposition eine maßgebliche Rolle. Die Analyse der derzeit signifikantesten Gene (Vitamin D Rezeptor Gen, Collagen 1A1 Gen) bereits in jungen Jahren ermöglicht Prävention durch frühzeitig einsetzende Prophylaxe.

Aus der Produktlinie Genetische Prädisposition befinden sich bereits zwei Diagnostiksysteme zur Erkennung des individuellen Osteoporoserisikos auf dem Markt.

4 AdnaGen und die generation21

Die Biotechnologiebranche ist längst keine Randgröße mehr, sondern hat eine echte Motorfunktion erlangt. Deshalb wurde die Initiative generation21 (www.generation21.de) von jungen Unternehmern aus deutschen Biotechnologie-Firmen mit Unterstützung der Deutschen Industrievereinigung Biotechnologie (DIB) ins Leben gerufen. generation21 will aktiv den Dialog mit Bürgern und Politikern führen, denn die Information über die Biotechnologie ist nicht als Holschuld der Bürger zu betrachten, sondern als Bringschuld der Experten.

Die Vorstandsvorsitzende der AdnaGen AG Dr. Stefanie Waschütza ist Mitglied der generation21, weil sie AdnaGens zukunftsweisende Forschung erklären und transparent machen möchte.

Kontakt

AdnaGen AG

Dr. Stefanie Waschütza · Vorstandsvorsitzende
Ostpassage 7 · 30853 Langenhagen
Tel.: 0511 725 950 50 · Fax: 0511 725 950 40
Mobile: 0172 45 31 360
Email: sw@adnagen.com

«Affymetrix GeneChip™ Microarrays»



Eintägiges wissenschaftliches Seminar, das aktuelle Aspekte und die neuesten Entwicklungen der weltweit meistgenutzten Microarray-Technologie behandelt, u.a.:

- Herstellung qualitativ hochwertiger Hybridisierungsproben aus Nanogramm-Mengen Ausgangsmaterial
- Möglichkeiten der Datenanalyse (u.a. Einführung in GenMAPP)
- Die nächste Generation von SNP- und Resequenzierungschips

8. Mai 2003, 10:00 - 17:00 Uhr

EAP European School of Management
Heubnerweg 6, 14059 Berlin

Veranstalter: RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH und Affymetrix UK Ltd.

Information und Registrierung: <http://www.rzpd.de/techday>

SCHRITTGEBER PFLANZENGENOMFORSCHUNG

Das CREST Meeting in Amsterdam

Unmittelbar vor der Veröffentlichung des ersten „Calls“ für das neue EU Forschungsrahmenprogramm (FP6) trafen sich Vertreter aus Politik, Administration und Wissenschaft, um über die mögliche Struktur der europäischen Pflanzengenomforschung zu diskutieren. Der Amsterdamer Workshop „Towards European Co-ordination of Plant Genomics“ wurde durch das niederländische und das belgische Forschungsministerium organisiert. Ziele des Amsterdamer Workshops waren die Schlagkraft und Effizienz der europäischen Pflanzengenomforschung zu steigern. Im, durch den EU Kommissar Busquin geprägten, 6. Forschungsrahmenprogramm Union sind vor allem große und schlagkräftige Strukturen, sogenannte Netzwerke der Exzellenz, förderungswürdig. Vorausgesetzt natürlich, deren Forschungsthemen entsprechen den momentan politisch angesagten Zielen der Union. Die Vision der Herausbildung einer europäischen Forschungslandschaft (European Research Area) wird mit Sicherheit von allen Wissenschaftlern in Europa gewünscht und mitgetragen werden.

Die Notwendigkeit für neue Strukturen

Vor den Pflanzengenomforschern liegen immense Aufgaben. Obwohl erste Erfolge der Genomforschung zu verzeichnen waren, wie die vollständige Sequenzierung von Reis

und dem Modellorganismus Arabidopsis (Ackerschmalwand), ist die daraus erwachsende Aufgabe der funktionalen Genomforschung von keinem Land im Alleingang zu bewältigen. Zahlreiche Länder riefen nationale Programme ins Leben mit dem Ziel, die Funktion der Gene in pflanzlichen Organismen besser verstehen und nutzen zu lernen. Die Bereitschaft, diese vorhandenen Strukturen miteinander zu verknüpfen, ist gegeben, gilt es doch unnötige Dopplungen zu verhindern und die eigene Expertise durch eine mögliche Zusammenarbeit zu potenzieren. Am Beispiel der Kooperation zwischen dem „Year 2010 Programs“ in den USA und dem AFGN (Arabidopsis Functional Genomic Network) der deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) oder der Kooperation der beiden Pflanzengenomprogramme Génoplante und GABI wurden erste praktische Schritte in diese Richtung unternommen. Unterstützt werden diese bislang bilateralen Kooperationen durch Politiker in den jeweiligen Ländern. Durch diese ersten praktischen Erfahrungen wurde aber auch deutlich, dass für die angestrebte multilaterale Zusammenarbeit eine neue Struktur geschaffen werden muss. Diese Struktur muss Transparenz und Gleichbehandlung genauso garantieren wie den kontrollierten Zugang zu bestehenden Ressourcen und Technologien für Partner mit und ohne natio-

nalem Pflanzengenomprogramm.

Was gilt es zu koordinieren?

Auf der europäischen Wissenschaftsbühne laufen mehrere Aktivitäten mit dem Ziel, nationale Forschungsprogramme zu strukturieren und zu verknüpfen. Diese Einzelaktivitäten gilt es zu koordinieren.

1. CREST

Im Jahr 2002 beschlossen die EU Mitgliedsstaaten, repräsentiert durch die einzelnen Forschungsminister, bei einem informellen Treffen in Gerona, Aktivitäten zu unterstützen, die auf die Öffnung nationaler Forschungsprogramme hinauslaufen. Das EU Komitee für Wissenschaft und Technologie, CREST, wurde aufgefordert, in Zusammenarbeit mit den jeweiligen nationalen Organisationen diese Übereinkunft mit Leben zu erfüllen. CREST definierte fünf Pilotfelder für den Aufbau erster multilateraler Netzwerke. Neben der Pflanzengenomforschung sind dies die Meereswissenschaften, die Erforschung komplexer Systeme, die Chemie und die Astrophysik.

2. EPSO

Die Pflanzenorganisation EPSO (European Plant Science Organisation), als Lobbyvertretung der europäischen Pflanzenwissenschaften in Brüssel, ist stark an der Förderung der Pflanzengenomforschung interessiert,



Abbildung 1: Pablo Vera bei der Darstellung der Pflanzengenomforschungsaktivitäten in Spanien.



Abbildung 2 und 3: Workshopatmosphäre beim Amsterdamer Treffen. Die Vertreter der Forschungsförderungsorganisationen beraten über erste Schritte



beim Aufbau von Strukturen, die nationale Grenzen hinter sich lassen und zur Herausbildung der Europäischen Forschungslandschaft dienen.



Abbildung 4: Nach getaner Arbeit. Das obligate Gruppenbild der Workshopteilnehmer. Der Anfang ist gemacht, und die nächsten großen Herausforderungen sind bereits in Sichtweite.

handelt es sich doch bei dieser um eine Schlüsseltechnologie für die europäische Zukunft. EPSO, das Sprachrohr der Pflanzenwissenschaftler, versuchte von Anfang an, auf Inhalte im 6. Forschungsrahmenprogramm Einfluss zu nehmen. Auch EPSO ist es zu verdanken, dass das Wort „Pflanze“ im Ausschreibungstext überhaupt noch auftaucht. Die europäische Pflanzengenomorganisation EPSO möchte die Herausbildung eines Netzwerks der Pflanzengenomforschung von Anbeginn unterstützen.

3. ENoPGR

Unter Führung von Génoplante, GABI, Biosystems Genomics und GARNet reichten insgesamt acht europäische Pflanzengenomprogramme eine Interessensbekundung zum Aufbau eines Netzwerkes der Exzellenz ein. Als erster Schritt sollte in diesem „European Network of Plant Genome Research“ (ENoPGR) ein Technologie- und Ressourcennetzwerk entstehen.

Assoziiert an diese Interessensbekundung waren ebenfalls Länder ohne ein existierendes nationales Pflanzengenomprogramm (Belgien, Österreich und Portugal). Schlagkraft und der Aufbau europäischer Forschungsstrukturen können somit keine alleinigen Entscheidungskriterien in Brüssel bei der Auswahl potentieller Themen zum Aufbau der europäischen Forschungslandschaft (ERA) gewesen sein. Die eingereichte Interessensbekundung wurde nicht im „Call“ für das 6. Forschungsrahmenprogramm berücksichtigt. Alle beteiligten Partner waren sich einig, dass dieser Weg weiter beschritten werden muss, auch wenn die erhoffte Unterstützung durch die europäische Kommission ausbleiben sollte.

Enttäuschung ja, Resignation nein

Trotz aller Aufbruchstimmung beim Amsterdamer Treffen war auch Enttäuschung zu spüren. Enttäuschung darüber, dass ein Schlüsselbereich für die zukünftige Entwicklung im 6. Forschungsrahmenprogramm der EU ausgeklammert wurde. Pflanzen sind die Basis des Lebens auf der Erde, und diese biologischen Systeme auf molekularer Ebene besser verstehen zu lernen, scheint momentan in Europa nicht besonders opportun zu sein. Enttäuschung ja, Resignation nein, so kann die Stimmung von Amsterdam wahrscheinlich am Besten beschrieben werden. Alle Anwesenden, Vertreter von Administration wie auch Wissenschaftler wollen die Chance ergreifen, effiziente Strukturen für die europäische Pflanzengenomforschung aufzubauen. Als erster Schritt sollen bestehende Ressourcen und Technologi-

en transparenter dargestellt werden. Zugangsregeln zu diesen müssen formuliert und vereinheitlicht werden, so dass einer effizienteren Nutzung nichts mehr im Wege steht. Der nächste Schritt muss der Aufbau von gemeinsamen Technologien und Ressourcen sein. Von Fall zu Fall können dies zentrale und dezentrale Strukturen sein. CATMA, der Arabidopsis Microarray auf der Basis von genomischen Sequenzdaten, ist ein gutes Beispiel dafür, wie dezentralisiert eine Bündelung erfolgen kann. Mit CATMA ist eine europäische Ressource entstanden, die den Namen Genomforschung verdient. Warum sollen Technologien nicht dort zentral aufgebaut werden und für alle Interessierten nutzbar gemacht werden, wo die beste Expertise dafür vorhanden ist? Für den nun zu produzierenden Gesamtgenomchip von Arabidopsis auf der Basis der durch CATMA erzeugten GSTs würden sich allein aus Gründen der experimentellen Auswertbarkeit zentralisierte bzw. standardisierte Strukturen anbieten. Die Fertigung eines Genchips mit gleichbleibend hoher Qualität, die einheitliche Auswertung und statistische Verrechnung der Ergebnisse würden die Expertise jedes einzelnen Experimenten stärken. Viele weitere Beispiele im stark Technologie-lastigen Bereich der Genomforschung ließen sich hier allein schon auf Basis eines gesunden Menschenverstandes anfügen.

Die Struktur

Das Meeting begann mit der Kurzpräsentation laufender Aktivitäten. Die einzelnen Pflanzengenomprogramme in Europa und andere nationale Aktivitäten wurden in aller Kürze umrissen. Bei aller Kürze der Einzelinformationen wurden bereits mit diesen Referaten mehrere Stunden des Meetings gefüllt und machten deutlich, dass das Pflanzengenomforschungszeitalter, wenn auch mit Verspätung in Europa begonnen hat. Europa besitzt nationale Expertisen, die es zu nutzen und zu bündeln gilt. Eine Logik spezieller Art ist die Notwendigkeit, zuerst nationale Strukturen aufzubauen, um diese später zu überwinden. Aus nationalen Programmen wird so ein europäisches oder auch globales Netzwerk. Erst durch die nationalen Programme kam es zur Herausbildung von Netzwerken mit einer klaren Struktur und einheitlichen Nutzungs- wie auch Zugangsregeln. Zentrale Ansprechpartner für das jeweilige Programm sind bekannt und verfügen über das notwendige Wissen über diese nationalen Aktivitäten.

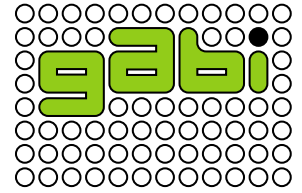
Ergebnisse

Vertreter der Europäischen Kommission stellten im Anschluss das Instrument des Netzwerks für den Aufbau der Europäischen Forschungslandschaft (ERA Net) vor. ERA Net will die Herausbildung der Zusammenarbeit nationaler und regionaler Aktivitäten im europäischen Maßstab unterstützen und fördern. Ziel ist es, die bestehende Fragmentierung hin zu einer Integration zu unterstützen. Die gegenseitige Öffnung nationaler und regionaler Forschungsaktivitäten soll unterstützt und stimuliert werden. Austausch und Training von Wissenschaftlern werden dabei einen zentralen Punkt einnehmen. Eine gemeinsame Forschungsfinanzierung, synchronisierte Ausschreibungsverfahren, einheitliche Managementstrukturen und die Erleichterung der Mobilität sind weitere Ziele im stufenweisen Prozess des „ERA Net“.

Die anwesenden Vertreter nationaler Forschungsorganisationen oder Forschungsministerien und die Vertreter der nationalen Programme und der Wissenschaft waren sich einig, dass ein Antrag auf finanzielle Unterstützung beim Aufbau von länderübergreifenden Strukturen für die Pflanzengenomforschung in Europa gestellt werden muss. Das „ERA Net“ als neues Instrument im 6. Forschungsrahmenprogramm der EU wird als sinnvolle Möglichkeit angesehen, den notwendigen Kooperationsprozess strukturieren und stimulieren zu helfen. Eine Grundlage für einen solchen Antrag wird die fortgesetzte Diskussion und die Ausarbeitung eines Stufenplans für das weitere Vorgehen schaffen. Das nächste „Plant Genomics ERA Net“ Treffen wird im März stattfinden. Eine erste Skizze für den im Juni einzureichenden Antrag wird beim zweiten Treffen in Gent zur Diskussion gestellt werden. Die anwesenden Vertreter nationaler Förderorganisationen und der Forschungsministerien wollen diesen Antrag konstruktiv begleiten und auf förderpolitischer Seite abgestimmte Verfahren ermöglichen. Das geplante „Plant Genomics ERA Net“ wird als Basis für folgende Exzellenznetzwerke angesehen und soll der erste Schritt in diese Richtung sein. Neben der Ausrichtung auf das nun laufende Forschungsrahmenprogramm sieht man auch den notwendigen langen Atem für zukünftige Aktivitäten. Das momentane Ausblenden eines der innovativsten Forschungsfelder in Europa darf sich in zukünftigen Ausschreibungen und folgenden Forschungsprogrammen nicht wiederholen.

HIGHLIGHTS IN GABI

Das dritte Statusseminar in Bonn



Wer kennt es nicht, das Gefühl bestehend aus Vorfreude und Neugierde auf dem Weg zu einem alljährlich stattfindenden Familienfest? Wird Onkel August wieder die gleiche Anekdote erzählen und Cousine Marta die Schlacht um das Buffet gewinnen? Mal sehen, wie die Kinder gewachsen sind und na klar, die Gießener kommen diesmal ja zu dritt. So oder so ähnlich wird es den 160 Teilnehmern auf der Reise nach Bonn zum nunmehr dritten Statusseminar in Bonn gegangen sein. Man traf sich am angestammten Ort, dem Gustav Stresemann Institut. GABI, das deutsche Pflanzengenomprogramm hat es geschafft, die über Deutschland verteilten Forschergruppen und am Thema interessierte Unternehmen zusammenzubringen. Kleine, fast schon familienähnliche Strukturen sind in den vergangenen vier Jahren entstanden. Als ‚Networking‘ par excellence kann dieser Zustand auch bezeichnet werden. Ob es den „Reisenden“ bewusst war, dass es wahrscheinlich das letzte Mal war, dass man sich in dieser Konstellation traf, ist unklar. Wichtiger für das diesjährige Treffen war, dass GABI im Endspurt seiner ersten Programmphase immenses geleistet hat. Diese Forschungsinitiative fortzuführen lohnt sich. Die zur Förderung eingesetzten Steuergelder durch das BMBF sind bestens in die Zukunftsoptionen der Pflanzengenomforschung angelegt, und es wurde eine Basis geschaffen, auf der Neues entstehen kann. GABI, die Genomanalyse im Biologischen System Pflanze hat sich durch alle Beteiligten zu einer Erfolgsgeschichte entwickelt.

Diese Erfolge und die Herausbildung eines lebendigen und gut funktionierenden Netzwerkes wurden auch in den einleitenden Worten durch das BMBF gewürdigt. Herr Dr. Jürgen Roemer-Mähler vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (Referat Biotechnologie für Ernährung und Gesundheit) bezog sich im besonderen auf die für Europa beispielgebende Zusammenarbeit mit der französischen Partnerinitiative Génoplante. Diese Kooperation hat im 40. Jahr der Elysée Verträge eine besondere Ausstrahlung und markiert einen Meilenstein in den deutsch-französischen Forschungsbeziehungen.

Herr Büchting, Vorsitzender des Wirtschaftsbundes Biotechnologie GABI e.V. (WPG) fokussierte in seinen Worten auf das Kommende. Wie

ein Seemann, der in neue Gefilde vordringt, bietet der Endspurt der ersten Phase die Chance, den Kurs des Schiffes zu überprüfen und wenn nötig zu korrigieren. Geschaffene Grundsätze bleiben aber erhalten. Dazu gehören die Garantie einer hohen Flexibilität, ein globaler Ansatz, die Interaktion mit unseren Nachbarn und der Erhalt des Netzwerkes aus Wissenschaftlern, Unternehmen und Managern. Die in GABI verankerte Partnerschaft aus öffentlicher und industrieller Forschung bleibt das Lebenselixier und das Fundament auch in der zweiten GABI Phase ab 2004.

GABI 1 hat momentan den höchsten Grad der Vernetzung erreicht, betonte Professor Dr. Altmann von der Universität Potsdam und Vorsitzender des wissenschaftlichen Koordinierungskomitees.

Durch die gestarteten GABI 1b Projekte zur Nutzung der natürlichen, genetischen Vielfalt und der Kooperationsvorhaben mit Génoplante, ist die höchste Projektdichte in dieser GABI Phase erreicht. In den zurückliegenden vier Jahren wurden in GABI beeindruckende Ressourcen, Technologien und Forschungsergebnisse geschaffen. Der im vergangenen Jahr für eine Zwischenevaluierung zusammengefasste Fortschrittsbericht umfasste 450 Seiten an kondensierter Information zur Pflanzengenomforschung. Auch auf Grund der Fülle von Ergebnissen war eine neue Strukturierung des Statusseminars notwendig. Das wissenschaftliche Koordinierungskomitee entschied sich für Highlight-Vorträge. Herausragende Forschungsergebnisse wurden so verbund- und speziesübergreifend dargestellt. Darüber hinaus war es das Anliegen, den in GABI entwickelten Gemeinschaftsgedanken weiter zu schärfen, und die Interaktionen zwischen den Projekten und Verbänden konnte deutlicher gezeigt werden. Alle Einzelprojekte hatten darüber hinaus die Möglichkeit, ihre Ergebnisse in Postern zur Diskussion zu stellen.

Highlights in GABI – 7 speziesübergreifende Vorträge

Die Arbeiten der zurückliegenden Jahre in GABI sind vielgestaltig und gehen bereits weit über die Erstellung von Grundlagen hinaus. Auch wenn von wirtschaftlich orientierten GABI Partnern immer wieder kritisch hinterfragt, stellt das deut-

sche Pflanzengenomprogramm GABI eine gesunde Mischung von Technologie- und Ressourcenentwicklung auf der einen und deren Umsetzung in praxisrelevante, biologische Fragestellungen auf der anderen Seite dar. Die gezielte Weiterentwicklung von Grundlagen wird auch in Zukunft garantieren, technologische, wie auch wissenschaftliche Anschlüsse nicht zu verpassen. Es kommt auf einen gesunden Mix von Grundlagen und Anwendungen an. Seit 1999 bemüht sich GABI um diesen Mix, und half der in Deutschland bis dahin unterfinanzierten Grundlagenforschung an pflanzlichen Genomen über so manche Lücken hinweg und ermöglichte es, Deutschland vorerst in die Riege der führenden Länder auf diesem Forschungsgebiet zurückzuholen. Eine Basis wurde geschaffen, die es zu erhalten und auszubauen gilt. Pflanzenzüchter und Landwirtschaft sind traditionell exzellente Zukunftsforscher. Für die Entwicklung neuer Sorten müssen Pflanzenzüchter wissen oder erahnen, welche Merkmale eine Sorte in 10 bis 15 Jahren besitzen sollte, um vom „An“-Bauer und Verbraucher akzeptiert zu werden. Die vorhandene genetische Vielfalt ist dabei eine Seite der Medaille, deren gezielte Nutzung und Kombination die andere. Durch die derzeitigen technologischen Ansätze im Grundlagenbereich werden Methoden entwickelt, die in Zukunft eine präzise Nutzung der allelischen Vielfalt erlauben. Strukturelle Probleme können von GABI nur partiell, z.B. durch ein entstehendes Netzwerk, gelöst werden. GABI bietet wissenschaftlich untermauerte Zukunftsoptionen zum Transfer in Anwendungen.

Die „Highlights in GABI“ Vorträge orientierten sich an Themen, die in GABI speziesübergreifend beforscht werden. Ulrich Wobus vom IPK in Gatersleben ging in seinem Vortrag zum Thema „Speicherorgane“ auf Arbeiten in Gerste, Raps und Zuckerrübe ein. Als Basis für die Arbeiten in Getreide wurden im Gersten Verbund 8 cDNA Banken unterschiedlichster Gewebe und Entwicklungsstadien erstellt. Über 70.000 ESTs, 40.000 davon samenspezifisch, sind als Ressourcen für die GABI und die internationale Forschungsgemeinschaft verfügbar. In Zusammenarbeit mit dem RZPD in Berlin wurden Makroarrays erstellt, um genomweit Prozesse wie z.B. die Samenentwick-

lung zu untersuchen. Der GABI Forschungsverbund an der ölliefernden Frucht Raps untersucht die Zusammenhänge bei der Samenentwicklung beginnend von der Befruchtung der Eizellen bis zur Reife. Das transiente Auftreten bestimmter Lipide oder von Stärken half dabei, die physiologischen Prozesse bei der Samenentwicklung besser verstehen zu lernen. Aufbauende Forschungsvorhaben können die entscheidenden Entwicklungsperioden herausfiltern. Eine präzisere Untersuchung wird zukünftig möglich. Beim Zuckerrübenforschungsverbund GABI-Beet wurden nach dem Vergleich von Expressionsmustern und bekannten quantitativen Merkmalslocis (QTLs) 44 neue Kandidatengene identifiziert, die einen Einfluss auf die Einlagerung von Zucker in den Rübenkörper haben. Immerhin stammen 25% der weltweiten Saccharoseproduktion aus der Zuckerrübe, so dass eine Ertragssteigerung um wenige Prozentpunkte ökonomisch relevant ist. Mit dem Phänomen des Membrantransport beschäftigen sich die Arabidopsisforscher in Tübingen und Köln. Im Modellorganismus konnten durch die Gruppen in Köln und Tübingen neue Transporterfamilien beschrieben und patentiert werden. Die Biofabrik Pflanzenzelle beruht auf hocheffektiven und oftmals sehr spezifischen Transportsystemen. Diese im Modell besser verstehen zu lernen schafft die Grundlage für spätere Anwendungen in Nutzpflanzen. Der sogenannte Kandidatengenansatz schlägt hier die Brücke von der reinen Grundlage hin zur anwendungsrelevanten Frucht, unseren Nutzpflanzen. Herr Flüge von der Universität in Köln schlug diese Brücke als Zukunftsoption zur Zuckerrübe und den Nachtschattengewächsen. Als eine Basis für Arbeit der Wissenschaftler wurde die weltweit

erste Transporterdatenbank geschaffen. Diese ist ohne Restriktionen für jedermann frei zugänglich. Wer in einer fremden Stadt ohne Stadtplan unterwegs ist läuft Gefahr, sein Ziel nicht oder zu spät und auf vielen Umwegen zu erreichen. Ähnlich unbekannt liegen für uns die Gene auf den Chromosomen verteilt. Eine gezielte Nutzung eines Gens oder ganzer Genfamilien wird durch eine molekulare „Land“-Karte vereinfacht. Diese bietet die Chance, schneller und in Zukunft mit geringeren Kosten ans jeweils gewünschte Ziel zu gelangen. „Molekulare Markersysteme“ war der Vortrag, in welchem Christiane Gebhardt vom Kölner Max Planck Institut für Züchtungsforschung die Arbeiten von 6 GABI Konsortien an ebenso vielen Pflanzenspezies zusammenfasste. In GABI werden Marker bei den Getreidepflanzen, Gerste und Roggen und bei den Dikotylenspezies Arabidopsis, Raps, Kartoffel und Zuckerrübe erforscht. Frau Gebhardt schlug den Bogen vom „heißesten Eisen“ oder „dernier cri“ der heutigen Markerforschung, den Einzelnukleotid Polymorphismen (SNPs), den Insertionen oder Deletionen von Sequenzstücken (INDELS) hin zu einfachen Sequenzwiederholungen (SSR) und Fragmentlängenunterschieden (AFLP, RFLP). Trotz dieser vielen, unterschiedlichen Markersysteme bleibt deren molekulare Basis die gleiche. Die natürliche Variation der Erbsubstanz zwischen Individuen einer Art führt im Zusammenhang mit den Einflüssen der Umwelt zu veränderten Genfunktionen. Diese zu erkennen und zu nutzen ist die Aufgabe der Pflanzenzüchtung. Peter Westhoff und Markus Frank fassten in ihren Vorträgen die zahlreichen Arbeiten zur besseren Anpassung der Pflanzen an abiotische und biotische Umweltprozesse zusammen. Die Spannweite

der hier geleisteten Arbeit reicht von Studien zur besseren Anpassung von Pflanzen an Kälte, Schwermetallresistenz und die Resistenz gegenüber Schadorganismen. Dass dabei neben dem Schutz der Pflanze als Erntegut auch der Schutz der menschlichen Gesundheit eine zentrale Rolle spielen, wurde am Beispiel von GABI AGROTEC besonders deutlich. Die Wissenschaftler in diesem Projekt suchen Resistenzen gegen Fusarienbefall. *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. poae* und *F. moniliformer* sind phytopathogene Pilze, die Ernteverluste von bis zu 30 % verursachen können. Darüber hinaus sind diese pflanzenpathogenen Pilze für die Produktion von Giftstoffen wie Deoxynivalenon (DON) und dem ZEA-Mykotoxin verantwortlich. Chronische Erkrankungen können eine Folge von kontaminierten Lebens- oder Futtermitteln sein. Niemand würde auf die Idee kommen ein modernes Pflanzenschutzmittel als Nahrung zu sich zu nehmen. Die 50%-ige Mortalitätsrate bei Mäusen beträgt in diesem Fall ca. 5000 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Für diese beiden Mykotoxine genügen bereits 70 mg um einen ähnlich negativen Erfolg zu haben. Grund genug, diese aus unserer Nahrungskette zu verdammen und resistente Sorten sind wahrscheinlich der ökologischste Weg hierfür. Die riesige Menge Daten und Ergebnisse interpretieren und verstehen zu helfen ist die Aufgabe der Bioinformatik. In GABI existieren zwei große Bioinformatikzentren, das Münchner Institut für Proteinsequenzierung, MIPS und die Primärdatenbank für GABI in Berlin. Darüber hinaus entstanden in den einzelnen GABI Verbänden dezentrale und dem jeweiligen Themengebiet angepasste Bioinformatik Ressourcen. Deren, im Verlauf der ersten GABI Phase immer besser werdende,



Eine ausgedehnte Postersession bei Bier und Wein lud zum Hinterfragen und zum Planen neuer Projektideen ein. Annähernd 70 Poster waren ein unwiderlegbarer Beweis der geleisteten Arbeit im deutschen Pflanzengenomprogramm. GABI hat sich zu einem Markenzeichen in der internationalen Genomforschung entwickelt.



Dass Wissenschaft auch Freude macht beweist dieses Bild. Beim „Familientreffen“ GABI Statusseminar werden nicht nur wissenschaftliche Highlights oder Probleme getauscht und diskutiert. Zu einer lebenden Gemeinschaft gehört auch das private Gespräch am Rande und die Freude über das Wiedersehen von Kollegen.

Interaktion ist ein wichtiger Baustein für den Erfolg des deutschen Pflanzengenomprogramms. Herr Mewes vom MIPS in München fasste die Bioinformatik Highlights zusammen und hätte mit deren Ergebnissen sicherlich den gesamten Nachmittag füllen können. Ähnlich ist es Lothar Altschmied vom IPK in Gatersleben ergangen. Er übernahm die Mammutaufgabe, alle bisher in GABI erzeugten Ressourcen und Technologien in einem Vortrag vorzustellen. Da diese Vielfalt den Rahmen dieses Tagungsberichts sprengen würde, werden wir diesen Vortrag über die GABI Webseiten veröffentlichen.

Boden unter den Füßen

Nach diesen Highlights Vorträgen wurde deutlich, dass GABI für die kommenden Aufgaben gut aufgestellt ist. Für viele Pflanzenarten sind Ressourcen und Technologien entwickelt worden, die bereits heute schon, spätestens aber in den nächsten Jahren zur Beantwortung von biologisch relevanten Fragestellungen genutzt werden können. Genomweite Ansätze können momentan bei den GABI Modellorganismen Arabidopsis und Gerste gefahren werden. Der deutschen Pflanzenforschergemeinschaft ist es durch die finanzielle Unterstützung des BMBF und der an GABI beteiligten Unternehmen gelungen, den unter den Füßen schon verloren geglaubten Boden bei der Pflanzengenomforschung zurückzuerlangen, und man ist wieder im Boot und in Europa zusammen mit der französischen Initiative Génoplante sogar an das Steuer dieses Schiffs gelangt. Durch

die geplante zweite GABI Phase kann diese Position ausgebaut und der Anwendungsbezug der Forschungsvorhaben geschärft werden. Nachdem die Pfeiler stabilisiert sind, können nun die Brücken zwischen Modellorganismen und Nutzpflanzen geschlagen werden. Wie bei jedem Motor ist es aber der schon eingangs beschriebene Mix, der über einen effizienten und nachhaltigen Betrieb entscheidet, darüber ob die Maschine stottert oder rund läuft und auf Touren kommt. Die Wissenschaftler sind mit ihren Partnern in der Wirtschaft bereit, die erreichte „Pole Position“ zu nutzen, um die Spitzenposition auch in der zweiten Runde auszubauen.

Génoplante – GABI

Zum zweiten mal waren ausländische Wissenschaftler bei einem Statusseminar anwesend. Nachdem bereits beim ersten Seminar im Jahr 2000 Wissenschaftler anderer europäischer Programme eingeladen waren, um über Ihre Programme zu berichten, lag der diesjährige Schwerpunkt auf Frankreich. Seit dem Jahr 2002 laufen die ersten vier gemeinsamen Projekte zwischen Génoplante und GABI. Das fünfte Projekt, momentan noch unilateral, wird, nachdem die finanziellen Schwierigkeiten im BMBF gelöst sind, zu einem bilateralen werden und weitere gemeinsame Projekte werden folgen. Nach der Kooperation am Modellorganismus Arabidopsis wird im kommenden Jahr diese Zusammenarbeit auf Nutzpflanzen ausgedehnt werden. Insgesamt 21 Projektanträge liegen einem gemeinsamen Gut-

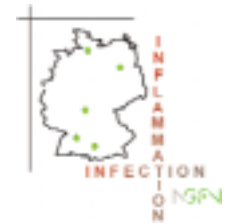
achtergremium vor und sollen bis zum Sommer evaluiert werden.

Sechs auf Grund eingereichter Abstracts ausgewählte Einzelprojekte stellten ihre Ergebnisse in Kurzpräsentation vor. Diese reichten von Polydimensionalen Genchips zur SNP Dedektion in Gerste über die Promotorenanalyse im Mais, die Erzeugung von Gersten und Weizen Introgressionslinien mittels AB-QTL Analyse, der Funktionsanalyse von Arabidopsis Transkriptionsfaktoren mit Hilfe der Genchips, der Anwendung einer Hochdurchsatzanalyse zur genomweiten Identifikation von SNPs in Arabidopsis bis hin zur Visualisierung und Speicherung der erzeugten Datenmengen in der Primärdatenbank.

Das wissenschaftliche Koordinierungskomitee (SCC) stellte sich ‚en block‘ zur Wahl und wurde von den anwesenden Projekten einstimmig wiedergewählt. Laut Statut des SCC lief das durch die Projekte erteilte Mandat aus, so dass eine Wahl für die verbleibende Projektzeit für die erste GABI Phase notwendig war. Ein Gastvortrag auf Einladung der PLA für GABI erläuterte die Situation bei der Anmeldung von Patenten, und was es zu beachten gilt, und eine aktuelle Stunde zu GABI 2 ermöglichte es allen Anwesenden, Fragen zum Antragsprozess, den Evaluierungsgrundlagen usw. zu stellen. Der Ausschreibungstext zur zweiten Programmphase ist über die Internetseiten des Projektträgers in Jülich und über die GABI Seiten abrufbar.

International Symposium Functional Genomics of Infectious Diseases and Inflammation

18-20 September, 2003 · Tübingen, Germany



Location

Universitätsklinikum auf dem Schnarrenberg,
CRONA-Kliniken, Hoppe-Seyler-Str. 3,
72076 Tuebingen

Topics

- Genetics of Host Susceptibility
- Host-Pathogen Interactions
- Innate Immunity and Inflammation
- Animal Models
- Microorganisms
- Clinical Applications

Information, Registration and Conference Coordination

Maïke Gernhöfer, Universitätsklinikum
Tübingen, Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Krankenhaushygiene,
Elfriede-Aulhorn-Str. 6, D-72076 Tuebingen
Tel.: ++49-(0)-7071-29-82359
Fax : ++49-(0)-7071-29-5440
e-mail: maïke.gernhoefer@
med.uni-tuebingen.de
www.tuebingenome.de/symposium

Invited Speakers

Laurent Abel (France), Judith E. Allen (U.K.),
Siv Andersson (Sweden), Perren Cobb (USA),
Stan Falkow (USA), Peter Ghazal (U.K.),
Reinhard Hoffmann (Germany),
Peter Jungblut (Germany),
Gerard Nau (USA),
Paola Ricciardi-Castagnoli (Italy),
Lars Rogge (France),
Stefan Schreiber (Germany),
Cor Verweij (Netherlands),
David Yu (USA)

PARTNERING-DAY: DISORDERS OF BODY WEIGHT REGULATION

Clinical Aspects and Identification of Novel Drug Targets · Antje Stanjek

Vom 29. – 31. Januar 2003 fand in Marburg an der Lahn die erste deutsche Tagung auf dem Gebiet der Gewichtsregulation statt.

Ziel war und ist es, eine engere Zusammenarbeit anzuregen und somit die Forschung in Deutschland auf dem Gebiet der Gewichtsregulation zu stärken.

Initiiert und organisiert wurde der Partnering-Day von Professor Dr. Johannes Hebebrand und der Technologie Transferstelle im Nationalen Genomforschungsnetz – TT-NGFN.

Es lag nahe, Marburg als Veranstaltungsort zu wählen. Zum einen hat die Philipps Universität Marburg eine lange Tradition im Bereich Gewichtsregulationsforschung aufzuweisen, worauf auch der Präsident der Philipps Universität Marburg, Prof. Dr. Kern, in seiner Eröffnungsrede hinwies. Zum anderen boten die historische Aula und das Schloss den entsprechenden Rahmen für die Tagung.

Teilnehmer waren Wissenschaftler aus der akademischen und industriellen Forschung in Deutschland. Industrielle Vertreter kamen unter anderem von Aventis, Bioscientia, Biovision, DeveloGen, Ingenium, Integragen (Frankreich), IPF Pharmaceuticals, Lilly, Merck, Probiodrug, Scienion und Solvay.

Über- und Untergewicht sind ein großes Problem in unserer Gesellschaft und Ursache vieler Erkrankungen wie z.B. Bluthochdruck, Typ 2 Diabetes mellitus. Mit dieser Problematik beschäftigen sich auch Forscher aus dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) und dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP). Ziel der TT-NGFN war es daher, Unterstützung von Seiten der Industrie für diese Forschung zu gewinnen und einen intensiven Austausch zwischen der akademischen und industriellen Forschung zu erreichen.

Dass eine engere Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Gewichtsregulation notwendig ist, unterstrich auch Prof. Dr. Wirth, Präsident der Deutschen Adipositas Gesellschaft, in seinem

einführenden Vortrag. Er machte einerseits deutlich, welche negativen Konsequenzen Übergewicht für die allgemeine Gesundheit hat und andererseits, dass Übergewicht in unserer Gesellschaft immer noch nicht als Krankheit angesehen wird, mit der Folge, dass adäquate Behandlungen oft nicht erfolgen und die Zahl der Betroffenen jedes Jahr steigt.

Dies wurde von Herrn Dr. Scholz, Merck Darmstadt, bestätigt. Die Pharmaindustrie sieht einen vielversprechenden Markt im Bereich der Gewichtsregulation. Ein Hauptproblem ist jedoch die mangelnde Kenntnis über geeignete Targets und daraus folgend ein Mangel an potentiellen Wirkstoffen. Dies wird eine der Haupthürden in den nächsten Jahren sein, und nur gemeinsame Anstrengungen werden hier zum Ziel führen.

Bisher ist so manches Diätprodukt auf dem Markt, eine „Schlank-Mach-Pille“ gibt es noch nicht. Dies wurde von den meisten Teilnehmern nach dem köstlichen und sehr reichhaltigen Büffet am zweiten Abend auf dem Marburger Schloss sehr bedauert.

Die Veranstaltung zeigte, dass es viele hoffnungsvolle Ansätze zur Gewichtsregulation und ein großes Forschungspotential in Deutschland gibt. Die Beiträge der Forscher reichten von der Darstellung möglicher Targets über verschiedene Tiermodelle bis hin zu Studien an Patienten. Das Programm war dazu in acht Themenschwerpunkte unterteilt:

1. Übergewicht und Fettleibigkeit
2. Untergewicht und assoziierte Störungen
3. Gewichtszunahme und -verlust als Nebenwirkung von Psychopharmaka
4. Periphere Signalwege und Targets
5. Zentrale Signalwege und Targets
6. Spezies-übergreifende molekulargenetische Ansätze
7. Mutagene und transgene Tiermodelle
8. Adipozyten Zellkultur



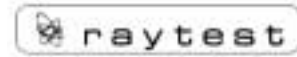
*Initiator dieses Partnering-Day
Professor Dr. Johannes Hebebrand*

Daneben fand eine permanente Posterausstellung statt.

Während des Meetings gaben die Präsentationen Anlass für angeregte Diskussionen und Gespräche, die als Grundlage für erfolgsversprechende Kooperationen zwischen Akademia und Industrie dienen können. Damit diese auf einer fundierten rechtlichen Basis stehen, nahm die TT-NGFN die Gelegenheit wahr, die Wissenschaftler über die Grundlagen von Kooperationsverträgen und die Notwendigkeit von Geheimhaltungs-Vereinbarungen zu informieren. Ein Angebot, das gerne angenommen wurde.

Nach zweieinhalb Tagen intensivem Informationsaustausch wurde von den Teilnehmern der Wunsch geäußert, dieses Meeting im nächsten Jahr zu wiederholen. Vielleicht wird damit diese Veranstaltung der Beginn einer fruchtbaren Tradition und führt einen Schritt weiter hin zu dem Ziel, das in der Gesellschaft immer weiter verbreitete Problem des Über- bzw. Untergewichtes und den daraus resultierenden Folgeerkrankungen zu lösen.

2nd Array User Workshop



14. Mai (13:00) bis 16. Mai 2003 (12:00) · Kommunikationszentrum
des Deutschen Krebsforschungszentrums · Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

Dreitägige Konferenz, die aktuelle Aspekte und die neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der DNA und Proteinarrays behandelt:

- Oberflächenchemie
- Arraydesign
- Hybridisierungstechniken
- Detektion und Bildanalyse
- Bioinformatik

Sprecher

Johan den Dunnen, (Univ. Leiden), John Quackenbush (TIGR, Rockville, USA – angefragt), Nicole Hauser (Fraunhofer Institut, Stuttgart), Patricia Ruiz (MPI Molekulare Genetik, Berlin), Peter Lichter (DKFZ, Heidelberg), Thomas Joos (NMI, Reutlingen), Uwe Radelof, (RZPD, Berlin), Wilhelm Ansorge (EMBL, Heidelberg) Wolfgang Huber (DKFZ, Heidelberg)

Veranstalter

RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH und raytest GmbH

Weitere Informationen und Registrierungsmöglichkeiten finden Sie unter www.rzpd.de/raytest/array_03.shtml

DHGP/NGFN Round Table 12: Target Validation

from 30 June to 1 July 2003 in Cologne

Organized by Patent and Licensing Agency for the German Human Genome Project (PLA) and Technology Transfer Agency of National Genome Research Network (TT-NGFN)

Program

www.pst.fraunhofer.de/pla/aktuell
www.tt-ngfn.de/aktuell

PLA Contact

pla@pst.fraunhofer.de,
Tel.: 089-1205-170, Fax: 089-1205-888

TT-NGFN Contact

ngfn@pst.fraunhofer.de,
Tel.: 089-1205-593, Fax: 089-1205-888



Fraunhofer Patentstelle für die Deutsche Forschung



Plant GEMs YORK 2003 Plant Genomics European Meetings 3 – 6 September 2003

www.plant-gems.org
<http://garnet.arabidopsis.org.uk>

The second Plant GEMs is organised by the four national plant genomic programs GARNet (U.K.), Génoplante (France), GABI (Germany), and Biosystems Genomics (the Netherlands) and is supported by the UK research council BBSRC, Génoplante, GARNet, HRI Wellesbourne, the University of York and the GATSBY foundation.

Procreative Liberty

The Scope and Limits of Reproductive Freedom

June 13 – 14, 2003

Medical Center of the University of Giessen, Germany

Confirmed speakers include:

David Archard (St. Andrews), Dieter Birnbacher (Düsseldorf), Jonathan Glover (London), John Harris (Manchester), Norbert Hoerster (Mainz), Soren Holm (Oslo), Hartmut Kliemt (Duisburg), Reinhard Merkel (Hamburg), Maurizio Mori (Milan), Eberhard Nieschlag (Münster), Guido Pennings (Brussels), John A. Robertson (Austin), Julian Savulescu (Oxford), Bettina Schöne-Seifert (Hannover), Michael Thaele (Saarbrücken)



Congress Organization:

Hessian Center for Reproductive Medicine

Congress Secretary:

Dr. Edgar Dahl, Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität Giessen, Gaffkystr. 14, 35385 Giessen, Germany, Email: Edgar.Dahl@derma.med.uni-giessen.de

REGENERATIONSBIOLOGIE IM RAUM STUTTGART/TÜBINGEN/NECKAR-ALB

Rückblick auf ein Jahr BioProfile · Meike Kammler



Im Mai 2001 erhielt die BioRegion Stuttgart/Tübingen/Neckar-Alb als eine von drei Siegerregionen den Zuschlag für ihren BioProfile-Wettbewerbsbeitrag „Regenerationsbiologie“. Etwa 18 Mio. € Fördergelder des BMBF, die die Region dem Ziel des Programms – die internationale Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Biotechnologiebranche zu stärken – näher bringen sollen, galt und gilt es nun für entsprechende Forschungs- und Entwicklungsvorhaben im Verlauf von fünf Jahren zu verteilen.

Verein zur Förderung der Biotechnologie e.V.

Zur Umsetzung des Programms wurde am 1. Oktober 2001 der „Verein zur Förderung der Biotechnologie e.V.“ gegründet. Zu den Gründungsmitgliedern gehörten unter anderem der jetzige Vorsitzende des Vereinsvorstandes Prof. Dr. Claus Claussen, Dekan der Medizinischen Fakultät Tübingen, sowie der stellvertretende Vorsitzende Dr. Bernd Steinacher, Direktor des Verbands Region Stuttgart. Satzungsmäßiger Zweck des Vereins ist die Förderung der Forschung und Wissenschaft im Bereich der Biotechnologie im weiten Sinne. Hierbei arbeitet der Verein eng mit der BioRegion STERN Management GmbH – verantwortlich für das Standortmarketing der Region – zusammen (www.bioregio-stern.de).

Die Hauptaufgabe des Vereins besteht in der Abwicklung des BioProfile-Programms. Für die Antragsteller wurde dazu ein Leitfadentext ausgearbeitet, der den gesamten Ablauf, von der Ein-

reichung über die Begutachtung bis hin zum Erlass des Zuwendungsbescheides durch den zuständigen Projektträger Jülich, eingehend beschreibt. Bei der Geschäftsstelle des Vereins können sich die Antragsteller darüber hinaus individuell beraten lassen; sie erhalten Unterstützung bei der Vermittlung von Kooperationspartnern oder Informationen über Anlaufstellen für weitergehende Fragen, wie z.B. die der Existenzgründung. Zudem gibt es alle wichtigen Informationen sowie Antragsunterlagen zum Herunterladen auf der Homepage des Vereins (www.biotechnologie-verein.de).

BioProfile-Antragstellung

Im Februar 2002 wurde der Startschuss für das BioProfile-Programm gegeben: erstmals hatten Antragsteller die Möglichkeit, ihre Projektskizzen einzureichen. Mit 29 Anträgen in der ersten Förderrunde war die Resonanz auf dieses Programm unerwartet hoch, zeigte jedoch auch, dass man mit der Thematik „Regenerationsbiologie“ ins Schwarze getroffen hatte.

Zwei Mal jährlich – zum 15. Februar und zum 15. September eines Jahres – haben Antragsteller nun die Möglichkeit, Ihre Projektskizzen bei der Geschäftsstelle des Vereins in Tübingen einzureichen.

Zur Beurteilung der BioProfile-Anträge hat der Vorstand des Vereins zur Förderung der Biotechnologie eine 16-köpfige Gutachterkommission mit Persönlichkeiten aus Wissenschaft und Wirtschaft einberufen. Bei der Bewertung der Anträge werden Fragen der Produkt- und

Marktorientierung ebenso berücksichtigt wie die wissenschaftliche Qualifikation der Antragsteller.

Inzwischen wurden insgesamt 50 Projektanträge gestellt. Zu den antragstellenden Institutionen gehören neben den öffentlichen Forschungseinrichtungen wie Max-Planck-Institute, Fraunhofer-Institute und Universitäten auch viele junge Biotechnologieunternehmen der Region. Der überwiegende Anteil der Anträge wurde von verschiedenen dieser Einrichtungen im Verbund gestellt, was dem Ziel einer verstärkten Kooperation zwischen Unternehmen und Forschungseinrichtungen entsprach.

Von den 40 bisher begutachteten Projekten wurden fünf mit einer Gesamtfördersumme von etwa 2,1 Mio. € an den Projektträger Jülich weitergeleitet; drei weitere Anträge werden in nächster Zeit dazu kommen.

Zwei dieser Projekte konnten mit der Umsetzung ihrer Vorhaben bereits im vergangenen Jahr beginnen und sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden:

Die ersten BioProfile-Projekte: Beeinflussung der Wundheilung durch Hitzeschockproteine

(Hölle & Hüttner AG, Tübingen/Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Universität Tübingen)

Hitzeschockproteine (HSP) gehören zu den Chaperonen, deren Hauptaufgabe es ist, die korrekte Proteinfaltung in der Zelle zu unter-



Abbildung 1: BioLane Zur Entwicklung des Detektionssystems wird der Laborautomat BioLane HTI (Homogenous Temperature controlled Incubator) der Hölle & Hüttner AG verwendet.

stützen. Ihre Zahl wird im Stressfall, wie z.B. durch Hitze, Glukosemangel etc., erhöht. Durch die Entwicklung eines Detektionssystems – des so genannten „HSP-Tests“ - soll erstmalig die Existenz unterschiedlicher Hitzeschockproteine in Wundflüssigkeiten und Seren von Patienten mit verschiedenen Wunden nachgewiesen werden. Das Ziel der Untersuchung ist, eine mögliche Korrelation zwischen HSP-Konzentrationen in Wundflüssigkeiten oder Seren und Heilungsprozessen aufzuzeigen.

Die Zielgruppe sind z.B. Patienten mit akuten Verletzungen (in Deutschland ca. 40.000 jährlich) sowie chronischen Wunden in Zusammenhang mit Diabetes (etwa 70 % der 4 Millionen Diabetiker leiden an dem so genannten "Diabetischen Fuß"). Hinzu kommt die laufend größer werdende Gruppe der schwer heilenden Wunden von liegend Kranken. Mit Hilfe des "HSP-Tests" wird ein Monitoring des Behandlungsverlaufs und eine prognostische Aussage des Heilungserfolgs möglich. Auf Grundlage dieser Informationen könnten Therapien zur Wundbehandlung effektiv verbessert werden. Damit liefert der "HSP-Test" grundlegend neue Möglichkeiten zur Behandlung von Patienten, welche die herkömmlichen Tests zum Nachweis von Entzündungsfaktoren nicht liefern können. Das Testsystem soll in Klinikenlaboren, Diagnostischen Laboren und Arztpraxen angewandt werden. Insbesondere die Möglichkeit, die Therapie durch die Ergebnisse des Tests effektiv anzupassen, kann zu deutlichen Einsparungen bei den bisher anfallenden Kosten zur Behandlung von traumatischen und chronischen Wunden führen. Aus diesem Grunde sind gute Markt-Chancen des Produkts zu erwarten. Zudem können die im Rahmen des Projekts erarbeiteten wissenschaftlich-technischen Grund-

lagen auf analoge Applikationen im Bereich Life Science transferiert und deren Entwicklung durch die Erzielung von Synergieeffekten begünstigt werden.

**Nutritargeting:
Hochselektive Anreicherungs-
strategien zur Regeneration
biologischer Systeme**

(BioTeSys GmbH, Esslingen)

Es gibt eine Vielzahl von pathologischen Zuständen, die durch einen systemischen oder lokalen Mangel an Mikronährstoffen gekennzeichnet sind. Zu den Mikronährstoffen, die für die normalen zellulären Funktionen und damit für die Aufrechterhaltung bzw. Regeneration von Zellverbänden eine notwendige Voraussetzung sind, gehören z.B. wasser- und fettlösliche Vitamine, deren Metabolisierung einer sehr effizienten Kontrolle unterliegt.

Dieser physiologische Regelmechanismus kollidiert in gewisser Weise mit Indikationen, bei denen es aus medizinischer Sicht geraten ist, lokal hohe Mikronährstoffkonzentrationen zu applizieren. Bei solchen Indikationen kann die systemische Balance nur durch die Verabreichung von sehr hohen Wirkstoffkonzentrationen umgangen werden. Als Folge davon kann es teilweise zu starken Belastungen des gesamten Organismus kommen. Sinnvoller wäre es, die Zielorgane direkt und ohne eine Belastung des gesamten Organismus anzureichern.

Die Verkapselung von Wirkstoffen und deren Adressierung bietet hier einen in diesem Projekt verfolgten Lösungsansatz. Dieser Ansatz wird unter dem Begriff „Nutritargeting“ zusammengefasst. Konzeptionell ist dabei der Einsatz von Partikeln („Nanopartikel“) als einem neuen und intelligenten Transportsystem zur gezielten Mikronährstoffversorgung vorge-

sehen. Diese Nanopartikel stellen ein universelles Carriersystem dar. Durch deren Modifikationsmöglichkeit und neue Applikationsformen sind vielfältige Einsatzmöglichkeiten bei neuen regenerativen und präventiven Behandlungsansätzen denkbar, was ein umfangreiches Vermarktungspotential des Produkts eröffnet.

Ausblick

Neben dem wissenschaftlichen Know-how der Region Stuttgart / Tübingen / Neckar-Alb, welches sich in Forschungseinrichtungen wie z.B. der Universität Tübingen, den Max-Planck-Instituten, dem Naturwissenschaftlich-Medizinischen Institut (NMI) in Reutlingen, dem Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik in Stuttgart und dem Institut für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf widerspiegelt, wird Biotechnologieunternehmen und Existenzgründern hier durch die hervorragende Infrastruktur der Region ein besonders geeignetes Umfeld geboten: neben einem vor Kurzem eröffneten Gründerzentrum in Tübingen mit allein über 8500 qm vermietbarer Fläche sowie weiteren 6500 qm Gründerfläche im der weiteren Umgebung, entsteht im Raum Reutlingen / Tübingen derzeit auf einem Areal von insgesamt 15 ha ein interkommunaler Technologiepark (www.TTR-GmbH.de) mit den Zielbranchen Biotechnologie, Informationstechnologie, Nanotechnologie und im weiteren Sinne zu "Life Science" gehörende Branchen. Vor diesem Hintergrund setzt das BioProfile-Programm einen wichtigen Impuls, dem großen innovativen Potential, welches in dieser Region steckt, zur Umsetzung und nachhaltigen Etablierung zu verhelfen.

Es ist zu erwarten, dass diese günstigen Bedingungen in der Region Stuttgart/Tübingen/Neckar-Alb der momentanen Flaute dem Bereich der Biotechnologiebranche entgegenwirken werden.

Informationen:

Verein zur Förderung der Biotechnologie e.V.

Geschäftsstelle · Dr. Meike Kammler

Poststraße 12 · 72072 Tübingen

Tel.: 07071/91 70 77 · Fax: 07071/91 70 75

www.biotechnologie-verein.de

info@biotechnologie-verein.de

BioRegio STERN Management GmbH

Geschäftsstelle Stuttgart · Markus Siehr

Friedrichstraße 10 · 70174 Stuttgart

Tel.: 0711/870 354 0 · Fax: 0711/870 354 44

www.bioregio-stern.de

markus.siehr@bioregio-stern.de

«NÜTZLICH, ABER ETHISCH FRAGWÜRDIG»

- Gedanken von Zuschauern während eines Fernsehbeitrags über das Humangenom-Projekt
Hans Peter Peters, Programmgruppe Mensch, Umwelt, Technik, Forschungszentrum Jülich

Meinungsbildung in der Mediengesellschaft

Meinungen und Einstellungen zu alltagsfernen wissenschaftlichen Projekten wie dem Humangenom-Projekt entstehen hauptsächlich durch die Auseinandersetzung mit der Medienberichterstattung. Nur wenige Bürger haben entsprechende Labors besucht oder direkt mit Humangenom-Forschern gesprochen. Aber Zeitungen und Zeitschriften, Hörfunk und Fernsehen berichten regelmäßig über dieses Thema und im Internet finden Interessierte ein reichhaltiges Informationsangebot verschiedenster Anbieter. Wir leben in einer Mediengesellschaft: 502 Minuten täglich konsumieren Bundesbürger nach der ARD/ZDF-Langzeitstudie Massenkommunikation (2001) durchschnittlich Medienangebote, davon 185 Minuten Fernsehen, 206 Minuten Hörfunk, 30 Minuten Tageszeitung, 10 Minuten Zeitschriften und 13 Minuten Internet. Wir leben in einer symbolischen Umwelt, die wesentlich von Massenmedien geprägt ist.

Über alle möglichen Sachverhalte gibt es alle möglichen Auseinandersetzungen und Konflikte. Offenbar sind unterschiedliche Meinungen möglich, obwohl wir in der gleichen (oder doch ähnlichen) symbolischen Umwelt leben. Aus unterschiedlicher Rezeption und Verarbeitung der gleichen Reize entwickeln sich also unterschiedliche Meinungen und Einstellungen. Das hat verschiedene Gründe: Zunächst setzen sich Mediennutzer der Stimulus-Umwelt selektiv aus, lesen also zum Beispiel andere Zeitungen oder Zeitschriften als ihre Nachbarn. Dann sind Medienstimuli in hohem Maße widersprüchlich und mehrdeutig, so dass sich Mediennutzer zwischen „Lesarten“ entscheiden müssen. Ferner konsumieren Mediennutzer die Berichterstattung nicht unkritisch, sondern bewerten die Medienaussagen aufgrund ihrer eigenen Erfahrungen. Und schließlich stellen Mediennutzer unterschiedliche semantische Verbindungen zwischen den Medieninhalten und ihrer Lebenswirklichkeit her.

Experimentelle Rezeptionsstudie

In einer quasi-experimentellen Rezeptionsstudie haben wir von März-Mai 2001 insgesamt

106 Testzuschauern drei kurze Fernsehbeiträge über wissenschaftliche Großprojekte gezeigt.

Als Stimulus-Film über das Humangenom-Projekt wählten wir einen etwa sieben Minuten langen Beitrag des populären täglichen Pro7-Wissenschaftsmagazins „Galileo“. Dieser wurde am 13. Januar 2001, wenige Tage nach der Bekanntgabe der ersten Ergebnisse des Humangenom-Projekts, gesendet. Der Film porträtiert das Humangenom-Projekt deutlich positiv. Schon in der Anmoderation charakterisiert Galileo-Moderator Aiman Abdallah die neuen Ergebnisse des Humangenom-Projekts als wissenschaftlichen Durchbruch. Der Film hebt dann die Leistung der Wissenschaftler hervor und stellt eine Verbindung zu medizinischen Anwendungen her (Heilung von Krebs). Kritische Aspekte deutet der Beitrag nur an zwei Stellen an: Er weist darauf hin, dass Tierversuche bei der Funktionsbestimmung von Genen eine Rolle spielen, und in der Abmoderation wird die mögliche Diskriminierung von Personen aufgrund von Informationen über deren genetische Ausstattung erwähnt.

Wir baten unsere Testpersonen, während des Zuschauens die Gedanken laut auszusprechen, die ihnen durch den Kopf gingen (vgl. Abbildung 1). Diese Gedanken haben wir dann inhaltsanalytisch ausgewertet, d.h. mittels verschiedener Kategoriensysteme semantisch klassifiziert. Vor und nach den Filmen erhoben wir per Befragung eine Reihe von Variablen, u.a. soziodemographische Merkmale sowie Vorher- und Nachher-Einstellungen.

Die Testpersonen wurden in drei Städten (Berlin, Aachen, Jülich) nach einem Zufallsverfahren ausgewählt. Wegen des hohen Teilnahmeaufwandes ist die Beteiligungsquote mit 15 Prozent deutlich niedriger als bei Bevölkerungsumfragen. Daher unterscheidet sich unsere Stichprobe in mehreren Merkmalen von der Gesamtbevölkerung. Sie weist überdurchschnittlich hohe Schulbildung und „Scientific literacy“, überdurchschnittliches Interesse an Wissenschaft sowie positivere Einstellungen zur Gentechnik und zur Wissenschaft allgemein auf. Die 106 Testpersonen äußerten 4.583 auswertbare Gedanken, darunter 1.235 während des Humangenom-Films.

Gedanken der Zuschauer

Welche Gedanken gehen den Zuschauern durch den Kopf, wenn sie den Galileo-Beitrag über das Humangenom-Projekt ansehen? Der größte Anteil der Gedanken (37 Prozent) bezieht sich auf den Off-Kommentar oder auf das, was Moderator und Interviewpartner sagen. 28 Prozent der Gedanken kommentieren Qualität und Machart des Films. In rund 20 Prozent der Gedanken thematisieren die Testzuschauer ihre eigene Reaktion auf den Film oder stellen Beziehungen zwischen den Informationen des Films und ihrer Lebenswirklichkeit her. Etwa 30 Prozent der Gedanken beziehen sich direkt auf die Humangenom-Forschung. Nur mit diesen Gedanken befassen wir uns im Folgenden.

Zwei Stellen des Films lösen besonders viele projektbezogene Gedanken aus, erkennbar an den beiden Peaks in Abbildung 2 bei etwa 160 sec und 380 sec.

Im ersten Peak provoziert ein unspektakulärer Off-Kommentar die vielen Zuschauer-Reaktionen: „Krankheiten erkennen bevor sie ausbrechen und sie heilen. Genialität und Schönheit weitervererben. Den Menschen verstehen bis ins letzte Detail.“ Begleitet wird dieser Text von Bildern, die u.a. ein behindertes Kind zeigen.

Die Zuschauer verstehen diese vagen Worte als Beschreibung der praktischen Zielsetzung der Humangenom-Forschung und reagieren teils zustimmend, teils kritisch darauf. Das angesprochene Heilungsversprechen wird von einer ganzen Reihe von Zuschauern begrüßt:

„Wenn die Genforschung natürlich dazu beiträgt, solche Leiden zu lindern, oder vielleicht ist es auch möglich, neue Gelenke oder irgendwas durch diese Genforschung zu züchten, dann bin ich schon dafür, dass man das macht.“
„Das ist ja wenigstens noch ‘was Positives bei der ganzen Geschichte dann.“

„Also Krankheiten vorher zu erkennen, bei der Fortpflanzung des Menschen, damit diese ausgeschaltet werden. Wenn dieses wissenschaftlich möglich ist, dann soll man forschungsmäßig da soviel drinstecken wie es nur irgendwie möglich ist.“

Allerdings gibt es auch zahlreiche kritische Gedanken, die sich insbesondere an der For-

mulierung „Genialität und Schönheit weitervererben“ entzünden:

„Krankheiten erkennen und ja gut für die anderen Sachen. Da traue ich der Wissenschaft nicht. Ich glaube, die gehen zwei Wege. Nicht nur den Weg für, weiß ich was, der Krankheiten erkennen oder zu erforschen. Ich glaube, die gehen mehr in der Richtung, ja jetzt mal ganz primitiv ausgedrückt, Richtung Klonen. Ich glaube, da legen die genauso Wert drauf, vielleicht sogar noch mehr. Die Intelligenz des Menschen noch irgendwie fördern.“

„Ich sach, das geht mir zu weit. Da geht die Forschung mir zu weit.“

„Es muss auch die anderen Menschen geben, nicht nur Genies.“

„Das hat mit Selektion zu tun, mit Euthanasie. Würde ich schon den Zusammenhang sehen.“

„Wenn dann so Reiche kommen und da etwas machen, damit sie vielleicht mehr Haare auf dem Kopf haben, das finde ich komisch. Das ist doch ein Eingriff in unsere Sachen. Das ist eben das, was mich stört, wenn da so Professoren mit reichen Leuten zu tun haben, die sich alles leisten können. Dann vielleicht auch ein ewiges Leben. Und die Armen, die krebzen noch immer rum. [...]“

Das letzte Beispiel zeigt, dass Zuschauer eigene Bewertungskriterien – hier die soziale Gerechtigkeit bei der Verteilung des Nutzens aus der Gentechnik – heranziehen und Aspekte ins Spiel bringen, die der Film nicht thematisiert.

Die Gedanken im zweiten Peak werden von den im Text kurz angesprochenen Tierversuchen („Welche Gene zu welcher Krankheit gehören, das weiß man erst nach Tausenden Tierversuchen.“) und vor allem von den begleitenden Aufnahmen provoziert. Diese zeigen, wie ein Forscher etwas in eine sich sträubende weiße Maus injiziert. Bei einigen Testzuschauern führte diese Szene zu ablehnenden, teils sehr emotionalen Reaktionen:

„Das finde ich auch so schrecklich. Das wird sich auch noch mal rächen, dass die Tiere so gequält wurden.“

„Das ist natürlich gemein, wenn die Tiere dafür geopfert werden, um uns zu helfen.“

„So was kann ich immer nicht sehen. Also so was würde ich meiner Tochter z.B. auch verbieten, so was zu gucken. Ja, ich kann's jedenfalls nicht, wenn da so ein Tier genommen wird.“

Wenige Zuschauer bekunden Verständnis für die Notwendigkeit von Tierversuchen:

„Tja, muss sein.“

„Schade um die Tiere, aber nicht anders



Abbildung 1: Rezeptionsstudie im Wissenschaftsforum Berlin, Mai 2001. Die Testzuschauerin (links) sieht einen Fernsehbeitrag an und spricht ihre Gedanken dabei laut aus. Diese werden parallel zum Film auf einem Videorecorder aufgezeichnet. Der Versuchsleiter (rechts) befragt die Testperson mit einem Fragebogen vor und nach dem Film.

möglich.“

Negative Wertungen der Humangenom-Forschung kommen etwa doppelt so häufig vor wie positive Wertungen (vgl. Tabelle 1). Das ist aus zwei Gründen erstaunlich: Erstens, weil der Film die Humangenom-Forschung insgesamt positiv bewertet, und zweitens, weil die meisten Testpersonen der Gentechnik gegenüber recht positiv eingestellt sind.

Diese Ergebnisse bestätigen eine frühere Studie, nach der neutrale Medienberichte über Gentechnik bei Rezipienten mit neutraler Voreinstellung mehr kritische als zustimmende Gedanken evozieren [1, 2]. Offenbar reagieren Medienrezipienten bevorzugt auf solche Reize, die Widerspruch und negative Wertungen provozieren. Um zu ermitteln, ob es sich bei der Negativismus-Tendenz um einen spezifisch deutschen oder einen kulturübergreifenden Effekt handelt, führen wir derzeit in Zusammenarbeit mit dem Food Policy Institute der Rutgers University in New Brunswick, USA, eine interkulturell vergleichende Rezeptionsstudie im Themenbereich Lebensmittel-Gentechnik durch.

Unter welchen Perspektiven kommentieren und beurteilen Zuschauer das Humangenom-Projekt? Unter welchen dieser Perspektiven erscheint das Projekt vorteilhaft bzw. problematisch? Um diese Fragen zu beantworten, haben wir die projektbezogenen Gedanken

nach Kommentierungskontexten bzw. Wertungsdimensionen klassifiziert (vgl. Tabelle 2). Bei zwei der fünf wichtigsten Wertungsdimensionen zeigt sich eine überwiegend positive Bewertung: beim erwarteten Nutzen des Projekts (vor allem hinsichtlich medizinischer Anwendungen) und beim Beitrag der Humangenom-Forschung zum wissenschaftlich-technischen Fortschritt. Hingegen schätzen die Testzuschauer das Projekt deutlich negativer ein, wenn sie die ethischen Aspekte beurteilen, wenn sie an die Tierversuche denken und wenn sie sich fragen, ob die Anwendungen der Humangenom-Forschung kontrollierbar sind. Manche Zuschauer haben die Befürchtung, dass sich die Anwendungen der Humangenom-Forschung nicht auf die breit akzeptierten und begrüßten medizinischen Zielsetzungen begrenzen lassen.

Der hohe Anteil ethisch motivierter Einwände gegen die Humangenom-Forschung ist bemerkenswert, weil der Film diese Aspekte an keiner Stelle direkt anspricht. Das Ethik-bezogene Bewertungsschema wird daher von den Zuschauern selbstständig aktiviert. Ähnliches gilt für die Einschätzung der Kontrollierbarkeit der humangenetischen Anwendungen.

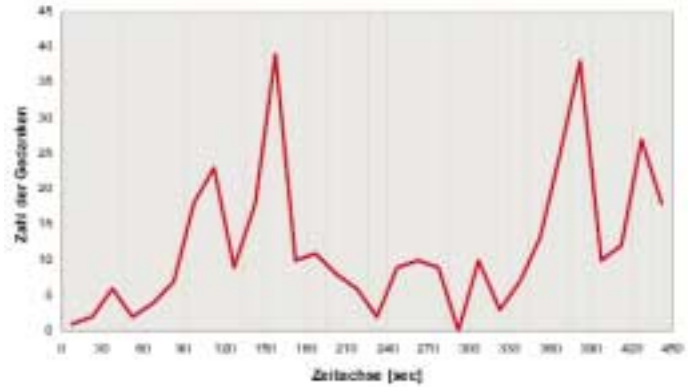
Zusammenfassend können wir das Image des Humangenom-Projekts bei der Rezeption des Galileo-Fernsehbeitrags etwa so charakterisieren: „Die Humangenom-Forschung ist zwar

nützlich, aber ethisch fragwürdig, und ihre Anwendungen sind kaum kontrollierbar.“ Da wir in unserer Studie nur einen einzigen Fernsehbeitrag als Stimulus verwendet haben, dürfen wir dieses Ergebnis nicht ohne weiteres verallgemeinern. Natürlich beeinflusst der Stimulus die Struktur der Gedanken. Insofern handelt es sich um eine Fallstudie. Allerdings zeigte sich bei unserer Analyse auch, dass viele semantische Elemente in den Gedanken nicht aus dem Film stammen, sondern aus dem Vorwissen und den Urteils-schemata der Zuschauer abgeleitet sind.

Einfluss der Gedanken auf die Meinungsbildung

Haben die evozierten Gedanken tatsächlich einen Einfluss auf die Nachher-Einstellung? Die statistische Analyse zeigt keinen signifikanten Effekt der wertenden Gedanken auf die Nachher-Einstellung, aber einen starken Einfluss der Vorher-Einstellung. D.h. die Nachher-Einstellung wird in erster Linie von der Vor-einstellung bestimmt. Einer der Gründe für den fehlenden einstellungsmodifizierenden Effekt der Gedanken bei der Rezeption des Films ist vermutlich, dass die meisten Personen angesichts der breiten öffentlichen Diskussion im Vorfeld der Erhebung bereits eine relativ feste Voreinstellung zur Humangenom-Forschung besitzen, die nur schwer zu erschüttern ist. Außerdem beeinflusst die Vorher-Einstellung maßgeblich die Generierung von Gedanken, und zwar derart, dass diese kongruent zur Voreinstellung sind und diese damit tendenziell gegen Veränderung immunisieren. Ein wichtiger Unterschied zeigt sich, wenn wir Testpersonen, die angeben, eine „ungefähre

Abb. 2: Zeitliche Verteilung der projektbezogenen Gedanken unserer Testzuschauer während des Galileo-Beitrags zum Humangenom-Projekt vom 13. Januar 2001.



Vorstellung“ davon zu haben, „worum es bei dem Humangenom-Projekt geht“, und Testpersonen, denen nach eigener Einschätzung ein solches Verständnis fehlt, getrennt auswerten. Im Gegensatz zur Gruppe der Testzuschauer mit einem Vorverständnis über das Humangenom-Projekt erklären die wertenden Gedanken bei den Testzuschauern ohne Vorverständnis einen nennenswerten Anteil der entstehenden Einstellung zum Humangenom-Projekt.

Die Gedanken bei der ersten Begegnung mit einem neuen Thema prägen offenbar die Einstellung dazu besonders stark. Allerdings beginnt die Meinungsbildung über neue Themen nicht mit einer „Tabula rasa“. Vielmehr wenden die Mediennutzer allgemeinere Einstellungen und Bewertungsschemata auf das neue Thema an. So erklärt die allgemeine Einstellung zu Wissenschaft und Technik bei unseren Testpersonen ohne Vertrautheit mit der Humangenom-Forschung einen großen Teil der sich bei der Rezeption des Fernsehbeitrags entwickelnden spezifischen Einstellung zum Humangenom-Projekt.

Referenzen

1. Peters, H.P. *The committed are hard to persuade. Recipients' thoughts during exposure to newspaper and TV stories on genetic engineering and their effect on attitudes. New Genetics & Society 19, 365-381 (2000).*
2. Peters, H.P. *Kognitive Aktivitäten bei der Rezeption von Medienberichten über Gentechnik. Hampel, J., Renn, O. (Hrsg.), Gentechnik in der Öffentlichkeit. Frankfurt, M., 340-382 (1999).*

Dr. Hans Peter Peters

Programmgruppe Mensch, Umwelt, Technik
 Forschungszentrum Jülich · 52425 Jülich
 Tel +49 (0) 2461 61-3562
 Fax +49 (0) 2461 61-2950
 h.p.peters@fz-juelich.de

| | % |
|------------------------------|---------|
| Positive Wertung | 18 |
| Negative Wertung | 36 |
| Ambivalente Wertung | 14 |
| Nicht-wertende Kommentierung | 32 |
| | 100 |
| | (n=366) |

Tabelle 1: Bewertung der Humangenom-Forschung in den projektbezogenen Gedanken

| | %* | n | Mittlere Bewertung** |
|--------------------------------|-----|-----|----------------------|
| Nutzen / Anwendungen / Sinn | 33 | 119 | 0,3 |
| Ethik / Religion / Grenzen | 23 | 84 | -1,6 |
| Tierschutz | 18 | 64 | -1,3 |
| Fortschritt | 12 | 42 | 0,6 |
| Kontrollierbarkeit | 10 | 36 | -1,9 |
| Alle projektbezogenen Gedanken | 100 | 366 | -0,6 |

*Mehrfachnennungen möglich **Einschätzung auf einer Rating-Skala von -5 (sehr negativ) bis +5 (sehr positiv)

Tabelle 2: Verteilung der projektbezogenen Gedanken auf die fünf wichtigsten von insgesamt 29 Wertungsdimensionen. Die rechte Spalte gibt die mittlere Bewertung der Humangenom-Forschung in den Gedanken der jeweiligen Kategorie an.

Forschungsförderung als Selbsthilfe

Achim Raschka

Immer häufiger schließen sich Betroffene von bestimmten Krankheiten zu Selbsthilfegruppen zusammen. Die Ziele der Selbsthilfegruppen sind vielfältig. Im Mittelpunkt steht in aller Regel die gegenseitige Aufklärung und Hilfe sowie der Kontakt untereinander. Auch die Information der Gesellschaft über die Krankheiten und damit eine Erhöhung der Akzeptanz der Betroffenen spielt eine wichtige Rolle. In den Satzungen einer ganzen Reihe dieser Selbsthilfegruppen zählt auch die direkte Förderung der Forschung zu den wesentlichen Zielen und stellt eine der wichtigsten Grundlagen des Zusammenschlusses dar. Die Förderung der medizinischen Forschung kann sehr unterschiedlich aussehen. Sie reicht von der Diskussion und Bereitstellung von Informationen und Gewebeprobe bis hin zu einer umfangreichen finanziellen Unterstützung ausgewählter Forschungsgruppen. Auch die Ausschreibung von Preisen zählt zur Forschungsförderung und soll medizinische Arbeitsgruppen anregen, sich gezielt mit den spezifischen Krankheiten zu beschäftigen. Die Form der Unterstützung ist dabei unter anderem abhängig von der Größe der Selbsthilfegruppe und ihren finanziellen Möglichkeiten, die sich häufig allein aus Spenden zusammensetzen. Auch die Gründung von Stiftungen zur Erforschung der Krankheiten, besonders etabliert in den USA, ist möglich.

In Deutschland gibt es heute nach Schätzungen

der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V. etwa 100.000 Selbsthilfegruppen aus den unterschiedlichsten Bereichen mit etwa drei Millionen Beteiligten. Nicht alle diese Gruppen vertreten genetisch bedingte oder beeinflusste Krankheiten, diese machen jedoch einen nicht unerheblichen Teil der Gruppen aus. Um die Selbsthilfe in Deutschland zu organisieren und zu koordinieren sowie Menschen anzuregen, sich in Selbsthilfegruppen zu engagieren hat die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V. die Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (Nakos) gegründet. Diese arbeitet seit 1984 eng mit den verschiedenen Selbsthilfegruppen sowie mit potentiellen Unterstützern zusammen, um gemeinsame Interessen der Betroffenen zu vertreten. Des Weiteren verwaltet Nakos eine umfassende Datenbank nationaler und internationaler Selbsthilfegruppen und informiert in Form von regelmäßigen Publikationen über relevante Themen.

Einer ähnlichen Aufgabe hat sich auch das Kindernetzwerk e.V. für kranke und behinderte Kinder in der Gesellschaft verschrieben. Durch den Aufbau einer umfangreichen Datenbank und einem umfassenden Informationsangebot ist das Kindernetzwerk e.V. zur größten „vernetzenden Institution für betroffene Eltern von Kindern mit chronischen Erkrankungen, Entwicklungsverzö-

gerungen und Behinderungen“ geworden. Dieses Informationsangebot umfasst mittlerweile Materialien zu über 400 verschiedenen Krankheiten, mehrere aktuelle Informations- und Buchserien und Infomappen.

Eine Datenbank nationaler und internationaler Selbsthilfegruppen erweitert nun auch das Informationsangebot des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP) unter www.dhgp.de/info/index.html. Diese etwa 300 Adressen und Links umfassende Liste von Gruppen, die Betroffene von genetisch bedingten monogenen oder komplexen Erkrankungen vertreten, richtet sich an alle Interessierte, die Kontakte und Kooperationen suchen und die Zusammenarbeit zwischen Forschung und Betroffenen fördern möchten.

Nakos – Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen

Wilmsdorfer Straße 39 · D-10627 Berlin

Tel: 030 / 31 01 89 60

selbsthilfe@nakos.de

[www.zdf.de/ZDFde/inhalt/](http://www.zdf.de/ZDFde/inhalt/0,1872,1020268,00.html)

0,1872,1020268,00.html

Kindernetzwerk e.V.

Hanauer Straße 15 · 63739 Aschaffenburg

Tel: 0 60 21 / 1 20 30

www.kindernetzwerk.de

Medizinprodukte-Datenbanken für die Öffentlichkeit freigegeben

Exklusiv vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) werden die Datenbanken mit Anzeigen zum erstmaligen Inverkehrbringen von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika nach § 25 Medizinproduktegesetz (MPG) angeboten.

Die Anzeigen enthalten Angaben zum Anzeigepflichtigen und zum Medizinprodukt, so z.B. Nomenklaturbezeichnung, Kategorie und Klassifizierung. Darüber hinaus sind administrative Daten wie die zuständige Behörde, Datum und Typ der Anzeige, Registriernummer etc. vorhanden. Detaillierte Informationen zu den Datenbanken können Sie den Datenbankinformationen des DIMDI (Memokarten) entnehmen. Der Zugang zu den Datenbanken erfolgt im Internet über die Website des DIMDI (<http://www.dimdi.de>) - Datenbankrecherche - grips®-WebSearch im kostenpflichtigen Bereich. Zur

Recherche wird ein Usercode benötigt. Die zur Anmeldung benötigten Vertragsunterlagen finden sie auf der Website.

Das umfangreiche DIMDI-Datenbankangebot zu Medizinprodukten wird mit diesen neuen Faktendatenbanken bedeutend erweitert. Die bereits seit längerem angebotenen Datenbanken DITR (Hinweise zu technischen Regeln und Normen), Health Devices Sourcebase (Adressen von Medizinprodukteherstellern), Health Devices Alerts (Berichte über Vorkommnisse mit Medizinprodukten), MEDITEC (Literatur zu Medizintechnologie), International Health Technology Assessment (Forschung und Bewertung von Technologien im Gesundheitswesen) bieten vielfältigste Informationen zu Medizinprodukten. *Quelle: idw 27.01.2003*

DIE NCL-STIFTUNG

Ein innovatives Konzept für konkurrenzlose Forschung gegen eine tödliche Stoffwechselkrankheit
Frank Husemann, NCL-Stiftung, Hamburg



1. Die Krankheit NCL

NCL ist die Abkürzung für „Neuronale Ceroid Lipofuszinose“, eine Stoffwechselkrankheit, die zu einem sukzessiven Absterben von Nervenzellen führt. Sie wird auch Spielmeyer-Vogt-Krankheit oder Batten Disease (USA) genannt. Es existieren verschiedene Unterformen, die sich im wesentlichen durch zwei Aspekte unterscheiden. Dies sind das Kindesalter, in dem die Symptome erstmals auftreten, sowie die Geschwindigkeit mit der die Krankheit voranschreitet. In diesem Beitrag geht es um die juvenile NCL (jNCL) von der etwa eines von 50.000 neu geborenen Kindern betroffen ist.

Die Krankheit beruht auf einem rezessiv vererbten Gendefekt im CLNB (16 Chromosom) der zur Ablagerung von Lipiden und Ceroiden führt. Denn das für den Stoffwechsel erforderliche Strukturprotein fehlt. Es kommt zu einem Degenerationsprozess von dem zunächst nur die Augen betroffen sind. Kurze Zeit später werden Teile des Gehirns befallen. Dadurch verlieren die betroffenen Kinder sukzessive die Fähigkeit zu sehen, gehen, denken und handeln. Im Endstadium können auch die lebenserhaltenden Funktionen nicht mehr aufrecht erhalten werden.

2. Der Krankheitsverlauf

Die ersten Zeichen von juveniler NCL werden meist kurz nach der Einschulung mit dem Beginn einer Sehschwäche deutlich. Da es sich um eine Zerstörung der Netzhaut handelt, ist eine Brille zur Korrektur nutzlos. Der Sehverlust schreitet rasch voran und führt bei „normalem“ Verlauf in 1 bis 2 Jahren zur völligen Erblindung. Etwa im Alter von 8 Jahren fallen in der Schule die ersten Anzeichen eines geistigen Abbaus auf. Zunächst zeigt das Kind unerwartet Schwierigkeiten bei abstrakteren Denkleistungen, wie Rechnen. Da dem Kind seine Krankheit in zunehmenden Maße bewußt wird, kommt es zu Veränderungen der Persönlichkeit. Ab dem 11. Lebensjahr wird die Aussprache des Kindes auffällig. Mit etwa 13 Jahren ist die Fähigkeit zum sprachlichen Austausch oft voll-

ständig verschwunden. Hinzu kommen (ca. mit 10 Jahren) erste Anzeichen des Verlustes der Beweglichkeit. Das Fortschreiten der Krankheit führt dazu, dass das Kind auf den Rollstuhl angewiesen sein wird. Darüber hinaus treten zunehmend Krampfanfälle von unterschiedlicher Häufigkeit und Intensität auf. Noch vor dem 20. Lebensjahr hat die Krankheit ein Stadium erreicht, in dem fast alle kognitiven Fähigkeiten geschwunden sind. Der NCL-Erkrankte verliert jegliche Kontrolle über seine Körperfunktionen (Blase, Darm). Es kommt zu Schluckstörungen verbunden mit der Unmöglichkeit einer ausreichenden Versorgung mit Flüssigkeit und Nahrung. Dann tritt der Tod durch Austrocknung oder Atemlähmung ein.

3. Die Stiftungsinitiative „National Contest For Life_NCL“

Ende 2001 wurde von Prof. Kohlschütter, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, bei dem sechsjährigen Tim Husemann, dem Sohn des Stifters, Batten Disease in der juvenilen Form diagnostiziert. Dies erfolgte auf Initiative von Prof. Rütger (Charite Berlin), der bei einer augenärztlichen Untersuchung von Tim Husemann diese Vermutung äußerte und weiterleitete. Dem vorausgegangen war eine 6-monatige Phase primär augenärztlicher Diagnostik zu Tims (zunehmender) Sehschwäche.

Auf die Frage, was man gegen die Krankheit als Betroffener tun könne, war die Kernaussage von Prof. Kohlschütter: „Dynamik in die Sache bringen“. Daß dies nicht trivial ist, belegen eine Reihe von Argumenten. Vor allem aber der Umstand, dass NCL sehr selten ist, um industrielles oder öffentliches Interesse zu erzeugen. Und für die Betroffenen ist die physische wie psychische Belastung zu hoch, um Dinge alleine oder auch in Form von Selbsthilfeorganisationen nachhaltig beeinflussen zu können.

Der Anfang 2002 von Tims Vater gefällte Entschluß, eine Stiftung ins Leben zu rufen, beinhaltet daher gewisse Risiken. Die Entscheidung wurde und wird weiterhin an mindestens ein Dutzend wesentliche Voraussetzungen geknüpft:

- Ein Stiftungskonzept, das den vorstehend genannten Risiken und Restriktionen Rechnung trägt. Auf dies wird unter Punkt 4 noch näher eingegangen.
- Ursachen- anstelle Wirkungsbekämpfung. Im Unterschied zu Selbsthilfeorganisationen steht bei der NCL-Stiftung nicht die Hilfe zur Selbsthilfe bzw. der Rat und Dialog im alltäglichen Umgang mit der Krankheit im Vordergrund. Vielmehr ist die Erforschung und rasche Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten der Krankheit das Ziel.
- Kooperation mit der bestehenden Selbsthilfeorganisation „NCL Gruppe Deutschland“. Denn noch wichtiger als die Abgrenzung ist das Zusammenspiel von Ursachen- und Wirkungsbekämpfung.
- Die Kooperation mit einem geeigneten und interessierten Institut, um einen gegenseitigen Wissensaustausch zu ermöglichen, Investitionskosten zu minimieren und Teamarbeit zu fördern.
- Eine Stiftungsgröße, die den Management- und Finanzierungsaufwand klar limitiert. Konkret sollen alle Führungs-, Beratungs- und Verwaltungsfunktionen ehrenamtlich von vollberuflich anderweitig engagierten Personen ausgeführt werden können. Die Ausgaben konzentrieren sich auf die Perso-



*Der Gründer der NCL-Stiftung
 Frank Husemann mit seinem Sohn Tim*

nalkosten einer Person.

- Ein betriebswirtschaftliches Management der Stiftung, welches als Non Profit Organisation einzig dem Interesse der betroffenen Kinder dient. Und hierzu gehört insbesondere die Dominanz des Faktors „Zeit“ und gezielte Mittelverwendung.
- Die ehrenamtliche Übernahme der wesentlichen Funktionen durch sozial engagierte, kooperative und kompetente Personen. Dies trifft primär auf die Beiräte als auch die Bereiche Marketing sowie Steuern und Buchhaltung zu. Im Vorstand hat Dr. Husemann seine hauptberufliche Tätigkeit als Berater für Accenture zunächst auf eine Teilzeitbasis umgestellt, um überhaupt die erforderliche Zeit für den Aufbau und das Management der Stiftung zu haben. Dies ist ebenso nötig wie selten. Denn nur in wenigen Berufen ist dies problemlos realisierbar. Positiv bemerkbar macht sich zudem die hohe Übereinstimmung der Anforderungen in der Unternehmensberatung mit denen des Stiftungsmanagements.
- Eine offene Organisation. Denn auf der wissenschaftlichen bzw. forschungsorientierten Seite können sich Schwerpunkte verlagern. Und auch bei der internen Stiftungsarbeit ist zu berücksichtigen, dass die Unterstützungsmöglichkeiten oder -bereitschaft nur selten dauerhaft gegeben ist. D.h. mit Ausnahme des geschäftsführenden Stifters und dem angestellten Arzt müssen personelle Veränderungen einfach zu realisieren sein.
- Virtuelle Organisation, d.h. die intensive Nutzung der elektronischen Medien zur Kommunikation, Koordination und dem Netzwerkaufbau im Interesse rascher und effizienter Arbeit. Die damit bisweilen verbundenen Akzeptanzprobleme sind ebenso zu akzeptieren wie die höheren Anforderungen an die Stiftungsorgane.
- Eine Fokussierung des Tätigkeitsspektrums. Dies wurde in der Stiftungssatzung entsprechend dokumentiert. Siehe unten.
- Eine Aufbauunterstützung seitens einer bestehenden, erfahrenen, internationalen Organisation. Diese konnte mit der internationalen Serviceorganisation Round Table Deutschland gewonnen werden.
- Eine frühzeitige und dauerhafte Öffentlichkeitsarbeit, v.a. gegenüber (potentiell) Betroffenen, Spendern und Sponsoren. Hierzu gehörte natürlich auch die Entscheidung Tims Schicksal und damit einen großen Teil Privatsphäre publik zu machen bzw. der Presse und dem Fernsehen zu „verkaufen“.

Unter konsequenter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen wird der Stiftungsaufbau nunmehr seit rd. 15 Monaten betrieben. Die Arbeiten lassen sich grob in vier Bereiche einteilen (Abbildung 1).

Die Gründungsarbeiten konnten im 3. Quartal 2002 mit Genehmigung durch die Hamburger Senatskanzlei abgeschlossen werden. Die Leitung obliegt dem dreiköpfigen, ehrenamtlichen Vorstand, der sich aus einem Betriebswirt, einem Steuerberater und einem Rechtsanwalt zusammensetzt. Im wissenschaftlichen Beirat engagieren sich Zellbiologen, Biochemiker, Neuropathologen, Genetiker und NCL-Experten. Die Stiftungsorganisation ist hier in Abbildung 2 dargestellt.

Die Marketingaktivitäten haben eine hohe, positive Resonanz erzielt. Round Table und erste Firmen konnten als Sponsoren gewonnen werden, so daß die Finanzierung der Stiftungsarbeit bis Anfang 2005 gewährleistet ist. Der erste NCL-Kongreß der Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates hat stattgefunden.

Bis Mitte 2003 stehen nun vor allem 2 große Aufgaben an:

- Die Auswahl und Anstellung des Arztes bzw. Wissenschaftlers. Da der Auswahlprozeß aktuell begonnen hat wird an dieser Stelle auch auf die Stellenausschreibung in der Rubrik „Jobbörse“ dieser Ausgabe verwiesen.
- Das Ausfindigmachen eines kooperierenden Instituts.

4. Ziel und Konzept der NCL-Stiftung

Die Zielsetzung der Stiftung hat ihren Niederschlag auch in den Statuten der Stiftung gefunden. Demnach ist es die zentrale Aufgabe, durch Anstellung mindestens eines qualifizierten Arztes oder Wissenschaftlers,

- die Bekanntheit von NCL zu erhöhen, um die Früherkennung der Krankheit zu ermöglichen,
- ein NCL-Netzwerk medizinischer Spezialisten aufzubauen, um das national und international vorhandene Know-how zu koordinieren und zu sammeln,
- die Erforschung und Weiterentwicklung von Heilungsansätzen zu initiieren. Konkret sollen Experten angesprochen und zusammengeführt werden, um ihr spezielles Know-how auf die Krankheit anzuwenden.
- der Stiftung zu ermöglichen, mittelfristig selbst ein konkretes Forschungsprojekt durchzuführen.

Mit dieser Zielsetzung unterscheidet sich die NCL-Stiftung konzeptionell nachhaltig von einer Reihe anderer Forschungsansätze bzw. deren Förderung. In der Abbildung 3 ist das Konzept der NCL-Stiftung dem klassischen, etablierten Vorgehen der Forschungsförderung gegenübergestellt. Das wesentliche Element darin ist die Intention, ein kooperierendes Netzwerk zu schaffen. Es sollen Anreize zu eigener Forschungsarbeit geschaffen werden. Die Anwendung vorhandener Expertise dominiert gegenüber der eigenständigen Verfolgung einer bestimmten Idee oder Forschungsrichtung. Ein solches Vorgehen hat natürlich Vor- wie Nachteile. Zu den wesentlichen Nachteilen gehört sicherlich die dauerhafte Abhängigkeit von Kooperationspartnern und Sponsoren. Denn die dauerhafte Unterstützung finanzstarker Sponsoren muß realistischerweise als Risiko eingestuft werden. Auf der anderen Seite spricht das betriebswirtschaftliche Management eines betroffenen Vaters, die klare Zielsetzung einer kleinen Organisation und nicht zuletzt die bisherigen Resultate für das gewählte Vorgehen.

Da es noch zu früh ist, um über den Stand der Forschung qualifiziert berichten zu können, soll hier abschließend nur eine erste Gruppierung der grundsätzlichen Forschungs- und Heilungsansätze vorgestellt werden. Demnach lassen sich unterscheiden:

- Arbeiten zur Erforschung des Krankheitsmechanismus an Modellorganismen. Nachdem das betroffene Gen auch in Fadenwürmern vorkommt, sind diese einfach zu manipulierenden, ethisch unproblematischen und schnell sowie kostengünstig zu entwickelnden Organismen von besonderem Interesse. Zu den führenden Anwendern dieser Modelle gehört Prof. Baumeister, München.
- Der versuchsweise Einsatz von Medikamenten. Es gibt einige Medikamente, die bei vergleichbaren Krankheiten vielversprechend Erfolge erzielen. Hierzu gehört z.B. CPHPC (University College, Medical School, London), Flurpirin (Duke University, Durham, NC, USA) oder Cystagon (NICHD, Maryland, USA). Diese Medikamente wurden entweder bei Krankheiten mit ähnlichen Symptomen oder aber bei Zellkulturen von NCL-Patienten angewendet. Allerdings konnte bislang nur nachgewiesen werden, dass die biochemischen Erscheinungen der Krankheiten abgemildert wurden. Ob eine Verzögerung der Degeneration der Nervenzellen mittels dieser

oder anderer Medikamente auch bei der juvenilen Form von NCL möglich ist, bzw. ob es gelingt den Abbauprozess ganz anzuhalten, bleibt zukünftigen Studien überlassen. Diese sind zu initiieren.

- Der Ersatz des fehlenden Proteins. Bei der juvenilen NCL fehlt das CLN3-Protein, welches in der Membran der Lysosomen liegt. Der Defekt dieses Proteins steht in direktem Zusammenhang mit einem Chloridionenkanal, welcher für den Abbau von Schadstoffen des Stoffwechsels sorgt. Zu den deutschen Experten auf diesem Gebiet zählt der Biochemiker Professor Sandhoff in Bonn.
- Gentherapie. Um die Ursache zu bekämpfen, ist es schließlich erforderlich, den Gendefekt auf Chromosom 16 zu beheben. Erst dann kann gewährleistet werden, dass die Krankheit nicht durch den Zellteilungsprozess jede Körperzelle befällt. Prof. Schindler aus Würzburg ist zur Zeit als ein Vertreter der Humangenetik im Beirat.

Der Erfolg der NCL-Stiftung wird natürlich nicht nur durch den Umgang mit den oben angeführten Chancen und Risiken bestimmt. Denn die eigentliche Zielerreichung hängt natürlich vor allem von dem zu engagierenden Arzt bzw. Wissenschaftler ab, d.h. von seiner Motivation und seinen Fähigkeiten. Die Stiftung kann und soll nur ein Vehikel sein, die Forschung an der Krankheit zu forcieren, um sie zu besiegen und den betroffenen Kindern zu helfen.

Dr. oec. publ. Frank Husemann studierte Wirtschaftswissenschaften in Zürich und Freiburg i. Br. Danach arbeitete er für die Commerzbank AG in Frankfurt und die Deutsche Bank AG in New York. Seit 1999 Berater für Strategie, Restrukturierungen und Controlling bei Accenture, einer internationalen Unternehmensberatung.

Kontakt:

*Dr. oec. publ. Frank Husemann
NCL-Stiftung, National Contest for Life
Hoheneichen 47, 22391 Hamburg
E-mail: frank.husemann@ncl-stiftung.de
Internet: ncl-stiftung.de (dt.), ncl-foundation.com (engl.)
Kontonummer 1059/ 22 30 30
bei der Hamburger Sparkasse (200 505 50)*

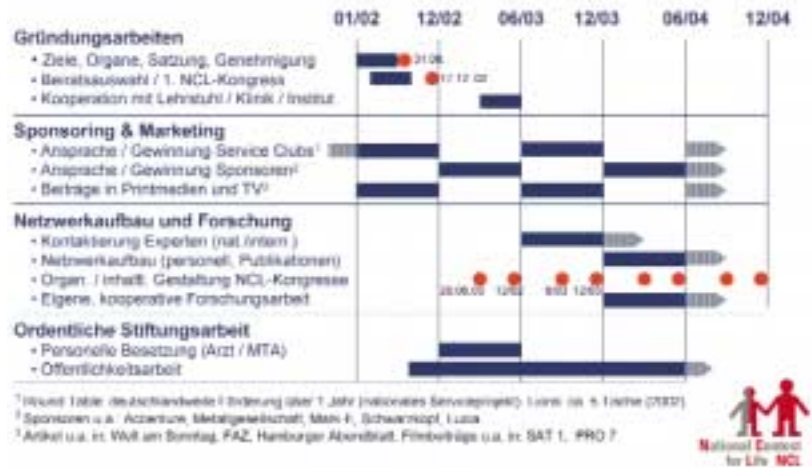


Abb. 1: Entstehung und geplante Entwicklung der NCL-Stiftung

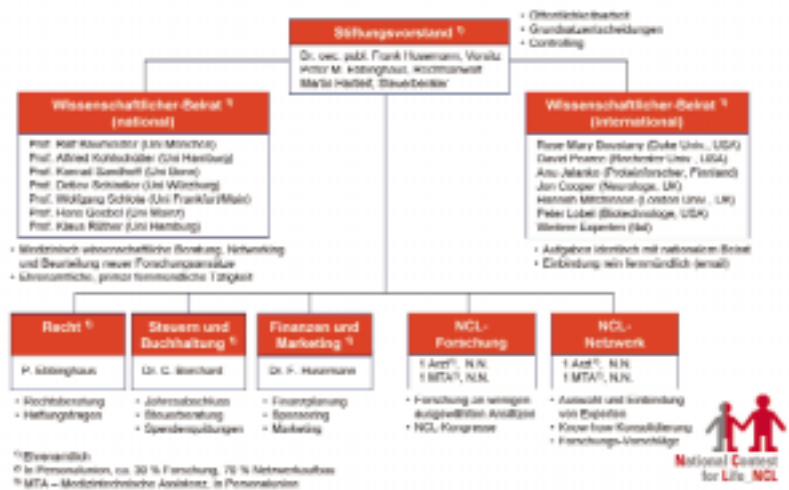


Abb. 2: Organisation NCL-Stiftung

| Kriterium | Klassische Förderung | Förderung durch die NCL-Stiftung |
|-----------------------------|--|---|
| Vorgehen | Etabliert Antragstellung, Begutachtung des Forschungskonzeptes, Mittelvergabe | Neu (in Europa): Anschubförderung zur Bildung von Forschungsnetzwerken |
| Idee | Direkte Förderung einer Forschungs-Idee | Indirekte Förderung: Initiierung von Forschung zur Etablierung von Forschungsnetzwerken |
| Ziel | Forschung, Wissensvertiefung | Wissensmanagement, und -anwendung |
| Anwendungsgebiet | Mehrheitlich für bekannte, weit verbreitete Krankheiten (z.B. Krebs, Alzheimer) | Für eine seltene Krankheit (NCL), dabei Schwerpunkt die juvenile Form |
| Mittelverwendung | Durch das Institut, die Klinik, das Lehrstuhl etc., der die Mittel beantragieren hat | Für den Koordinator (Arzt) der gemeinnützigen NCL-Stiftung |
| Anreizsystem | Direkte Forschungsförderung, Reputation | Der engagierte Arzt setzt Anreize bei Experten, selbst zu forschen, eigene Mittel zu beantragen |
| Konkurrenz | Die Mittel (einer Forschungsrichtung) konkurrieren mit anderen | Das Stiftungskonzept basiert auf Kooperation zur Anwendung von bestehendem Know-how |
| Sponsoren | Industrie, große Stiftungen, Staat (DFG z.B.) | Privat- und Firmenspenden |
| Organe (u.a. Beirat) | Vernetzung aus traditionellen Strukturen | Neu zu schaffen, ehrenamtlich |

Abb. 3: Vergleich klassischer zur NCL-Forschungsförderung

GENERATION21 – DER BIOTECHNOLOGIE EIN GESICHT GEBEN

Peter Pohl

Pioniere betreten Neuland – und genau das haben meine Brüder und ich als Unternehmensgründer der GATC Biotech AG vor 12 Jahren getan. – Als Familienunternehmen sind wir in einer der dynamischsten und zukunftsträchtigsten Branchen der Welt tätig: der Biotechnologie. Wir verstehen uns als Marktführer für integrierte molekularbiologische Dienstleistungen, die wir unseren Kunden aus Akademie und Industrie weltweit anbieten. Innerhalb der Biotech-Szene ist GATC natürlich bekannt, außerhalb der Branche jedoch nicht.

Hier knüpft das Ziel und der Zweck der generation21 an – und zwar ohne Satzung, Geschäftsführer und zweitägige Verbandstreffen. Zusammen mit zehn weiteren Unternehmen aus den Bereichen der roten und grünen Biotechnologie in Deutschland haben wir diese Initiative gegründet. Wir möchten darstellen was wir machen, wer wir sind, wie wir arbeiten und worum es geht. Dabei können wir auf unsere ganz persönlichen Erfahrungen zurückgreifen. Wir suchen den Dialog nach außen. Wir wollen mit den Bürgern sprechen, um unsere Forschung zu erklären und den Nutzen der Biotechnologie zu verdeutlichen. Beispielsweise in einer festen Gruppe von interessierten Bürgern in Berlin, die offen mit uns über Chancen und Risiken diskutieren. Ihre Meinungen werden in der WELT berichtet und weiter diskutiert: Was bringt uns die Biotechnologie? Werden Informationen auf unseren Krankenkassenkarten dazu führen, dass uns die Kassen vorschreiben, wie wir leben sollen? Wo liegt der Nutzen für uns in den neuen Technologien? Sind gentechnisch hergestellte Lebensmittel nun gesundheitsschädlich oder nicht? Außerdem suchen wir den Dialog auf Veranstaltungen, wo nicht nur Fachleute diskutieren. Beispielsweise auf dem Ökumenischen Kirchentag in Berlin oder bei aktuellen Messen zu Verbraucherfragen. Die Öffentlichkeit soll die Chance haben, mehr von den Menschen und über die Menschen zu erfahren, die sich in den Biotechnologie-Unternehmen für neue Lösungen engagieren. Diese Aufgabe kann uns letztlich niemand abnehmen, denn wir möchten dem abstrakten Begriff Biotechnologie ein Gesicht geben.

Jeder von uns stellt trotz der angespannten Situation seine Zeit als Geschäftsführer zur Verfügung, um die generation21 bekannt zu machen. Unsere Initiative besteht vor allem aus jungen und noch kleinen Biotech-Unternehmen, die einen großen Teil der Forschungs- und Entwicklungsarbeit leisten. Beispielsweise bei Krebs: Neue Analyseverfahren und Diagnostikmethoden werden viel individueller auf die Patienten eingehen. Das wird das Gesundheitssystem umkrempeln und revolutionieren. Davor haben einige Menschen Angst, Stichwort: Gläserner Patient. Und in der Tat muss sorgfältig auf Persönlichkeitsrechte Rücksicht genommen werden, aber was uns stört ist, dass kaum jemand über die neuen Chancen spricht! Über weniger Nebenwirkungen, über „gesündere“, schonendere Behandlungsweisen. Davon sind wir gar nicht so weit entfernt.

Wir brauchen eine klare wirtschafts-politische Marschroute. Es kann nicht sein, dass das eine Ministerium unsere Technologie fördert und ein anderes sie ausbremst. Oder aber, dass die EU-Biopatentrichtlinie nach vier Jahren immer noch nicht in nationales Recht umgesetzt worden ist. Gerade bei kleinen Unternehmen sind Schutzrechte oft die einzigen „Vermögensgegenstände“ über die sie überhaupt verfügen. Ohne ausreichenden Patentschutz bekommen kleine Unternehmen von Investoren weder Geld, noch können sie Verträge mit großen Pharmafirmen abschließen.

Für die Biotechnologie, die nicht mehr nur eine Schlüsseltechnologie ist, sondern zum Motor für die gesamte Wirtschaft werden könnte, kommt es jetzt auf eine breite Unterstützung an. Die Menschen sollen keine Angst vor einer neuen Technologie, sondern Zutrauen in ihre Lösungen haben können. In der Aidstherapie beispielsweise gilt der Aufdruck „gentechnologisch hergestellt“ auf einigen neuen Produkten inzwischen als höchstes Qualitätssiegel. Politik, Wirtschaft und Wissenschaft könnten das aufgreifen und endlich mit uns ein gemeinsames Ziel verfolgen: Raus aus der Ödlandschaft! Deutschland muss in der Biotechnologie weltweit an die Spitze.

Mitglieder der generation21

- Jörn Aldag, Vorstandsvorsitzender der Evotec OAI AG
- Dr. Dr. Andreas Barner, stellv. Vorstandsvorsitzender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Leiter des Unternehmensbereichs Pharma-Forschung, -Entwicklung und Medizin, Boehringer Ingelheim
- Thomas Klein, Mitgründer und Vorstand der Noxxon Pharma AG
- Dr. Arno J. Krotzky, Geschäftsführer der metanomics GmbH & Co.KG&A
- Prof. Dr. Hermann Lübbert, Vorstandsvorsitzender der Biofrontera Pharmaceuticals Holding AG
- Dr. Klaus Maleck, Chief Financial Officer der BioGeneriX AG
- Dr. Simon E. Moroney, Vorstandsvorsitzender der MorphoSys AG
- Peter Pohl, Mitgründer und Chief Executive Officer der GATC Biotech AG
- Dr. Claudia Ulbrich, Geschäftsführende Gesellschafterin der LipoNova GmbH
- Dr. Sabrina Wagner, Geschäftsführerin der greenovation Biotech GmbH
- Dr. Stefanie Waschütza, Vorstandsvorsitzende der AdnaGen AG
- Prof. Stadler, Vorsitzender der Deutschen Industrievereinigung Biotechnologie

50 Jahre Strukturaufklärung der DNA

„We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.)“ · Achim Raschka

Mit diesem Satz beginnt der Artikel in der Ausgabe vom 25. April 1953 der Zeitschrift *Nature*, geschrieben von den damals noch wenig bekannten Wissenschaftlern James Watson und Francis Crick. 1962 erhielten die beiden Wissenschaftler, gemeinsam mit Maurice Wilkins, den Nobelpreis für Medizin „für ihre Entdeckung bezüglich der molekularen Struktur von Nukleinsäuren und ihre Bedeutung für den Informationstransfer in lebendem Material“. In den vergangenen 50 Jahren entwickelte sich auf dieser Basis die moderne Genetik einschließlich der Genomforschung.

Das 50-jährige Jubiläum der Aufklärung der DNA wird weltweit in diesem Jahr begangen. Die Bedeutung dieser Entdeckung, die molekulare Genetik und die Genomforschung sowie die Rolle der genetischen Forschung in der Gegenwart spiegelt sich in einer Vielzahl von Veranstaltungen und Ehrungen wider. Eine kleine Auswahl soll hier kurz vorgestellt werden. An der Universität Cambridge (UK), an der Watson und Crick ihr Modell entwickelten, findet am 25. April 03 ein wissenschaftliches Symposium mit dem Titel „DNA – 50 Years of Double-Helix“ statt, bei dem hochkarätige Wissenschaftler die Bedeutung der Genforschung in unterschiedlichen medizinischen Bereichen darstellen. Auch James Watson hat seine Teilnahme zugesagt. Ebenfalls unter diesem Titel findet eine Ausstellung am Whipple Museum of

the History of Science statt, die die Darstellung der inzwischen zur Ikone stilisierten DNA-Doppelhelix thematisiert.

Vielseitig ist das Programm der britischen Royal Society in Zusammenarbeit mit der Zeitschrift *Nature* und dem britischen Medical Research Council. Im gemeinsamen Projekt „Coordinating 50 Years of Life“ fassen sie eine Reihe von Veranstaltungen zusammen, die über das ganze Jahr verteilt sind. So findet am 23. und 24. April 03 ein Symposium unter dem Titel „Replicating and reshaping DNA: a celebration of the jubilee of the double helix“ statt.

Bereits am 14. und 15. April 03 lädt das National Human Genome Research Institute (NHGRI) gemeinsam mit dem National Institute of Health (NIH) zu einem zweitägigen wissenschaftlichen Symposium unter dem Thema „From Double Helix to Human Sequence – and Beyond“ in Bethesda (USA) ein und startet damit den „April 2003: Celebration of the Genome“. James Watson und Francis Crick werden dieses Symposium mit eröffnen, zahlreiche prominente Molekularbiologen und Genomforscher werden die Ergebnisse und Ziele des Humangenomprojekts darstellen. Ein öffentliches Symposium am 15. April 03 am Smithsonian's Museum of Natural History unter dem Titel „Bringing the Genome to you“ soll die interessierte Bevölkerung über die Erfolge und Möglichkeiten der Genomforschung aufklären.

Ausklang findet der April 2003 im „National DNA-Day“ am 25. April mit Aktivitäten in den Schulen.

In Deutschland startet das IMB in Jena vom 2.4. bis zum 25. 4. 03 eine multimediale Installation, die dem Human-Genom gewidmet ist. In Berlin schlägt eine Ausstellung im Museum für Naturkunde vom 15. bis zum 27. April 03 den Bogen von der Strukturaufklärung der DNA zur Erforschung der Genome. Organisiert wird die Ausstellung von einem Konsortium, an dem u.a. auch die Geschäftsstellen von GABI und DHGP sowie das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin beteiligt sind. Auch die Münchner Wissenschaftstage 2003 vom 16. Juli bis 20. Juli stehen in diesem Jahr unter dem Motto „Fäden des Lebens – 50 Jahre DNA“.

Weitere Informationen im Internet:

University of Cambridge:

www2.mrcmb.cam.ac.uk/dna2003/index.html

National Human Genome Research Institute:

www.genome.gov/page.cfm?pagelD=10005139

King's College London:

www.kcl.ac.uk/depsta/ppro/dna/

Coordinating 50 Years of Life:

www.dna50.org.uk/

Münchner Wissenschaftstage:

www.muenchner-wissenschaftstage.de/

Neue Broschüre informiert über das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN)

Achim Raschka

Eine neue Broschüre des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) informiert über das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN). Sie soll Eindrücke über die Forschungsarbeit im NGFN liefern sowie über die Aufgaben und die Struktur des Forschungsnetzes informieren. Namhafte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des NGFN berichten anhand von konkreten Beispielen über den derzeitigen Stand der Arbeiten.

Einzelne Kapitel sind den klinischen Netzwerken „Umweltbedingte Erkrankungen“, „Herz-Kreislauf-Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nerven-

systems“, „Infektion und Entzündung“, „Krebs“ und den Plattformen und Technologien „Proteomforschung“ und der „Bioinformatik“ gewidmet. Eine Einführung in die Genomforschung und die Struktur des NGFN runden das Informationsangebot ab. Wichtige Partner, Gremien und Ansprechpartner ergänzen den Inhalt der vom Projektmanagement des NGFN erstellten Broschüre.

Die Broschüre kann über die Homepage des NGFN (<http://www.ngfn.de>) oder des Deutschen Humangenomprojektes (www.dhgp.de/media/index.html) bezogen werden.



Deutsches Humangenomprojekt startet Online-Bilddatenbank

Jörg Wadzack

Die Internetseiten des Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) <http://www.dhgp.de> warten seit kurzem mit einem besonderen Service für die Benutzer auf. In einer neu eingerichteten Bilddatenbank stehen bislang knapp 60 hochaufgelöste Fotos und Grafiken rund um das Thema Genomforschung zur Verfügung. Hochaufgelöste Bilddateien können kostenfrei heruntergeladen werden, nachdem man sich als Nutzer registriert hat. Die Registrierung dient dem Schutz der Urheber und ihrer Rechte.

Der von der Geschäftsstelle des DHGP neu eingerichtete Service ist eine Reaktion auf die ständig gewachsene Nachfrage nach Bildmaterial zur Genomforschung. Die Anfragen kommen vor allem aus dem Bereich der Medien sowie aus Schulen und Hochschulen. Das von uns bereitgestell-

te Material kann kostenfrei für die Berichterstattung in den Medien sowie für die Lehre unter Nennung der Quelle frei eingesetzt werden. Eine darüber hinausgehende, kommerzielle Nutzung ist nicht zulässig!

Die in der Datenbank versammelten Bilder illustrieren die verschiedenen Aspekte der Genomforschung. Fotos der Hochdurchsatzverfahren in der Genomforschung finden sich ebenso wie Abbildungen aus dem Laboralltag. Zahlreiche Grafiken veranschaulichen wichtige Prozesse in der Zelle und häufig genutzte Verfahren in der Genomforschung. Illustrationen zur Struktur des DHGP und Portraits prominenter deutscher Genomforscher runden das Angebot ab. Die Bild-Datenbank soll kontinuierlich erweitert werden.

2003: WILLKOMMEN IM «JAHR DER CHEMIE»

Achim Raschka

Am 29. Januar 03 wurde das „Jahr der Chemie“ in Berlin mit der Erlebnisausstellung „Der Kuss – Magie und Chemie“ offiziell von der Ministerin für Bildung und Forschung Edelgard Bulmahn eröffnet. Den Besucher erwarteten über 50 Ausstellungstafeln und verschiedene Experimentierstationen zum Thema „Mensch, Gesundheit und Ernährung“. GABI, NGFN, DHGP, das MPI für Molekulare Genetik und BESSY informierten im Rahmen dieser Ausstellung gemeinsam auf Tafeln und mit Exponaten über den chemischen Aufbau und die biologische Funktion der DNA sowie der Entdeckung ihrer Struktur vor 50 Jahren. Begleitet wurde die erste von drei Erlebnisausstellungen von einem umfangreichen Programm aus Filmen und Vorträgen verschiedener Experten. Insgesamt nutzen rund 20 000 Besucher die Möglichkeit, sich auf der Ausstellung zu informieren, davon allein über 6 500 in der Berliner „Langen Nacht der Museen“ am 1. Februar, wo die Ausstellung bis 2 Uhr geöffnet war.

Diese Ausstellung ist Teil einer Ausstellungstrilogie. Zwei weitere folgen: „Der Stoff – Materie und Chemie“, in der es um Materie geht, startet am 24.04 in Bochum. „Die Quelle – Energie und Chemie“ zum Thema Zukunft und Ressourcen öffnet für Besucher Anfang September in Halle. Alle drei Ausstellungen werden in mehreren Städten gezeigt, so „Der Kuss – Magie und Chemie“ auch in Stuttgart und

Leipzig. In über 40 Städten wird ein neu eingerichteter Chemietruck halten, dessen Tour das „Jahr der Chemie“ begleitet. Herzstück des Trucks ist ein Chemie-Labor, in dem auf der Bühne Experimentalvorführungen gezeigt werden und Laien unter wissenschaftlicher Anleitung Experimente durchführen können.

Im gesamten Bundesgebiet beteiligen sich zahlreiche Wissenschaftseinrichtungen, Institutionen und Firmen am „Jahr der Chemie“. Sie liefern die Informationen für die Ausstellungen und führen selbst Aktionen durch, um auf die Rolle der Chemie aufmerksam zu machen. Insgesamt rechnen die Veranstalter mit mehr als 2000 Aktionen im gesamten Bundesgebiet. Das Ziel der Veranstaltungen ist es, bei der breiten Öffentlichkeit ein Interesse an der Chemie zu wecken, zu fördern und Chemie erlebbar zu machen.

Einen Höhepunkt im Programm des Jahres der Chemie stellt der „Wissenschaftssommer 2003“ im September in Mainz mit vielen unterschiedlichen Aktionen, darunter die „Lange Nacht der Wissenschaften“, dar.

Im Internet informiert die Seite www.jahr-der-chemie.de ausführlich über alle geplanten Events und bietet noch eine ganze Reihe weiterer Informationen, darunter auch das „Molekül der Woche“, spannende Kurzdarstellungen wichtiger Moleküle.



Die Ausstellung „Der Kuss – Magie und Chemie“ fand großes Besucherinteresse.



Die Ministerin für Bildung und Forschung Edelgard Bulmahn auf der Auftaktveranstaltung zum Jahr der Chemie in Berlin.

SCIENCE DIGEST

Antikörper können Prionen bekämpfen

Britischen Forschern ist es gelungen, eine Prionenerkrankung mithilfe von Antikörpern in Schach zu halten. Mit den krankmachenden Eiweißen infizierte und gleichzeitig mit Antikörpern behandelte Mäuse blieben gesund. Antikörper gehören zum "Waffenarsenal" des Immunsystems und sind in der Lage, Fremdstoffe spezifisch zu erkennen und sich an die Eindringlinge anzuhängen. Die so markierten Fremdkörper können daraufhin von den Fresszellen des Immunsystems aufgespürt und bekämpft werden. Prionen lösen verschiedene Krankheiten aus, darunter BSE, die neue Variante der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit (vCJD) und Scrapie, eine Prionenerkrankung, die normalerweise Schafe befällt. Dabei zwingen falsch gefaltete Eiweiße, die so genannten Prionen, gesunde Eiweiße, sich in die krankmachende Form umzuwandeln. Das Gehirn der Betroffenen wird nach und nach zerstört. Wissenschaftler spritzte mit Scrapie infizierten Mäusen Antikörper, die das Prionen-Eiweiß erkennen und markieren konnten. Die Behandlung hielt die Zahl der abnormalen Prionen in der Milz der Nager gering, fanden die Forscher. Die Tiere bleiben gesund und zeigten selbst dreihundert Tage, nachdem unbehandelte Mäuse bereits an der Krankheit gestorben waren, keinerlei Symptome. Allerdings sind die Antikörper nicht in der Lage, ins Gehirn zu gelangen, wo die krankmachenden Prionen den größten Schaden anrichten. Die Behandlung schlug auch nicht mehr an, wenn die Krankheit erst einmal ausgebrochen war. Trotzdem zeigte die Studie, dass Prionenerkrankungen prinzipiell mit Antikörpern bekämpft werden können, sagen die Forscher. Bis eine solche Therapie auch Menschen helfen kann, werden jedoch noch viele weitere Untersuchungen nötig sein.

Quelle: *Nature* Bd. 422, S. 80

Erreger des Wundstarrkrampfs *Clostridium tetani* sequenziert

Mikrobiologen an der Universität Göttingen haben das Erbgut des Tetanus-Erregers *Clostridium tetani* sequenziert. Ihre Ergebnisse publizierten sie in den „Proceedings of the National Academy of Sciences“ (PNAS vom 4. Februar 2003). Das Genom des Erregers besteht aus beinahe 2,8 Millionen Basenpaaren, wovon wahrscheinlich etwa 2400 für ein Protein

codieren. Die Erreger des Wundstarrkrampfs gelangen in offene Wunden und vermehren sich dort. Dabei schütten sie das Tetanustoxin aus, das schwere Krämpfe hervorruft und die Reizweiterleitung im Nervensystem stört. Das Toxin ist nach dem Botulinum-Gift die giftigste bekannte Substanz. Nach Angaben der WHO gibt es jährlich etwa 400.000 Fälle dieser schweren Vergiftung.

Das Toxin selbst ist auf einem 74 kbp großen Plasmid codiert, gemeinsam mit einem Collagen. Daneben wurden jedoch auch viele mit dem Gift assoziierte Faktoren und Proteine identifiziert, einige davon einzigartig bei diesem Bakterium.

Quelle: *PNAS* 100(3)

Epilepsie-Gen entdeckt

Ein internationales Forscherteam hat erstmals ein Gen identifiziert, dass mit verschiedenen, relativ häufig auftretenden Formen von Epilepsien in Zusammenhang steht. Das berichten die Wissenschaftler im Fachmagazin "Nature Genetics" (Online-Vorabveröffentlichung, 3. März). Ein Defekt des Gens mit dem Namen CLCN2 führt zu fehlerhaften chemischen Mechanismen im Gehirn, die eine Übererregbarkeit der Nervenzellen nach sich ziehen. Bei etwa der Hälfte der Epileptiker haben Anfälle keine äußere Ursache, sondern sind durch eine genetische Veranlagung bedingt. Diese so genannten idiopathischen Epilepsien beginnen im Kindes- oder Jugendalter und lassen sich in mehrere Unterformen unterteilen. Die Forscher um Armin Heils von der Universitätsklinik für Epileptologie in Bonn konnten erstmals ein Gen dingfest machen, das vier relativ häufige Formen idiopathischer Epilepsien hervorrufen kann. Bisher seien nur Gene gefunden worden, die mit eher seltenen Formen erblicher Epilepsien in Zusammenhang stehen, erklärt Heils im Interview mit der Nachrichtenagentur ddp.

"Wir schätzen, dass das von uns identifizierte Gen für etwa fünfzehn Prozent der häufigsten Epilepsieformen verantwortlich ist", sagt Heils. "Allerdings gibt es bestimmt noch zehn oder fünfzehn weitere Gene, die bei Epilepsie eine Rolle spielen." Ein Defekt des Gens CLCN2 beeinflusst die Entstehung epileptischer Anfälle auf eine ganz bestimmte Weise: Er führt zu einem Fehler im Bauplan des Kanals, der Chlorid-Ionen aus den Nervenzellen heraustransportiert. Durch die Ansammlung von Chlorid wird

die Zelle übererregbar: Elektrische Impulse zwischen den Nervenzellen können sich dann unkontrolliert ausbreiten. Durch Kenntnis der verantwortlichen Gene kann man Epilepsie zwar nicht von vorne herein verhindern. Die Kenntnis der biologischen Ursachen erlaube es aber, gezielter wirkende Medikamente zu entwickeln, erläutert Heils gegenüber ddp. Die bisherigen Medikamente sprechen nämlich bei bis zu zwanzig Prozent der Patienten nicht an, und viele Betroffene leiden unter Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Schwindel oder Müdigkeit.

Quelle: *BdW (Online)* 03.03.2003

„Essential Clusteranalysis“ von Hefegenen liefert weitere Hinweise zur Genclusterbildung

Gene, die gemeinsam exprimiert werden, findet man häufig in Clustern innerhalb des Genoms. In einer fortgeschrittenen online-Publikation in *Nature Genetics* untersuchen Csaba Pál und Laurence Hurst die Gründe, warum Gene in Clustern existieren können (*Nature Genetics*, DOI:10.1038/ng1111, 10. Februar 2003). Pál und Hurst analysierten das Genom der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* und konzentrierten sich im Besonderen auf die Analyse lebenswichtiger Gene. Sie entdeckten, dass unentbehrliche Gene in großem Ausmaß gehäuft auftreten. Diese Gencluster können eine Länge von bis zu 20 Genen aufweisen und unterscheiden sich von Clustern co-exprimierter Gene. Cluster von essentiellen Genen haben eine weitaus geringere Rekombinationsrate. Die Autoren schließen daraus, dass sich die Genreihenfolge und die Rekombinationsrate evolutionär weiterentwickelt haben.

Quelle: *The Scientist (Online)* 12.02. 2003

ISAAA Report über den globalen Anbau von GVO-Pflanzen 2002

58 Millionen Hektar Gesamtanbaufläche. Soja, Mais und Raps legen zu. Auch 2002 sind weltweit mehr gentechnisch veränderte Pflanzen angebaut worden. Gegenüber dem Vorjahr stieg die Anbaufläche um 6,1 Mio. (+12% zum Vorjahr) auf nunmehr 58,7 Mio. Hektar. Fast 99% der GMO-Flächen befinden sich in USA, Argentinien, Kanada und China. Der Rest verteilt sich auf weitere zwölf Länder. Bei den

vier Kulturarten Soja, Mais, Raps und Baumwolle entfallen bereits 23% der weltweiten Erzeugung auf GVO-Pflanzen.

Bei Soja, Mais und Raps wurden 2002 deutlich mehr GVO-Sorten angebaut, bei Baumwolle blieb ihr Anteil nahezu unverändert. Bei Sojabohnen wuchs der GVO-Anteil um 10% auf 36,5 Mio. ha. In Argentinien sind konventionelle Sojabohnen fast vollständig verdrängt (GVO: 99%). Nach mehreren Jahren mit rückläufigen Anteilen stieg 2002 der Anbau von GVO-Mais wieder deutlich an - um ein Viertel auf 12,4 Mio. ha. Auch Raps legte nach drei Jahren erstmals wieder leicht zu. Weltweit wurden auf 3 Mio. ha GVO-Sorten geerntet (+11%). Bei Baumwolle blieb der GVO-Anteil mit 6,8 Mio. ha auf dem selben Niveau wie im Jahr 2001. Einem starken Anstieg in China stehen bei Baumwolle deutliche Rückgänge in den USA gegenüber. Auf kleinen Flächen (unter 100.000 ha) werden in den USA gentechnisch veränderte Papayas und Squash (Zucchini) angebaut. Der Anbau transgener Tomaten wurde vorerst eingestellt. Kartoffeln werden im aktuellen Report nicht mehr aufgeführt.

Drei Viertel aller GVO-Pflanzen waren herbizidresistent (75%), 17% insektenresistent und 8% besaßen beide Merkmale (stacked genes). Pflanzen mit weiteren gentechnisch vermittelten Eigenschaften spielen beim kommerziellen Anbau derzeit kaum eine Rolle.

Den stärksten relativen Zuwachs (+40%) hat China aufzuweisen: Auf nunmehr 2,1 Mio. Hektar wurde insektenresistente Bt-Baumwolle geerntet - das entspricht 51% der nationalen Baumwollerzeugung. Mehr als die Hälfte (51%) der Weltsojaproduktion stammt aus GVO-Pflanzen. Bei Mais (9%) und Raps (12%) ist der Anteil deutlich geringer.

Der ISAAA-Report erwartet auch in den nächsten Jahren einen weiteren Anstieg der globalen GVO-Flächen - vor allem aufgrund von Zuwächsen in bisher eher zurückhaltenden Ländern. Zudem kommen weitere GVO-Sorten auf den Markt. Mehr Informationen unter www.isaaa.org oder www.transgen.de.

Quelle: *Transgen (Online)* 15.01.2003

Ungewöhnliche DNA-Struktur lässt Super-Bakterium das Tausendfache einer tödlichen Strahlendosis überstehen

Das Bakterium *Deinococcus radiodurans* überlebt das Tausendfache der Strahlendosis, die für den Menschen und die meisten anderen Organismen tödlich ist. Wissenschaftler vom

israelischen Weizmann-Institut haben jetzt eine ringartige Form des Genoms dieses Bakteriums beobachtet. Sie vermuten, dass diese ungewöhnliche Ringform dem Bakterium bei der Rekonstruktion seiner durch die Strahlung zerstörten Erbgutsequenz hilft. Die Forscher stellen ihre Arbeit in der Fachzeitschrift *Science* (Bd. 299, S. 254) vor.

D. radiodurans überlebt eine Strahlendosis von 15.000 Gray. Zum Vergleich: Eine einmalige Dosis von zehn Gray ist für die meisten Organismen tödlich. Die natürliche Strahlenbelastung liegt in der Größenordnung von einem Tausendstel Gray pro Jahr. Die in Gray gemessene Energiedosis entspricht der pro Kilogramm Material aufgenommenen Strahlungsenergie, gemessen in Joule. Durch starke Strahlung werden chemische Bindungen in der DNA, dem Träger der Erbinformation, zerstört. Das Molekül bricht auseinander. Abraham Minsky und seine Kollegen glauben, dass die von ihnen beobachtete dicht gepackte Ringstruktur dafür verantwortlich ist, dass die auseinandergebrochenen DNA-Stücke an ihrem Platz bleiben. Das erleichtert es dem bakterieneigenen Reparaturmechanismus, die DNA-Stücke wieder fehlerfrei zusammenzubringen.

Diese Schlussfolgerung wird durch eine andere Beobachtung unterstützt: In der Umgebung der DNA-Moleküle sind in *D. radiodurans* relativ hohe Mengen von zweifach positiv geladenen Mangan-Ionen gespeichert. Man weiß, dass solche Mangan-Ionen DNA-Moleküle dazu veranlassen, ringförmige Strukturen zu bilden. Eine von den Wissenschaftlern erzwungene Änderung der Mangan-Konzentration beeinträchtigte die Strahlungsresistenz der Bakterien. Gleichzeitig waren keine ringförmigen DNA-Strukturen mehr zu beobachten.

"Obwohl der Mechanismus dieses von den Mangan-Ionen hervorgerufenen Effektes unklar bleibt, sprechen unsere Beobachtungen dafür, dass die ringartige DNA-Struktur etwas mit der DNA-Reparaturfähigkeit der Bakterien zu tun hat", mutmaßen die israelischen Wissenschaftler.

Quelle: *BdW (Online)* 10.01.2003

GM Kartoffel zur Bekämpfung der Unterernährung in Indien

Laut einem Bericht in der Zeitschrift *'New Scientist'* wurde eine GM Kartoffel, „PRO-TATO“ genannt, von einem indischen Wissenschaftlerteam an der Jawaharlal Nehru Universität in Neu Delhi entwickelt. Das AmA1 Gen von der Aramant Pflanze, die in Südamerika wächst

und im Westen in Öko- und Biolebensmittelläden verkauft wird, wurde bei der GM Kartoffel hinzugefügt, so dass diese Kartoffel ein Drittel mehr Protein und wesentlich mehr essentielle Aminosäuren produziert. Die indische Regierung möchte unbedingt GM Kartoffeln einsetzen, um das Problem der Unterernährung bei Indiens ärmsten Kindern zu lösen. Der Einsatz von GM Kartoffeln bildet einen Teil eines dreiteiligen Ansatzes in einem 15-Jahresplan zur Behandlung der Unterernährung und zur Reduzierung der Kindersterblichkeit in Indien.

Govindarajan Padmanaban, ein Biochemiker am *'Indian Institute of Science'* in Bangalore, stellte diesen Plan kürzlich bei einem Treffen der *'Royal Society'* in London vor und sagte, dass er hoffe, dass die Umweltschutzgruppen und Wohlfahrtsorganisationen aus westlichen Ländern diesmal nicht die GM Kartoffel kritisieren, so wie sie es mit dem *'Golden Rice'* getan haben. „Der Bedarf von Entwicklungsländern unterscheidet sich sehr von dem der reichen Länder. Ich denke, es wäre moralisch nicht zu vertreten, sich gegen diese Kartoffel auszusprechen,“ sagt Padmanaban. Suman Sahai von der *'Gene Campaign'*, einer in Delhi ansässigen aussichtsreichen Entwicklungsgruppe, die sich gegen das Patentieren von Pflanzen wehrt, sagt, dass die GM Kartoffel eine bessere Nutzung der Technologie bedeutet. „Wenn die GM überhaupt eingesetzt werden soll, dann benutzt sie doch dafür,“ sagt Sahai.

Quelle: *New Scientist (Online)* 09.01.2003

Stammt der Mensch vom Erdferkel ab?

Der Mensch stammt möglicherweise vom Erdferkel ab. Das legen zumindest genetische Untersuchungen eines internationalen Forscherteams nahe. Der Vorfahre aller Plazenta tragenden Säugetiere – zu denen auch der Mensch gehört – hatte vermutlich eine starke Ähnlichkeit mit den heute lebenden Erdferkel. Das berichten Terence J. Robinson von der südafrikanischen University of Stellenbosch und seine Kollegen in der Fachzeitschrift *"Proceedings of the National Academy of Sciences"* (Vorabveröffentlichung, Nr. 5540).

Die Wissenschaftler um Robinson verglichen das Erbgut von Erdferkeln (*Orycteropus afer*) mit dem von Afrikanischen Elefanten, Asiatischen Elefanten und dem von Menschen. Während Elefanten in die gleiche Überordnung wie die Erdferkel gehören, in die Gruppe der so genannten Afrotheria, werden Menschen einer anderen zugeordnet. Alle untersuchten Lebewesen haben Teile des Erbguts gemeinsam, fanden die For-

scher, wobei die Angehörigen der Afrotheria sich die größten Bruchstücke teilen. Das menschliche Erbgut ähnelt dabei am stärksten dem der Erdferkel.

Dieses Ergebnis im Zusammenhang mit früheren Forschungsdaten brachten die Wissenschaftler zu dem Schluss, dass sich das Genom der Erdferkel am wenigsten von dem aller anderen Plazenta tragenden Säuger unterscheidet. Demnach könnte das Erdferkel der älteste noch lebende Vorfahre der Plazentatiere sein.

Die Afrotheria sind eine Gruppe von Plazentatieren, die sich vermutlich in Afrika entwickelt hat, als der Kontinent bereits von den anderen Kontinenten isoliert war. Das Erdferkel ist in Afrika weit verbreitet und gehört zur einzigen Familie in der Ordnung der so genannten Röhrenzähler, die als die letzten Überlebenden der Urhuftiere gelten. Der etwas skurril aussehende Insektenfresser hat einen schmalen langgezogenen Kopf, längliche Eselohren, einen schweineähnlichen Rumpf und einen känguruartigen Schwanz.

Quelle: BdW (Online) 21.01.2003

Nabelschnurblut heilt auch nach 15 Jahren Frost

Tiefgefrorene Stammzellen aus Nabelschnurblut sind selbst nach 15 Jahren noch brauchbar. Das berichten US-Forscher in einer Publikation des Fachmagazins "Proceedings of the National Academy of Sciences". Das Resultat macht Tausenden von Eltern Hoffnung, die das Nabelschnurblut bei der Geburt ihres Kindes als dessen "Lebensversicherung" einfrieren ließen. Mediziner können mit dem im Nabelschnurblut enthaltenen Stammzellen zukünftige Krebs- und Immunerkrankungen des Kindes behandeln. Das Team um Hal Broxmeyer vom Walther-Krebszentrum in Indianapolis taute Proben von Nabelschnurblut auf, das 15 Jahre lang in der Gefriertruhe gelegen hatte. Die Zellen hatten dadurch kaum Schaden genommen: Sie begannen sich wieder zu vermehren und überlebten auch mehrere Wochen in Versuchsmäusen. Damit seien die Zellen vermutlich auch klinisch nutzbar, schreiben die Forscher. Bislang behandeln Mediziner nur mit Stammzellen aus Nabelschnurblut, die nicht länger als fünf Jahre eingefroren waren.

Auch in Deutschland können Eltern das Nabelschnurblut ihres Kindes in privaten und öffentlichen Blutbanken einfrieren lassen. Dabei können sie die Zellen entweder der Allgemeinheit zur Verfügung stellen oder das Blut gegen Bezahlung nur für ihr Kind aufbewahren lassen.

Quelle: BdW 02.01.2003 (Online)

Forscher bekämpfen HIV mit HIV

Amerikanische Wissenschaftler haben einen neuen Ansatz zur Aids-Therapie entwickelt. Dabei wird ein gentechnisch verändertes HI-Virus dazu verwendet, bestimmte Moleküle in die Zelle einzuschleusen. Diese Moleküle hindern den Erreger daran, in sie einzudringen. Das berichten Irvin Chen von der Universität in Los Angeles und David Baltimore vom Kalifornischen Institut für Technologie in Pasadena im Fachmagazin "PNAS".

In ihren Experimenten ließen die Wissenschaftler so genannte siRNA-Moleküle von veränderten HI-Viren in menschliche T-Zellen transportieren. Anschließend infizierten die Forscher die Zellkulturen mit HI-Viren. Nach einigen Tagen hatte der Aids-Erreger nur 20 Prozent der Zellen befallen. Bei der Mehrzahl von ihnen hatte die Behandlung einen Rezeptor blockiert, den der Erreger benötigt, um sich Zugang zu der Zelle zu verschaffen.

Die Forscher erhoffen von dem Verfahren neue Therapieformen. Eine solche Therapie könnte die Krankheit zwar nicht heilen, jedoch ihre Ausbreitung verlangsamen, hoffen die Wissenschaftler.

Quelle: BdW 27.12.2002 (Online)

Öle aus gentechnisch veränderte Baumwolle zugelassen

Erstmals seit 1999 sind in der EU wieder Lebensmittel aus gentechnisch veränderten Pflanzen zugelassen worden. Es handelt sich um Speiseöle aus zwei GVO-Baumwollpflanzen (insektenresistente und herbizidresistente Linien, beide von Monsanto). Die für die Bewertung neuartiger Lebensmittel zuständige Behörde hat bestätigt, dass die Öle sich nicht von solchen aus konventioneller Baumwolle unterscheiden. DNA oder Proteine sind in den Ölen nicht vorhanden. Dennoch ist nach den künftigen Bestimmungen die Verwendung von GVO-Baumwolle auch bei Speiseölen kennzeichnungspflichtig. Die GVO-Baumwollpflanzen werden in den USA angebaut.

Quelle: Transgen (Online) 23.12.2002

Funktionsfähige Niere aus menschlichen Stammzellen gezüchtet

Aus menschlichen Stammzellen haben israelische Forscher in Mäusen funktionsfähige Nieren gezüchtet. Das Verfahren könnte in Zukunft gewährleisten, dass ausreichend Organe

für Transplantationspatienten zur Verfügung stehen. Ihre ersten Erfolge berichten die Wissenschaftler im Fachblatt Nature Medicine. Die Forscher um Yair Reisner vom Weizmann-Institut in Rehovot (Israel) pflanzten menschliche Vorläufer von Nierenzellen in Mäuse. Aus den Stammzellen entstanden völlig funktionsfähige Nieren, die Urin produzierten und das Blut von Abfallstoffen reinigten. Die Mäuse bildeten Blutgefäße, um die „zusätzlichen“ Organe mit Nährstoffen zu versorgen. Weder das Immunsystem der Maus, noch die weißen Blutkörperchen des menschlichen Immunsystems stießen die Niere ab, fanden die Forscher. Das Verfahren, Organe im Labor zu züchten, ist zwar im Moment noch im vorklinischen Stadium. Dennoch könnte die praktische Anwendung bereits in einigen Jahren Wirklichkeit werden, hoffen die Wissenschaftler.

Quelle: BdW 23.12.2002 (Online)

Gentech-Seidenraupen produzieren Kollagen

Japanischer Forscher haben gentechnisch veränderte Seidenraupen kreiert, die in ihrer Seide das Bindeprotein Kollagen einlagern. Das Protein, das vor allem in der Kosmetik und in der Biotechnologie genutzt wird, kann leicht von der Seide gelöst werden, schreiben die Forscher im Fachmagazin Nature Biotechnology (Online-Vorabveröffentlichung DOI: 10.1038/nbt771). Da die Haltung von Seidenraupen in Ländern wie Japan, China oder Indien weit verbreitet ist, hoffen die Forscher aus Hiroshima nun auf eine günstige Produktion von Kollagen in großtechnischem Maßstab. Bisher scheiterte die Herstellung von Proteinen mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen oftmals daran, dass die entsprechenden Tiere nur schwer zu halten sind. Für ihre Studien haben die Forscher das Gen für das menschliche Protein in die Erbanlagen für das Drüsengewebe der Seidenraupen integriert. Sie verwendeten dafür Standardverfahren der Biotechnologie und hoffen daher, mit Hilfe von Seidenraupen auch andere für das Tier artfremde Proteine herstellen zu können.

Quelle: BdW 16.12.2002

JOBBÖRSE

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

Am Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I des Fachbereichs Agrarwissenschaften Ökotoxikologie und Umweltmanagement ist ab 01. Mai 2003 im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Schwerpunktprogrammes die halbe Stelle einer/eines

WISSENSCHAFTLICHEN MITARBEITERIN/ MITARBEITERS (BAT IIA)

zeitlich befristet für 13 Monate zu besetzen.

Aufgaben: Wissenschaftliche Betreuung des Projektes „Identifizierung und Kartierung von resistenzassoziierten ESTs gegen bedeutende Pathogene (*Rhynchosporium secalis*) der Gerste (*Hordeum vulgare* L.)“. Voraussetzungen: Sie sollten ein mit Prädikatsexamen abgeschlossenes, agrarwissenschaftliches oder biologisches Hochschulstudium mit Spezialisierung in Pflanzwissenschaften nachweisen können. Besonders wünschenswert sind einschlägige Kenntnisse und Erfahrungen auf dem Gebiet der Pflanzenzüchtungswissenschaft der Molekular- und Resistenzgenetik. Ihre Bewerbung richten Sie bitte mit den üblichen Unterlagen bis zum 20.03.2003 an Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. Friedt, **Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I, Justus-Liebig-Universität, IFZ, Heinrich-Buff-Ring 26-32, 35392 Gießen.** Bewerbungen Schwerbehinderter werden – bei gleicher Eignung – bevorzugt.

Stellenausschreibung
Kennziffer 4/2003
Am

Institut für Pflanzenbiochemie in Halle (Saale), einer außeruniversitären Forschungseinrichtung der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz, ist baldmöglichst die Stelle einer/s

POSTDOKTORANDIN/EN IIA BAT-O

zu besetzen.

Die Arbeiten befassen sich im Rahmen eines Projektes zur funktionalen Genomanalyse mit der massenspektrometrischen Analyse pflanzlicher Sekundärmetabolite mittels LC-MS (Kapillar-LC-ESI-Q-TOF, FT-ICR-MS). Geeignete Kandidaten/innen sollten über Kenntnisse in der Massenspektrometrie verfügen.

Bewerbungen von Frauen sind besonders erwünscht. Bei gleicher Eignung werden Schwerbehinderte bevorzugt berücksichtigt. Ansprechpartner:
Dr. Stephan Clemens
Tel.: 0345-5582-1420/1421

e-mail: sclemens@ipb-halle.de
Dr. Jürgen Schmidt
Tel.: 0345-5582-1350/1352
e-mail: jschmidt@ipb-halle.de
Bitte richten Sie Ihre ausführliche Bewerbung unter Angabe der o.g. Kennziffer an das

Institut für Pflanzenbiochemie
AG Personalangelegenheiten
Frau K. Balkenhohl
Weinberg 3
06120 Halle (Saale)
Tel.: 0345 5582-1610
Fax: 0345 5582-1609

Position available
Code number 6/2003

The **Institute of Plant Biochemistry**, a research institute of the Leibniz Association, invites applications for a EU Research Training Network-funded

POSTDOCTORAL POSITION IIA BAT-O

to study the molecular mechanisms of plant metal tolerance and hyperaccumulation using state-of-the-art bioanalytical tools. Systems under study are *Arabidopsis thaliana* and its close relative *Arabidopsis halleri*, a metal hyperaccumulating plant species. Our group is interested in elucidating the contribution of metal transporters and metal chelators to hyperaccumulation and in identifying the genes that could be used as tools for phytoremediation (EMBO J. 18, 3325-3333; J. Biol. Chem. 277, 18215-18221; Trends Plant Sci. 7, 309-315). Candidates must be non-German nationals of a EU Member State or an Associated State (e.g. Poland, Czech Republic, Hungary, and other candidate states, Israel, Norway, Switzerland). The position is available for 24 months. Starting date: July 1st, 2003.

Contact:
Dr. Stephan Clemens
Tel.: +49-345 5582-1420/1421
Fax: +49-345 5582-1409
e-mail: sclemens@ipb-halle.de
Please send complete applications to:

Institut für Pflanzenbiochemie
AG Personalangelegenheiten
Frau K. Balkenhohl
Weinberg 3
06120 Halle (Saale)
Tel.: 0345 5582-1610
Fax: 0345 5582-1609

Stellenausschreibung
Kennziffer 5/2003

Am Institut für Pflanzenbiochemie in Halle (Saale), einer außeruniversitären Forschungseinrichtung der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz, ist baldmöglichst die Stelle einer/s

POSTDOKTORANDIN/EN IIA BAT-O

zu besetzen.
Ziel der Arbeiten ist die zellbiologische Analyse von Pflanze/Pathogen-Interaktionen auf der zellulären Ebene. Von besonderem Interesse sind dabei Signaltransduktionsprozesse in und zelluläre Reaktionen von pflanzlichen Zellen bei Pathogenbefall. Hochmotivierte Kandidaten sollten Erfahrung in Licht- und Elektronenmikroskopie haben.

Bewerbungen von Frauen sind besonders erwünscht. Bei gleicher Eignung werden Schwerbehinderte bevorzugt berücksichtigt.

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Dierk Scheel
Tel.: 0345 5582-1400
e-mail: dscheel@ipb-halle.de
Bitte richten Sie Ihre ausführliche Bewerbung unter Angabe der o.g. Kennziffer an das

Institut für Pflanzenbiochemie
AG Personalangelegenheiten
Frau K. Balkenhohl
Weinberg 3
06120 Halle (Saale)
Tel.: 0345 5582-1610
Fax: 0345 5582-1609

Institut für Humangenetik und Anthropologie, Düsseldorf

POSTDOC POSITION, 1 YEAR

The successful candidate has experience with tumor genetics, RNA and DNA isolation, laser microdissection of tumor material and array analyses. The project is an ongoing project to identify genes that are specifically expressed in a subset of Wilms tumors, that have mutations in the WT1 gene. Previous work has identified a set of genes which need to be verified and their biological role in tumor development needs to be elucidated. A PhD degree in biology or biotechnology is required.

Please send CV, previous publications and names of two referees to:
Prof. Dr. B. Royer-Pokora
**Universität Düsseldorf
UKD
Institut für Humangenetik
und Anthropologie**
Postfach 101001
D-40001 Düsseldorf

Institute for Theoretical Biology HU Berlin

POSTDOCTORAL POSITION

At our Institute for Theoretical Biology (ITB) a postdoctoral position is vacant in the group Molecular and Cellular Evolution (Prof. Hanspeter Herzel). We look for candidates with experience in modeling cellular

systems. Our current projects are signaling cascades, circadian rhythms, and Huntingtons disease. In all cases genomic and high-throughput data are analyzed to develop mathematical models. We expect participation in teaching (mathematics for biologists, bioinformatics, nonlinear dynamics, time series analysis).

Prof. H. Herzel
ITB
Invalidenstr.43
10115 Berlin
h.herzel@biologie.hu-berlin.de
http://itb.biologie.hu-berlin.de



**Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein**

MOLECULAR BIOLOGIST/GENETICIST

The successful candidate will involve himself or herself in the positional cloning agenda in Crohn's disease. He/she should lead the molecular exploration of a lead region that has been generated through high-density SNP-based association mapping in one of the linkage regions. Previous experience and skills in conducting positional cloning projects would be an advantage. The group: The center is part of the NGFN and DHGP funding schemes. It concentrates on the positional and functional exploration of disease genes in several inflammatory disorders (Crohn's disease, psoriasis, sarcoidosis, atopic dermatitis). Large patient samples and cohorts typically comprising several thousand patients (DNA and tissue) are available. The center operates a part of the National Genotyping platform and an expression-screening platform in cooperation with the MPI-MG. The group speaks English as a main language and comprises scientists from various European countries, Canada and China. Pay level: BAT IIA/ Ib, dependent on personal qualification Details: Work should commence at the earliest possible date. Contracts will initially run for 2 years. A prolongation of contract is possible and depends on scientific progress and project acquisition. The University Hospital is an equal opportunity employer. Prof. Dr. Stefan Schreiber
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Schittenhelmstr. 12
24105 Kiel
phone: +49/(0)431/597-2350
fax: +49/(0)431/597-1434
secretary@mucosa.de
www.mucosa.de

**Charité,
Humboldt Universität Berlin
und Max-Delbrück-Centrum**

1 POSTDOCTORAL FELLOW,

1 TECHNICIAN

Die Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, sucht ab sofort 1 Wissenschaftler/in (BAT2A oder C1) 1 Technische(n) Assistent(in) (1/2 BAT V/VI) Beide Stellen sind zunächst für 3 Jahre befristet. Die Arbeitsgruppe ist im vielseitigen und interaktiven Forschungsumfeld des Max-Delbrück-Centrums angesiedelt und beschäftigt sich mit den genetischen Determinanten allergischer Erkrankungen, insbesondere der Neurodermitis (Lee et al. Nature Genetics 2000, Lee et al. Am. J. Hum. Genet. 2000). Erbliche Faktoren und Umweltfaktoren bestimmen das Risiko, eine allergische Erkrankung zu entwickeln. Ziel unserer Arbeiten ist es, Erbanlagen aufzufindig zu machen, die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Wir suchen hochmotivierte Mitarbeiter(innen), die gerne im Team arbeiten und Interesse an genetischer Grundlagenforschung haben. Erfahrung auf dem Gebiet der Molekulargenetik, Molekularbiologie und Bioinformatik sind willkommen.

Frau Prof. Dr. Young-Ae Lee
**Zentrum für Genkartierung
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)**
Robert-Rössle-Str. 10 · 13092 Berlin
yolee@mdc-berlin.de
http://www.mdc-berlin.de
**Medizinische Universitätsklinik III
f. Hämatologie Frankfurt/ Main**

MTA-STELLE FÜR MRD-STUDIE MIT QUANTITATIVER PCR

In der Medizinischen Klinik III für Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektiologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dieter Hoelzer) ist im Labor für experimentelle Hämatologie ab sofort die Stelle eines/einer MTA, BTA oder CTA zu besetzen. Projekt: Quantifizierung von Bcr-Abl mittels Taqman-PCR zur Bestimmung minimaler Resterkrankung bei Leukämien. In diesem laufenden Projekt ist eine Stelle neu zu besetzen, die als Aufgabenbereich die Mitarbeit in einer großen nationalen Studie zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) umfaßt. Dabei ist das Labor zentrale Stelle für die Einsendung der Proben bundesweit. Das Labor führt die quantitative Bcr-Abl-Bestimmung in Proben von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämien durch. Im Rahmen dieser Studien wird dann der Stellenwert dieser neuen molekulargenetischen Diagnostik geprüft. Außerdem werden innovative Therapiekonzepte mit diesen neuen Methoden in klinischen Studien entwickelt, die zur Verbesserung der Prognose von Patienten führen. Der Schwerpunkt des Aufgabenbereiches liegt dabei auf der Quantifizierung

von Bcr-Abl mit einer real time Taqman-PCR. Gewünschte Qualifikation: Abgeschlossene Ausbildung, präzises Arbeiten, wenn möglich praktische Erfahrungen mit molekulargenetischen Techniken und Zellkultur, Computer-Kenntnisse, Interesse an neuen Techniken (Taqman etc.) Angebot: BAT-5c-Stelle, größeres Labor mit sehr guter technischer Ausstattung, gute Einarbeitung in diverse Methoden, Teamarbeit, freundliches Arbeitsklima.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen senden Sie bitte an:

PD Dr. med. Oliver Ottmann
**Medizinische Klinik III
J. W. Goethe Universitätsklinikum
Frankfurt**
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt
Tel.: 069 6301-6365
Fax.: 069 6301-7463
ottmann@em.uni-frankfurt.de
http://www.kgu.de/

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

DOKTORAND (IN)

Ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die Alkoholabhängigkeit. Aber auch Depressionsforschung und weitere psychiatrische Erkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter stehen im Brennpunkt unserer Forschungsanstrengungen. Wir widmen uns in diesen Zusammenhängen dem Auffinden genetisch bedingter Ursachen dieser Erkrankungen. Um ein breit gefächertes Screening vieler Gene gleichzeitig durchführen zu können, wurde in der Abteilung Psychopharmakologie ein DNA-Chip Labor aufgebaut. Für diese Labor suchen wir baldmöglichst eine(n) Doktorand(in) mit guten Vorkenntnissen in molekulargenetischen Techniken, wie RNA-Aufreinigung, reverse Transkription und PCR. Auch Interesse für die Bedienung von Labor-Robotern, wie z.B. Pipettier-Robotern und Chip-Arrayern wäre von Vorteil. Zudem sollten Bewerber (innen) Aufgeschlossenheit für das Erlernen neuer, bzw. für das Weiterentwickeln bestehender Untersuchungsmethoden mitbringen. Bewerbungen richten Sie bitte an:

**Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit
Abt. Psychopharmakologie**
Prof. P. Gebicke-Haerter
J5
68159 Mannheim
Tel.: 0621/170-3839
gebicke@zi-mannheim.de
www.zi-mannheim.de

Department of Neurodegenerative Diseases, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen

POST-DOC

We are seeking a highly motivated researcher focusing on the molecular biology and genetics of PD. The current projects include

the generation and characterization of a parkin knock-out mouse model as well as the biochemical study of interacting genes and proteins (using gene expression profiling) and the genetic analysis of patient populations. The Department of Neurodegenerative Diseases within the newly founded Hertie-Institute for Clinical Brain Research is part of the "Center for Neurology" of the University of Tübingen. The Hertie-Institute includes a large number of highly active research groups in four departments (General Neurology, Cognitive Neurology, Neurodegenerative Diseases and Neurobiology). The work of the Department of Neurodegenerative Diseases is focused on the molecular and genetic basis of neurodegenerative diseases (Parkinson's disease, Alzheimer's dementia etc.) and movement disorders and the development of novel methods in diagnosis and treatment. The Hertie-Institute is committed to evolve into one of the leading centers for brain research in Germany.

Prof. Dr. Thomas Gasser Department of Neurodegenerative Diseases

Hertie Institute for Clinical Brain Research

Hoppe-Seyler Str. 3
72076 Tübingen
Tel: 07071-29 86529
Fax: 07071-29 5260
thomas.gasser@med.uni-tuebingen.de
http://www.hertie-institut.com



European Molecular Biology Laboratory

MICROARRAY TECHNICIAN (REF. 03/19)

EMBL is seeking a Research Technician in Microarrays to work in the Scientific Core Facilities, Services and Technologies Programme in its Headquarters laboratory in Heidelberg. The successful candidate should have a strong background in molecular biology. Excellent organisational skills (to process large clone numbers) are essential for work in this service facility. Experience in microarray technology is an advantage. Computational skills for work with Excel, databases and microarray analysis software are highly desirable. Experience with the Affymetrix microarray system as well as with liquid handling and spotting robotics systems is welcome. Candidates should have a good working knowledge of English and an interactive personality with a willingness to work in a multi-disciplinary service team. A contract of 3 years duration will be offered to the successful candidate. This can be renewed, depending on circumstances at the time of the review. EMBL is an inclusive, equal opportunity employer offering attractive conditions and benefits appropriate to an international research organisation.

To apply please send a CV, including names and addresses of two referees, quoting ref. no. 03/19, before 15.04.2003, to:

The Personnel Section
EMBL
Postfach 10.2209
D-69012 Heidelberg · Germany
Fax: +49 6221 387555
jobs@embl.de
http://www.embl.de/

Deutsches Krebsforschungszentrum

WISSENSCHAFTLICHE/R MITARBEITER/IN (DOKTORAND/IN)

Innerhalb des Projekts zur Erforschung der genetischen Ursachen der komplexen neuropsychiatrischen Erkrankung Autismus besteht die Aufgabe in der Erstellung von cDNA und genomischen Arrays zur Identifizierung von Kandidatengen für Autismus, der systematischen Mutationsanalyse von Kandidatengen mittels DHPLC und SSCP, sowie Assoziationsstudien an einem grossen Patientenkollektiv mit anschließender statistischer Analyse.

Qualifikation: Diplom in Biologie oder Biochemie, praktische Erfahrungen in molekulargenetischen Techniken, Englischkenntnisse in Wort und Schrift.
Dr. Sabine Klauack

Deutsches Krebsforschungszentrum

Abteilung Molekulare Genomanalyse (B050)
Im Neuenheimer Feld 580
69120 Heidelberg
Telefon: 06221-424745
s.klauack@dkfz.de
www.dkfz-heidelberg.de/mga

Max-Delbrück-Center, Berlin

PH.D. POSITIONS

Am MAX-DELBÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN (MDC) Berlin-Buch, einem vom Bund und vom Land Berlin getragenen Forschungszentrum, Mitglied der Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft, sind in den jeweiligen Arbeitsgruppen die folgenden Stellen zu besetzen: Doktoranden/Doktorandinnen Nachwuchsgruppe Dr. Stefan Britsch (sbritsch@mdc-berlin.de). Identifizierung und Analyse von neuen Genen mit Steuerungsfunktionen in der Entwicklung des Rückenmarks und peripheren Nervensystems mit Hilfe von Microarrays und transgenen Mausmodellen (Britsch et al., Genes & Dev 15: 66-78, 2001; Britsch et al., Genes & Dev 12: 1825-1836, 1998). Nachwuchsgruppe Dr. Alistair Garratt (agarratt@mdc-berlin.de). Analyse der genetischen Kontrolle der Verarbeitung sensorischer Informationen im adulten und ausreifenden ZNS mittels transgener und genomischer Techniken (Özcelik et al., PNAS 99: 8880-8885, 2002; Garratt et al., Bioessays 22: 987-996, 2000). Wir suchen motivierte Mitarbeiter mit abgeschlossenem naturwissenschaftlichem Studium. Molekular- u./o. entwicklungsbiologische Vorkenntnisse sind von Vorteil, jedoch nicht Voraussetzung. Richten Sie bitte ihre Bewerbung direkt an

die jeweiligen Gruppenleiter. Für weitere Auskünfte und Fragen wenden Sie sich bitte über e-mail an uns. Informationen über das MDC erhalten Sie außerdem über das Internet: <http://www.mdc-berlin.de>, oder über die Pressestelle des MDC.

Alistair Garratt
**Max-Delbrück-Center
 for Molecular Medicine**
 Robert-Rössle-Strasse 10
 Postfach 74 02 38
 13092 Berlin-Buch
 Tel: +49-30-9406-2257/3785
 E-mail: agarratt@mdc-berlin.de
 Stefan Britsch
 Tel: +49-30-9406-3701/3160
 E-mail: sbritsch@mdc-berlin.de
<http://www.mdc-berlin.de/~cbirch/>



GBF – Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH

BIOLOGEN

Im Rahmen des BMBF Projektes "Human-genomforschung" (DHGP) werden wir als assoziierte Arbeitsgruppe durch die DFG gefördert. Wir möchten folgende Stellen vergeben: zwei Doktorandenstellen BAT2a/2 (DFG) zwei Diplomanstellen. Unsere Thematik ist auf die funktionellen Analyse der syntenischen Typ 1 Interferon-Gencluster auf dem humanen Chromosom 9, dem Mauschromosom 4 und dem Rattenchromosom 5 gerichtet und beziehen die benachbarten Tumorsuppressorgene sowie Mechanismen genomischer Instabilität (Deletionsmechanismen, vergl. J. Cell. Biochem. Suppl. 35, 3-22, 2000) mit ein. In diversen internationalen Kooperationen mit Biomathematikern werden Vorhersagen zu strukturgebenden DNA Elementen verifiziert und optimiert. Wir verfügen über das zellbiologische Methodenspektrum, der Bedeutung dieser Elemente nachzugehen und sie zur Entwicklung neuer Vektorsysteme einzusetzen. Vollständiges Publikationsverzeichnis unter: juergenbode.de.
 Prof. Dr. Jürgen Bode

GBF – Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH
 Abt. Epigenetische Regulation
 Mascheroder Weg 1
 38124 Braunschweig
 Tel (0531)6181-251
jbo@gbf.de
<http://mbio.gbf.de/epi/>

**Zentralinstitut für
 Seelische Gesundheit**

**ÄRZTIN/ARZT
 ODER AIP/AIP**
 in Teilzeit – ab sofort

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Identifikation genetischer und umweltbedingter Ursachen psychischer Erkrankungen. Darüber hinaus werden genetische Beiträge zum individuellen Ansprechen auf

Medikamente erforscht. Affektive und schizophrene Erkrankungen stehen im Zentrum unserer Untersuchungen. Dabei arbeiten wir in einem deutschlandweiten Verbund und weltweit mit internationalen Forschergruppen zusammen. Ihre Aufgabe in unserem aufgeschlossenen und dynamischen Team ist die psychiatrische Untersuchung von Patienten und Angehörigen mit Hilfe von Interviews. Wir erwarten ein hohes Engagement, Erfahrung in der Psychiatrie, Offenheit gegenüber neuen Fragestellungen, Freude an der Zusammenarbeit und die Bereitschaft zur eigenverantwortlichen Arbeit. Die Arbeitszeit kann u.U. flexibel gestaltet werden. Die Vergütung erfolgt nach BAT IIA/2. Die Stelle ist zunächst auf ein Jahr befristet. Aussagekräftige Bewerbungen richten Sie bitte bis zum 1. April 2003 an:

**Zentralinstitut für
 Seelische Gesundheit**

Personalverwaltung
 Postfach 122120
 68072 Mannheim
 Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:
 Dr. Thomas Schulze
 (Tel. 0621/1703-724) oder
 Dipl.Psych. Stephanie Ohlraun
 (0621-1703-708)
ohlraun@zi-mannheim.de
<http://www.zi-mannheim.de>

**Deutsches
 Krebsforschungszentrum**

PHD POSITION

The aim of the project is the functional characterization of the disease gene DKC1. DKC1 encodes the nucleolar protein Dyskerin, which is essential for cell viability and proliferation through its functions in ribosome biogenesis and telomere maintenance. Mutations in Dyskerin are responsible for causing the disorder Dyskeratosis Congenita which is characterized by progressing pancytopenia, increased tumor incidence and symptoms resembling premature aging. For detailed information see: www.dkfz-heidelberg.de/mga/Xq28/index2.html A background in molecular biology and/or cell biology is of advantage.

For further information please contact:
 Dr. Inge Krebs
DKFZ
 Department of Molecular Genome Analysis (B050)
 Head: Prof. Dr. Annetarie Poustka
 Im Neuenheimer Feld 580
 69120 Heidelberg
 phone: 06221-42-4767
i.krebs@dkfz.de
www.dkfz-heidelberg.de/mga/

**Institut für Tumorbiologie,
 Universitätsklinikum Hamburg-
 Eppendorf**

**RESEARCH FACULTY
 POSITION
 (C1)**

Faculty position (C1) available immediately in the newly established Institute of Tumor

Biology at the Medical Campus of the University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany. The research program is focused on cancer metastasis with a particular emphasis on micrometastasis and the identification of therapeutic targets for anti-cancer therapy. Applicants should have a strong background in molecular and cellular tumor biology and cancer genetics. Experience in eukaryotic cell culture, transfection techniques, gene cloning, PCR and cytogenetic methods would be an asset. The successful applicant will join a strong, collaborative and multidisciplinary institutional program in cancer research and should have the ability to establish and lead their own research group within the program. Please send a current curriculum vitae and the names of three references.

Prof. Klaus Pantel M.D., Ph.D.
 Director Institute of Tumor Biology
 University of Hamburg
Pantel@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de



**GSF – Forschungszentrum für
 Umwelt und Gesundheit**

**BTA, MTA ODER CTA
 (#12/03)**

zur Mitarbeit bei der histopathologischen Analyse von Mausmutanten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Zu den Aufgaben gehören das Anfertigen von Gewebeschnitten, immunhistochemische Färbungen, in situ Hybridisierungen sowie die Genotypisierung der Mutanten. Die Ausübung der obengenannten Techniken erfordert den Einsatz von molekularbiologischen (PCR, Klonierungen, in vitro Transkriptionen etc.) sowie klassischer und modernster histologischer Methoden. Vorkenntnisse in diesen Bereichen wäre wünschenswert jedoch nicht erforderlich. Der/die Bewerberin sollte sich in eine bestehende Gruppe integrieren können und Teamgeist besitzen. Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben. Wir bieten eine Vergütung nach BAT. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt. Das Arbeitsverhältnis ist auf zwei Jahre befristet.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Herrn Prof. Dr. W. Wurst
**GSF – Forschungszentrum
 für Umwelt und Gesundheit**
 Institut für Entwicklungsgenetik
 Postfach 1129
 85758 Neuherberg
 Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:
 Frau Daniela Vogt Weisenhorn
 Telefon 089-3187-4110
daniela.vogt@gsf.de
<http://www.gsf.de/>



Für die im August 2002 geründete Stiftung "National Contest for Life" suchen wir zu 1. April 2003 (oder später) eine/n junge/n

**ASSISTENZ-ÄRZTIN/ARZT,
 AIP/AIP,
 MOLEKULARBIOLOGIN/EN
 oder
 BIOCHEMIKER**

die/der sich für die nächsten drei bis fünf Jahre auf Vollzeitbasis dem Kampf gegen die seltene Stoffwechselkrankheit NCL (Neuronale Ceroid Lipofuszinose) widmet. Die Arbeiten konzentrieren sich auf vier Aufgabenschwerpunkte:

1. Aufbau eines Netzwerkes (fachlich sowie personell) gegen NCL
2. gezielte Vertiefung, Konsolidierung und permanente Aktualisierung der weltweit verfolgten Forschung und Heilungsansätze
3. Anwendung vorhandenen Know-Hows aus verschiedenen Disziplinen (Genetik, Neurologie, Biochemie etc.) auf die Möglichkeiten zur Bekämpfung der Krankheit
4. Forschung an dem aussichtsreichsten, noch auszuwählenden Heilungsansatz gegen NCL (in der juvenilen Form)

Die Vergütung ist frei zu verhandeln. Der Arbeitsstandort ist gemeinsam festzulegen. Er richte sich nach dem inhaltlichen Arbeitsschwerpunkt und wir voraussichtlich in Hamburg, Frankfurt a.M. oder München sein.

Die Anbindung an ein medizinisch, wissenschaftliches Team erachten wir als eine Grundvoraussetzung erfolgreicher Arbeit. Sie wird daher in Kooperation mit Ihnen rasch geschaffen werden.

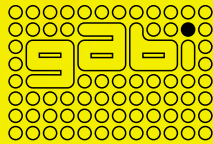
Die Arbeit erfordert einerseits eine hohe Einsatzbereitschaft, denn die Bekämpfung der Krankheit ist ein Wettlauf gegen die Zeit. Andererseits ist Flexibilität und Eigenständigkeit gefordert. Dies gilt sowohl hinsichtlich der Arbeitsweise (projektorientiert, international) als auch der Arbeitsinhalte (medizinisch-interdisziplinär, betriebswirtschaftlich geprägt, integrativ).

Ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen senden Sie bitte per E-Mail an: frank.husemann@accenture.com oder in Papierform an:

NCL-Stiftung
 z.Hd. Dr. Frank Husemann,
 Hoheneichen 47, 22391 Hamburg
 Informationen zu NCL und der NCL Stiftung unter: www.ncl-hilfe.de



Deutsches
Humangenomprojekt



Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze

IMPRESSUM

GenomXPress Nr. 1/03 · März 2003

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 30.5.03.

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

Valerie Jacob

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: sd:k Satz & Druck, Teltow