

Editorial	2
CATMA-GSTs – Eine Ressource für die Pflanzengenomforschung	2
Innovative Forschungsansätze im NGFN-Verbund	
„The Human Brain Proteome Project HBPP“	5
Mehr Klasse geht vor Masse	
Weiterförderung des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)	9
Proteinexpressionsanalysen auf Antikörper Arrays	11
Vernetzte Genomforschung für Deutschland	12
Ausbau des RZPD Affymetrix-Service	13
Verifizierte “full ORF” Klone für die Funktionsbiologie	13
Forschung in den Schlagzeilen – Ein Projektdesign	14
Firmenportrait: Die EUROPROTEOME AG –	
Ein erfolgreicher Weg von der Akademie zur Marktwirtschaft	16
Deutsch-Österreichisches Treffen zum Technologietransfer	19
News & Confuse	
Informationen, Treffen und Veranstaltungen	20
Science Digest	
Nachrichten und Kurzberichte	40
Jobbörse	45
Impressum	48

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

Ende Oktober stellte die Ministerin für Bildung und Forschung Edelgard Bulmahn in Berlin die Weiterführung des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN2) der Presse vor. Vertreter des Lenkungsremiums und die im NGFN1 geförderten Wissenschaftler zogen auf der Veranstaltung eine positive Bilanz und machten nochmals deutlich, dass es in vielen Bereichen gelungen ist, in Deutschland international konkurrenzfähige Projekte zu etablieren. Einen ausführlichen Bericht von dieser Veranstaltung und Infos zur NGFN2 Ausschreibung finden Sie in diesem Heft. Ebenso beginnt 2004 die zweite Phase des Pflanzengenomprogramms GABI. Die politischen Weichenstellungen hierfür erfolgten in diesem Jahr. Mit Spannung erwarten die Wissenschaftler die Ergebnisse der Begutachtung. Erstmals in der nationalen Förderpolitik eines europäischen Landes wurden bis zu 25% der finanziellen Ressourcen für internationale Verbundvorhaben in einem nationalen Programm reserviert. Dadurch wird die Kooperation von GABI mit der französischen Schwesterinitiative Génoplante, aber

auch die trilaterale Zusammenarbeit zwischen Spanien, Frankreich und Deutschland nachhaltig untermauert. Der Beginn der zweiten GABI Phase ist ein deutliches Signal, dass die Genomforschung in Deutschland in ihrer gesamten Breite und Vielfalt ein Förderschwerpunkt bleibt. Dadurch kann sichergestellt werden, dass in den letzten Jahren zurückgewonnenes Terrain in der Genomforschung auch in Zukunft erhalten bleibt. Die Genomforschung ist eine der Schlüsseltechnologien beim Umbau unserer Gesellschaft in eine technologie- und wissenschaftsbasierende Gesellschaft. Dieses Signal fand bereits internationale Resonanz und hilft anderen Staaten beim Aufbau eigener Genomprogramme.

Internationale Beachtung erlangte auch das, in dieser Ausgabe vorgestellte, „Human Brain Proteome Project“ im NGFN, das Technologien zur Proteomanalyse entwickelt und inzwischen als ein Referenzprojekt im Rahmen der Human Proteome Organisation (HUPO) dient. Die gemeinsame Entwicklung von Ressourcen und Technologien garantiert einen effizienten Umgang mit vorhandenen finanziellen

Ressourcen. Das CATMA Konsortium, dessen deutscher Beitrag ein GABI Projekt ist, dient als weiteres Beispiel, wie man Schlüsseltechnologien im europäischen Verbund entwickeln und nutzen kann. Ein zusätzliches Beispiel für ein näher zusammenrückendes Europa ist das ab Januar beginnende „ERA Net for Plant Genomics“. Dieses Netzwerk wird mithelfen, den europäischen Forschungsraum zu gestalten und ist ein Beispiel dafür, dass Wissenschaft auch zu politischen Innovationen führt. Die europäischen Pflanzengenomforscher gehen hier mit gutem Beispiel voran.

In Zeiten knapper werdender öffentlicher Mittel gewinnen private Initiativen an Bedeutung. Eine junge Stiftung, die speziell die medizinische Gentechnologie fördern möchte, stellen wir in dieser Ausgabe vor.

Wir hoffen, dass Sie dem GenomXPress auch im neuen Jahr als Leser treu bleiben und wünschen Ihnen erholsame Feiertage sowie für 2004 Gesundheit, Elan und Erfolg!

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

CATMA-GSTs – Eine Ressource für die Pflanzengenomforschung

Das CATMA Projekt

Das CATMA (Complete *Arabidopsis* Transcript MicroArray) Projekt wurde im Dezember 1999 von französischen und belgischen Forschergruppen initiiert (www.catma.org).

Zwischenzeitlich sind elf Forschergruppen aus acht europäischen Ländern daran beteiligt. Im Rahmen der Technologieplattform GABI-LAPP, die hauptsächlich am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin in der Abteilung Vertebraten-Genomik von Prof. Hans Lehrach entwickelt wird, haben wir uns im Teilprojekt „RNA Expressionsanalysen“ an der CATMA-Initiative beteiligt. Das wesentliche Ziel war es, für RNA Expressionsanalysen mittels DNA Microarrays eine Ressource zu schaffen, bei der qualitativ hochwertige genspezifische Sequenzabschnitte vom kompletten *Arabidopsis thaliana*

Genom erzeugt und für Genexpressionsanalysen verwendet werden können. Ein wichtiger Aspekt von CATMA war das Design und die Produktion von genspezifischen *A. thaliana* Sonden, mit einer Länge von 150 bis 500 Basenpaaren möglichst aller Gene, für die DNA Microarray Herstellung. So konnten sowohl „Know-how“ als auch Ressourcen gebündelt werden und das gemeinsame Ziel schneller erreicht werden. Die Identifizierung von genspezifischen Regionen eignet sich aber auch für die Anwendung in anderen funktionellen Genomforschungsprojekten, z. B. in der Proteomforschung. Darüber hinaus stellt die für das Design der Sonden erstellte Datenbank, in der zur Zeit 24.576 annotierte Gene enthalten sind, eine wichtige Informationsquelle für die Pflanzengenomforschung dar (www.catma.org/Database/).

Grundsätzliche Problematik und strategisches Vorgehen

DNA Microarrays oder DNA Chips haben sich zu einem wichtigen Werkzeug in der Genomforschung entwickelt. Mit ihnen ist es möglich, genomweit die Veränderung des RNA Expressionsmusters bei vielen biologischen Vorgängen zu studieren. Oligonukleotide unterschiedlicher Länge oder PCR Produkte von cDNA Klonen werden als Sonden hochpräzise auf eine Oberfläche aufgebracht. Die meisten DNA Fragmente, die heutzutage als Sonden auf Microarrays gespotet werden, sind PCR Produkte von cDNA Klonen. Die Auswahl der cDNAs und damit der experimentell zugänglichen Gene erfolgt anhand begrenzter Sequenzinformationen, die durch ansequenzieren einer großen Zahl von cDNA Klonen erhalten werden

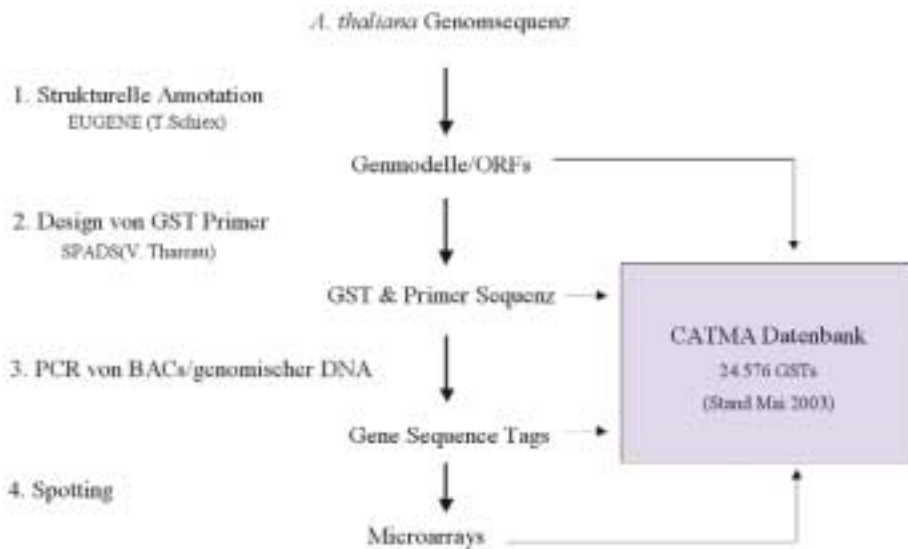


Abb. 1: Flussdiagramm zum Vorgehen für die Erzeugung von Microarrays mit genspezifischen Sonden von *Arabidopsis thaliana*. Ausgehend von der genomischen Sequenz wurden mit Hilfe der Software „EUGENE“ alle Gene (Genmodelle/ORFs) annotiert. Ein weiteres Computerprogramm „SPADS“ identifiziert dann die genspezifischen Sequenzen (Tags) und die entsprechenden Primersequenzen. Anschließend wurden im Konsortium die PCR Reaktionen durchgeführt und anschließend verteilt. Die zweite PCR und die Herstellung der Arrays wird dann von den jeweiligen Projektpartnern durchgeführt. Alle projektspezifischen Daten sind in der CATMA Datenbank zusammengefasst.

(EST, Expressed Sequence Tag). Auf der Basis der ESTs können die gespotteten PCR-Fragmente allerdings nicht nach optimalen oder spezifischen Hybridisierungsbedingungen ausgewählt werden, und es sind nicht alle identifizierten Gene durch ESTs repräsentiert. Da aber von immer mehr Modellorganismen die vollständige Genom-Sequenz bekannt ist, kann man mit Hilfe von bioinformatischen Methoden und entsprechender Software genspezifische Sequenzabschnitte identifizieren. Diese Regionen lassen sich oftmals relativ leicht durch kurze Oligonukleotide repräsentieren und für die Microarray Produktion einsetzen (z.B. Affymetrix – GeneChips), allerdings lassen sich andere genomweite Projekte, z.B. in der Proteomforschung damit nicht durchführen. Um diesen Nachteil zu umgehen, haben wir im CATMA Konsortium eine Kollektion von qualitativ hochwertigen Gene Specific Tags (GSTs) erzeugt, die die meisten *Arabidopsis thaliana* Gene repräsentieren und neben der Microarray Produktion auch den Einsatz in anderen funktionellen Genomforschungsbereichen ermöglichen.

Um die Einschränkungen von ESTs und langen Oligonukleotiden zu umgehen, wurde eine Kollektion von qualitativ hochwertigen GSTs angelegt, die ca. 25.000 *Arabidopsis*-Gene umfassen und für die Herstellung von Microarrays, aber eben auch für andere Ansätze im Bereich der funktionellen Genomforschung verwendet werden können. Im Rahmen der CATMA Kooperation wurden die GSTs ausgewählt und amplifiziert. Diese können dann z. B. für die Produktion von Microarrays eingesetzt werden und stehen als Ressource für Genexpressionsanalysen für andere GABI-Projekte

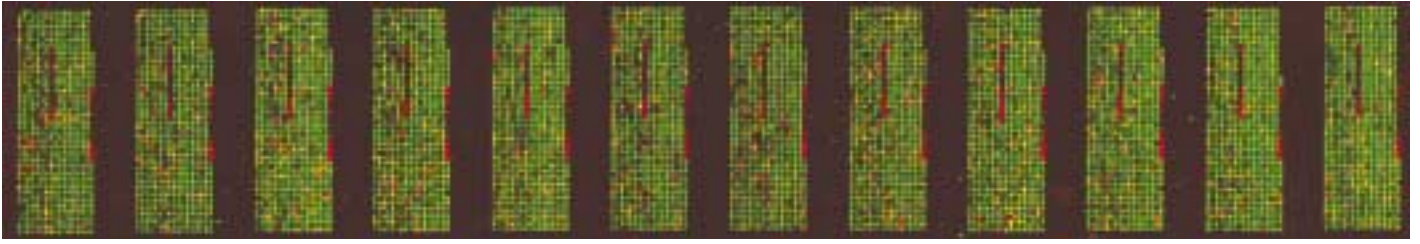
zur Verfügung.

Das CATMA-Arbeitsprogramm für die Microarray Herstellung umfasste im wesentlichen vier Schritte, die strukturelle Annotation des *Arabidopsis thaliana* Genoms, das Design von genspezifischen Primern, die Amplifikation der genspezifischen Fragmente (GSTs) und das Spotten von DNA Arrays (Abbildung 1.). Für die Erzeugung eines genomweiten *A. thaliana* DNA Microarrays mussten zunächst alle *A. thaliana* Gene identifiziert und nach einheitlichen Kriterien beschrieben werden. Bis heute ist jedoch nur ein geringer Teil aller *A. thaliana* Gene experimentell gut charakterisiert. Die weitaus größere Anzahl der Gene ist unbekannt und musste daher mit Hilfe von speziell entwickelten Softwareprogrammen aus der Basis der genomischen Sequenz vorhergesagt werden. Im CATMA Konsortium wurde eine komplette neue Annotation der fünf Chromosomen von *A. thaliana* vorgenommen, welche die Basis für die Auswahl der GSTs darstellte. Der Annotationsvorgang und die Vorhersage ist automatisiert worden und basiert auf der AGI Information (*Arabidopsis Genome Initiative*) und der neu entwickelten Software *EuGene* (Schieix *et al.*, 2001; beschrieben von Rouzé und Mitarbeitern bei Pavy *et al.*, 1999). Bevor die Annotation aller GSTs erfolgte, wurde die Qualität der Vorhersage getestet, indem eine Übereinstimmung mit einem Set an bereits experimentell gut charakterisierten „full length“ cDNAs untersucht wurde (Pavy *et al.*, 1999).

Für das Design der genspezifischen Primer wurde das Softwarepaket SPADS (Specific Primers & Amplicons Design Software) verwendet, bei SPADS handelt es sich um eine Weiter-

entwicklung der *EuGene* Software. Mit der verbesserten SPADS Version war es möglich, relativ schnell und automatisch genspezifische Regionen, die in der mRNA des jeweiligen Gens enthalten sind, zu identifizieren und die korrespondierenden Primerpaare für die PCR Amplifikation zu entwerfen.

Die Amplifikation der CATMA GSTs wurde in zwei Stufen mit Oligonukleotiden, die zwei verschiedene Sequenzabschnitte enthielten, und mit *Arabidopsis* BAC-Klonen bzw. genomischer DNA durchgeführt. Neben der genspezifischen Sequenz enthielten diese Primer auch einen „universellen“ Abschnitt, der es erlaubte mit 384 verschiedenen universellen Primerpaaren (16 x 24 verschiedenen Primern) die zweite Amplifikation durchzuführen. Dieser Ansatz verhinderte eine Well-zu-Well Kontamination und ließ sich leicht automatisieren. Die erste Amplifikation der GSTs mit genspezifischen Primerpaaren wurde von den Projektpartnern gemeinsam durchgeführt, wobei jeder Partner einen Teil der PCR Reaktionen durchführte. Diese PCR Produkte wurden dann aliquotiert und unter den Projektpartnern verteilt, sodass jeder Partner dann den gleichen GST Satz zur Verfügung hatte. Von den zunächst durchgeführten 21.120 GST PCR-Reaktionen wurden ca. 19.800 erfolgreich durchgeführt (CATMAv1), das entspricht einer Erfolgsquote von über 90%. Die Durchführung der zweiten Amplifikation erfolgte dann in den Laboren der jeweiligen Projektpartner. Inzwischen sind etwa 24.500 GSTs erfolgreich hergestellt worden (CATMAv2). Weitere 4-5.000 GSTs werden zur Zeit noch annotiert und im Rahmen vom CAGE (Compendium of *Arabidopsis* Gene Expression)



Komplexe *Arabidopsis thaliana* cDNA Hybridisierung mit Hilfe eines CATMA-1 Arrays. In diesem Experiment wurde RNA aus kompletten Pflanzen (Ökotyp: Colombia) isoliert, durch das Enzym Reverse Transkriptase in cDNA umgeschrieben und dabei Cy5 (rot) markiert. Die so markierte Probe wurde gereinigt und gemeinsam mit einem "Universal GST Oligonukleotide Set" Cy3 markiert (grün) als Referenz gegen einen 21.000 GST CATMA-1 Array hybridisiert. Die erhaltenen Expressionswerte können so gegen die Referenz normiert werden und viele Array können dann miteinander verglichen werden. Dieses Experiment erfolgte im Rahmen des CAGE Projektes, die Abbildung wurde freundlicherweise von Paul v. Hummelen (www.microarrays.be) zur Verfügung gestellt.

Projekt hergestellt (CATMAv3). Nach der Aufreinigung der PCR Produkte können diese entweder für die Microarray Herstellung oder die Klonierung in das „Gateway System“ eingesetzt werden. Im Rahmen des CAGE Projektes wurden die ersten Genexpressionsanalysen mit den CATMA Arrays erfolgreich durchgeführt (Abb.1).

Darüber hinaus wurde im CATMA Konsortium eine Datenbank erstellt (Crowe *et al.*, 2003), in der alle für die GSTs relevanten Informationen wie z.B. Annotationen der Gene, GST- und Primersequenzen enthalten sind (www.catma.org/Database/login.html). Zusätzlich wurde die von MIPS und TIGR vorhandenen Geninformationen integriert. Die Datenbank erlaubt die Suche mit verschiedenen Abfragen, wie z.B. die „Accession Number“, GST-ID, DNA-Sequenzen oder die Microtiterplatten Position. Die CATMA Datenbank ist seit Juni 2002 öffentlich zugänglich und beschreibt zur Zeit etwa 24.500 GSTs.

CATMA Ressource: eine Grundlage für weitere europäische Forschungsprojekte

Den Erfolg der CATMA Initiative kann man darin ablesen, dass die zunächst mit nationalen Forschungsmitteln geförderte Initiative nun zu einer ganzen Reihe von nachfolgenden Forschungsprojekten und Kooperationen geführt hat, die im 5. und 6. Rahmenprogramm der Europäischen Union gefördert werden und von denen einige im folgenden nur kurz dargestellt werden. Eine ausführlichere Darstellung dieser Projekte mit weiteren Ressourcen wurde von Hilson *et al.* 2003 zusammengefasst beschrieben. Wie bereits in der Einleitung erwähnt war es das Ziel des CATMA Konsortiums, eine Ressource für europäische Wissenschaftler zu schaffen, um im Modellorganismus *A. Thali-*

ana funktionelle Genomanalysen, wie z.B. „Transcriptomics“, „Reverse Genetics“, „Functional Proteomics“ etc. durchführen zu können.

Ziel des CAGE (Compendium of Arabidopsis Gene Expression) Projektes ist die systematische Erstellung eines Kompendiums von Gen Expressionsprofilen von verschiedenen Geweben, Öko-Typen, Mutanten bzw. Wachstumsbedingungen. Diese Experimente werden unter vergleichbaren Bedingungen in 8 verschiedenen europäischen Labors durchgeführt und insgesamt werden somit etwa 2.000 unabhängige biologische Experimente durchgeführt. Dieser experimentelle Ansatz erlaubt gleichzeitig auch die Reproduzierbarkeit der Experimente und der Technologieplattform miteinander zu vergleichen. Aus diesem Grund wurden dafür entsprechende standardisierte Protokolle erarbeitet. Zentral erfolgt dann die Herstellung der notwendigen Microarrays (etwa 4.000), die Auswertung der Daten und die Erstellung einer Datenbank. Die Erfassung aller experimentellen Informationen entspricht der MIAME (Minimal Information about Microarray Experiments) Konvention, die experimentellen Ergebnisse werden über ArrayExpress (www.ebi.ac.uk/arrayexpress) öffentlich zugänglich sein und sollen mit anderen Microarray-Plattformen (z.B. Affymetrix) vergleichbar sein.

Im AGRİKOLA (Arabidopsis Genomic RNA Interference Knock-Out Line Analysis) Projekt ist geplant, eine Sammlung von etwa 50.000 Plasmiden für das sogenannte „Gene silencing“ mittels RNA Interferenz (RNAi) herzustellen. In diese Plasmide werden die CATMA GSTs kloniert, mit denen dann transformierte Arabidopsis Pflanzen erzeugt werden sollen, in denen es möglich ist, induzierbar oder konstitutiv bestimmte Gene auszuschalten. Mehrere hundert dieser transformierten Arabidopsis Pflanzenlinien sollen in diesem Projekt detail-

lierter studiert werden. Die Plasmide und transformierten Pflanzen sollen dann den Wissenschaftlern als weitere Ressource zugänglich gemacht werden.

Eine weitere europäische Initiative ist das ORFEUS (Open Reading Frames of EU Scientists) Projekt. Ziel dieses Projektes ist es, von *A. thaliana* die kompletten ORFs (offenen Leserahmen – entspricht den Protein-kodierenden Bereich eines Gens), als ORFeoms bezeichnet zu klonieren. Alle ORFs werden in den gleichen Gateway™ Donor-Vektor kloniert und haben somit die gleichen 5'UTRs mit „Shine-Delgarno“ und „Kozak“ Sequenzen für die Expression in eu- und prokaryotischen Systemen. Diese Ressource erlaubt es, Proteine im großen Maßstab zu exprimieren und anschließend funktionell und strukturell zu charakterisieren.

Ein weiteres Forschungsvorhaben ist das SAP (Specific Analysis of Promoters) Projekt. Ziel dieses Konsortiums ist es, eine genomweite Promotor Kollektion zu erstellen, um damit systematisch das transkriptionelle Netzwerk in *A. thaliana* untersuchen zu können. Diese Promoterregionen können auf Microarrays gespottet werden, und mit Hilfe sogenannter ChIP (Chromatin immunoprecipitation) Experimente können damit die Bindungsstellen von Transkriptionsfaktoren identifiziert werden. Die nachfolgende Klonierung und Durchführung funktioneller Arrays ermöglichen dann systematische Studien.

Schlussfolgerung und Perspektiven

Die Bündelung von finanziellen Ressourcen und wissenschaftlichen Kompetenzen im CATMA Projekt hat dazu geführt, dass wir eine wichtige Ressource für die funktionelle Genomforschung geschaffen haben, die ein nützliches Werkzeug darstellt, um innovative Strategien zur funktionellen Annotation des

kompletten *Arabidopsis thaliana* Genoms durchzuführen. Die CATMA GSTs bilden die Grundlage zur Erzeugung weiterer Ressourcen, wie es z.B. in den Projekten CAGE und AGRIKOLA geplant ist. Damit ist eine der Voraussetzungen für die funktionelle Genomforschung, die Erzeugung von biologischen Ressourcen erfüllt. Durch die Anwendung hochparalleler und Hochdurchsatz-Verfahren und bioinformatischer Methoden kommt man dem Ziel der kompletten Annotation aller *Arabidopsis thaliana* Genome bis 2010 einen wesentlichen Schritt näher. Das erfolgreiche Vorankommen in der Genomforschung wird auch weiterhin von der Schaffung einer funktionsfähigen Infrastruktur abhängen. Dafür ist es notwendig, die finanziellen und wissenschaftlichen Voraussetzungen zu schaffen und diese zu bündeln. Dies ist im wesentlichen abhängig von der Förderpolitik und finanziellen Unterstützung durch nationale oder europäische Institutionen.

Projektpartner im CATMA-Konsortium

Pierre Hilson (Koordination, Belgien), Paul van Hummelen (Belgien), Pierre Rouzé (Belgien), Vincent Colot (Frankreich), Wilfried Nietfeld (Deutschland), Jim Beynon (England), Martin Trick (England), Peter Weisbeek (Holland), Philippe Reymond (Schweiz), Sean May (England), Javier Paz-Ares (Spanien), Rishikesh Bhalerao (Schweden).

CATMA Datenbank:
www.catma.org/Database/

Kontakt:

Wilfried Nietfeld
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik
Abteilung Lehrach
D-14195 Berlin-Dahlem

Förderung:

Der deutsche Beitrag zum CATMA Projekt wurde gefördert durch das Projekt „GABI-Ressourcenzentrum: Large Scale automated plant pro-

teomics – GABI-LAPP, Teilprojekt V: RNA Expressionsanalyse“, Förderkennzeichen: BMBF - 0312274.

Literatur:

- Pavy N, Rombauts S, Dehais P, Mathe C, Ramana DV, Leroy P, Rouze P (1999). Evaluation of gene prediction software using a genomic data set: application to *Arabidopsis thaliana* sequences. *Bioinformatics*. 1999 Nov;15(11):887-99.
- Schiex T, Moisan A and Rouzé P (2001). EuGene: an eukaryotic gene finder that combines several sources of evidence. In "JOBIM 2000, LNCS 2066", O. Gascuel, M.F. Sagot (Eds.), pp 111-125.
- Mark L. Crowe, Carine Serizet, Vincent Thareau, Sébastien Aubourg, Pierre Rouzé, Pierre Hilson, Jim Beynon, Peter Weisbeek, Paul van Hummelen, Philippe Reymond, Javier Paz-Ares, Wilfried Nietfeld and Martin Trick. CATMA – A complete *Arabidopsis* GST database. *Nucleic Acids Res.* (2003) Jan 1;31(1):156-8.
- Hilson P, Small I. and Kuiper M.T. European consortia building integrated resources for *Arabidopsis* functional genomics. *Curr Opin Plant Biol.* 2003 Oct;6(5):426-9.

Innovative Forschungsansätze im NGFN Verbund "The Human Brain Proteome Project HBPP"

Katrin Marcus¹, Claus Hultschig², Ronald Frank³, Friedrich W. Herberg⁴, Johannes Schuchhardt⁵, Harald Seitz²
¹Medizinisches Proteom-Center, Ruhr-Universität Bochum, ²Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Department of Vertebrate Genomics, ³German Research Centre for Biotechnology, Res. Group for Molecular Recognition, ⁴Universität Kassel, FB 18, Abteilung Biochemie, ⁵MicroDiscovery GmbH, Berlin

Einleitung

Mit dem gemeinsamen Ziel der „Entwicklung neuer Plattformtechnologien für die funktionelle Proteomanalyse“ haben sich 12 Gruppen zu einem Verbund zusammen geschlossen und werden seit dem Juli 2001 durch das BMBF (innerhalb des NGFN) gefördert, diese Methodenentwicklung in der Anwendung auf die Hirnforschung durchzuführen. Die 12 Gruppen befinden sich in Berlin (J. Schuchhardt, MicroDiscovery GmbH; H. Eickhoff, Scienion AG; C. Hultschig, J. Gobom, H. Seitz, MPI für molekulare Genetik; J. Klose, Charite und H.P. Herzel, ITB Humboldt-Univer-

sität), Kiel (S. Schreiber, Christian-Albrechts Universität), Braunschweig (R. Frank, GBF), Kassel (F. Herberg, Universität Kassel), Bochum (H.E. Meyer, K. Marcus, Medizinisches Proteom-Center Uni Bochum) und in Dortmund (M. Blüggel, Protagen AG).

Für die Funktion von Proteinen ist die Interaktion mit anderen Proteinen oder zellulären Komponenten eine essentielle Voraussetzung. Die Proteomforschung (funktionelle Genomforschung) zielt daher auf eine möglichst komplette Inventur der Proteine sowie die Beschreibung des Netzwerkes an Protein-Wechselwirkungen in einer Zelle oder einem

Organismus, welche charakteristisch sind für den spezifischen zellulären Zustand und die Funktion der Proteine. Mit zunehmender Fülle von Sequenzdaten auf der einen Seite, und einer Fülle an biologisch aktiven Substanzen auf der anderen Seite, ist die Entwicklung von entsprechend kompetenten Screeningverfahren zur funktionellen Beschreibung des Proteoms von zentraler Bedeutung.

Aktuelle Verbesserungen in 2D-Gel-elektrophoresetechnik und nicht gel-basierten Trennmethode kombiniert mit Hochdurchsatz-Proteinidentifizierung von hirnspezifischen Proteinen werden mit RNA-profiling

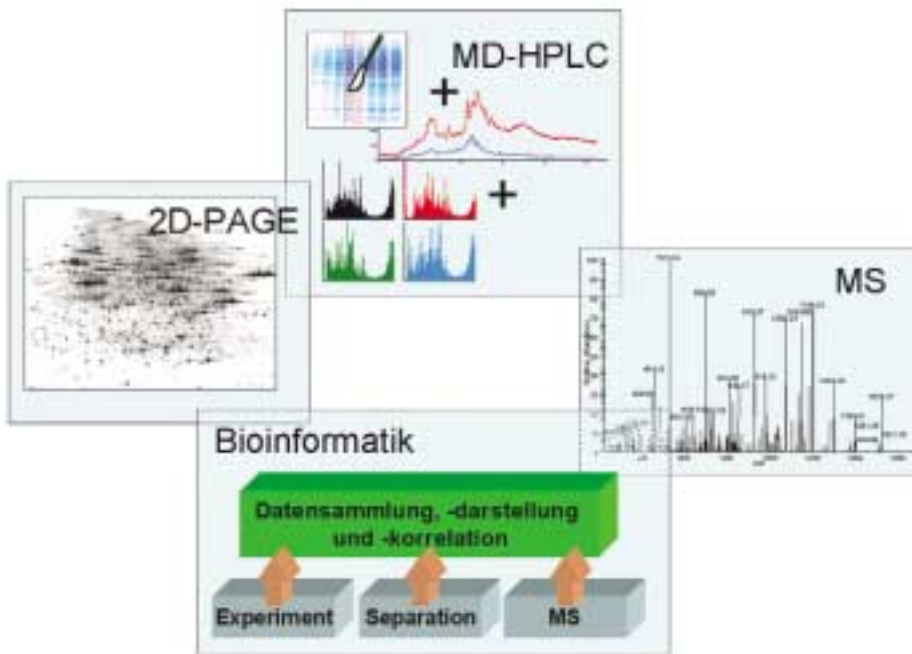


Abb. 1: Das Teilprojekt 1 des HBPP umfasst die Entwicklung von neuen Technologien und Software für die Proteomanalyse. Innerhalb der vier an diesem TP beteiligten Gruppen werden die Hirnproteine mittels 2D-PAGE oder MD-HPLC aufgetrennt. Es folgt eine massenspektrometrische Analyse (dargestellt ist ein typisches MS-Spektrum) und die resultierenden Daten werden mit Hilfe der in der Bioinformatik entwickelten Tools ausgewertet und verglichen.

Analysen des gleichen Hirngewebes ergänzt und erweitert. Zentraler Bestandteil für diese Untersuchungen ist der konsequente Einsatz von moderner und im Projekt entwickelter Chiptechnologie. Das Projekt integriert nasschemische und bioinformatische Methoden erfolgreich miteinander und die resultierenden Synergien eröffnen neue, einzigartige Möglichkeiten der funktionellen Genomanalyse/ Proteomanalyse.

2D-PAGE, MD-HPLC und MS

Ausgangspunkt für das Gesamtprojekt sind hochauflösende 2D Gele, wobei eine Kombination von isoelektrischer Fokussierung in der ersten und SDS-PAGE in der zweiten Dimension benutzt wurde. Die visualisierten Proteinspots werden vollautomatisch ausgeschnitten, verdaut und mittels unterschiedlicher massenspektrometrischer Methoden (MALDI-TOF-MS; ESI-MS/MS) analysiert und in einer anschließenden Datenbanksuche identifiziert und abgelegt. Die vollständige Automatisierung der einzelnen Schritte der Proteomanalyse – Ausstechen der Proteinspots und Probenpräparation mit Hilfe von Robotern, sowie die vollautomatische massenspektrometrische Messung und Datenauswertung – stellt dabei eine massive technologische Verbesserung für die funktionelle Proteomforschung dar. Die in den Analysen als hirnspezifisch identifizierten

Proteine dienen für die anderen Teilprojekte, z.B. zur Entwicklung von DNA-Microarrays (RNA-Expressionsprofiling), zur Erstellung von Protein Microarrays (komplementiert mit Proteinen aus Expressionsbibliotheken) und zur Erstellung einer „Proteomics Daten-Austausch-Plattform“ (Bioinformatik). Die Technologie stößt dabei momentan bei hydrophoben Proteinen und Proteinen mit einem Molekulargewicht >150 kDa an ihre Grenzen. Aus diesem Grunde werden zusätzlich im Rahmen des Projektes alternative Trenntechniken, wie die 1D/2D- oder MD- (multi-dimensionale) HPLC zur Trennung komplexer Protein- und Peptidgemische weiterentwickelt. Derzeit werden die Proteindaten aus den gel-basierten Experimenten und den MD-LC-Analysen miteinander verglichen und so die Potenziale beider Methoden ausgeschöpft. Aus allen in diesem Teilprojekt (Charité, MPI für Molekulare Genetik, Medizinisches Proteom-Center) erhaltenen Daten wird eine projektübergreifende Datenbank für das murine sowie humane Gehirn erstellt.

Transkriptomanalyse mit RNA und DNA Methoden

In diesem Teilprojekt (MPI für Molekulare Genetik, Scienion AG und Microdiscovery) werden die oben angegebenen Gewebe auf die Expression von mRNA untersucht. Neben einer möglichst genomweiten Analyse mit UNIGENE

Filtern und High Density Chips werden verschiedene projektspezifische DNA-Microarrays entworfen und für die Untersuchung von Hirngewebe eingesetzt. An dieser Stelle wird es möglich, das für ein Gen kodierende Gen auf RNA Ebene und auf Proteinebene zu untersuchen. Neben cDNAs werden im Kontext unseres Projektes spezifisch designte Oligonukleotide als DNA Sonden verwendet. Alle Oligonukleotide werden einzeln auf ihre korrekte Länge und Sequenz per Massenspektrometrie überprüft. Die hirnspezifischen DNA-Arrays erlauben durch eine hohe Anzahl von Replikaten eine direkte und statistisch abgesicherte Auswertung. Die beispielhafte Verwendung dieser projektspezifischen DNA-Microarrays zur Analyse der transkribierten Gene im Gehirn ist in der Abbildung 2 gezeigt.

Aus der Abbildung wird deutlich, dass auf dem Microarray die meisten DNA-Sonden cDNAs aus Gehirn binden. Das heißt, das diese Gene im Gehirn transkribiert werden. Die identifizierten Gene weisen eine hohe Übereinstimmung mit den identifizierten Proteinen aus dem 2D-Gel MS Ansatz auf. Die hier vorgestellten hirnspezifischen DNA-Microarrays sind sehr gut reproduzierbar und eine sehr kosteneffektive Ergänzung für die im Projekt verfolgte zielge-

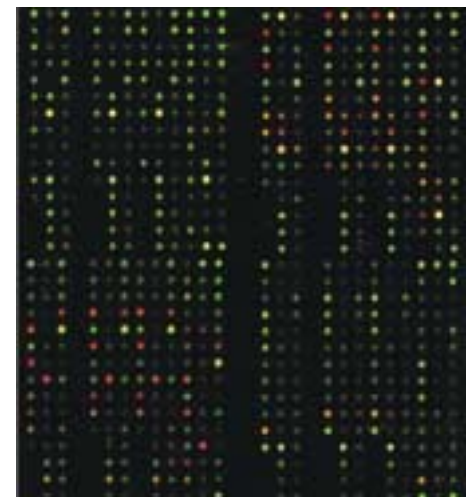


Abb. 2: Fehlfarben-Darstellung von zwei Hybridisierungen mit Cy3 markierter cDNA aus Gehirngewebe und Cy5 markierter cDNA aus Leber als Vergleich. Nach der cDNA-Synthese in getrennten Reaktionen wurden die Proben miteinander vermischt und gemeinsam auf die DNA-Microarrays inkubiert (hybridisiert). Grüne Spots deuten auf die gewählten Bindungen und Markierungsschemie auf das bevorzugte Binden von cDNA aus Hirnproben hin, rote Spots signalisieren das bevorzugte Binden von Proben aus Leber und gelbe Spots das etwas gleich häufige Binden von cDNA aus beiden Proben.



Abb. 3: Detektion von immobilisierten Proteinen (Fehlfarben Darstellung) auf einem im Projekt entwickelten Protein-Microarray.

richtete Fragestellung mittels 2D-Gel MS Methoden.

Protein-Microarrays

Ziel dieses Teilprojektes ist es, eine array-basierte *in vitro* Methode zur Bestimmung von Protein-Protein Interaktionen zu entwickeln. Diese Methode soll einen höheren Durchsatz als zur Zeit gängige *in vitro* Methoden haben, weniger Probenvolumen benötigen, eine empfindlichere Nachweisgrenze besitzen und eine hohe Reproduzierbarkeit haben. Im Kontext des Projektes sind besonders gehirnspezifische Proteine und deren Interaktionspartner interessant, die ein verändertes Expressionsmuster zeigen oder Unterschiede bei der 2D-Gel Analyse zeigen (siehe Teilprojekte 2D-PAGE, MD-HPLC, MS und Transkriptomanalyse). An der Entwicklung, Etablierung und Verifizierung der Methode sind drei Teilprojekte beteiligt (Scienion AG, MPI für Molekulare Genetik, Uni Kassel).

Auf die modifizierte Oberfläche von Objektträgern (Slides) werden gereinigte Proteine aufgebracht. Die immobilisierten Proteine werden anschließend mit möglichen Interaktionspartnern inkubiert. Sowohl die immobilisierten Proteine als auch die Interaktionspartner können mit spezifischen Antikörpern nachgewiesen werden, wobei die Antikörper mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert sind.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Protein-Microarrays werden die Proteine unter nativen Bedingungen hergestellt und gespotet. Dadurch sind wir in der Lage, nicht nur lineare Epitope, sondern auch konformationsabhängige Epitope zu identifizieren. Mit diesem Protein-Microarray kann ebenfalls der Ein-

fluß von Co-Faktoren auf die Interaktion von Proteinen untersucht werden. Zur Zeit wird die im Projekt etablierte Technik zur Charakterisierung von Protein-Protein Interaktionen, die an neurodegenerativen Erkrankungen beteiligt sind, eingesetzt.

Die mit dem Protein-Microarray identifizierten Interaktionen können anschließend mit Hilfe von anderen Methoden, z.B. Biacore verifiziert werden, und die Interaktionsdomänen der Proteine, z.B. mit Peptid-Arrays, bestimmt werden.

Peptid-Arrays

Molekulare Wechselwirkungen zwischen Ligand- und Akzeptormolekülen können einfach oder sehr kompliziert sein. Die bei der Interaktion beteiligten atomaren Kontaktpunkte können sehr nah in der Primärstruktur der Moleküle (lineare Epitope) liegen oder aber nur sehr nah im Raum angeordnet sein und weit entfernt in der Primärstruktur liegen (konformationelle Epitope). Lineare Epitope können effektiv durch kleine Peptidfragmente präsentiert werden, die durch chemische Synthese zugänglich sind. Die parallele chemische Peptidsynthese erlaubt einen schnellen Zugang zu umfangreichen Sammlungen (Bibliotheken), welche direkt für die Suche nach Protein-Akzeptoren in einfachen Bindungsexperimenten durchsucht werden können. Der komplette Satz an identifizierten Peptidliganden wird ein wich-

tiges Werkzeug in der zukünftigen Diagnostik und Wirkstoffentwicklung werden. Darüberhinaus ist es konsequent, eine genom-weite Suche nach allen therapeutisch nutzbaren (*drugable*) Target-Proteinen zu starten. Für die Pharmaindustrie gehören die interessantesten Target-Proteine zu der Gruppe, die kleine Moleküle binden können. Synthetische Peptide sind ein praktisches Werkzeug, um genau diese Eigenschaft zu erkennen.

Wir nutzen die aus den vorher vorgestellten Projektergebnissen erkannten hirnspezifischen Proteine als Startpunkte, um von diesen mit geeigneten Algorithmen potentielle Peptidepitope abzuleiten und in der Form von synthetischen Peptidarrays für die Interaktionsanalyse mit dem gesamten Hirnproteom einzusetzen. Das Hirnproteom wird hierfür in Form einer auf dem T7-Bakteriophagen präsentierten cDNA-Expressionsbibliothek eingesetzt. Ziel ist die Entwicklung eines Verfahrens zur systematischen Identifizierung der Bindungspartner unserer Hirnproteine (Abbildung 4). Die Automatisierung des Verfahrens wird mit dem MPI für molekulare Genetik vorangebracht; die bioinformatische Erstellung und Einbindung des umfangreichen Datennetzes über hirnspezifische Protein-Protein-Wechselwirkungen wird von Microdiscovery übernommen, während das systematische Screening an der GBF stattfindet.

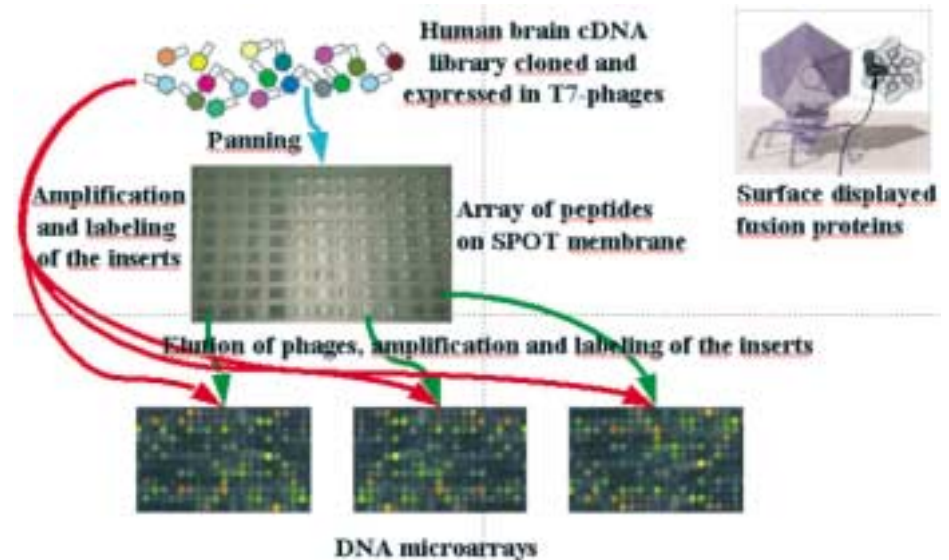


Abb. 4: Schematische Darstellung des Konzeptes zur genomweiten Kartierung von Peptid-Protein-Interaktionen. Die Phagenbibliothek wird mit einem speziellen Array aus synthetischen Peptiden von Hirnproteinen inkubiert und die gebundenen Phagen von jedem Peptid separat abgelöst. Im Vergleich der unterschiedlich fluoreszenzmarkierten Phagen-DNAs vor und nach dem Panning können spezifisch auf dem Peptid angereicherte Phagen durch DNA-Mikroarrayanalyse erkannt werden.

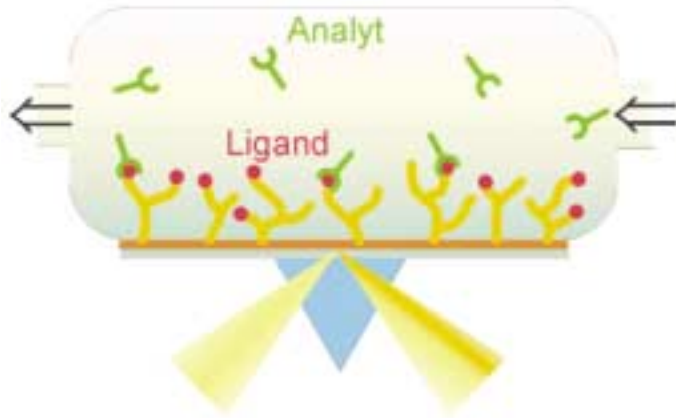


Abb. 5: In BIA werden getrennt die Assoziations- und Dissoziationsgeschwindigkeitskonstanten in Echtzeit mittels SPR aufgenommen. Dazu werden die Liganden (rot) auf einem Sensorchip gekoppelt und das Bindungsverhalten von Analytmolekülen (grün) als Massenänderungen über die Zeit detektiert.

Biomolekulare Interaktionsanalysen (BIA):

BIA kann mit Hilfe von Biosensoren, die auf verschiedenen physikalischen Prinzipien beruhen, durchgeführt werden. Mittels Surface Plasmon Resonance (SPR) werden im Fall von Biacore kleinste Massenveränderungen, die durch das Binden eines Interaktionspartners hervorgerufen werden, hochempfindlich detektiert (Abbildung 5). Aus dem Assoziations- und Dissoziationsverhalten des Interaktionspartners können dann getrennte Geschwindigkeitskonstanten (k_{ass} und k_{diss}) sowie Gleichgewichtsbindingkonstanten (K_A bzw. K_D) berechnet werden.

Funktionelle Aspekte biologischer Wechselwirkungen können genau analysiert werden, indem die Interaktion einer nicht-markierten Probe mit einem immobilisierten Liganden gemessen wird. Der Ligand (Protein, Peptid, DNA o.ä.) wird hierzu kovalent oder nicht-kovalent (Biotin-Avidin, Antikörper gegen Fusionsanteile wie GST, poly-His, FLAG-tag) an eine Dextranoberfläche des Sensorchips gebunden. Die Bindung des Analyten, der über ein Flusssystem über die Ligandoberfläche geleitet wird, kann dann vermessen werden.

Neben der Analyse kinetischer Daten der Wechselwirkung von Makromolekülen (z.B. Protein/Protein; DNA/Protein; Ligand/Rezeptor) hat sich diese Methode als sehr nützlich zur Charakterisierung multimolekularer Komplexe, isolierter Domänenstrukturen und bei der Untersuchung von Dimerisierungsprozessen sowie bei der Analyse kleiner Moleküle (in Form von Kompetitionsanalysen) erwiesen.

Neuere Biacore-Geräte erlauben es, gebundene Analyt-Moleküle von den Sensor-

chips wiederzugewinnen, so dass spezifisch gebundene Komponenten eluiert und analysiert werden können.

Dazu wird ein bekannter Ligand immobilisiert und ein unbekannter Bindungspartner über die Chipoberfläche geleitet, die gebundenen Moleküle eluiert und mittels Westernblot oder Massenspektrometrie (BIA-MS) analysiert bzw. identifiziert. Dadurch kann die Information über Bindungseigenschaften mit der Identität des Interaktionspartners verbunden werden. Weitere Anwendungen sind in der Target Validierung zu finden, wo Ergebnisse aus *yeast 2 hybrid screens*, *phage displays* oder wie in diesem Projekt Protein-Microarrays durch kinetische Untersuchungen bestätigt und zusätzlich quantitativ beschrieben werden können.

Bioinformatik

Die Herausforderung für die Projektpartner (Microdiscovery und Protagen) sind das Datenmanagement, die Qualitätskontrolle und die Datenanalyse. Diese Komponenten müssen zentral und projektübergreifend aber auch für jeden Partner individuell geregelt werden. Um der Komplexität der anfallenden Daten Rechnung zu tragen, werden mehrschichtige Datenmodelle entwickelt und eingesetzt, die eine Repräsentation der unterschiedlichen Messmethoden in verschiedener Detailtreue erlauben. Die Haltung der Primärdaten im Projekt und stark technologiebezogene Datenverarbeitungsschritte werden ebenfalls dezentral durchgeführt. Die Kernresultate der verschiedenen Technologien und Experimente werden auf einem zentralen Server in einem Data-Warehouse zur Verfügung gestellt. Dementsprechend existieren im Projekt Ressourcen sowohl im Umfeld der experimentellen Gruppen als

auch zentral zur Datenintegration. Für den Datenaustausch von den Projektpartnern zum zentralen Server sowie zwischen den Projektpartnern werden XML-basierte Datenformate eingesetzt.

Ein entscheidender Faktor für eine sinnvolle Datenprozessierung ist die sorgfältige Erhebung und Mitführung von Qualitätsparametern. In Zusammenarbeit mit den einzelnen Projektpartnern werden Bewertungsstrategien entwickelt, die es erlauben, in späteren Analysestufen die Verlässlichkeit eines Wertes oder einer Aussage zu beurteilen. Wichtig für die endgültige Interpretation und Bewertung der Messungen ist neben den mitgeführten Qualitätsparametern die Formulierung von statistisch begründeten Fehlermodellen.

Zur Zusammenführung von genomischen, proteomischen und mit unterschiedlichen Messtechniken gewonnenen Daten werden Datenintegrationswerkzeuge entwickelt und eingesetzt. Eine zentrale Aufgabe ist die Zusammenführung und der Vergleich von Protein-Wechselwirkungsdaten, die mit Hilfe der SPR-Technologie, der Protein-Microarray Technologie und mit Peptid-Arrays gewonnen werden. Entsprechende Studien werden zur Zeit durchgeführt.

Ausblick

Bereits im frühen Stadium hat das Projektkonsortium neue und richtungsweisende Techniken zur systematischen und funktionellen Analyse eines Proteoms am Beispiel des Gehirns erfolgreich entwickelt und angewandt (8 angemeldete Patente und über 50 Peer Reviewed Artikel). Die Weiterentwicklung der Techniken sowie die Analyse und Interpretation der komplexen Daten basieren auf einem im Projekt etablierten Schema und setzen strenge Qualitätskontrollmaßnahmen und eine offene Kommunikation zwischen den beteiligten Gruppen voraus. Durch die guten Projektergebnisse war es möglich, das nationale Brain Proteom Projekt als Referenzprojekt in die internationalen Aktivitäten der Human Proteome Organisation (HUPO) richtungsweisend einzubetten.

Ansprechpartner

Dr. Harald Seitz

Coordinator Protein Groups

Head Functional Protein Analysis

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

Inhnestraße 73 · 14195 Berlin

Tel.: 030 8413 1614 · Fax: 030 8413 1139

Email: seitz@molgen.mpg.de

Mehr Klasse geht vor Masse

Die Förderung des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) ist für weitere drei Jahre gesichert
Helga Frankenstein, Berlin

Das Nationale Genomforschungsnetz sei von größter Bedeutung für die Innovationsfähigkeit Deutschlands, betonte Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn auf einem Pressegespräch Ende Oktober in Berlin. „Wir werden deshalb in den nächsten drei Jahren trotz schwieriger Haushaltslage für dieses in Europa einzigartige und beispielhafte Programm zur Bekämpfung der wichtigen Krankheiten wie Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen 135 Millionen Euro für drei Jahre zur Verfügung stellen.“ Diese Entscheidung für eine zweite Förderphase des krankheitsorientierten Genomforschungsnetzes gründet auf einer umfangreichen Evaluation durch eine international besetzte Expertenrunde.

Positive Zwischenbilanz

An der krankheitsorientierten Genomforschung findet Bulmahn vor allem die ökonomische Nutzbarkeit interessant. Das machte sie in ihrer Zwischenbilanz deutlich, die sie gemeinsam mit Vertretern aus dem Lenkungs-gremium des NGFN vor den zahlreich erschienenen Journalisten im Berliner Gartenhaus des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) am 31. Oktober 2003 zog. Wissenschaftler verfolgen in Zusammenarbeit mit der Industrie bereits verschiedene kommerziell verwertbare Produktideen. Diese verteilen sich auf die Bereiche Arzneimittel, Diagnoseverfahren, Molbiol. Produkte, Modellsysteme, Software und Technologie-Entwicklung. 17 Patente und 80 Patentanmeldungen sind bisher aus der Genomforschung – des NGFN und des Vorläuferprogramms Deutsches Humangenomprojekt (DHGP) – hervorgegangen. Rund 550 Stellen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern wurden im NGFN bisher finanziert.

Wissenschaftliche Erfolge

„Mit Hilfe der Förderung durch das NGFN konnte das MDC-Genkartierungszentrum (Gene Mapping Center) erheblich erweitert werden. Über 50 monogene, auf jeweils einem Gendefekt beruhende Erkrankungen, wurden inzwischen kartiert“, begrüßte Detlef Ganten vom Berliner Max-Delbrück-Centrum (MDC) die Weiterförderung der erfolgreichen

Forschung im Rahmen des NGFN. Erst kürzlich hatten Wissenschaftler einen Mechanorezeptor entdeckt, den Mäuse mit dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* gemeinsam haben. „Bei Mäusen dient der Rezeptor der Überwachung des Blutdrucks. Dies könnte ein wichtiger Ansatzpunkt für neue Medikamente sein“, so Detlef Ganten.

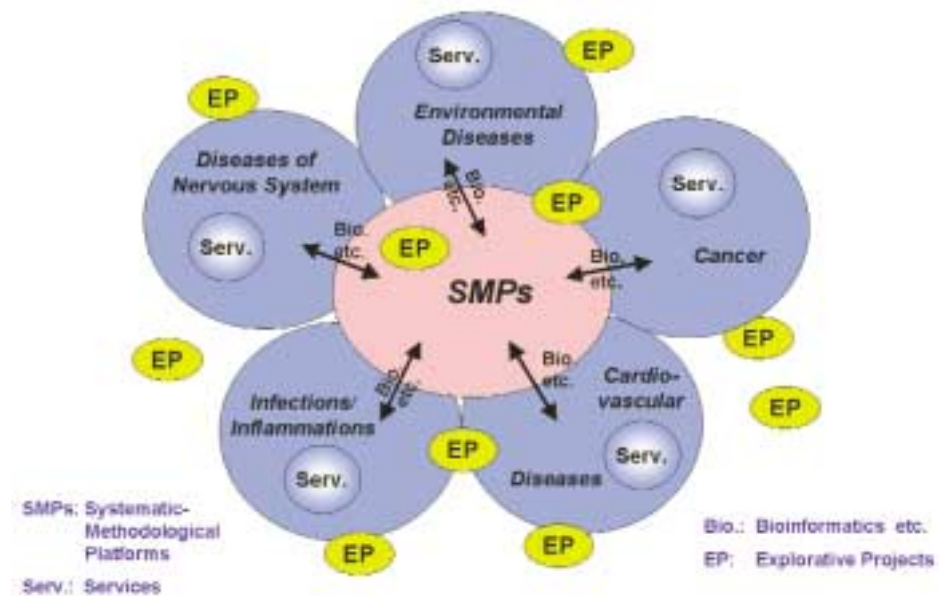
„In der ersten Phase haben wir ein Krankheitsmodell für den so genannten Muskelschwund entwickelt. Jetzt können wir uns in der zweiten Förderphase komplexeren Krankheitsbildern zuwenden,“ sagte Martin Hrabé de Angelis, Leiter des Instituts für Experimentelle Genetik im Münchener Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF). „Unser Haus hat sich mit Unterstützung durch das NGFN zur international bedeutsamen Forschungseinrichtung entwickelt“. Diese Deutsche Maus-klinik, an der Mäuse mit genetischen Mutationen gezüchtet und untersucht werden, wird inzwischen in Amerika, Großbritannien und Japan kopiert.

Durch die enge internationale Zusammenarbeit von Klinikern und Grundlagenforschern kamen die Wissenschaftler der genetischen Ursache des fortschreitenden Hörverlustes bei der so genannten Beethoven-Maus

schnell auf die Spur: eine Veränderung im Gen *Tmc1* führt dazu, dass die Haarzellen im Innenohr der Maus ausfallen. Auch Menschen mit altersbedingtem Hörverlust zeigen eine Veränderung in diesem Gen.

Bald Medikament gegen Epilepsie

„In der Epilepsieforschung sind zwei Projekte bereits so weit fortgeschritten, dass sie erste Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Medikamente aufzeigen“, erläuterte Peter Propping von der Universität Bonn. „Sie belegen, dass einige an Epilepsie beteiligte Gene die Erregung und Hemmung von Nervenzellen im Gehirn steuern. Eine Steuerung, die bei Epilepsie aus den Fugen gerät und damit die krampfartigen Anfälle auslöst. Für eine spezifische Form von Epilepsien, den idiopathischen Epilepsien, wurde ein Gen identifiziert und dessen Funktion aufgeklärt.“ Das so genannte *CLCN2*-Gen bildet einen Kanal in der Zellmembran, durch den Chlorid-Ionen in die Nervenzellen hinein beziehungsweise aus ihnen heraus strömen. Dieser Vorgang ist für Hemmung und Erregung der Zellen relevant. Bei Patienten mit Veränderungen in diesem Kanal gerät der Chlorid-Haushalt der Nervenzellen durcheinander mit der Folge, dass die



Struktur des NGFN-2

Zellen enthemmt oder übererregt sind und der epileptische Anfall nimmt seinen Lauf.

Bakterien auf der Spur

Wissenschaftler der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) und der Universität Gießen konnten im Rahmen des NGFN klären, auf welche Weise Listerien in den menschlichen Organismus eindringen. Diese Bakterien verursachen eine Infektion, die besonders für Schwangere und immungeschwächte Patienten eine ernste Gefahr darstellt. Bei schweren Verläufen kommt es zu Hirnhautentzündungen oder Blutvergiftungen mit einer hohen Sterblichkeitsrate. Listerien besitzen ein spezifisches Protein, das Internalin, welches dazu führt, dass die Bakterien in Darmzellen aufgenommen werden. Das Wissen um den Mechanismus, wie sich diese Bakterien Zugang zu menschlichen Zellen verschaffen, nutzen die Wissenschaftler einerseits, um neue Arzneimittel gegen diese Bakterieninfektion zu entwickeln, andererseits könnte der nun bekannte Mechanismus auch dafür genutzt werden, um Medikamente für andere Erkrankun-

gen, z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, spezifisch in Darmzellen einzuschleusen.

Falsche Immunantworten

Das Krankheitsgen bei Morbus Crohn wurde unter maßgeblicher Beteiligung von Wissenschaftlern des NGFN an der Universität Kiel entdeckt. Hier handelt es sich um einen Rezeptor im Darm, der Produkte von Mikroorganismen erkennt und eine angemessene Immunantwort hervorrufen sollte. Das beteiligte Gen wurde zunächst NOD-2, später CARD 15 benannt. Spezifische Veränderungen in diesem Gen, führen zu einer falschen Immunantwort, wie z.B. bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn. Dieses Gen war das erste Krankheitsgen überhaupt, das für eine komplexe entzündliche Erkrankung identifiziert werden konnte. Inzwischen zeigten Arbeiten aus dem NGFN, dass Varianten dieses Gens bei verschiedenen Erkrankungen eine Rolle spielen, in denen die Interaktionen von Mikroben mit dem Immunsystem beteiligt sind, z.B. bei Allergien. Störungen in der Mikroben-erkennung, die grundlegende Verteidigungs-

mechanismen des Körpers beeinflussen, stellen also generell einen wichtigen Faktor bei nicht adäquaten Immunantworten dar.

Wirtschaftliche Verwertbarkeit

Die Frage nach der wirtschaftlichen Verwertbarkeit der Forschungsergebnisse wurde im Pressegespräch gleich mehrfach gestellt. Mit Andreas Barner von der Boehringer Ingelheim GmbH, und Timm Jessen, Evotec OAI AG Hamburg, waren nicht nur zwei Mitglieder des NGFN-Lenkungsausschusses sondern auch Repräsentanten der Wirtschaft im Podium vertreten. „Genomforscher aus Universitäten und Kliniken werden mit Forschern aus Biotechnologie- und Pharmaunternehmen auf gleicher Augenhöhe zusammengebracht“, betonte Jessen die integrative Wirkung des Forschungsprogramms. Die Industrie sei in die Projektplanung, Dienstleistung bis hin zum Übergang geistigen Eigentums zur Sicherung der wirtschaftlichen Wertschöpfung einbezogen. In Zukunft müssen die verringerten Mittel auf herausragende Großprojekte konzentriert, sozusagen Klasse statt Masse unterstützt werden.

Zur Förderung des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)

Die Bekanntmachung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) zur Förderung des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) vom 31. Oktober 2003 ist veröffentlicht unter:

www.ngfn.de und
www.gesundheitsforschung-bmbf.de/foerderung/bekanntmachungen_bmbf/NGFN-2

Konzeptionelle Überlegungen zur Weiterentwicklung des NGFN und insbesondere der Interaktionen zwischen den einzelnen Komponenten sind im "Konzept des NGFN-2" dargestellt.

www.pt-it.de/ngfn/pd/index.php?pg=konzept

NGFN-2 wird aus drei Komponenten, zu denen Projektförderanträge eingereicht werden können, bestehen:

1. Krankheitsbezogene Genomnetze (KG)
2. Systematisch-Methodische Plattformen (SMP)
3. Explorative Projekte (EP)

Ansprechpartner sind:

**Projekträger DLR
Gesundheitsforschung**
Südstraße 125 · 53175 Bonn
Tel.: 0228-3821-210 (Sekretariat) · Fax: 0228-3821-257 und

Projekträger Jülich des BMBF und BMWA

**Geschäftsbereich Biologie
Forschungszentrum Jülich GmbH**
52425 Jülich

Tel.: 02461-61-5543 (Sekretariat) · Fax: 02461-61-2690

Es wird empfohlen, vor der Vorlage eines Projektantrages mit dem beim Projekträger zuständigen wissenschaftlichen Mitarbeiter Kontakt aufzunehmen (www.gesundheitsforschung-bmbf.de/foerderung/kontakt oder www.fz-juelich.de/ptj – Kontakt/Biotechnologie).

Vordrucke für förmliche Förderanträge (erst in der zweiten Verfahrensstufe erforderlich), Richtlinien, Merkblätter, Hinweise und Nebenbestimmungen können unter den Internet-Adressen

<http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de> oder
<http://www.fz-juelich.de/ptj>

abgerufen oder bei den Projekträgern angefordert werden.

Vorlagetermine:

Vorhabenbeschreibungen für die KG und SMP können ab sofort bis spätestens 30.01.2004 vorgelegt werden beim Projekträger DLR. Vorhabenbeschreibungen für EP können ab sofort bis spätestens 30.01.2004 vorgelegt werden beim Projekträger Jülich.

Proteinexpressionsanalysen auf Antikörper Arrays: Chip-Plattform am RZPD identifiziert Hypoxiefaktoren in menschlichen Zellen



Christian Maercker¹, Amir Abdollahi², Bernhard Korn¹, Peter E. Huber²

¹ RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung, Berlin-Heidelberg

² Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Hypoxie im Gewebe spielt eine außerordentlich wichtige Rolle bei Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welche in westlichen Industrieländern eine häufige Todesursache darstellen. Während bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen pathologische Veränderungen an den Gefäßen die primäre Ursache der Gewebsischämie darstellen, ist das expansive Wachstum der Tumorzellen für die Tumorphoxie verantwortlich. Als kompensatorischer Mechanismus kommt es zur Bildung von neuen Gefäßen (Angiogenese). Während die Stimulation der Angiogenese bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen erwünscht ist, versuchen die Onkologen diese zu unterbinden, in der Hoffnung dadurch das Wachstum der Tumoren zu verhindern. Solche Angiogenesefaktoren werden mit genomweiten Untersuchungen (RNA und Protein Expressionsanalyse) identifiziert und charakterisiert. Die Analysen liefern neue Erkenntnisse für die Entwicklung moderner Therapien basierend auf spezifischer Inhibition bzw. Stimulation der Angiogenese.

Gene Expression Profiling auf RZPD cDNA-Arrays

Das Verhalten von HUVEC Zellen aus

Nabelschnüren wurde unter Sauerstoffmangel untersucht. Die RNA Expression wurde auf Human Unigene RZPD-2 (75.000 Unigene Cluster) ermittelt. Es konnten mehrere für die Hypoxie charakteristische Gene identifiziert werden, deren Expression über Real-Time PCR verifiziert wurde.

Im Rahmen der funktionellen Genomanalyse ist Transcriptomics jedoch nur ein erster Schritt. Die RNA-Menge bzw. die Änderung des RNA-Levels eines Gens reflektiert nicht immer die Zusammensetzung des Proteoms einer Zelle. Außerdem sind posttranslationale Modifikationen der Proteine (Phosphorylierungen, Glykosylierungen etc.), die für regulatorische Prozesse in der Zelle sehr wichtig sind, auf RNA Ebene nicht detektierbar.

Protein Profiling auf Antikörper Arrays

Eine Chiptechnologie, die ein großes Potential besitzt, sind Antikörper Chips. Antikörper, die vorher mit verschiedenen immunologischen Methoden verifiziert wurden, werden auf Glasoberflächen oder andere Matrices gespottet.

Die immobilisierten Antikörper binden

ihr spezifisches Antigen, das zuvor fluoreszenzmarkiert wurde (s. Abb.). Die Detektion erfolgt über die quantitative Messung der Fluoreszenz (analog zu Genchips). Für unser Hypoxieprojekt setzen wir derzeit in Kooperation mit der Firma Becton Dickinson Antibody Arrays mit etwa 500 Antikörpern ein.

Die farblich unterschiedliche Markierung der Kontrollzellen und der behandelten Zellen ermöglicht die Detektion der Proteine, die unter Hypoxie herunter- bzw. hochreguliert wurden (Abb.). Wir finden viele Genregulationen übereinstimmend auf cDNA-Arrays und Antibody-Chips (Tab.). Außerdem können neue Kandidatengene identifiziert werden, deren RNA Level konstant bleibt (bzw. nicht detektierbar ist), aber deren Proteinmenge sich unter Hypoxie ändert.

Antibody Arrays bieten neue Möglichkeiten der funktionellen Genomanalyse

Diese Experimente zeigen, dass wir mit Antibody-Chips eine hohe Spezifität erreichen. Mit Becton Dickinson-Antikörper-Chips und selbst gespotteten Arrays arbeiten wir an der Etablierung weiterer Assays. So konnten wir im

Gen	Genbeschreibung	Antikörper-ID	RZPDKlonID
Ab-Array BD	Human Unigene RZPD-2	BD Ab-Array (500)	HumanUnigeneRZPD-2
CA150	transcription elongation regulator 1 (CA150)	AB_000582	IMAGp956P16186
Calcineurin	protein phosphatase 3	AB_000546	IMAGp956F201
CDC27	cell division cycle 27	AB_000558	IMAGp956J0650
Clk1 (Sty)	CDC-like kinase 1	AB_000940	IMAGp956C1270
Crk	CDC2-related protein kinase 7	AB_000526	IMAGp956J10186
Cyclin A	cyclin A2	AB_000820	IMAGp956B0266
Dlg	discs, large (Drosophila) homolog 1	AB_000602	IMAGp956M1288

Tabelle 1: Gene, die sowohl auf cDNA Array (Human Unigene RZPD-2) als auch auf dem Antibody Array (Becton Dickinson) eine Hochregulation in Hypoxie-behandelten Zellen zeigten (Auswahl).

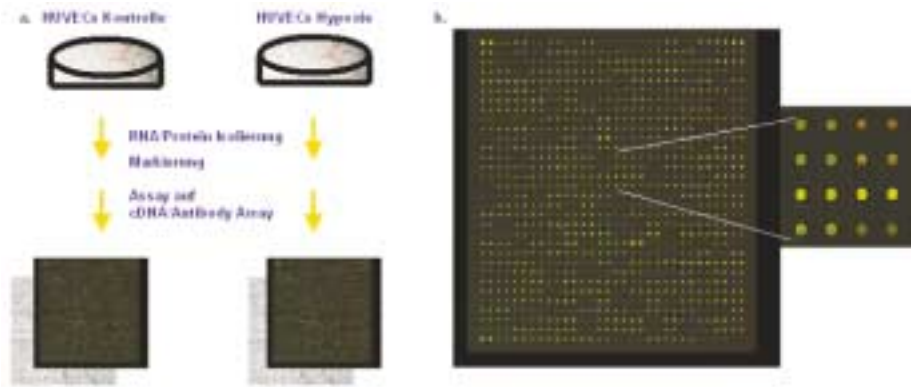


Abb1. Gene Expressionsanalysen auf cDNA und Antikörper Arrays

a. Prinzip der Assays: Aus entsprechend behandelten Zellen wird RNA und Protein isoliert. Die RNA wird über reverse Transkription mit ^{32}P markiert und die mRNA Levels aller Gene auf Human Unigene RZPD-2 gemessen. Proteine werden an NHS Ester mit Cy3 (Kontrolle) bzw. Cy5 (Hypoxie) gekoppelt. Die komplexen Proteingemische werden auf Antikörper Chips (>500 verschiedene Aks) analysiert

b. Auswertung der gescannten Proteindaten. Grün: Gene hoch reguliert in Hypoxie-behandelten HUVEC Zellen. Rot: Gene herunter reguliert in Hypoxie-behandelten Zellen. Gelb: Gleiche Expression des Proteins in behandelten und unbehandelten Zellen.

Rahmen des Hypoxie Projekts Phosphorylierungen auf verschiedenen Signalmolekülen nachweisen. Es ist geplant, für interessierte Forschungsgruppen Protein Expression Profiling als Service des RZPD anzubieten und weitere Assays in Kollaboration zu entwickeln.

Danksagung

Wir danken Christiane Rutenberg, Hei-drun Ridinger, Mona Stricker, Susanne Hermann, Christine Schmitt, Markus Holst und Matthias Schick für die Durchführung der Experimente und der Datenanalyse. Unsere Arbeit wird unterstützt vom BMBF (DHGP, NGFN-1).

Kontaktadresse

Dr. Christian Maercker
 RZPD Deutsches Ressourcenzentrum
 für Genomforschung GmbH
 Im Neuenheimer Feld 580 · 69120 Heidelberg
 Tel. 06221 424741 · maercker@rzpd.de

Vernetzte Genomforschung für Deutschland



IBM und Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung entwickeln Plattform für Nationales Genomforschungsnetz

IBM und das Deutsche Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD) bauen zusammen den Prototypen für eine Datenplattform auf, die es den Forschern erleichtert, über das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) auf Daten zuzugreifen oder diese auszutauschen. Das System basiert auf der IBM Software DiscoveryLink und wird derzeit im IBM Labor La Gaude in Frankreich getestet. Das NGFN hat sich zum Ziel gesetzt, die molekularen Ursachen von Erkrankungen zu verstehen und darauf aufbauend Diagnose, Vorbeugung und Therapie entscheidend zu verbessern. Bei der Erforschung von Krankheitsursachen entstehen große Datenmengen, die effizient verwaltet und ausgewertet werden müssen, um von Nutzen zu sein.

„Deutschland trägt erheblich zur Erforschung menschlicher Gene bei“, sagt Dr. Johannes Maurer, wissenschaftlicher Geschäftsführer des RZPD. „Das neue Prototyp-System hat das Potenzial, eine konsolidierte, virtuelle Datenbank mit genetischen Informationen zu schaffen, auf die Forscher im ganzen

Land zugreifen können. Eine deutschlandweite Plattform für genetische Daten würde uns helfen, die Erkenntnisse der Genomforschung für die Diagnose, Früherkennung und Behandlung von Krankheiten zu nutzen.“

Bei seinem künftigen Einsatz bietet das Prototyp-System von IBM und RZPD eine konsolidierte Datenplattform für den öffentlichen und privaten Sektor in Deutschland. Das bedeutet, dass Daten, die an unterschiedlichen Orten im Nationalen Genomforschungsnetz gespeichert sind, über eine zentrale Schnittstelle abgefragt werden können (single query access). Den Wissenschaftlern steht damit eine Plattform zur Verfügung, die eine enge Zusammenarbeit auch über unterschiedliche Standorte hinweg ermöglicht. Zudem wird das System auch Zugang zu speziellen öffentlichen Datenbanken für Proteomik, Genomik und Hochleistungs-Testverfahren ermöglichen. Dabei können Benutzer ihre eigenen Daten mit denen des RZPD und anderen öffentlichen Institutionen zusammenführen – gleichzeitig behalten sie

aber die Kontrolle über ihre Daten.

Im Bereich der Biowissenschaften fällt in Industrie und Forschung eine große Menge komplexer Daten an. Aber erst wenn diese Daten aus einer Vielzahl von Quellen und Anwendungen ausgewertet sind, wird aus reinen Daten anwendbares Wissen, das Nutzen bringt. Die Pharmaindustrie hat dies erkannt und setzt Datenintegrationstechnologie ein, um die Zeitspanne für die Entwicklung neuer Medikamente zu verkürzen.

„Der private Sektor nutzt schon länger Datenintegrationstechnologien wie IBM DiscoveryLink. Dieser Prototyp zeigt, dass auch der öffentliche Sektor auf diese Technologie zugreifen kann, um Forschung in Deutschland effizient zu gestalten“, sagt Dr. Jutta Casimir-Schenkel, IBM Business Development Executive für den Bereich Life Sciences.

Weitere Informationen unter
www.rzpd.de und www.ngfn.de
 Pressemitteilung RZPD/IBM 24.11.2003

Ausbau des RZPD Affymetrix-Service: Neuer GeneChip® Scanner 3000 verfügbar sowie Small Sample-Protokoll etabliert



Florian Wagner, Johannes Maurer, Uwe Radelof
RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung, Berlin

Das RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH, einer von weltweit nur 6 offiziellen Affymetrix Service-Anbietern, erweitert seinen Affymetrix Screening Service (<http://www.rzpd.de/services/affymetrix/>). Im Rahmen dieses seit August 2001 bestehenden Service werden alle Katalog- und Custom GeneChips® für Genexpressionsanalysen bei eukaryotischen Organismen hybridisiert und ausgewertet. Um seinen Kunden ständig den neuesten Stand der Technik gewähren zu können, führt das RZPD seinen Affymetrix-Service auf dem neuen GeneChip® Scanner 3000 durch, der mit einer dreifach höheren Auflösung scannt als das Vorgängermodell, der GeneArray® 2500 Scanner. Damit können auch die GeneChips® der neuesten Generation (z.B. der Human-Chip U133 Plus 2.0) am RZPD analysiert werden. Bei diesen Chips ist erstmalig das komplette bekannte Genom eines Organismus auf einem einzigen Träger repräsentiert.

Genexpressionsanalysen sind dadurch schneller, mit einer reduzierten technischen Variabilität und außerdem kostengünstiger als mit den bisherigen Chipserien möglich.

Bei Bedarf wird auch die Synthese der Biotin-markierten Proben am RZPD durchgeführt. Neben dem Standardprotokoll, das mindestens 5 µg Gesamt-RNA als Ausgangsmaterial für die Probensynthese benötigt, wurde jetzt ein Small Sample-Protokoll etabliert. Dabei reichen 50 ng Gesamt-RNA, um durch zwei aufeinanderfolgende Amplifizierungen eine ausreichende Menge qualitativ hochwertiger cRNA für die Hybridisierung mit einem Affymetrix GeneChip® zu produzieren. Die Affymetrix-Technologie ist dadurch auch in experimentellen Situationen verfügbar, wo die RNA-Ausgangsmenge den limitierenden Faktor darstellt, z.B. bei durch Biopsien oder Laser-Mikrodissektion isoliertem Probenmaterial. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass

aufgrund der doppelten Anzahl von Syntheseschritten die technische Variabilität eines Small Sample-Protokolls höher ist als diejenige des Standardprotokolls.

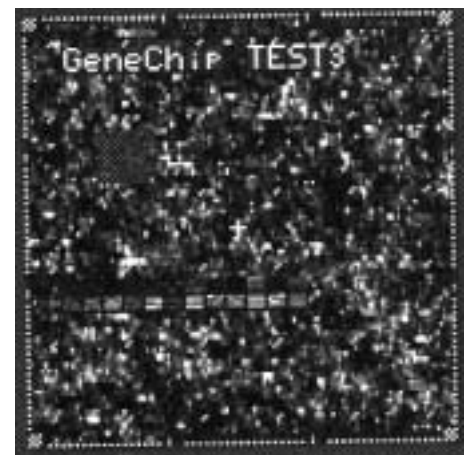


Abb.: Scan-Bild eines Affymetrix GeneChip

Verifizierte "full ORF" Klone für die Funktionsbiologie

Uwe Radelof¹, Andrew Farmer², Johannes Maurer¹, Joshua Labaer³, Bernhard Korn⁴

¹RZPD - Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung, Berlin; ²BD Biosciences - Clontech, Palo Alto, USA;

³Harvard Institut of Proteomics, Cambridge, USA; ⁴RZPD - Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung, Heidelberg

Das RZPD arbeitet zusammen mit der Harvard University (Cambridge) und Becton Dickinson/Clontech (Palo Alto) an der Entwicklung einer der umfangreichsten Sammlungen von "full ORF" Klonen. Der momentan verfügbare Klonatz repräsentiert 1653 verschiedene Gene des Menschen. Alle Klone werden ohne jegliche Restriktionen, die durch Urheberrechte hervorgerufen werden können, zur Verfügung gestellt.

ORF (open reading frame) Klone, die am RZPD verfügbar sind, sind *E.coli* Klone, die den kompletten offenen Leserahmen jeweils eines Gens, exakt vom Start-Codon bis hin zum

Stop-Codon in einem Shuttle-Vektor enthalten. Um die Identität jedes einzelnen Klons zu garantieren, werden alle Klone vor der Sequenzverifizierung als Einzelkolonien gepickt und dann in separat verschließbaren Röhrchen gelagert. Alle Klone wurden in ihrer vollen Länge sequenziert. Die generierten Sequenzen wurden bei GenBank eingereicht und sind öffentlich zugänglich.

Die Konstruktion der ORF-Klone wurde unter Befolgung der internationalen FLEXgene Richtlinien durchgeführt. Für die Klonierung kam die von Clontech entwickelte Creator™-

Technologie zum Einsatz. Obgleich diese Technologie eine Subklonierung unter Anwendung der traditionellen Restriktions-/Ligations-Methodik ermöglicht, entfaltet das Shuttle-Vektor-System seine volle Stärke erst, wenn der interessierende ORF sehr effizient per Rekombination in beliebige Zielvektoren transferiert wird, s. dazu Abbildung.

Für alle vertretenen Gene wurden Klone konstruiert, die eine Expression als N-terminale 6xHN Fusionsproteine für die unmittelbare Nutzung ermöglichen. Ein großer Anteil der Gene wird durch zwei Klone repräsentiert.

Sogenannte "Closed Format" Klone enthalten das natürliche Stop-Codon. "Open Format" Klone besitzen hingegen kein Stop-Codon. Die Verfügbarkeit beider Formate ermöglicht es sowohl native Proteine als auch C-terminale Fusions-Proteine zu erzeugen. Auf diese Weise erschließt sich ein breites Spektrum an Funktionsanalysen. Zu den möglichen Anwendungen zählt die Proteinexpression in verschiedenen Systemen zur Herstellung von Proteinen für unterschiedliche biochemische Assays, Antikörperproduktion, Protein-Chip Herstellung, Two-Hybrid-Analysen, rekombinanten Proteinkomplex Aufbau etc.

Das RZPD stellt alle Klone sowohl als *E.coli* Klone in Agar-Stabs als auch als gereinigte Plasmid-DNA zur Verfügung. Weiterführende Informationen einschließlich der umfassend annotierten Klonliste sind unter www.rzpd.de/products/clones/orf verfügbar.

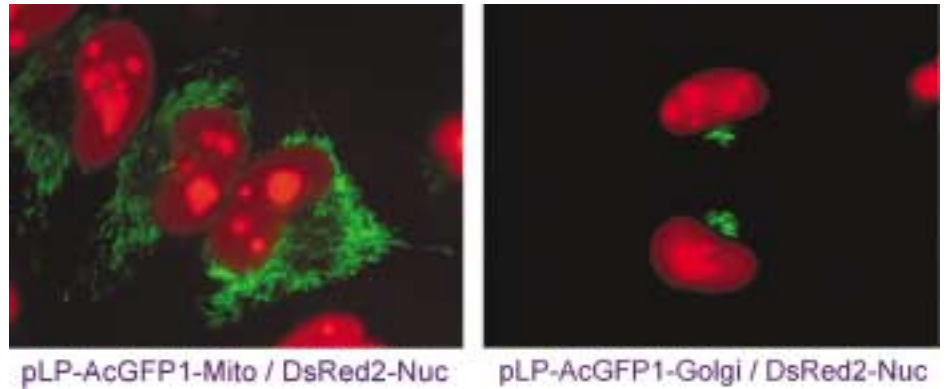


Abb.: AcGFP in pDNR-DUAL wurde durch Cre/lox Rekombination in den Acceptorvector überführt, der ein mitochondriales bzw. ein Golgi-Lokalisationssignal enthält. Die Acceptorklone wurden anschließend jeweils in HeLa Zellen mit dem pDsRed-Nuc Vektor ko-transformiert. Letzter gibt ein deutliches, rotes Signal in Kern. Nach 48 h wurden die Zellen mit einem Fluoreszenzmikroskop analysiert. Eine klare Lokalisation der Proteine entsprechend der verwendeten Signalsequenz konnte nachgewiesen werden (grüne Signale; links Mitochondrien, rechts Golgi), während die Kontrolle durch pDsRed-Nuc den Kern anfärbt.

Forschung in den Schlagzeilen – Ein Projektdesign

Peter Weingart, Christian Salzmann und Stefan Wörmann, Universität Bielefeld

Die gesellschaftlichen Debatten über den Klimawandel oder die Stammzellforschung illustrieren, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Entwicklungen vermehrt zum Gegenstand öffentlicher Kontroversen werden. Neues wissenschaftliches Wissen kann Verunsicherung hervorrufen und politische Debatten anstoßen („Klimakatastrophe“), auf gesellschaftliche Widerstände treffen, die oftmals moralischer oder ethischer Natur sind („Patente auf Leben?“) oder den Gesetzgeber herausfordern („verbrauchende Embryonenforschung“). Welche Gründe lassen sich dafür ausmachen, dass Wissenschaft zunehmend im Rampenlicht der Gesellschaft steht?

Wissenschaft und Gesellschaft

Das Verhältnis zwischen Wissenschaft und Gesellschaft hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten grundlegend gewandelt. Sowohl von wissenschaftlicher als auch von politischer Seite ist eine gestiegene Sensibilität gegenüber der gesellschaftlichen Wahrnehmung und Verarbeitung von Wissenschaft zu beobachten. Zunehmend wird verlangt, dass Wissenschaft sich um die Darstellung des Nutzens für und die Vermittlung der Ergebnisse an die Öffentlichkeit kümmern soll. Empirisch lässt sich dies an zahlreichen Programmen und Förderinitiativen

wie „Das Jahr der Lebenswissenschaften“ oder „Public Understanding of Sciences and Humanities“ ablesen.

Die Gründe für das gestiegene Interesse an dem Verhältnis zwischen Wissenschaft und Gesellschaft sind vielfältig:

- Aufgrund knapper öffentlicher Kassen ist die Legitimation von Forschungsförderung umstrittener geworden. Es wird verstärkt öffentlich hinterfragt, welchen Nutzen die jeweiligen Wissenschaftsbereiche haben.
 - Im Kontext von Risikotechnologien wird vielerorts öffentliche Kritik laut. Beispiele hierfür sind die Kernenergie oder genetisch veränderte Lebensmittel.
 - Die zunehmende Verwendung und Politisierung wissenschaftlicher Expertise in öffentlichen Debatten führte zu einem Vertrauensverlust in Experten. Dies gilt insbesondere für neues, häufig noch unsicheres Wissen (z.B. Klimawandel).
- Parallel zu diesen Entwicklungen hat sich in den letzten 15 Jahren ein Forschungsbereich etabliert, der sich mit dem Verhältnis zwischen Wissenschaft und Gesellschaft auseinandersetzt. Die zahlreichen Studien lassen sich in drei Bereiche unterteilen.

Erstens werden in umfangreichen Untersuchungen die Bürger hinsichtlich ihres Wis-

sens über spezifische wissenschaftliche Felder befragt. In diesen Umfragen werden darüber hinaus die Einstellungen der Befragten zu den jeweiligen Technologien erhoben.

Zweitens werden partizipative Verfahren wie „Bürgerkonferenzen“, „Runde Tische“ oder „Planungszellen“ untersucht. In diesen „kleinen Formen von Öffentlichkeit“ wird einzelnen Bürgern die Möglichkeit gegeben, sich über soziale und ethische Implikationen neuer wissenschaftlicher Entwicklungen, wie z.B. der Gendiagnostik, zu informieren sowie in Gruppendiskussionen sich ein Meinungsbild zu machen.

Drittens zielen weitere Untersuchungen auf die mediale Darstellung von Wissenschaft und Technik. Welche Wissenschaften werden in der Presse dargestellt? Welche Rolle kommt Wissenschaftlern in Spielfilmen zu? Werden neue Technologien eher als Fortschritt oder als Bedrohung dargestellt? Neben diesen Untersuchungen von Medieninhalten werden auch die Produktion der Inhalte (z.B. die Arbeitsweise von Wissenschaftsjournalisten) oder die Rezeption durch den Medienkonsumenten betrachtet.

Die Rolle der Massenmedien

In der Berichterstattung über Wissenschaft und Technik bestimmen die Massenmedien nicht die öffentliche Meinung nach einem

einfachen Ursache-Wirkungs-Modell derart, dass die ‚veröffentlichte Meinung‘ (Medien) die öffentliche Meinung, die über Umfragen (s.o.) erhoben werden kann, determiniert. Vielmehr beeinflussen sie die Themen, die in der Gesellschaft auf der Tagesordnung stehen (Agenda-Setting). Anders formuliert: Ohne die umfangreiche Berichterstattung zum Waldsterben hätte dieses nicht die öffentliche Bekanntheit erlangt und somit den Handlungsdruck auf die Politik ausüben können. Ebenso werden zahlreiche neue wissenschaftlich-technische Entwicklungen durch die Massenmedien erst öffentlich sichtbar. Dabei spielen die Medien nicht die Rolle eines Vermittlers, wie das klassische Popularisierungsmodell unterstellt. Vielmehr findet die medienöffentliche Darstellung von Wissenschaft und Technik unter den spezifischen Bedingungen des Mediensystems statt: Nachrichtenwerte wie Aktualität, Katastrophen, Alltagsweltbezug oder Konflikthaftigkeit lassen Wissenschaft erst zur Nachricht werden. Parallel dazu kommen nicht nur Wissenschaftler in den Medien zu Wort. Vielmehr bringen vermehrt Ethiker, Betroffene, Politikerinnen ihre Sichtweisen und Argumente ein, wenn es um die Risiken und Chancen neuen Wissens geht.

Die Massenmedien sind somit nicht das verlängerte Sprachrohr der Wissenschaftsgemeinde, sondern die öffentliche Arena, in der neue wissenschaftlich-technische Optionen vorgestellt und diskutiert werden. Die Medien besitzen eine Schlüsselstellung für die Legitimierung politischer Entscheidungen und wissenschaftlicher Forschung, indem sie Pro- und Contra-Argumente bereitstellen. Soziale Widerstände und ethische Skepsis können – vermittelt über die mediale Arena – bestimmten Forschungslinien die rechtlichen und finanziellen Voraussetzungen entziehen und so die entsprechenden technischen Entwicklungen beeinflussen.

Kontroversen über Wissenschaft

Wissenschaft taucht in den Printmedien vereinfacht dargestellt in zwei Ausprägungen auf. Zum einen wird über neue wissenschaftliche Ergebnisse, Tagungen, Nobelpreisverleihungen im Form von Meldungen oder Nachrichten berichtet. Zum anderen können die ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte von Wissenschaft und Technik thematisiert werden. Diese oft strittigen Aspekte werden im Politik- oder Feuilleton-Ressort bzw. in Kommentaren, Interviews oder Leserbriefen diskutiert. Beispiele für derartige Streitfragen sind: Ab wann beginnt das menschliche Leben? Soll gentechnisch modifizierte Nahrung gekennzeichnet werden? Wann kollidiert die Forschungsfreiheit mit anderen Rechten?

Die Stammzelldebatte aus den Jahren 2001/02 ist ein Beispiel für eine Kontroverse über Wissenschaft und Forschung: Unterschiedliche Akteure wie Forscher, Kommentatoren, Kirchenvertreter, Politiker, Betroffene oder Sozial- und Geisteswissenschaftler kommentieren und bewerten die Stammzellforschung sowie die Argumente der ‚anderen Seite‘. Die dort beobachtbaren Argumente, Warnungen und Hoffnungen bilden den medialen Diskurs über das Streitobjekt ‚Stammzellforschung‘, in dessen Rahmen die Probleme sichtbar gemacht und mögliche Lösungsansätze entwickelt werden.

Projektdesign

Diese Kontroversen in den Medien sind der zentrale Untersuchungsgegenstand eines Forschungsprojektes am Institut für Wissenschafts- und Technikforschung an der Universität Bielefeld. Unter der Leitung von Prof. Peter Weingart sollen die öffentlichen Auseinandersetzungen mit wissenschaftlich-technischem Fortschritt, ihre Dynamik und die diskursiven Mechanismen untersucht werden, die zur möglichen Einbettung neuer Technologien führen. Empiri-

scher Ausgangspunkt ist die Berichterstattung von zehn Printmedien (FAZ, SZ, Die Welt, Handelsblatt, Westdeutsche Allgemeine Zeitung, die taz, Bild, Focus, Die ZEIT, Der SPIEGEL) zum Themenbereich rote Gentechnologie/Humanmedizin aus dem Zeitraum von 1995 bis 2004.

In einem ersten Schritt wurde eine aufwendige Keyword-Analyse der Medienartikel erstellt, die einen Überblick über die Medienaufmerksamkeit hinsichtlich bestimmter Themen gibt. So ist für zahlreiche Themen ein sprunghafter Anstieg der Medienaufmerksamkeit ab dem Jahr 2000 zu verzeichnen, der vor allem der Entschlüsselung des Humangenoms geschuldet ist. Die klassischen Leitmedien FAZ, SZ und ZEIT sind im Umfang und in der thematischen Bandbreite der Berichterstattung federführend. Demgegenüber findet man in der BILD relativ wenige Themen, die sich zudem durch einen hohen Grad an Sensationalisierung auszeichnen (z.B. ‚Klonsekte‘). Der Begriff des ‚Klonens‘ hat sich nach der ‚Dolly-Debatte‘ Anfang 1997 in den Medien etabliert und fungiert seitdem als prominente Metapher in anderen Kontroversen. Die Analyse der Kontroversen orientiert sich an folgenden Leitfragen:

- An welchen Forschungsfeldern bzw. neuen Technologien entzündeten sich gesellschaftliche Konflikte?
- Welche Akteure kommen in den Medien zu Wort? Welche Meinungscoalitionen lassen sich identifizieren? Wer wird von den Medien als Experte definiert?
- Welche Utopien / Dystopien prägen Kontroversen? Welche Gesellschaftsentwürfe bzw. Menschenbilder lassen sich identifizieren?
- Sind Verlaufsmuster von Diskursen festzustellen?

Das Projekt zielt auf die inhaltlichen Muster massenmedialer Kontroversen, die für den gesellschaftlichen Umgang mit neuem Wissen zentral sind. Erste Ergebnisse der Feinanalyse sind im Sommer 2004 zu erwarten.

Kontakt

Christian Salzmann/Stefan Wörmann
 Institut für Wissenschafts- und Technikforschung, Universität Bielefeld
 Postfach 10 01 31, D-33501 Bielefeld
 fon: 0521 106 4656
 mail: csalzman@uni-bielefeld.de/
 swoerman@uni-bielefeld.de
 Weitere Projekte zum Thema „Wissenschaft und Öffentlichkeit“ auf der Webseite der AG Wissenschaft – Medien – Öffentlichkeit :
www.uni-bielefeld.de/iwt/wmo/



Bonn bleibt Zentrum der Bioethik – Zukunft des Referenzzentrums für Bioethik gesichert

Bonn bleibt Deutschlands Hauptstadt der Bioethik. Wie das Deutsche Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE) mitteilt, ist sein Bestand gesichert. Das 1999 gegründete Bioethikzentrum wird zum Jahresbeginn 2004 als Projekt der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften im Akademienprogramm der Union der Akademien in Deutschland gefördert und als zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Universität Bonn geführt.

Arbeitsfeld des DRZE ist gemäß des Förderungsbeschlusses die Erarbeitung der "Grundlagen, Normen und Kriterien der ethischen Urteilsfindung in den Biowissenschaften". Als zentrale Informationsstelle im Bereich

Bioethik ist das DRZE eine interdisziplinär ausgerichtete Institution mit einem weitreichenden Netz von nationalen und internationalen Kooperationen und Projekten.

Das Deutsche Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE) wird ab 1.1.2004 als zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Universität Bonn im Akademienprogramm gefördert. Nach erfolgreicher fünfjähriger Aufbauphase hat die Nordrhein-westfälische Akademie der Wissenschaften das DRZE in die Projekte der Akademie aufgenommen. Die Bund-Länder-Kommission für Bildungsplanung und Forschungsförderung hat auf Vorschlag der Union der Akademien die För-

derung des DRZE im Akademienprogramm beschlossen. Das Referenzzentrum gewinnt damit die Grundlage, seine wichtige Aufgabe in der internationalen Forschungslandschaft vom Standort Bonn aus fortzusetzen.

Das Deutsche Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften wurde 1999 auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) vom Bonner Institut für Wissenschaft und Ethik (IWE) und der Universität Bonn als gemeinsames Projekt gegründet, um die Grundlagen für eine qualifizierte bioethische Diskussion im deutschen, europäischen und internationalen Rahmen zu schaffen.

Quelle: lifegen 3. 12. 2003

Die EUROPROTEOME AG Ein erfolgreicher Weg von der Akademie zur Marktwirtschaft

*Marc A. Reymond, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg;
Europroteome AG, Hennigsdorf*



Marc Reymond, Gründer der EUROPROTEOME AG

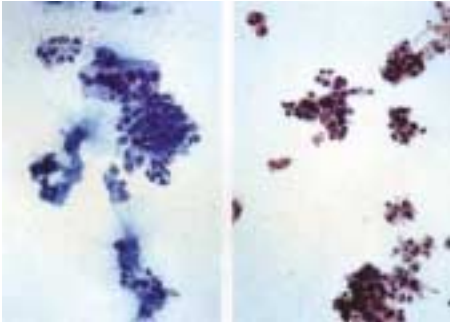
Als ich 1996 während eines Forschungsaufenthaltes an der Universität Erlangen in einem verstaubten Labor hinter dem chirurgischen Hörsaal versuchte, aus überliechenden Kolonpräparaten frische Epithelzellen zu gewinnen, habe ich nicht im Geringsten daran gedacht, dass ein dynamisches, erfolgreiches Biotech-Unternehmen aus diesen anfänglichen Schritten entstehen würde. An der Universität Genf hatte ich im Labor erste Erfahrungen mit der zweidimensionalen Elektrophorese gesammelt, und war neugierig zu erfahren, wie Proteinmuster von Normal- und Krebsgeweben aussehen könnten – aber nur nach sorgfältiger Probenvorbereitung.

Die ursprüngliche Idee

Als Chirurg interessierte ich mich nicht für Gene. Wieso auch: Gene werden nicht operiert. Auch hatten meine Kollegen aus den

Basiswissenschaften auf diesem Gebiet viel bessere Möglichkeiten und Fähigkeiten. Mich interessierte eigentlich nur das „Sozialverhalten“ kolorektaler Tumoren. Zum Beispiel: warum entwickelt Patient A ein Tumorrezidiv nach einer sogenannten kurativen Operation, während Patient B tumorfrei bleibt, obwohl beide Tumoren identisch klassifiziert wurden und derselbe, standardisierte chirurgische Eingriff durchgeführt worden war?

Eines Tages gelang es mir, mit Hilfe eines Cocktails aus Proteaseinhibitoren und durch den Einsatz von Immunobeads – eine Neuheit zu dieser Zeit – Millionen von reinen Epithelzellen aus menschlichen Tumoren, Mukosa und Metastasen zu isolieren. Es gab genug Material, um wiederholte Analysen sowohl auf Transkriptom- als auch auf Proteomebene vorzunehmen, so dass ich – als Kliniker –



Tumorgewebe nach Aufbereitung: Ausgangspunkt für die Expressionsanalyse

schnell mit meinen Kollegen aus dem Labor in Kontakt trat und ein kleines Forschungsnetzwerk gründete. Da die Mitglieder dieses Netzwerkes aus verschiedenen Ländern Europas stammten, nannten wir es „Europroteome“. Wir erzielten erste interessante Ergebnisse, die patentiert wurden.

Forschungsanträge werden abgelehnt

Mit diesen vielversprechenden Ergebnissen kam es auch zu den ersten Problemen. Ich rede nicht über wissenschaftliche Probleme, die es natürlich auch gab und weiter geben wird. Ich rede über Geldprobleme: unser Antrag bei der EU wurde abgelehnt. Zwar knapp, aber abgelehnt. In der Schweiz wurden die Grants nicht nur abgelehnt, sondern vernichtet: ein junger Chirurg sei nicht kompetent genug, um ein groß angelegtes, molekulares Projekt zu führen. Ehrlich gesagt kann ich diese Beurteilung der Expertengremien a posteriori recht gut verstehen, obwohl sie mich damals mächtig gefuchst hat und sich schlussendlich als falsch erwies. Diese Ablehnungen hatten jedoch eine positive Wirkung: sie zwangen uns, mit unserem Innovationsvermögen zu spielen. Wir spürten, dass die einmalige Kombination aus Theorie und Praxis, die wir geschaffen hatten, uns die Chance gab, die Integration biomedizinischer Wissenschaft in die Onkochirurgie zu beschleunigen. Deswegen ließen wir uns nicht entmutigen.

Wenn der Staat kein Geld anbietet, helfen Privatinvestoren

Um die Frage des Eigentums der Forschungsergebnisse elegant zu lösen, gründeten alle Mitglieder des Netzwerkes eine Gesellschaft, der die gemeinsamen Daten gehörten. Die Steuern seien in der Schweiz niedriger, wurden wir aufgeklärt. Also gründeten wir 1998 die EUROPROTEOME SA, mit Sitz in Zug, und gingen auf Investoren-Suche.

Natürlich hatten wir nicht erwartet, dass diese Suche einfach sein würde, aber sie war noch schwieriger als wir dachten: sie kostete uns eine Menge Zeit und Geduld, eine richtig grosse Menge Zeit und Geduld. Nur brachte unsere Hartnäckigkeit schlussendlich doch konkrete Ergebnisse: zuerst eine halbe Million, dann 4 Millionen DM, Seed-Finanzierung. „Was für eine Menge Geld!“, dachten wir damals.

Die Gründungsphase

Inzwischen war unser Mini-Netzwerk eine geschlossene Gruppe geworden. Die Stimmung war entsprechend gut und die Idee doch einfach: ein professionelles Management sollte eingesetzt und ein auf das Kolonkarzinom fokussiertes Transkriptomik- und Proteomik-Labor aufgebaut werden.

Wir gingen auf Standortsuche: die meisten von uns arbeiteten in Deutschland. In den neuen Bundesländern gab es interessante Fördermöglichkeiten. Wir wollten aber in der Nähe eines Ballungszentrums bleiben. In Hennigsdorf – in Brandenburg, aber vor den Toren Berlins – wurde uns ein S2-Labor angeboten. Die Nachbarschaft mit den Universitäten Magdeburg, Berlin und dem akademischen Lehrkrankenhaus Cottbus war ausschlaggebend. Bald fingen wir mit der Fertigstellung des Labors an. Schnell merkten wir aber, dass unser Geld – trotz willkommener Finanzhilfen aus dem Land Brandenburg – schnell aufgebraucht war. Kaum gegründet, war unser Unternehmen schon in Gefahr.

Mit Hilfe von treuen Freunden – der Erfolg einer Firmengründung beruht in meiner Erfahrung auf drei bis fünf kompetenten Kollegen, nicht auf teuer bezahlten Beratern – begannen wir, die akademische Forschung gedanklich zu verlassen, um in Richtung Produkt und Markt zu denken. Produkte hatten wir natürlich noch nicht, aber wir waren dabei, sie zu entwickeln. Zu unserem Glück bestand unsere Stärke darin, dass wir nicht an eine Technologie gebunden waren. Denn Plattform-Technologien waren inzwischen „Out“ bei den Investoren. Unser Business-Konzept war vielmehr anwendungsorientiert, ein entscheidender Vorteil.

Um länger überleben zu können mussten wir einen Teil des Managements auswechseln, Projekte straffen und wieder eine Finanzierungsrunde starten. Aber diesmal konnten wir bereits einige Erfahrungen auf diesem Gebiet vorweisen. Am 12. September 2001 konnten wir dann unsere erste Finanzierungsrunde abschließen, die fast das Fünffache der Seed-Finanzierung umfasste. EUROPROTEOME, jetzt

eine deutsche Aktiengesellschaft, wurde von einem deutsch-amerikanischen (Earlybird), einem deutschen (Heidelberg Innovation) und zwei schweizerischen (NexTech und Aventic in Zürich) Venture-Gesellschaften finanziert. Dazu kam eine Stille Beteiligung der TBG – eine der wenigen des Jahres 2001. Diese Unterschrift war für uns sehr wichtig, verhinderte sie doch das Aus für unser Projekt.

Das Wachstum

Innerhalb weniger Monate konnten wir dann buchstäblich sehen, wie unser Projekt sich unter der straffen Führung eines erfahrenen Managements entwickelte. Roboter, Mass-Spektrometer, FPLC, HPLC, Zelllinienlabors, Großcomputer, Alarmanlagen, alles schien quasi über Nacht zu wachsen.

Hingegen war die personelle Integration nicht so selbstverständlich: leistungsfähige Wissenschaftler aus der ganzen Welt – darunter viele Deutsche, die aus amerikanischen Labors zurückkommen wollten, aber auch Franzosen, Spanier, Russen, Griechen, usw. – kamen in Hennigsdorf zusammen. Es gab Berührungsängste. Ausser einer kleinen Kerngruppe konnte sich niemand, und ein so explosives Wachstum war nicht so einfach. Dazu kam, dass unser „altes“ klinisches Netzwerk seine Berechtigung und Leistungsfähigkeit gegen das professionelle Management behaupten musste. Wer denkt, dass die Koexistenz eines produktorientierten Unternehmens mit einem akademischen Netzwerk einfach ist, liegt falsch. Es ist zwar eine sehr produktive Kombination, aber mit



Die EUROPROTEOME AG im Biotechnologiezentrum Hennigsdorf bei Berlin



Entwicklung neuer Produkte für die Onkologie



einer sehr sensiblen Schnittstelle behaftet. Die Interessenslagen unterscheiden sich, die Sensibilitäten auch.

Aber nur über eine solche Schnittstelle kann dem Wunsch unserer Politiker nach Wertschöpfung der akademischen Forschung mit Schaffung neuer Arbeitsplätze entsprochen werden. So konnte die EUROPROTEOME AG zahlreiche Kollaborations- und Lizenzverträge mit akademischen Institutionen abschließen – unter anderem mit dem Max-Planck Institut für Enzymologie in Halle, den Universitäten Erlangen, Charité, Magdeburg, Lausanne, Genf und auch mit dem GENICA-Verband aus dem Deutschen Humangenomprojekt.

Um ihre Leistungsfähigkeit im Bereich der Bioinformatik zu verstärken, kaufte die Europroteome AG die phase-it intelligent solutions AG, ein erfolgreiches Spin-Off Unternehmen des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg. Somit konnten wir zum ersten Mal indirekt auch von BMBF-Geldern Gebrauch machen, um die sich die Firma mehrfach beworben, aber jeweils nur die Blechmedaille gewonnen hatte.

Die Konsolidierungsphase

Im Herbst 2002 stand es an der Börse nicht besonders gut, und auch zu Beginn des Jahres 2003 war kaum Besserung in Sicht. Wir wussten, unser Schiff war solide, der Kapitän erfahren, und die Mannschaft geschlossen. Aber das Wetter wurde richtig bedrohlich. Rationierung war angezeigt, es durfte nur noch auf Sparflamme gekocht werden. Alle unsicheren Projekte wurden über Bord geworfen. Auch einige Mitarbeiter mussten die Mannschaft ver-

lassen, was eine schmerzhaft Erfahrung für das Team bedeutete. Zwei Start-Ups, unsere Nachbarn auf dem Campus Hennigsdorf, mussten Insolvenz anmelden.

Aber jetzt, da die Sonne langsam wieder am Horizont aufgeht (der Leser wird mir diese Metapher erlauben, obwohl die Sonne diesmal im Westen, in Amerika aufgeht und in Deutschland noch nicht so sehr scheint), ist unser Unternehmen erfahrener, leistungsfähiger, fokussierter und vor allem produktnaher. Nach der Erforschung des Unbekannten kehrt das Schiff Richtung Festland zurück. Es geht jetzt um die Erprobung diagnostischer und therapeutischer Produkte in klinischen Studien. Gelingt diese Erprobung – und wir haben gute Gründe zu denken, dass die diagnostischen Produkte der EUROPROTEOME AG beim Magen- und Kolonkarzinom ein kurzfristiges Marktpotential haben – wird die Firma nicht nur ein erfolgreiches Joint-Venture zwischen Akademie und Biotechnologie, sondern auch eine vielversprechende Zukunftsinvestition sein.

Europroteome heute

Die EUROPROTEOME AG ist eines der ersten Unternehmen weltweit, das in der Lage ist, molekulare Daten mit patientenspezifischen klinischen Krebsdaten zu verbinden.

Derzeit beschäftigt das Unternehmen über 30 Mitarbeiter, von denen 19 promoviert sind oder einen anderen akademischen Titel tragen. EUROPROTEOME's Management besteht aus vier Hauptmitarbeitern, die zusammen über 50 Jahre Pharma- und Industrieerfahrung mitbringen – und dem Unternehmens-

gründer.

Dank modernster Proteomics- und Transkriptomics- Technologien und starkem Anwender-Know-how ist EUROPROTEOME ein Bridging zwischen molekularen Daten und klinischen Krebsinformationen zum Zwecke der Krebsforschung gelungen. Hierdurch ist eine Unterstützung bei schwierigen Entwicklungsschritten in der präklinischen und klinischen Phase neuer Onkologieprodukte möglich. Diese entscheidende Voraussetzung erzielt EUROPROTEOME durch:

- Sein einzigartiges klinisches Netzwerk, das eines der größten und am besten organisiertesten europaweit ist – wenn nicht sogar weltweit
- Eine umfangreiche Tumorgewebesammlung mit dazugehörigen Patientendaten
- Integrierte modernste Proteomics- und Transkriptomics-Technologien und
- hochentwickelte Bioinformatik- und Data-Miningtechnologien und -fähigkeiten.

EUROPROTEOME hat bis heute nahezu 75 neuartige Plasmamembran-Krankheitstargets bei kolorektalen Krebserkrankungen entdeckt, die inzwischen höchste Aufmerksamkeit bei Big Pharma erhalten. Hierfür und für weitere 50 potenzielle Targets beim Magenkarzinom wurden Patentanmeldungen eingereicht. Die Charakterisierung und funktionelle Validierung dieser Targets geht weiter voran. So hat EUROPROTEOME ein nukleares Protein funktionell validiert, welches an der Zellproliferation beteiligt ist und hat bereits mit der Substanzentwicklung begonnen. Bezüglich der Plasmamembranproteine ist EUROPROTEOME in gleicher Weise ak-

tiv. Gegen Ende 2005 sollen erste klinische Studien für derartige therapeutische Entwicklungen eingeleitet worden sein.

Auf dem Gebiet der Diagnostik hat EUROPROTEOME mehrere neue diagnostische Serum-Marker bei kolorektalen, Magen- und Brustkrebs-Patienten entdeckt (Patentanmeldungen hierfür wurden ebenfalls eingereicht) und hat somit den Grundstein für die Entwicklung nicht invasiver Diagnostikanwendungen gelegt.

Insgesamt hat EUROPROTEOME seit 1998 zwölf Patente in den Bereichen Probenaufbereitung, diagnostische Biomarker, potentielle therapeutische Targets und Data-Mining-Strategien angemeldet, von denen bis heute drei Patente erteilt wurden.

Wichtig ist jedoch auch ein weiterer

Aspekt: von Anfang an wurde ein hoher ethischer Standard in der Forschung etabliert. EUROPROTEOME's Forschungsprotokolle wurden von den jeweiligen Ausschüssen der Institutionen geprüft und bewilligt. Jeder Patient wird gebeten, eine freiwillige Patienteneinwilligung zu unterschreiben. Die Probenbeschaffung erfolgt nach gemeinnützigen Prinzipien. EUROPROTEOME betreibt weder Handel noch Lizenzierung mit den menschlichen Proben. Proben sind eine Stiftung an die Forschung.

EUROPROTEOME befindet sich strategisch an der kritischen Schnittstelle zwischen molekularem Drug-Development und klinischer Krebsklassifizierung, an zwei Schlüsselstellen in der Wertschöpfungskette:

- in der klinischen Entwicklungsphase, aufgrund der Entdeckung von Krebs-Bio-

- markern und Drug Responder Profiling in der präklinischen Phase durch die klinische Target-Validierung.

Ausgehend von dieser Kreuzung sind wir davon überzeugt, wichtige Beiträge zur Behandlung von Krebspatienten in der Zukunft leisten zu können. Diesem Traum war ich von Anfang an gefolgt. Dass er nun Wahrheit geworden ist, beruht auf dem Engagement vieler Menschen, die dem gleichen Traum gefolgt sind.

EUROPROTEOME AG

Neuendorfstrasse 24b · D-16761 Hennigsdorf

Tel: +49 - (0)3302 - 202 3250

Fax: +49 - (0)3302 - 202 3258

info@europroteome.com

www.europroteome.com

Deutsch-Österreichisches Treffen zum Technologietransfer

Antje Stanjek, TT-NGFN, München

Um von den Erfahrungen der NGFN-Wissenschaftler zu lernen, aber auch um Kooperationen entstehen zu lassen, wurden die NGFN-Gruppen vom österreichischen Schwesterprojekt „GEN-AU, Genomforschung in Österreich“, zu einem Erfahrungsaustausch am 24. und 25. Oktober nach Wien eingeladen.

Zwei Jahre intensiver Forschungsarbeit im Nationalen Genomforschungsnetz, NGFN, haben gezeigt, wie wichtig eine Netzwerkbildung ist. Nur so ist es möglich, die genetischen und molekularbiologischen Ursachen der großen Volkskrankheiten aufzuklären und entsprechende Therapien und Diagnostikmethoden zu entwickeln. Gerade die zentrale Einrichtung von Genetisch Epidemiologischen Methoden Zentren (GEMs) aber auch der Aufbau von umfangreichen Patientendatenbanken, diversen Plattformtechnologien und einem zentralen Technologietransfer haben zum Erfolg in Deutschland beigetragen und sind ein Ergebnis aus der ersten Phase des NGFN, um das uns so manches europäisches Nachbarland beneidet.

Seit einem Jahr arbeiten österreichische Genomforscher in vier Verbundprojekten zusammen. Die vier Verbundprojekte sind:

1. Genomweite Untersuchungen der Tumordinvasion und Metastasierung – von experimentellen Modellsystemen zu klinischen Anwendungen, Projektleiter: PD Dr. Wolfgang Johannes Retting
2. Genomik bei lipidassozierten Erkrankungen, Projektleiter: Prof. Dr. Rudolf Zechner
3. Ultrasensitive Proteomik und Genomik, Projektleiter: Dr. Gerhard Schütz
4. Epigenetische Plastizität des Säugergenoms, Projektleiter: PD Dr. Thomas Jenuwein

Eingerahmt werden diese großen Verbundprojekte durch die Plattformen Bioinformatik unter der Leitung von Prof. Dr. Zlatko Trajanoski, und Proteomik, unter der Leitung Prof. Dr. Lukas A. Huber.

Neben den 4 Verbundprojekten und Plattformen gibt es 6 Pilotprojekte:

1. Gewebekbanken als Quelle für Genomforschung, Projektleiter: Prof. Dr. Kurt Zatloukal
2. Proteomik in der Tumorbiologie, Projektleiter: Prof. Dr. Günther Bonn und Prof. Dr. Lukas A. Huber
3. Mykotoxine in Nahrungsmitteln vermindern, Projektleiter: Dr. Gerhard Adam
4. Krebserkrankungen bei Kindern, Projektleiter: Prof. Dr. Reinhard Kofler und PD Dr. Heinrich Kovar
5. Funktionsanalyse mit Fischmutanten, Projektleiter: Dr. Thomas Czerny
6. Krebserkrankungen des blutbildenden Systems, Projektleiter: Prof. Dr. Josef Penninger

Nähere Informationen zur Struktur und Arbeit der GEN-AU Wissenschaftler wird Thema in einem der nächsten TT-NGFN Newsletter sein (www.tt-ngfn.de). Während des Meetings, das mit einer allgemeinen Vorstellung der Projekte begann und dann in kleinen Arbeitsgruppen fortgeführt wurde, wurde von allen Beteiligten festgestellt, dass eine engere Zusammenarbeit sehr vielversprechend sei. Gerade von Seiten der österreichischen Wissenschaftler wurde der Wunsch laut, von dem Know-how, aber auch dem Support der Arbeitsgruppen aus dem NGFN profitieren zu können. So wurden unter anderem an Kooperationen in den Bereichen Epidemiologie, Proteomik oder Maus-Screening gedacht.

Neben der wissenschaftlichen Zusammenarbeit wurde auch das Thema Technologietransfer diskutiert. Ziel beider Projekte ist es, die Wirtschaftstandorte Deutschland und Österreich im Bereich Biotechnologie/Pharma zu stärken. Somit ist es auch auf dieser Ebene wichtig, sich auszutauschen, von den Erfahrungen zu lernen und eine Zusammenarbeit

zum Vorteile der Wissenschaftler anzustreben. In dem dafür vorgesehenen Workshop kamen die Teilnehmer aus allen beteiligten Gruppen: Ministerien, Wirtschaft, Technologie-Transfer und Wissenschaft zu Wort. An der Diskussion beteiligten sich:

- Mag. Markus Pasterk, Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur (BMBWK)
- Mag. Katja Fiala, Programm-Büro GEN-AU – BMBWK
- Alexandra Fuchs, Programm-Büro GEN-AU – BMBWK
- PD Dr. Frank Laplace, Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF
- Prof. Dr. Nikolaus Zacherl, Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie GmbH (IMP)
- Dr. Georg Buchtela, Austria Wirtschaftsservice GmbH (aws)
- Dr. Manfred Lampl, aws
- Dr. Lena Grimm, Patent und Lizenz Agentur (PLA)
- Dr. Antje Stanjek, Technologie-Transferstelle im NGFN (TT-NGFN) und
- Prof. Dr. Martin Hrabé De Angelis, GSF-Forschungszentrum

Nach dem gegenseitigen Kennenlernen und dem Herausarbeiten von Unterschieden bzw. Gemeinsamkeiten des Technologietransfers in beiden Ländern konnten konkrete Vorhaben vereinbart werden.

So signalisierten beide Ministerien, dass über eine gemeinsame Projektausschreibung nachgedacht wird, die eine deutsch/österreichische

Zusammenarbeit sowohl auf wissenschaftlicher Ebene als auch im Bereich Technologietransfer stärker fördert. Einigkeit herrscht über den Punkt, dass auch schon jetzt eine Zusammenarbeit zwischen den Forschern gewünscht ist und von Seiten der Ministerien, sowie der zuständigen Technologietransfer-Einrichtungen unterstützt wird. Dies gilt sowohl für NGFN II, dessen Ausschreibung bis Ende Januar 2004 läuft, als auch für GEN-AU II, das im September 2004 ausgeschrieben wird.

Hierbei sehen die beiden Technologie-Transferstellen die Notwendigkeit, ihre Zusammenarbeit schon im Vorfeld wissenschaftlicher Kooperation zu regeln. Diese Grundlage ermöglicht es, den Technologietransferstellen, gemeinsam die Wissenschaftler bei deutsch-österreichischen Kooperationen zu unterstützen und die Vorteile einer zentralen Technologietransferstelle über die Grenzen hinweg zu erhalten. Daher wurde beschlossen, eine Kooperationsvereinbarung zwischen der Austria Wirtschaftsservice GmbH und der Fraunhofer Patentstelle, an der sowohl PLA und TT-NGFN beheimatet sind, zu erarbeiten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass dieses erste gemeinsame Meeting der Wissenschaftler aus GEN-AU und NGFN, den Ministerien und dem Technologietransfer sehr erfolgreich war und die Notwendigkeit von weiteren Treffen sowohl auf wissenschaftlicher als auch Technologietransfer Ebene deutlich wurde.

Weitere Informationen

TT-NGFN/PLA · Antje Stanjek, Lena Grimm

Tel: +49(0)89/1205- 6601

ngfn@pst.fraunhofer.de · pla@pst.fraunhofer.de

Informationen über das österreichische Projekt GEN-AU: www.gen-au.at

Europäische Pflanzen rücken näher

Das „ERA Net Plant Genomics“ steht unmittelbar vor seinem Start

Die Pflanzengenomforschung entwickelt sich zu einer treibenden Kraft beim Aufbau des europäischen Forschungsraums und bei der Vernetzung nationaler Strukturen zu einem europäischen Forschungsraum. Es gibt zahlreiche Gründe, warum gerade die Pflanzengenomforschung diese europäischen Gedanken innovativ und einsetzbar nach vorn treibt. Es sind die immensen Aufgaben, die vor den Wissenschaftlern und ihren Partnern im privatwirtschaftlichen Bereich liegen, die Funktion aller Pflanzengene kennen und besser nutzen zu lernen. Genomforschung, als innovativer Forschungsbereich, wird stark durch Technologien getrieben. Diese Technologien sind in ihrer Entwicklung und Nutzung teuer. Vorhandenes effizient und mit größt möglichem Nutzen einzusetzen ist somit ein weiterer Grund für eine Internationalisierung. Zu Gute kommt der Pflanzenforschergemeinschaft auch, dass sie seit Jahren über sehr gute internationale Kontakte verfügt, traditionell sehr gut organisiert und in ihrer

Größe überschaubar ist. Persönliche Kontakte lassen sich in der Pflanzengenomforschung einfach nicht vermeiden. In den letzten Jahren kam ein weiterer Grund hinzu. Pflanzen werden in unserer Gesellschaft nicht mehr als Basis des Lebens wahrgenommen. Statt dessen schafft sich ein vertrauter und etwas naiv anmutender Natürlichkeitsbegriff Raum und verkennt, dass Pflanzenzüchtung von Anbeginn „Hochtechnologie“ war. Dass die Menschen diese Technologie seit mehr als 4000 Jahren mit Bravour beherrschen, zeigt ein kürzlich im Fachmagazin Science erschienener Artikel von Jaenicke-Després *et al.* (s. Science Digest Meldungen). Diesem Trend etwas entgegen zu setzen, ist ein oft diskutiertes Thema unter den Wissenschaftlern und eine weitere Grundlage des Networkings. Die Fragen der Zukunft lassen sich nur in internationaler Zusammenarbeit lösen.

Regelmäßig berichtete der GenomXPress über die seit dem Jahr 2002 bestehende Kooperation von französischen und deutschen Wissen-



Agroconcept

schaftlern. Der erfolgreiche Aufbau der Zusammenarbeit zwischen Génoplante und GABI gab viele Impulse und schafft eine Erfahrungsbasis, die entscheidend wird für den Aufbau eines gesamteuropäischen Netzwerks. Während des im vergangenen Jahr in Berlin stattfindenden „1. Plant Genomics European Meeting“ (Plant-GEMS) wurden Gespräche über eine Ausdehnung der bilateralen Zusammenarbeit begonnen. Damals waren Génoplante und GABI federführend beim Versuch, ein europäisches „Network of Excellence“ der Pflanzengenomforschung aufzubauen. Der EU fällt es im Moment schwer, die Pflanzengenomforschung als Forschungsschwerpunkt durch substantielle Förderung zu

unterstützen und der Antrag wurde in eine eher politisch-administrative Schiene umgelenkt.

Eine politische Unterstützung für den Aufbau eines europäischen Netzwerkes erfolgte durch CREST. CREST ist das EU Komitee für Wissenschaft und Technologie, in welchem alle europäischen Forschungsministerien vertreten sind. Die Minister der einzelnen Mitgliedsstaaten definierten fünf Pilotfelder für den Aufbau von multinationalen Netzwerken. Die Pflanzengenomforschung war eines davon. Ein durch CREST unterstütztes erstes Treffen im Frühjahr 2002 brachte Vertreter von Forschungsförderorganisationen, von nationalen Forschungsministerien und von Wissenschaftlern in Amsterdam zusammen und erzeugte die notwendige Dynamik (s. GenomXPress 1/03). Die Atmosphäre von Amsterdam stimmte und einstimmig wurde entschieden, einen Forschungsantrag zum Aufbau eines „European Research Area Network Plant Genomics“ (ERA Net PG) bei der EU zu stellen. Während dieses Treffens erfolgte eine erste Strukturierung der Aufgaben und einzelne Arbeitspakete für einen Antrag wurden definiert.

Der Antrag für das „ERA Net PG“ wurde von 13 Organisationen aus 11 europäischen Ländern erarbeitet und eingereicht. Mittlerweile liegt das positive Evaluierungsergebnis vor und auch die Vertragsverhandlungen wurden bereits abgeschlossen. Einem Start im Januar 2004 steht damit nichts mehr im Weg. Aus Deutschland sind das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) durch den Projektträger Jülich GmbH und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Netzwerk vertreten. In der Startphase werden neben Deutschland, Frankreich, die Niederlande, das Vereinigte Königreich von England,

Spanien, Belgien, Dänemark, Finnland, Italien, Norwegen und Österreich in das „ERA Net PG“ integriert. Weitere 9 Länder haben ihr Interesse an einer Mitgliedschaft bekundet und werden dem Netzwerk beitreten, sobald nationale Forschungsstrukturen geschaffen wurden. Die Existenz eines nationalen bzw. regionalen Forschungsprogramms ist eine Bedingung für die Partnerschaft im ERA Net, dessen Ziel es ist, nationale Programme miteinander zu verschmelzen und dieses für Länder ohne ein eigenes Programm zu öffnen. Kandidatenländer sind Ungarn, Bulgarien, Rumänien, Polen, Portugal, Irland, Estland, Griechenland und Schweden. In Schweden existiert ein exzellentes Genomprogramm für die Modellsysteme Arabidopsis und Pappel. Dieses wird durch private Stiftungen finanziert und in Schweden hofft man durch den Kandidatenstatus weitere Unterstützung von staatlicher Seite einwerben zu können.

Die Koordination des Konsortiums erfolgt durch die Niederlande. Willem Stiekema und Wouter Spek vom niederländischen Genomprogramm „BioSystems Genomics“ sind hierfür die Ansprechpartner.

Das „ERA Net PG“ wird ein Netzwerk auf administrativer Ebene werden und es soll die Zusammenarbeit der Förderorganisationen und Forschungsministerien unterstützen. Durch den Erfahrungsaustausch zwischen den Organisationen soll eine Synchronisierung bestehender Strukturen in den einzelnen Ländern erfolgen. Den für die Genomprogramme verantwortlichen Personen wird die Möglichkeit geboten werden, einige Zeit in einer Partnerorganisation zu arbeiten und diese somit besser und von innen kennen zu lernen. Erhöhte Transparenz wird eine effizientere Nutzung von bestehenden Ressourcen und Tech-

nologien erlauben. Der gemeinsame Aufbau von neuen Technologien und Ressourcen wäre ein nächster konsequenter Schritt um Synergien zu entwickeln. Am Ende des für vier Jahre laufenden „ERA Net PG“ werden europaweite, gemeinsame Ausschreibungen zu Schwerpunktthemen der Pflanzengenomforschung stehen. Die nationale und regionale Spezifität soll und muss dabei aber erhalten bleiben. Die derzeitige Zersplitterung der europäischen Forschungsbemühungen soll damit der Vergangenheit angehören. Der gemeinsame europäische Forschungsraum ein Ziel, das durch Initiativen wie „ERA Net Plant Genomics“ Unterstützung, Anregungen und Verwirklichung findet.

Neben diesen administrativen, organisatorischen Schwerpunkten wird die jährlich stattfindende Konferenz „Plant Genomics European Meetings“ (Plant-GEMs) durch das „ERA Net PG“ unterstützt und kofinanziert werden. Diese Konferenz wird zur Drehscheibe des Austausches von Ideen und dient der Definition wissenschaftlicher Schwerpunkte. Durch diese Verankerung soll ein „l'art pour l'art“ der Administrationen verhindert und die Wissenschaft im Netzwerk in den Mittelpunkt gerückt werden. Das Netzwerk wird in während Plant-GEMs organisierten Workshops den Wissenschaftlern über den Stand der Arbeit berichten, Rechenschaft ablegen und neue Impulse erhalten.

Ein weiterer Schwerpunkt wird die Integration der EU Beitrittskandidatenländer werden. Die Ende November in Warschau durch das Centre Franco-Polonais de Biotechnologie des Plantes organisierte Konferenz „Plant Molecular Biology Programs and Perspectives in an Enlarged Europe“ war ein wichtiger Schritt in diesem Prozess.

Virus in Rekordzeit künstlich erzeugt

US-Forscher haben ein Virus in der Rekordzeit von zwei Wochen künstlich erzeugt. Das Experiment wurde von Experten in den USA als Meilenstein der Genforschung gefeiert.

Der Prozess war mit Hilfe eines abgewandelten Verfahrens weitaus genauer als alle bisherigen Versuche und forderte nur noch einen Bruchteil ihrer Zeit. Ein Team um den Ge-

netiker Craig Venter beschreibt das neue Verfahren in einem Bericht der "Proceedings of the National Academy of Sciences" (PNAS). Venter selbst stellte das Virus Phi-X174 bei einer Pressekonferenz mit dem amerikanischen Energieminister Spencer Abraham vor. Die US-Regierung hatte die Forschung im Hinblick auf verbesserte Methoden der Energiegewinnung mit

finanziert. Venter erläuterte, dass das Virus Phi-X174 aus ethischen Gründen für das Experiment gewählt worden war: es kann weder Mensch noch Tier, sondern nur Bakterien infizieren. "Die Synthese von Phi-X174 ... ist ein wichtiger Schritt in Richtung auf das Ziel, das Erbgut eines (komplexen) Zellorganismus zu erstellen", sagte Venter bei der Pressekonfe-

renz. Im Juli 2002 hatte ein anderes US-Team den Erreger der Kinderlähmung im Labor erstellt, laut Venter jedoch mit einem fehlerhaften Erbgut. Die Erzeugung dieses Poliovirus hatte weltweit Alarm ausgelöst. Forscher, Politiker und Ethiker äußerten gemeinsam Sorge über die Gefahr biotechnischer Angriffe. Doch anders als jenes Team, das drei Jahre für den Bau des Virus gebraucht hatte, gelang es den Forschern um Venter vom Institut für Biologi-

sche Alternative Energien (IBEA) in Rockville (US-Bundesstaat Maryland), das Erbgut des Phi-X174 in einem Bruchteil der Zeit zu bauen. Dazu diente ihnen eine abgewandelte Form der PCR-Technologie (Polymerase Chain Reaction), die Erbgut-Schnipsel kopiert. Venter nennt die neue Methode Polymerase Cycle Assembly (PCA). "Die Fähigkeit, künstliche Genome (Erbgut) zu erstellen, verspricht enorme Fortschritte für das Ziel, eines Tages Mikroorganismen für

Energie- und Umweltaufgaben zu produzieren", sagt Venter. Außerdem erhofft sich der Forscher, der vor Jahren als erster eine grobe Blaupause des menschlichen Erbguts erstellt hatte, von dem Verfahren neue, maßgeschneiderte Impfstoffe, die Behandlung Antibiotika resistenter Infektionen und sowie mehr Schutz vor Bioterror.

Quelle: dpa 13.11.03

Gentechnologiestiftung – Dr. Georg und Ingeburg Scheel Stiftung

Stiftungsinitiative zur Mittelbeschaffung für die Wissenschaft · Kai Drabe, Berlin

In der Wissenschaft herrscht (meist) chronischer Geldmangel. Gleichzeitig hat Deutschland ein Potenzial von förderungsfähigen Wissenschaftlern. Die Kassen der öffentlichen Haushalte sind leer. Mit Hilfe geeigneter Förderung könnten zusätzliche hochqualifizierte Arbeitsplätze geschaffen und der „Wissenschaftsstandort Deutschland“ ausgebaut werden.

Wer kann hierbei unterstützen? Privates Engagement ist gefragt in Zeiten knapper öffentlicher Haushalte und gleichzeitiger Verlagerung von Forschungsstandorten ins Ausland. Ein solches Engagement wird unter anderem von Stiftungen erbracht. Die Gentechnologiestiftung ist im Jahre 2001 von Frau Ingeburg Scheel in Berlin unter dem Namen „Dr. Georg und Ingeburg Scheel Stiftung“ gegründet worden. Als Namensgeber fungierten die Gründerin und ihr 1986 verstorbener Ehemann Dr. Georg Scheel. Dr. Scheel war Internist. Beide Namensgeber haben sich immer für das Gemeinwohl engagiert, und gleichzeitig nie die Visionen der Zukunft aus den Augen verloren. Bei der Stiftungsgründung stellt sich die Frage nach dem Stiftungszweck. Frau Scheel wollte sich für eine zukünftig wichtige wissenschaftliche Forschung engagieren; das Thema Gentechnologie wurde festgelegt. In Zeiten ethischer Diskussionen, und auch aus der persönlichen Überzeugung heraus, wurde der Stiftungszweck wie folgt festgelegt: *„Förderung der wissenschaftlichen Gentechnologie im Bereich der Humanmedizin; ausgeschlossen ist alles, was im Zusammenhang mit dem Klonen von Menschen zu tun hat.“* Frau Scheel hat ins-

besondere die Förderung der Forschung bei den bisher als unheilbar geltenden Krankheiten in der Humanmedizin am Herzen gelegen. Nach einer ersten Ausstattung mit Stiftungskapital und der Aufnahme der Arbeit, wurde die Stiftung sehr schnell als gemeinnützig anerkannt. Die Gemeinnützigkeit ist für die Akquisition von Spendengeldern ein unverzichtbarer Helfer; nur hierdurch sind Spenden als steuerlich abzugsfähig anerkannt. Knapp ein Jahr nach Gründung der Stiftung verstarb die Gründerin. Der verbleibende dreiköpfige Vorstand baute die Förderarbeit, die Netzwerkbildung und auch die Akquisition von weiteren Geldern, kontinuierlich aus. Bei jedem Kontakt mit Interessenten stellten wir fest, dass der Stiftungszweck in der Bevölkerung sehr gegensätzliche Meinungen hervorruft. Ein „grau“ gibt es meist nicht; es werden extreme Meinungen vertreten, die auf der einen Seite die totale Unterstützung des weiten Begriffes „Gentechnologie“ zu Folge haben, auf der anderen Seite wird der Begriff „Gentechnologie“ als Teufelszeug verstanden. Bis es dazu kam den Stiftungszweck vorzutragen verging wertvolle Zeit. Die langen Erklärungen und die häufig vorgekommene Verwechslung mit der „Dr. Mildred Scheel Stiftung für Krebshilfe“, hat uns im Frühjahr diesen Jahres veranlasst, eine Namensergänzung zu beschließen. Die Ergänzung sollte den Stiftungszweck sofort transparent machen. Aus dieser Überlegung ist der Zusatz „Gentechnologiestiftung“ entstanden.

Die Aufgabe der Stiftung sehen wir vornehmlich in der Förderung der Grundlagenfor-

schung. Hierbei treten wir als Mittelgeber für Stipendien oder Projekte auf. Der Status der gemeinnützigen Stiftung des privaten Rechts erlaubt es, Mittel für Projekte aus allen Bereichen zu akquirieren und gezielt zu verteilen. Den potentiellen Mittelgebern, Spender genannt, erschließt sich die Möglichkeit, der „Schlüsseltechnologie“ des 21. Jahrhunderts Gelder zur Verfügung zu stellen; bei gleichzeitiger steuerlichen Abzugsfähigkeit im Rahmen der Steuergesetze. Die von der Gentechnologiestiftung zur Verfügung gestellten Mittel setzen sich zusammen aus den Erträgen des Stiftungsvermögens, und den, mittels Spenden, beschafften Geldern. Wir sehen uns als „Mittler“ zwischen den Gruppen der Förderer und Mäzene, und der geldbenötigenden Wissenschaft und Forschung.

Nach Auskunft des Bundesverbandes Deutscher Stiftungen (www.stiftungen.org), ist die Gentechnologiestiftung derzeit die einzige Stiftung in der Bundesrepublik Deutschland, die sich ausschließlich mit der Förderung der wissenschaftlichen Gentechnologie befasst. Dieses Alleinstellungsmerkmal werden wir weiterhin nutzen und uns für die Förderung der Wissenschaft in diesem weiten Feld engagieren.

Weitere Informationen

Kai Drabe, Vorstandsvorsitzender
Gentechnologiestiftung –
Dr. Georg und Ingeburg Scheel Stiftung
Elstergasse 3 B · 13505 Berlin
Tel: 030/22488400 · Fax: 030 / 22488401
www.gentechnologiestiftung.de
email: kai.drabe@scheel-stiftung.de

Alle Jahre wieder

Lehrerfortbildung zur Pflanzengenomforschung in Golm

Schon als kleine Tradition findet einmal im Jahr eine Lehrerfortbildung zur Genomforschung für Berliner und Brandenburger Lehrer statt. Ihre Geburtsstunde hatte diese Tradition 2001 im „Jahr der Lebenswissenschaften“. Ein Konsortium aus Berliner und Brandenburger Forschungseinrichtungen organisierte damals die Veranstaltung „Book of Life – Das Leben ist ein Text“. Eine Hauptzielgruppe waren Lehrer und Schüler aus der Region. Im letzten Jahr war das Motto der am Max Planck Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP) in Golm organisierten Lehrerfortbildung „HUPE – Genomforschung im Kontext Human, Umwelt, Pflanze und Ernährung“. Die Lehrerfortbildung 2003 war somit eine routinierte Veranstaltung. Wie in den Jahren zuvor war der Teilnehmerkreis auf 10 bis maximal 15 Lehrer limitiert. Diese relativ kleinen Gruppen erlauben ein intensiveres Arbeiten. Dadurch, dass die Lehrerfortbildung zu einer festen Größe in der Region gezählt wird, kommt elitäres Denken gar nicht erst auf. Denn im kommenden Jahr sind wieder Plätze für die Fortbildung frei.

Veranstalter der Lehrerfortbildung 2003 waren das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanzierte Pflanzengenomprogramm GABI und der Fachbereich Didaktik der

Biologie der Universität Potsdam, als auch das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm. Der Fokus lag somit auf der Genomforschung für den Menschen an den Pflanzen. Pflanzen sind die Basis unseres Lebens und das System Pflanze besser verstehen und nutzen zu lernen, ist eine der Herausforderungen, denen sich die Genomforscher seit einigen Jahren mit Begeisterung stellen.

Klar, dass eine Lehrerfortbildung an einer Forschungseinrichtung wie dem MPI-MP und durch Wissenschaftler gestaltet, Theorie und Praxis miteinander verbinden muss. Neben Einblicken in aktuelle Entwicklungen der Forschung, können praktische Erfahrungen im Labor helfen Kontaktängste zu überwinden und das in der „Vorlesung“ gehörte zu untermauern. Obwohl Techniken wie die Polymerasekettenreaktion (PCR) seit vielen Jahren zum Unterrichtsstoff im Fach Biologie gehören, führt „Hands on Science“ immer wieder zum wichtigen Aha-Erlebnis. Es ist eben doch etwas anderes, ob man die PCR an eine Tafel projiziert oder die Pipette selbst bedient. Die Spannung auf die Ergebnisse des ersten eigenen Gels erinnerte mehr an Krimi- und nicht an Laboratmosphäre. Dies übrigens auf beiden Seiten, bei den Lehrern und bei den Veranstaltern. Die Nähe

zum Labor hilft aber auch eventuell vorhandene Hemmschwellen abzubauen. Erst im Labor traut sich so mancher Lehrer, die eine oder andere Frage an die Frau oder an den Mann zu bringen.

Neben der Genomforschung war wieder die Bioinformatik

als wichtiger Bereich zur Analyse und Interpretation von genomweiten Versuchsansätzen, ein Schwerpunkt der Lehrerfortbildung. Jochen Selbig, Leiter der Arbeitsgruppe Bioinformatik am MPI-MP schaffte es, die zahlreichen Facetten und die Faszination dieses Forschungsbereichs zu vermitteln. Natürlich gab es auch Veränderungen zu den Fortbildungen in der Vergangenheit. Zwei neue Trends waren in diesem Jahr erkennbar. Zum einen gelang der Brückenschlag zwischen Forschungsinstitut und dem Arbeiten in den Schulen. Regine Illner, Leiterin des Fachbereichs Didaktik in der Biologie, stellte sogenannte „Schulkits“ vor. „Schulkits“ sind speziell für schulische Verhältnisse und Ansprüche entwickelte Versuchsabläufe und enthalten alle notwendigen Laborchemikalien und Labormaterialien. Mit solchen Kits kann jeder Schüler einmal selbst hochgereinigte DNA isolieren und diese mit Hilfe von molekularen Scheren (Restriktionsenzymen) schneiden und weiter analysieren. Diese Kits sind zwar verhältnismäßig teuer, sie helfen aber sonst schwer vermittelbares, molekulares Wissen begreifbarer zu machen. Ängste vor der molekularen Biologie werden so zum Allgemeinut. Die Entscheidung liegt in den Schulen, Prioritäten zu setzen, für welche Fächer die zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel eingesetzt werden. Sponsoring wäre darüber hinaus ein Weg, derartige Werkzeuge im Biologieunterricht zu etablieren.

In Silicio lernen

Der zweite neue Schwerpunkt war der Einsatz von Internet und Lernsoftware zur Unterstützung des Unterrichts. Computerspiele, die multimedial biologisches Wissen abfragen und vertiefendes Wissen vermitteln, sind eine wichtige Ergänzung zum Lehrbuch. Sandra Skowronek, Lehramtsstudentin im Fach Biologie an der Universität Potsdam, trat mit den anwesenden Lehrern eine Reise durch die Zelle an. Das entsprechende Computerprogramm „Genomic Explorer“ wurde bereits im letzten Jahr im



Einmal im Jahr heißt es in Potsdam „Lehrer auf die Schulbank“. Vor allem Biologie Lehrerinnen der Sekundarstufe 2 nutzen die Gelegenheit, sich mit der Thematik der Pflanzengenomforschung näher auseinander zu setzen. Neben spannenden Themen und Laborexperimenten sorgt das Ambiente des Max Planck Forschungscampus in Potsdam für eine bleibende Erinnerung.

GenomXPress vorgestellt und mit diesem an unsere Leser verteilt. Finanzielle Notlagen an so mancher Schule können durch diese Form der Wissensvermittlung gemildert werden. Eine Lösung oder gar ein Ersatz für Lehrmaterialien im Schullabor können diese aber nicht sein. Darüber hinaus bietet auch das Internet eine Vielzahl von Möglichkeiten, vertiefendes Wissen zu erhalten und um „up to date“ zu bleiben. Wichtige Adressen im weltweiten Netz wurden besprochen und während der Fortbildung ausprobiert.

Die diesjährige Lehrerfortbildung zeigte auch, dass es viele Gemeinsamkeiten in Labor und Schule gibt. In der Schule und im Labor kommt es darauf an, die richtigen Fragen zu stellen und die richtigen Techniken und Materialien aus einem Pool von Möglichkeiten auszuwählen, um diese zu beantworten. Die dritte Lehrerfortbildung zur Genomforschung für Berliner und Brandenburger Lehrer hofft dazu Anstöße gegeben zu haben. Die Wissbegierde der Lehrer erstaunt die Veranstalter immer wieder. Die Bereitschaft auch Überstun-

den zu leisten, wenn es das Experiment verlangt, waren Forschungsalltag pur und zeigten auch, dass PISA nur eine Seite im komplexen System Schule darstellt. Eine sehr wichtige Komponente der Lehrerfortbildung ist der Austausch zwischen Lehrerkollegen. Trotz der mehrjährigen Erfahrung mit Lehrerfortbildungen bleibt das Vorhaben, im kommenden Jahr mehr Zeit für diesen Austausch zwischen den Lehrern zu ermöglichen. Auf das eine oder andere Experiment muss dann zwar verzichtet werden, aber es bleibt ja dabei, alle Jahre wieder...

Internationaler Mausgenomkongress in Braunschweig

Manfred Braun, Braunschweig

„Mausklinik“ – beim ersten Hinhören könnte man sich darunter einen neuen, besonders skurrilen Auswuchs der Tierliebe vorstellen. Zumal wenn man erfährt, dass in solchen Kliniken tatsächlich Miniaturausgaben medizinischer Geräte stehen, vom simplen Stethoskop bis hin zu Computertomographen und Beatmungsgeräten für die Vollnarkose, die speziell für den Einsatz an Mäusen entwickelt worden sind. Tatsächlich dienen die Mauskliniken jedoch der Grundlagenforschung: Sie sollen detailgenau die Folgen zufälliger oder gezielt erzeugter Mutationen an den Nagern diagnostizieren – und daraus wertvolle Erkenntnisse für die Humanmedizin ableiten.

Derzeit entstehen rund um die Welt solche Mäuse-Zentren. Ihre Arbeitsmethoden und Forschungsziele waren eines der zentralen Themen beim 17. Internationalen Mausgenomkongress in Braunschweig, zu dem sich im November rund 400 Experten versammelten. Ein Treffen von der International Mammalian Genome Society (IMGS), das geprägt war von einer Aufbruchstimmung, wie man sie bei einer wissenschaftlichen Tagung nicht allzu häufig findet: Jetzt, da die Sequenz des Mausgenoms vorliegt, setzt die Forschung bei ihrer Suche nach Nutzanwendungen für den Menschen mehr denn je zuvor auf das „Modell Maus“. Zu 95 Prozent, so hat der Sequenzvergleich ergeben, stimmt das Erbmaterial der Maus mit dem des Menschen überein. Natürlich sind andere Säuger dem Menschen gleichfalls nahe verwandt. Die Maus indessen hat als Versuchstier mittlerweile eine

mehr als hundertjährige Tradition und ist in der Laborhaltung allemal einfacher zu handhaben als ein Pferd oder eine Kuh.

Dennoch mag es auf den ersten Blick erstaunen, dass man sich aus dem Studium der Maus-Physiologie so unmittelbare Erkenntnisse für die Medizin erhofft. Schließlich sind, Gen-Vergleich hin oder her, gewaltige Unterschiede zwischen den Organismen beider Spezies augenfällig. „Mäuse haben einen viel höheren Puls, eine höhere Atemfrequenz und eine völlig andere Ernährung als Menschen“, räumt auch Prof. Dr. Rudi Balling ein, wissenschaftlicher Geschäftsführer der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) und Gastgeber des Kongresses. Sobald man allerdings die Ebene unterhalb dieser äußerlichen Parameter betrachte, seien die Übereinstimmungen frappant: „Mäuse nehmen beispielsweise Zucker in Form anderer Nahrungsmittel zu sich wie wir. Aber was mit der Glucose dann im Körper geschieht, wie das Insulin den Zuckerhaushalt reguliert, wie die Zelle die Nährstoffe aufnimmt – all das ist genau so wie beim Menschen.“

Was nicht nur auf die Prozesse im gesunden Tier, sondern auch auf Krankheiten zutrifft: Viele Leiden, die dem Menschen zu schafen machen können – vom Bluthochdruck bis zum Bandscheibenvorfall bis zum Magengeschwür – treten ebenso bei Mäusen auf. Nicht nur das: Sie gehen, so vermuten Forscher, auf sehr ähnliche genetische Dispositionen zurück.

Da liegt es nahe, dass auch die Mecha-

nismen der Krankheitsbekämpfung einander ähneln. Das Immunsystem beider Spezies verfügt über dieselben Elemente und Regelungsmechanismen. Forscher wie Bruce Beutler (The Scripps Research Institute, USA) und Werner Müller (GBF, Braunschweig) konnten zeigen, dass analoge Störungen der Immunregulation bei menschlichen Patienten und bei Labormäusen in einigen Fällen auf Mutationen in denselben Genen zurückgehen.



Kenneth Paigen, Jackson Laboratory



Rudi Balling mit dem Modellorganismus Maus



Das Internet-Café auf der Tagung

Gerade Beutlers Beispiel der angeborenen Immunität – einer Reihe von unspezifischen Abwehrreaktionen, die der Körper auslöst, wenn so genannte „Toll like receptors“ (TLR) typische Bakterienbestandteile im Blut entdecken – zeigt eindrucksvoll die Gemeinsamkeit der Grundprinzipien ebenso wie die Unterschiede im Detail. Alle Säugetiere verfügen über ähnliche TLR, die teilweise ähnliche Defekte aufweisen können, allerdings haben Mäuse zwölf verschiedene TLR-Typen, Menschen nur zehn.

Fazit also: „Konkrete Therapiekonzepte wird man im Mausmodell nur sehr eingeschränkt erproben können“, erklärt Rudi Balling, „allein schon deshalb, weil Medikamenten-Gaben ja immer vom Körpergewicht abhängig sind.“ Wohl aber ist zu erwarten, dass

man über die genetischen Ursachen von Krankheiten vieles lernen wird – mit Folgen für die klinische Praxis: „Bei der Verschreibung von Medikamenten wird der genetische Hintergrund des Patienten bislang noch kaum berücksichtigt“, sagt der GBF-Wissenschaftler. „Dabei haben angeborene, erbliche Faktoren oft einen erheblichen Einfluss darauf, wer besonders anfällig für welche Krankheit ist und welche Therapie bei ihm wirkt oder nicht.“ Studien an Mäusen eröffnen jetzt die Chance, einzelne Gene gezielt auszuschalten. Dann, so Balling könne man die medizinischen Auswirkungen eines solchen Defekts im Detail untersuchen, einschließlich möglicher Heilungsmethoden.

Eben dies geschieht in den eingangs erwähnten Mauskliniken – eine davon, eine

Einrichtung des GSF-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit, stellte ihr Leiter Martin Hrabé de Angelis bei seinem Kongressvortrag ausführlich vor. Die methodische Untersuchung tausender Stämme von Knock-out-Mäusen werde, mutmaßt Rudi Balling, möglicherweise nicht nur wertvolle Erkenntnisse für die Medizin bringen, sondern auch ein neues Licht auf die genetischen Wurzeln des Verhaltens werfen: „Manche Verhaltens-Parameter, etwa die Neugier, scheinen bei Mäusen mit bestimmten Genen assoziiert zu sein.“ Was wiederum die angeborenermaßen besonders große Neugier des Forschers anstachelt: „Die kommenden Jahre“, prophezeit Balling, „werden für die Mausgenom-Forschung außerordentlich spannend werden“.

Genomforschung an Bakterien

Bakterien mit maßgeschneiderten Genomen im industriellen Einsatz, Fortschritte bei der genomischen Analyse von Krankheitserregern

Gerhard Gottschalk, Institut für Mikrobiologie und Genetik, Georg-August-Universität Göttingen

Seit der Veröffentlichung der ersten kompletten Sequenz eines Bakteriengenoms (*Haemophilus influenzae*) im Jahre 1995 sind etwa 150 Genome aus den unterschiedlichsten physiologischen Gruppen der Bakterien und Archaeen (Archaeobakterien) sequenziert worden. Die Interpretation dieser Sequenzdaten und ihre Nutzung für biochemische und physiologische Untersuchun-

gen im Labor haben unsere Kenntnisse über die biologische Bedeutung der Bakterien, aber auch über die Pathogenitätsmechanismen von Krankheitserregern sehr vertieft.

Auf der vom 5. bis 8. Oktober in Göttingen abgehaltenen ersten „European Conference on Prokaryotic Genomes“ wurden allein acht komplett sequenzierte Genome von Bak-

terien und Archaeen aus der Taufe gehoben. Darunter war beispielsweise das Archaeobakterium *Picrophilus torridus*, das zu den „Extremophilen“ unter den Mikroorganismen gehört, denn es wächst bei einem pH-Wert von 0,7 (so sauer wie unser Mageninhalt) und einer Temperatur von 55 °C. *Alcanivorax borkumensis* ist ein in Ozeanen weit verbreitetes Bakterium,



Europäische Konferenz zur Genomforschung an Bakterien in Göttingen

welches sich auf den Ölabbau spezialisiert hat und bei Tankerunfällen im besonderen Maße von Bedeutung ist. Mit 7,1 Mb enthält das Bakterium *Pirellula* das größte zirkuläre Genom, welches bisher sequenziert worden ist. Lebensart und Überlebensstrategien dieses aus der Kieler Bucht isolierten Bakteriums lassen sich aus der funktionellen Zuordnung der Gene auf seinem Genom ablesen. Auch die vollständig sequenzierten Genome von Bakterien mit biotechnologischer Bedeutung wie *Gluconobacter oxydans* (Vitamin C-Synthese) und *Bacillus licheniformis* (Waschmittelenzyme) wurden vorgestellt.

Im Mittelpunkt der Beiträge über pathogene Mikroorganismen standen Vergleiche der Genome von pathogenen Arten untereinander bzw. von Pathogenen mit ihren nächsten nicht-pathogenen Verwandten.

Bordetella pertussis verursacht beim Menschen den Keuchhusten und ist humanspezifisch, *Bordetella bronchiseptica* verursacht Infektionen der Atemwege bei Mensch und Tier und *Bordetella parapertussis* infiziert Mensch und Schaf. Virulenz und Wirtsspezifität dieser Arten unterscheiden sich also, und die Ursachen dafür werden nun durch genomische Vergleiche zugänglich. Auch die neuen Erkenntnisse über Chlamydien erregten Aufmerksamkeit. Neben den Krankheitserregern *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydophila pneumoniae*, die neuerdings auch mit der Entstehung von Arte-

riosklerose in Verbindung gebracht wird, gibt es verwandte Mikroorganismen, die parasitisch in Amöben leben und für den Menschen ungefährlich sind. Deren Genom ist doppelt so groß, wie das der parasitischen Krankheitserreger und der Genomvergleich vermittelt Einsichten in die Evolution von intrazellulären Symbionten, die einmal harmlos in Amöben, dann aber auch krankheitserregend im Menschen vorkommen. Auch andere Beispiele, gerade von Insektenparasiten belegen, dass die Evolution von einem harmlosen Umweltbakterium in einen unbequemen Parasiten mit einer Verkleinerung des Genoms verbunden ist. Pathogene *Escherichia coli*-Stämme, wie der uropathogene Stamm 536 haben größere Genome als das unproblematische Darmbakterium *E. coli*. Hier sind in das Genom eingeschobene sogenannte Pathogenitätsinseln, vergleichbar den Pirateninseln, Genorte, von denen aus das Unheil seinen Lauf nimmt.

Eindrucksvoll waren auch die Beispiele für neue biotechnologische Prozesse, die erst entwickelt werden konnten, nachdem fertig sequenzierte Genome der Produktionsorganismen vorlagen und einen Zuschnitt durch gezieltes Engineering erlaubten. Besonders zu erwähnen ist hier der von Genencor Inc. entwickelte 1,3-Propandiolprozess, der jetzt von dem Unternehmen DuPont in eine industrielle Dimension für die Polyesterproduktion umgesetzt wird. Produktionsstamm ist ein *Escheri-*

chia coli-Derivat, dem Gene für die Umwandlung von Glukose in Glycerin und weiter in Propandiol eingepflanzt und dem eine ganze Reihe von Stoffwechselwegen durch Mutationen genommen worden sind. Nur dadurch passierte dieser Prozess die Schwelle der Wirtschaftlichkeit.

Interaktionen zwischen Pflanzen und Bakterien waren ein weiteres wichtiges Thema; sie umfassen die Symbiosen, durch die Leguminosen wie Lupine und Sojabohne mit Hilfe angepasster Bakterien in den Wurzelknöllchen den Luftstickstoff binden können, aber auch Pflanzenkrankheiten, die zum Verwelken der Blätter oder Verfaulen der Früchte führen. Hier erlauben die vollständig sequenzierten Genome ein „expression profiling“. Das bedeutet, dass man während des Infektionsvorgangs das Anschalten bestimmter Gengruppen verfolgen kann. Indem man diese Vorgänge im Detail studiert, lassen sich Strategien entwickeln, bestimmte Schritte bei der Infektion zu fördern (Symbiosen) oder zu blockieren (Pathogene).

Schließlich wurde Fragen der Evolution der Genome, der Bedeutung des horizontalen Gentransfers für die Entwicklung der Stammbäume der Mikroorganismen breiten Raum eingeräumt. Es ist schon faszinierend, dass eine artspezifische Basisinformation von 80 bis 200 Genen offenbar nicht oder nur äußerst selten einem erfolgreichen Transfer in andere, nicht verwandte Bakterienarten unterliegt. Denn sonst wäre nicht zu erklären, dass wir die Evolution der Bakterien über Stammbäume weit zurückverfolgen können und dass eine Vielfalt von Tausenden von Arten in Gestalt der Verzweigung der Bäume besteht.

Ein besonderes Highlight war der Eröffnungsvortrag des Nobelpreisträgers Professor Werner Arber (Basel), dessen Pionierarbeiten zwischen 1965 und 1970 die Gentechnologie erst ermöglicht haben. Werner Arber vermittelte, wie durch Gentransfer und die Aktivität der Restriktionsenzyme und weiterer Variationsgeneratoren die Evolution getrieben wird.

Die Genomforschung an Bakterien wird in Deutschland durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in drei Kompetenznetzwerken mit den Zentren in Bielefeld (Kordinator: Prof. A. Pühler), Würzburg (Kordinator: Prof. W. Goebel) und Göttingen (Kordinator: Prof. G. Gottschalk) gefördert. Die Netzwerke waren für die wissenschaftliche Gestaltung der Tagung verantwortlich.

Harmonisierungsbedürftig: Genomforschungs-Förderprogramme in Europa

2. COGENE Workshop „Pharmacogenomics“ am 26./27. September 2003 in Frankfurt-Höchst
Christina Schröder, Frankfurt am Main

61 Genomforscher und Vertreter der nationalen Fördereinrichtungen aus 20 europäischen Ländern und Kanada trafen sich am 26./27. September 2003 im Schloss Höchst zum Workshop „Pharmacogenomics“. Auf Einladung des EU-finanzierten COGENE Forums (COGENE Forum of European Genome Research Managers), des BMBF und des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V. diskutierten sie die Bedeutung pharmakogenetischer Populationsstudien für die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapieansätze sowie Ansatzpunkte, um die in verschiedenen europäischen Ländern durchgeführten Studien künftig besser abzustimmen und Ressourcen synergistisch zu nutzen.

Eine griffige Definition der Schlagworte Pharmacogenomics und Pharmacogenetics hatte Klaus Lindpaintner, Hoffmann-La Roche, schon vor der Veranstaltung – zusammen mit großzügiger finanzieller Unterstützung – zur Webseite des Workshops www.cogene-pharmacogenomics.de beigetragen:

Pharmacogenetics

- differential effects of a drug – *in-vivo* – in different patients, dependent on the presence of inherited gene variants.
- assessed by genetic approaches
- a concept to provide more patient/disease-specific health care
- one drug – many genomes (patients)
- focus: patient variability

Pharmacogenomics

- differential effects of compounds – *in vivo* or *in-vitro*– on gene expression, among the entirety of expressed genes.
- Assessed by expression profiling.
- a tool for compound selection/drug discovery
- many drugs – one genome
- focus: compound variability

Während man die genomweite Analyse der Wirkungen möglicher Arzneistoffe nutzt, um neue *drug candidates* zu finden, lässt sich mit pharmakogenetischen Untersuchungen im Einzel-

fall vorhersagen, welche Dosis für einen Patienten die richtige ist. So werden z.B. heute vor Anwendung des Arzneimittels Aminopurin alle Patienten auf bestimmte Mutationen getestet, die dazu führen, dass das Medikament gar nicht oder nur verzögert abgebaut wird. Danach wird die Dosierung gewählt und so vermieden, dass eine Arzneimittel-Überdosierung zu Nebenwirkungen führt.

An großen Patientenpopulationen wird mit pharmakogenetischen Studien überprüft, ob das Gen des für die Arzneimittelwirkung verantwortlichen Zielproteins häufig Mutationen aufweist. Da das Auftreten solcher Mutationen bedeuten kann, dass die Wirkung des neuen Arzneimittels von Patient zu Patient stark schwankt oder mit Nebenwirkungen einhergeht, ist die Weiterentwicklung eines solchen „unsicheren“ Stoffkandidaten von vornherein fraglich. Pharmacogenomics und -genetics können so bereits in sehr frühen Entwicklungsstadien zur Arzneimittelsicherheit beitragen.

Diese Studien setzen Körpersubstanzen einer Vielzahl von Patienten und Probanden, also den Zugang zu geeigneten Gewebekbanken

voraus. Die dabei erforderlichen Schutzbestimmungen für die Patienten und Probanden, unterschiedliche Methoden der Probenentnahme und -einlagerung und der Datenerfassung und -verarbeitung haben dazu geführt, dass die in Europa bestehenden Biobanken häufig nur für wenige Forscher nutzbar sind. Die Fragmentierung dieser Ressourcen wurde im COGENE Workshop als großes Forschungshindernis für Europa benannt und nach Wegen zu ihrer Überwindung gesucht.

Das COGENE Forum selbst kann hierzu einen wertvollen Beitrag leisten: Die Harmonisierung der Forschungsförderung innerhalb der EU, abgestimmte, transnationale Förderprogramme und internationale Auswertungsmöglichkeiten können die Basis für die biomedizinische Forschung im allgemeinen und für populationsgenetische Studien im besonderen beträchtlich verbreitern.

Alle Beteiligten haben deshalb den Wunsch geäußert, COGENE weiterhin als Forum in diesem Sinne zu erhalten und auszubauen. Ein Antrag auf Förderung im Rahmen des FP 6 ist daher in Vorbereitung.



Genomforscher und Vertreter nationaler Fördereinrichtungen Europas sowie Kanadas auf dem 2. COGENE Workshop

„In der Mitte ist immer noch Platz“ Partnering Forum in Frankfurt/Main

Werner Schiebler, Frankfurt am Main

Mittelständische Pharmafirmen, Biotech-Unternehmen und Arbeitsgruppen aus dem DHGP/NGFN trafen sich auf dem vom „Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie“ initiierten, gemeinsam mit dem „Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)“ organisierten und von der hessischen Landesregierung unterstützten Partnering Forum 2003 am 23. und 24. Oktober 2003 in den Räumen der IHK in der Frankfurter Börse.

„Biotechfirmen sind für mich spontan und innovativ, aber letztlich marktfremd und naiv, wenn es um Entwicklungsfragen geht“. „Der Pharma-Mittelstand ist erfahren und solide, aber konservativ und strukturverharzt“. Solche spontanen Antworten und Vorurteile waren auf dem Teilnehmer-Fragebogen des Partnering Forums zu finden und gelegentlich auch in Diskussionen als Meinung zu hören. Es waren wirklich zwei Welten, die hier aufeinander trafen: Biotech-Szene und Deutscher Pharma-Mittelstand. Gerade darum waren alle Beteiligten – auch die Vertreter großer Pharmaunternehmen, des BMBF und der hessischen Landesregierung sowie Arbeitsgruppen aus

DHGP und NGFN – mit der Veranstaltung hoch zufrieden und forderten eine Wiederholung im nächsten Jahr.

Um gleich das erste Vorurteil über „naive und marktfremde“ Biotech-Unternehmen abzubauen, sprach Dr. Elmar Maier, Vorstandsmitglied der GPC Biotech AG, über: „Die Deutsche Biotechnologie: Eine Leistungsbilanz im Überblick und das Beispiel GPC Biotech“. Die Deutsche Biotech-Industrie ist besser als ihr gegenwärtiger Ruf. Mit 60 Produkten in klinischer Entwicklung, davon eines bereits in der Zulassungsphase, ist die mögliche Wachstumsphase vorgezeichnet. Die gegenwärtige Konsolidierungsphase gleicht nach Dr. Maier Phasen, durch die auch die US-Industrie Jahre vorher hindurch musste. Für eine Reihe von deutschen Biotechfirmen gilt jedoch, und dafür hatte Dr. Maier die Zahlen von GPC Biotech aufbereitet, dass sie sechs Jahre nach der Gründung im zeitlichen Vergleich ihrer Entwicklung mit amerikanischen Biotechfirmen nicht schlechter, sondern in einigen Fällen sogar besser da stehen.

Frau Dr. Tiedemann vom BPI und Michael Wrede von der „Future Capital“ AG fokussierten

sich in ihren Vorträgen auf das gemeinsam von Ernst&Young/Cap Gemini und dem BPI entwickelte Konzept, mit Hilfe der deutschen mittelständischen Industrie die „strategische Entwicklungslücke“ zu schließen, die sich zwischen den Aktivitäten speziell der deutschen Biotech-Industrie und den global aktiven Pharmaunternehmen aufgetan hat. Der Schwerpunkt der deutschen Biotech-Industrie liegt nach wie vor im präklinischen Bereich. Gleichzeitig favorisiert die globale Pharmaindustrie mehr und mehr die Einlizensierung von Produkten in späteren Entwicklungsphasen, in der sie ihren Wirksamkeitsnachweis in klinischen Studien am Menschen bereits erbracht haben. Den meisten deutschen Biotech-Unternehmen fehlt es jedoch an Finanzmitteln, ihre Projekte aus der Präklinik bis in die klinische Phase IIa zu bringen, in der sie dann besonders attraktiv für globale Pharmaunternehmen wären. Hier kann sich für beide Seiten eine Win-Win-Situation entwickeln: Der Mittelstand könnte seine Entwicklungsexpertise einbringen, einen Teil der Entwicklungsfinanzierung und für die lokalen Heimatmärkte die Vermarktung übernehmen und für den globalen Markt zusammen mit dem Biotechpartner eine große Pharma-Firma gewinnen.

Wie klar die Anforderungen der mittelständischen Pharmaindustrie an ein interessantes Entwicklungsprojekt sind, konnte Markus Bauer, zuständig für Business Development im Hause Merckle, in einem mitreißenden Vortrag dem Publikum verdeutlichen. Er wurde im Verlauf des Forums häufig zitiert mit seinen expliziten Projekt-Ansprüchen, die das Stadium eines präklinischen Projekts einschließen:

- 1) Wirksamkeit von Substanzen in validierten Tiermodellen,
- 2) Daten zu Toxikologie/Formulierung,
- 3) Vertretbarer Entwicklungsaufwand (kurze Therapiedauer, klare klinische Endpunkte, kleine Patientenkollektive, geringe Placeborate),
- 4) Fokussierte Zielmärkte, die geringen Außendienst-Aufwand benötigen und



Im Gespräch: Vertreter mittelständischer Pharmafirmen, Biotech-Firmen und Mitglieder der Arbeitsgruppen aus DHGP und NGFN.

5) das Recht des Mittelständlers auf Exklusiv- oder Comarketing-Rechte in Deutschland/in der EU.

Als Beispiele für interessante Produktgruppen nannte Markus Bauer Antiinfektiva, Analgetika, Therapeutika für die Orthopädie, Gynäkologie, Pädiatrie und Orphan Drugs.

Der Vortrag von Dr. Schaper von Parexel, einer „CRO“-Firma spezialisiert auf die klinische Entwicklungsphase, rundete die Vorträge des ersten Tages ab. Diskutiert wurde hier vor allem die Frage, ob Entwicklungsfirmer reine Dienstleistungen anbieten oder mit in das Entwicklungsrisiko

einsteigen sollten.

Die anschließende Podiumsdiskussion bestätigte, dass attraktive Kooperationsmöglichkeiten mit dem Pharma-Mittelstand existieren. Dr. Warmuth vom BMBF beschrieb zudem die Kooperations-Fördermöglichkeiten, die das Ministerium für Biotechfirmen und mittelständische Pharmaunternehmen bereithält. Im Programm „BioChance plus“ können insbesondere notwendige Lizenzvereinbarungen und Kooperationen gefördert werden, die mit akademischen Arbeitsgruppen, aber auch anderen Firmen abgeschlossen werden.

Der eigentliche Partnering Tag war dann der Freitag, auf dem mittelständische Pharmafirmen, wie z.B. Rentschler, Merckle, Dr. Wolff Arzneimittel, Fresenius Kabi, Fresenius Biotech und Orphan Europe ihre Kooperationswünsche präsentierten und Biotechfirmen sowie Arbeitsgruppen aus dem DHGP und NGFN ihre Produkte und präklinischen/klinischen Projekte zur Kooperation und gemeinsamen Entwicklung anboten. Anschließend an die Vorträge war Gelegenheit, an separaten Tischen vertiefte Partnering Gespräche zu führen.

Edelstein weiter geschliffen Das 2. Plant-GEMs in York



Die europäische Pflanzengenomforschung begann später das Laufen zu lernen als auf anderen Kontinenten. In den USA und in Japan existierten bereits nationale Pflanzengenomprogramme, da erwachte in Europa dieses zarte Pflänzchen der Forschungsschwerpunktförderung. Eigentlich verwunderlich, da zahlreiche Grundlagen der modernen Biowissenschaft in Europa gelegt und Methoden wie die T-DNA Transformation hier entwickelt wurden. Mit der Geburtsstunde der nationalen Forschungsprogramme zur Bündelung der Forschungsaktivitäten in einem Land, wie z.B. Génoplante in Frankreich und GABI in Deutschland im Jahr 1999, begann das Eis zu brechen. Und um im Bild zu bleiben, die kleinen Rinnsale von Tauwasser beginnen sich jetzt zu einem Strom zu vereinen. Einen entscheidenden Impuls an diesen Entwicklungen in Europa hatte das 1. Plant Genomics European Meeting (Plant-GEMs) 2002 in Berlin. Zum Einen ging vom „1. Plant-GEMs“ das Signal aus, dass in Europa exzellente Forschergruppen existieren, die ein solches Meeting mit Leben füllen können. Zum Anderen bietet ein europäisches Treffen die Möglichkeit, die eigene Spezifität besser zum Ausdruck zu bringen. Seit dem „1. Plant-GEMs“ in Berlin ist viel geschehen. Zahlreiche neue nationale Netzwer-

ke zur Pflanzengenomforschung wurden gegründet und die Zusammenarbeit zwischen diesen wurde intensiviert. Bereits mit dem „1. Plant-GEMs“ gelang es, Eigenbrödlerei zu verhindern. Der „Edelstein“ (GEM) der Pflanzengenomforschung ist Plattform zum wissenschaftlichen Austausch mit Kollegen aus der ganzen Welt. Die Berliner Konferenz war der Auftakt für eine Serie jährlich stattfindender Konferenzen in verschiedenen europäischen Ländern.

In diesem Jahr lud GARNet, das englische Arabidopsis Genomforschungsnetzwerk, vom 2. bis 6 September nach York zum „2. Plant-GEMs“ ein. Um Synergien optimal zu nutzen, verbanden die Kollegen von GARNet die Konferenz mit ihrer Abschlusskonferenz zur ersten Phase von GARNet. Auch in diesem Spätsommer folgten über 300 Wissenschaftler der Einladung nach England und präsentierten auf insgesamt 100 Postern und in ca. 70 Vorträgen ihre neuesten wissenschaftlichen Ergebnisse und nutzten Plant-GEMs zum Austausch und zur Diskussion mit Kollegen und Partnern.

Highlights von York

Bereits die Eröffnungsansprache von Julia Goodfellow vom BBSRC im Vereinigten Königreich von England wurde zu einem fokussierten Plädoyer für die Pflanzengenomfor-

schung. Das goldene Zeitalter der Pflanzenwissenschaften habe begonnen. Entscheidende Grundlagen für Forschung und Anwendung wurden in den zurückliegenden Jahren aufgebaut. Genomsequenzen von Modellorganismen liegen in beeindruckender Qualität vor. Arabidopsis ist der best sequenzierte und annotierte höhere Organismus derzeit und bildet das Fundament, auf dem die anderen Genominformationen verankert werden können. Der „Werkzeugkasten“ der Pflanzenforscher konnte mit wichtigen Werkzeugen bestückt werden. Dadurch wird es in Zukunft möglich werden, die praktische Pflanzenzüchtung von einer „Kunst“ zur „Wissenschaft“ zu entwickeln, die auf nachweisbaren Prinzipien fußt. Prinzipien der Züchtung und Prinzipien der Domestikation unserer Kulturpflanzen werden durch die molekulare Biologie besser erkannt, verstanden und dadurch benutzbarer werden. Die große Herausforderung vor den Wissenschaftlern und den Anwendern neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse besteht bei der Interpretation der durch die multiparallelen Analysemethoden erzeugten Datenmengen. Die Bioinformatik in der Pflanzengenomforschung muss weiter entwickelt werden und wird zum Schlüssel für die Anwendung der Ergebnisse („best return of



Impressionen vom Campus der Universität York. Ähnlich dicht bevölkert wie der kunstvolle Zaun, ging es im großen Hörsaalgebäude während der Konferenz zu.

investments“). Im BBSRC wird derzeit ein Visionspapier für die Strategien der Pflanzenwissenschaften in den nächsten 20 Jahren erarbeitet. Alle Kollegen aus Europa sind herzlich eingeladen, an diesem Visionspapier mit zu arbeiten.

Immer wieder schafft es Sydney Brenner vom Salk Institut in San Diego, produktive Unruhe im Hörsaal zu verbreiten. Immer noch unsere Zeit voraus stellt er die richtigen Fragen und „zerstört“ dadurch entstandene Elfenbeintürme in unseren Köpfen. Da er dies mit konstruktivem Humor verbindet, nimmt man diese Herausforderungen gerne an. Im Januar diesen Jahres forderte er beim „Plant Animal Genome Meeting“, dass die Forscher die Modellpflanze *Arabidopsis* nun getrost den Studenten überlassen können und sich nun mit den wirklich interessanten und wichtigen Fragen beschäftigen sollten. In York fokussierte Herr Brenner auf die neuen Herausforderungen bei der Analyse von Genomen. Nämlich die Konzentration auf regulatorische Sequenzen, welche die Funktion spezifizieren und nichts mit Proteinen per se zu tun haben. Vergleichende Genomforschung ist ein wichtiges Werkzeug dabei, aber einfach nur Genome miteinander zu vergleichen, wird dieses Problem nicht lösen können. Die Wahl der richtigen Testsysteme ist hier entscheidend. Evolutionär genau in der richtigen Distance zueinander, um Spuren der gemeinsamen Evolution zu beseitigen, können die wirklich stabilen Mechanismen erkannt werden. Mit den heute vorliegenden Sequenzinformationen sind Grundlagen geschaffen, die von Dauer sind. *Arabidopsis* braucht nie wieder sequenziert zu werden. Ein wahrer Grund zur Freude. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms war eine ähnliche Leistung wie seinerzeit die Landung eines Menschen auf dem Mond, sagte

Brenner. Das war nämlich einfach. Die Schwierigkeit bestand darin, Neil Armstrong zurückzubringen – unsere Schwierigkeit besteht darin, die Sequenzinformationen richtig zu nutzen. Die Aufgabe der Zukunft ist Genetik und nicht Genomik. Die entscheidende Frage bleibt die nach der Aufgabe eines Gens. Das ‚A‘ und ‚O‘ zur Beantwortung dieser Fragen ist die Wahl des richtigen Testsystems. Ist das entsprechende Gen notwendig? Hat es die gleiche Funktion in anderen Systemen?, das sind Fragen, die mit den richtigen Systemen beantwortet werden können. Die vergleichende Genomforschung bietet hier zwar Türen in einer Wand von Fragen. Trennen müssen wir uns aber vom Glauben, dass Datenmengen schon Wissen bedeuten. Unsere Aufgabe besteht darin, diese Daten in Wissen umzuformen. Des weiteren benötigen wir Projekte, die uns helfen, dieses angehäuften Wissen zu kommunizieren, um es als wirkliches Wissen zu vermitteln. Die Zukunft liegt dann wiederum nicht im Gen, sondern im Verständnis der komplexen Lebensprozesse in einer Zelle. Irgendwie klingt dies nach der Quadratur des Kreises. Beim Versuch, das Phänomen des Lebens aufzuklären, dürfen wir nicht wie Informatiker denken, sondern wie Genetiker, meint Sydney Brenner.

Rob Martiensens von den Cold Spring Harbour Laboratories stellte neueste Ergebnisse bei der Erforschung epigenetischer Effekte vor. Epigenetik ist ein boomendes Forschungsgebiet, welches massiv durch die Forschung an Pflanzen vorangetrieben wird. Heterochromatische Bereiche bestehen zu einem großen Teil aus nicht mehr aktiven Transposons. Diese unterscheiden sich von Genen und aktiven Transposons durch Histon- und DNA Modifikationen. Wie beide Codes miteinander interagie-

ren ist momentan nur ansatzweise bekannt, genau so wie die Geschwindigkeit, mit welcher die DNA- in Histonemethylierungen umgeschrieben wird. Abweichungen in diesen Modifikationsmustern führen zu Transposon Aktivierung und Gen ‚silencing‘ mit den entsprechenden epigenetischen Effekten in Genexpression und für die Entwicklung des Organismus. Zentromerregionen von Chromosomen bestehen aus solchen heterochromatischen Bereichen von Transposonwiederholungen. Diese Bereiche werden durch RNAi-Mechanismen reguliert, das heißt, diese Bereiche müssen transkribiert werden, um letztendlich stillgelegt („silenced“) zu werden. Diese Transposonbereiche werden durch RNAi-Mechanismen erkannt und führen zur Histon H3 Lysin 9 Methylierung und damit zur Heterochromatin Formierung in zentromeren Bereichen der Chromosomen.

Ein sehr schönes Beispiel für ein zielgerichtetes „Metabolic Engineering“ durch konsequente Nutzung von verfügbaren genomischen Daten präsentierte Karin Herbers von der Firma SunGene aus Gatersleben. Ziel war es die Tocopherolbiosynthese in Rapspflanzen zu erhöhen, um natürliches Vitamin A in den Samen dieser Pflanzen anzureichern. Derartig genetisch verbesserte Pflanzen könnten synthetisch erzeugtes Vitamin A in der menschlichen Nahrung ersetzen. Synthetisch erzeugtes Vitamin A ist biologisch weniger aktiv (50 – 75%) als das natürliche. Als Modelle für diese Forschung dienten die Blaualge *Synechocystis* und *Arabidopsis* mit durch Mutationen erzeugten Änderungen bei der Tocopherolbiosynthese. In silicio wurden alle potentiellen 30-80 kDa Proteine der Blaualge analysiert und über mehrere hintereinander geschaltete Filter immer weiter eingengt. Dadurch konnten die potentiellen Ziel-

proteine von ursprünglich ca. 1.000 auf 200 Kandidaten reduziert werden. Diese wurden in *E.coli* genauer charakterisiert. So definierte Kandidatengene konnten in genetisch veränderten Pflanzen genauer charakterisiert werden. 6 Hauptgene mit Einfluss auf die Tocopherolzusammensetzung oder den Gehalt an Vitamin A konnten auf diese Weise identifiziert werden.

Viele weitere herausragende Vorträge und Poster wurden während der Konferenz präsentiert und der hier zur Verfügung stehende Platz genügt nicht, diese alle vorzustellen. Eventuell ist dieser Artikel eine Anregung, zum nächsten Plant-GEMs zu reisen.

Schritte zu weiteren Kooperationen

Am Rande der diesjährigen Konferenz traf sich die bilaterale Gutachterkommission von Génoplante und GABI und beriet über die Förderung von gemeinsamen Projekten in der zweiten Phase der französisch-deutschen Kooperation. Die Besonderheit dieser zweiten Phase der Zusammenarbeit ist die Verbindung von Modell- und Nutzpflanzen in den gemeinsamen Projekten. Dadurch wird der Anwendungsbezug der Forschung weiter erhöht, und die in beiden Programmen beteiligten privatwirtschaftlichen Unternehmen können in diese

neue Stufe der Kooperation einbezogen werden. Die Erfahrungen aus den laufenden Kooperationsprojekten an der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* helfen, die komplizierter werdenden Strukturen beim Projektmanagement und bei der Formulierung der Kooperationsverträge erfolgreich zu meistern. Durch diese erweiterte Kooperation zwischen Génoplante und GABI betritt man eine qualitativ neue Stufe der Zusammenarbeit. Beide Programme bleiben dadurch beispielgebend für einen ganzen Forschungszweig und für die europäische Wissenschaft. Die fünf zur Förderung an beide Ministerien vorgeschlagenen Projekte sind:

- "Identifizierung inhärenter Faktoren mit Einfluss auf die Samenqualität, die Keimungs-effizienz und schnelles Auflaufen von Zuckerrüben durch Transkriptions- und Proteomprofilierungsmethoden" (Koordinatoren: Uwe Fischer, Dominique Job)
- "Funktionelle Genomanalyse von Transkriptionsfaktoren während der Samenentwicklung von Mais" (Koordinatoren: Wolfgang Werr, Peter Rogowsky)
- "Einfluss von Modifikationen bei der Lignin Biosynthese auf pilzliche und bakterielle Krankheitserreger durch Analyse von Mutationen in *Arabidopsis* und Verwendung von genetisch veränderten Pflanzenlinien" (Koor-

dinatoren: Nikolaus Schlaich, Lise Jouanin

- "Vergleichende Genomforschung von *Arabidopsis* und Raps unter besonderer Berücksichtigung der Flavonoid Biosynthese" (Koordinatoren: Bernd Weisshaar, Loic Lepiniec)
- "Verbindung von genomischen Ansätzen und der Nutzung der natürlich vorkommenden Vielfalt zum besseren Verständnis von genetischen Unterschieden und der Merkmalsausprägung von Getreide" (Koordinatoren: A. Charcosset, A. Graner).

Vier dieser fünf Projekte haben Partner aus der Privatwirtschaft. Der Projektstart ist für April 2004 geplant. Zum gleichen Zeitpunkt werden auch die trilateralen Forschungsprojekte zwischen Spanien, Frankreich und Deutschland ihre Arbeit aufnehmen.

Das 2.Plant-GEMs in York bewies, dass die Konferenz bereits einen festen Platz im Terminkalender von Kollegen gefunden hat und der Plan, eine jährlich stattfindende europäische Konferenz zur Pflanzengenomforschung durchzuführen, auf einem guten Weg ist. Das „3. Plant-GEMs“ wird vom 22. bis 25. September 2004 in Lyon stattfinden. Für die Organisation vor Ort ist das französische Pflanzengenomprogramm „Génoplante“ verantwortlich. Génoplante ist das größte nationale Pflanzengenomprogramm in Europa.

Ski heil und Trockenrasen

Plant Genetics 2003: Mechanismen der genetischen Variation

Es gibt sie noch, die kleinen und sehr feinen Meetings im etwas abgeschiedenen Raum und mit dem eindeutigen Zwang zum Kommunizieren. Jedem, der einmal die Chance hatte, in einer solchen Atmosphäre an einer Tagung teilzunehmen, wird jetzt das Wasser im Munde zusammenlaufen. Knapp 200 Wissenschaftler folgten dem Ruf der amerikanischen Gesellschaft der Pflanzenbiologen (ASPB) nach Snowbird im US Bundesstaat Utah. Der Fokus der Konferenz lag auf den Ursprüngen und den Mechanismen genetischer Variation und deren Effekt bei der Herausbildung von Form und Funktion, Artbildung und Domestikation. Die Konferenz vereinigte Wissenschaftler und Vortragende aus verschiedenen Bereichen der Pflanzenwissenschaften, die sich auf unterschiedliche Art und Weise mit diesen Phänomenen beschäftigen. Ziel war es, die Diskussion zwischen diesen unterschiedlichen Fach-

bereichen zu stimulieren, und Synergien der Forschung sollten entwickelt werden. Die Schwerpunktthemen waren: Variation und Prozesse der Evolution; molekulare Prozesse, die für die Herausbildung von Arten und bei der Domestikation ablaufen; die Dynamik von Genloci und deren Einfluss auf die Evolution von Pflanzen; neue Einblicke in die Genetik bei der chromosomalen Vererbung; Chromatin und epigenetische Mechanismen; RNA und Protein Entwicklung und Funktion von genetischen Netzwerken bei der Herausbildung von Form und Funktion. Mit den heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten, ist eine Kombination von molekularer Biologie, Ökologie, Populations- und Züchtungsforschung als auch den Computerwissenschaften realistisch und erstrebenswert. Antworten gab die Konferenz z.B. auf die Frage, wie Evolution abläuft. Evolution beginnt mit Promotorevolution und vari-

iert erst im Anschluss die Sequenz bestimmter „Ziel“-gene. Peter Westhoff von der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf nutzte das Beispiel der Entstehung von Pflanzen mit einer C4 Photosynthese (primäre Fixierungsprodukte sind Säuren mit 4 C Atomen wie Oxalacetat, Malat oder Aspartat im Gegensatz zu C3 Pflanzen, die ausschließlich über den Calvinzyklus mit der 3-Kohlenstoffverbindung Phosphoglycerinsäure als primäres Fixierungsprodukt). Mais oder Zuckerrohr als wichtige Kulturpflanzen sind z.B. solche C4 Pflanzen. Für seine Studien der Promotorevolution nutzte er die Asterngewächse *Flaveria pringlei* mit einem C3 und *Flaveria trinervia* mit einem C4 Mechanismus. Details und das Programm zur Konferenz finden sich auf der Webseite www.aspb.org/meetings/pg-2003/. Wir empfehlen diese Konferenz im Jahr 2005 auf keinen Fall zu verpassen.

Begehrte Biodaten: Wohin führt die Humangenomforschung?

3. Presseseminar Humangenomforschung · Jörg Wadzack

Ende Oktober folgten über 30 Medienvertreter aus Deutschland, Österreich und der Schweiz der Einladung des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V. und der DHGP-Geschäftsstelle zum nun schon traditionellen Presseseminar Humangenomforschung und kamen in den altherwürdigen Hamburger Überseeclub e. V. Zum dritten Mal konnten die Medienvertreter in einem gemischten dreitägigen Programm aus Vorträgen, Firmenbesichtigung und praktischer Laborarbeit ihr Wissen über die Genomforschung vertiefen und mit den Experten aus akademischer Forschung und Industrie diskutieren.

In seinem Einführungsvortrag referierte Detlef Ganten über die Auswirkungen der Genomforschung auf die Medizin und den Patienten. Für ihn „ergeben sich aus der evolutionären Sicht (der Genomforschung, die Red.) auch ganz überraschende neue Gesichtspunkte zum Verständnis des Beginns und des Endes des Lebens, zum Verhältnis von Gesundheit und Krankheit und zu der Frage, ob wir von der Genomforschung mehr Gesundheit erwarten können“. „Langfristiges Ziel können und müssen individualisierte Maßnahmen zur Prävention sein, wobei dies im Rahmen einer genom-basierenden Gesundheitsversorgung erfolgen kann, die eine aktivere Beteiligung der Patienten als die voraussetzt, die derzeit die Praxis der Medizin kennzeichnet.“ Für Ganten steht fest, „dass ... die Bildung der Patienten das wichtigste Arzneimittel der Zukunft wird und die Kenntnisse der Gene vor allem auf diesem Weg zur Gesundheit

beitragen.“

Die Präsentationen des zweiten Tages, die von Referenten aus dem DHGP und NGFN sowie Vertretern der Industrie vorgetragen wurden, zeigten den gegenwärtigen Stand der Humangenomforschung. Schwerpunkt des Beitrages von Erich Wanker war die Aufklärung der Gen-Funktionen, die der Sequenzanalyse jetzt konsequent folgen muss. Vor allem mit innovativen Ansätzen in der Proteomforschung will er die Funktionen der Gene und die Interaktion der Proteine in der Zelle analysieren. Am Beispiel des „Habsburger Kinns“, einer genetisch bedingt prägnant hervorstehenden Kinnpartie bei den Nachkommen der Familie der Habsburger erläutert Thomas Meitinger eindrucksvoll die individuellen Unterschiede zwischen Genomen, die sich in SNPs bzw. Haplo-Typen manifestieren. Er zeigte vor allem auf, wie schwierig die Identifikation und Analyse krankheitsbedingter genetischer Unterschiede ist. Beispiele für einen guten Transfer von der Grundlagenforschung in die medizinische bzw. industrielle Anwendung erläuterten Thomas Henkel und Eckhart Bartnik. Thomas Henkel betonte in seinem Vortrag den dringenden Bedarf von Gewebe- und DNA-Proben für die molekulare Medizin und skizzierte am Beispiel seiner eigenen Institution die erfolgreiche Etablierung einer standardisierten Biobank. Eckhart Bartnik erläuterte den Therapieentwicklungsprozess in der pharmazeutischen Industrie beispielhaft am „BMBF Leitprojekt Osteoarthritis“, einer erfolgreichen Kooperation zwischen

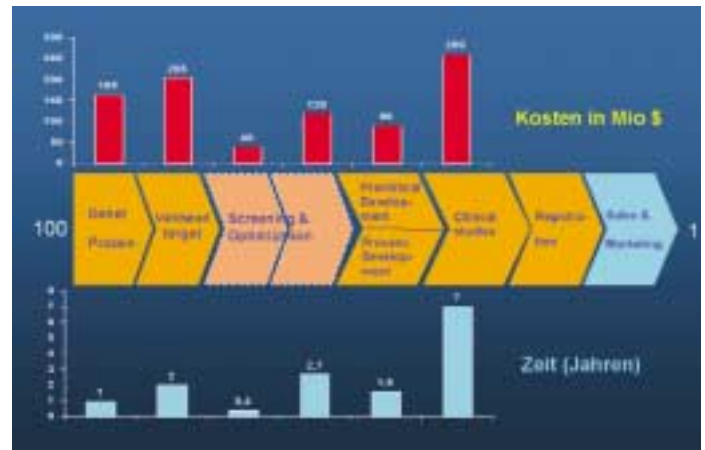
akademischer Grundlagenforschung und angewandeter Industrieforschung.

Der Besuch des Biotechnologieunternehmens EVOTEC OAI im Nord-Westen Hamburgs bot einen Ausgleich zu den zahlreichen theoretischen Ausführungen des zweiten Tages. Mit seiner hoch automatisierten Forschungsplattform zur Suche und Entwicklung neuer Kandidaten für die Medikamentenentwicklung sieht sich Evotec als kompetenter Partner sowohl für Biotechnologieunternehmen als auch für die pharmazeutischen Industrie. Evotec möchte mit seiner Technologie vor allem in der präklinischen Phase der Medikamentenentwicklung helfen, Prozesse zu beschleunigen und effizienter zu gestalten.

Am dritten Tag hatten die Teilnehmer des Presseseminars selbst die Möglichkeit, im Labor praktisch molekularbiologisch zu arbeiten. Im Lübecker Offenen Labors (LOLA) konnten die Teilnehmer mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) und gelelektrophoretischer Analyse die humangenetische Fragestellung bearbeiten, ob zwei Spender bezüglich eines Genortes homozygot bzw. heterozygot sind. Die untersuchten Allele unterschieden sich durch eine wiederholte Insertion einer Basensequenz. Diese so genannten Repetitionen sind z. B. im Fall von Chorea Huntington die ursächliche Mutation für den Ausbruch der Krankheit. Eine CD-Rom mit den Präsentation der Referenten und zusätzlichen Informationen zur Humangenomforschung können Sie kostenlos bei der Geschäftsstelle des DHGP (dhgpinfo@dhgp.de) bestellen.



Durchführung eines komplexen zellulären Tests im Hochdurchsatz auf der EVOscreen, Mark-III Anlage, Evotec OAI Hamburg



Aktuelle Daten zum Prozess der Medikamentenentwicklung

European HUMAN GENETICS Conference 2004



- in conjunction with the
- Annual Meeting of the German Society of Human Genetics
 - European Meeting on Psychosocial Aspects of Genetics 2004

Munich, Germany
12th - 15th June 2004

This international conference (now in its 36th year) is a forum for all workers in human and medical genetics to review advances and develop research collaborations

The Munich area is a centre for biotechnology and biomedicine with several universities, medical schools and research institutes. It is well known for its successful synthesis of learning and industry in pleasant surroundings with an impressive cultural pedigree.



Scientific Programme

- Invited lectures and reviews
- Workshops on current topics
- Late breaking research session
- Posters
- Young Scientist Awards and Conference Fellowships for young researchers will be available.

Further details

Please consult the ESHG website from November 2003.
www.eshg.org

Abstract deadline

Abstract submission will be via the world wide web.
Closing date: 2nd February 2004

Conference Scientific and Administrative Secretariat

The Vienna Medical Academy of Postgraduate Medical Education and Research,
Aberstrasse 4, A-1090 Vienna, Austria
Tel: +43 1 405 13 83 22 email: eshg@medacad.org

Exhibition, Sponsoring, Satellites

Rose International, P.O. Box 93260, NL-2509 AG The Hague
Tel: +31 70 383 8901 email: rose@rose-international.com
Web: www.rose-international.com

ESHG

President: Veronica van Heyningen
Scientific programme committee chairman: Hans Brunner

Secretary general: Peter Farndon
Local host: Thomas Møllinger

Workshop: "Population Aspects of Complex Disease Genetics"



9th January 2004 at the University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel

organized by the GEM Platform Kiel of the German National Genome Research Network (NGFN)

Local Organizers

Michael Krawczak and Stefan Schreiber, Kiel, Germany

Registration deadline: 31st December 2003.
Time of the Workshop: 9:00 am – 5:00 pm
Registration fee: none

Invited speakers

Elena Bosch, Barcelona, Spain
David Clayton, Cambridge, UK
Arndt von Haeseler, Düsseldorf, Germany
Paul McKeigue, London, UK
Jonathan Marchini, Oxford, UK
Kathryn Roeder, Pittsburgh, USA
Mikko Sillanpää, Helsinki, Finland
Thomas Wienker, Bonn, Germany

www.uni-kiel.de/medinfo

Contact address

Institut für Medizinische Informatik und Statistik,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Brunswiker Strasse 10, 24105 Kiel, Germany
Tel.: +49 431 597 3200
Fax: +49 431 597 3193
E-mail: imis@medinfo.uni-kiel.de

NGFN HGM 2004 Satellite Meeting



Sunday 4th April 2004

A separated registration for the NGFN Satellite Meeting is required. The registration will be soon available at <http://www.ngfn.de>.

Programme (Overview)

08:45	Welcome	12:30	Lunch break
09:00	Molecular Mechanisms for Phenotype Manifestation Invited Speaker: Thorsten Heinzel, University of Frankfurt; Dian Soewarto, GSF Munich; Stefan Käab, LMU Munich; Adam Antebi, MPI Berlin	13:20	Successful Strategies for Dissection of Complex Phenotypes (Part II) Invited Speaker: Holger Sultmann, DKFZ Heidelberg; Erich Wanker, MDC Berlin, Heinz Himmelbauer, MPI Berlin; Peter Lichter, DKFZ Heidelberg; Thomas Häupl, Charité Berlin
11:00	Successful Strategies for Dissection of Complex Phenotypes (Part I) Invited Speaker: Michael Krawczak, University of Kiel; Armin Heils, University of Bonn; Johannes Hebebrand, University of Marburg; Manfred Schuermann, University of Luebeck	15:30	Cutting Edge
		16:30	Closing

For information please contact: NGFN Projektmanagement · Projektträger DLR · Tel.: 0228-3821 335 · pm-ngfn@dlr.de · www.ngfn.de

HGM (Human Genome Meeting) 2004



04. – 07. April, Berlin

Call for abstracts

All participants are invited to submit an abstract of original current work for possible poster presentation at the meeting. Some abstracts will be selected for oral presentation in the HGM2004 Workshops. Online submission is available at <http://hgm2004.hgu.mrc.ac.uk/Abstracts/>.
Deadline for abstract submission: 14th January 2004

Registration

All Member of the DHGP and the NGFN can register as HUGO Member at: <http://www.hugo-secretariat.org/ems/meeting/meeting.asp>

Early Bird Registration (until 14th January 2004) £ 310,-

Standard Registration £ 365,-

For further information visit <http://hgm2004.hgu.mrc.ac.uk/> or contact the HUGO International office hugo@hugo-international.org



HGM2004

Berlin, Germany

4th – 7th April 2004



HUGO President: Dr Yoshiyuki Sakaki, Japan

HGM2004 Local Organising Committee:

Chair: Hans Lehrach, Max-Planck-Institute for Molecular Genetics, Berlin

Co-Chair: Annemarie Poustka, German Cancer Research Centre, Heidelberg

Co-Chair: Detlev Ganten, Max Delbrueck Centre for Molecular Medicine, Berlin

Helmut Bloecker, German Research Centre for Biotechnology, Braunschweig

Eve-Marie Engels, Eberhart-Karls University, Tübingen

Martin Hrabé de Angelis, National Research Centre for Environment and Health, Munich

Thomas Meitinger, National Research Centre for Environment and Health, Munich

André Reis, University of Erlangen, Nuernberg-Erlangen

Hans-Hilger Ropers, Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin

Stefan Schreiber, University of Kiel, Department of General Internal Medicine, Kiel

Karl Sperling, Humboldt University Berlin, Institute of Human Genetics, Berlin

Gunter Stock, Schering AG, Berlin

Joseph Straus, Max-Planck-Institute for Patent Copyright & Competition Law, Munich

Martin Vingron, Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin

Topics will include:

Comparative genomics and evolution, From genomics to therapy, Diseases and disease mechanisms, Ethics and pharmacogenomics, Mammalian models and QTLs, Regulatory genomics, Systems biology and bioinformatics, New genome technologies, Primate genomics, Cancer genomics, Epigenetics and Epigenomics, Functional genomics, Neurogenetics, Model organisms, New technologies in haplotyping and genotyping, Genome diversity

REGISTER YOUR INTEREST IN HGM2004 BY VISITING THE MEETING WEBSITE

Registration

- Special early bird discount available to all participants registering before January 14th 2004
- HUGO members, students and young scientists benefit from reduced fees
- To apply for HUGO membership contact the HGM2004 secretariat

Exhibitors

- Estrel conference centre offers superb facilities with full supporting services available
- Special early bird discounts available to all exhibitors registering before January 14th 2004
- For further details contact the HGM2004 secretariat

Satellite Meetings

Anyone wishing to hold a satellite meeting in association with HGM2004 is invited to submit an early proposal to the HGM2004 Secretariat

HGM2004 Secretariat

HUGO, 144 Harley Street, London, W1G 7LD, UK
Tel: +44 (0)20 7935 8085, Fax: +44 (0)20 7935 8341,
Email: hugo@hugo-international.org

Abstracts

- All participants are invited to submit an abstract of original current work for possible poster presentation at the meeting. Submission via online form from August 2003
- Some abstracts will be selected for oral presentation in the HGM2004 Workshops
- All accepted abstracts are also included in the meeting programme book

Sponsorship

- HGM2004 provides companies with an outstanding showcase to promote their company and products
- A wide range of options with a wide range of prices to suit different needs and budgets

Contact the HGM2004 secretariat for more detailed information on any of these items

HUGO's Ninth Annual Human Genome Meeting
<http://hgm2004.hgu.mrc.ac.uk>

BioPerspectives

4. – 6. Mai 2004, Wiesbaden

Plenarsprecher

Thomas Eschenhagen, Hamburg; Matthias Mann, München; Rolf Müller, Braunschweig; Dieter Oesterhelt, München; Andreas Plückthun, Zürich; Urs von Stockar, Lausanne

Themenschwerpunkte:

Bioinformatik · Bioprozesstechnik · Food Functionality & Safety Genomics/ Postgenomics/Functional Genomics/Proteomics/Systembiolo-

gie · GenoMik-Netzwerke · Grüne Gentechnik · Lipidforschung/Lipidomics · Medizinische Biotechnik/Tissue Engineering & Organ Repair/Stammzellen · Nachhaltige Biokatalyse · Naturstoffforschung · Protein Engineering · RNA Engineering · Rechtliche und ethische Fragen zu Biobanken · Umweltbiotechnologie · VBU-Tag · Wasserqualität · Zukunftsforum „Biotechnologie 2020“

Stichtag für Postermeldungen: 15.01.2004

www.bioperspectives.org

Neue Förderausschreibung im BioFuture-Wettbewerb für Nachwuchsforscher



Berlin. 04.11.2003 Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat im Oktober 2003 eine weitere Runde im international beachteten und hoch dotierten BioFuture-Wettbewerb gestartet. Dazu können sich Interessenten bis zum 22. März 2004 mit einer Projektskizze bewerben.

Im Rahmen von BioFuture werden Nachwuchsgruppen, die aus dem Wettbewerb hervorgehen, für einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren gefördert. Von den Arbeitsgruppen sollen Themen bearbeitet werden, die im Grenzbereich zwischen Biologie und ihren Nachbardisziplinen wie Chemie, Physik, Mathematik, Informatik,

Ingenieurwissenschaften, Nanotechnologie usw. angesiedelt sind.

An der neuen Auswahlrunde können sich alle jüngeren (bis 39 Jahre) deutschen oder ausländischen Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen beteiligen, die promoviert oder habilitiert sind und bereits Erfahrung in der Leitung einer Arbeitsgruppe besitzen.

Der BioFuture-Wettbewerb des BMBF hat die Gewinnung qualifizierter Nachwuchskräfte für die Wirtschaft und Wissenschaft zum Ziel. Hochbegabten Nachwuchsforschern ebnet er den Weg in eine erfolgreiche universitäre Laufbahn oder wirtschaftliche Karriere als Exi-

stenzgründer. Seit 1998 hat das BMBF insgesamt 43 Nachwuchsgruppen mit 60 Millionen Euro unterstützt.

Zur Teilnahme an der neuen Runde sind zunächst bis zum 22.03.2004 Projektskizzen (max. fünf Seiten Schreibmaschinenschrift) in Deutsch oder Englisch an den Projektträger Jülich zu schicken.

Weitere Informationen im Internet unter: www.fz-juelich.de/ptj/index.php?index=474
Kontakt: Projektträger Jülich (PTJ) des BMB
Dr. Arnulf Hache, Tel: 030 / 201 99 – 407,
e-mail: a.hache@fz-juelich.de

Wissenschaft und Kultur sollen für alle Internet-Nutzer zugänglich werden

"Berliner Erklärung über offenen Zugang zu wissenschaftlichem Wissen" unterzeichnet

Gemeinsam mit den Repräsentanten der großen deutschen und internationalen Wissenschaftsorganisationen hat Prof. Peter Gruss, der Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, am 22. Oktober, die "Berliner Erklärung über offenen Zugang zu wissenschaftlichem Wissen" (Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences

and Humanities) unterzeichnet. Vorausgegangen war eine dreitägige Konferenz im Berlin-Dahlemer Harnack-Haus der Max-Planck-Gesellschaft. Dabei diskutierten internationale führende Experten über neue Zugangsmöglichkeiten zu wissenschaftlichem Wissen und kulturellem Erbe durch das Internet. Zum ersten Mal bietet das

Internet die Möglichkeit, Wissen weltweit für jeden zugänglich zu machen. Es wird erwartet, dass sich dadurch auch die Publikationspraxis und das bisherige System der Qualitätssicherung in den Natur- und Geisteswissenschaften stark verändern wird. Die Wissenschaftsorganisationen rufen mit der "Berliner Erklärung" dazu auf,

das Internet für die wissenschaftliche Kommunikation und Publikation konsequent zu nutzen. Dabei richten sich ihre Empfehlungen zum "offenen Zugang" (Open Access) nicht nur an Forschungseinrichtungen, sondern in gleichem Maße an Kulturinstitutionen wie Bibliotheken, Archive oder auch Museen.

Beiträge nach dem "Prinzip des offenen Zugangs" können sowohl wissenschaftliche Forschungsergebnisse als auch Rohmaterialien und Metadaten, Quellenmaterialien, digitale Repräsentationen von bildlichem und grafischem Material sowie wissenschaftliche Materialien in multimedialer Form sein. Dabei räumt der Autor bzw. Urheber allen Nutzern ein freies, unwiderliches und weltweites Recht auf den Zugang zu seinen Daten ein. Zugleich erteilt er die Genehmigung, das Werk (unter korrekter Angabe der Autoren- bzw. Urheberschaft) zu nutzen, zu kopieren und digital weiterzuverbreiten. Die vollständige Arbeit soll zusammen mit allen

ergänzenden Materialien und der Erklärung über die Nutzungsrechte über ein Online-Archiv elektronisch bereitgestellt werden. Ein solches Archiv kann sowohl von akademischen Institutionen als auch von staatlichen oder privaten Organisationen betrieben werden, welche die Grundsätze des "offenen Zugangs" befolgen und eine langfristige Archivierung der Publikationsdaten gewährleisten.

Die Unterzeichner der Berliner Erklärung

- ermutigen ihre Wissenschaftler, die eigenen Arbeiten nach dem Prinzip des "offenen Zugangs" zu veröffentlichen,
- appellieren an die Kulturinstitutionen, ihre Ressourcen ebenfalls nach dem Prinzip des "offenen Zugangs" zur Verfügung zu stellen,
- suchen nach Mitteln und Wegen, um bei den "Open-Access"-Beiträgen eine wissenschaftliche Qualitätssicherung zu gewährleisten sowie die Regeln der "Guten Wissenschaftlichen Praxis" einzuhalten, und

- wollen darauf hinwirken, dass solche Publikationen bei der Begutachtung der Forschungsleistung und für die wissenschaftliche Karriere der Autoren anerkannt werden. Die "Berliner Erklärung" der Wissenschaftsorganisationen steht im Einklang mit der "Bethesda Declaration on Open Access Publishing" und der "Budapest Open Access Initiative". Beide fordern ebenfalls eine grundlegende Veränderung im System der wissenschaftlichen Publikationspraxis. Die "Berliner Erklärung" schließt darüber hinaus das kulturelle Erbe mit ein. Dies geht auf die Initiative von ECHO (European Cultural Heritage Online) zurück, einem von der EU-Kommission geförderten Pilotprojekt. Dabei entwickeln 16 Partner aus 9 europäischen Ländern Lösungen, um das kulturelle Erbe im Internet zugänglich zu machen.

*Quelle: Pressemitteilung
MPG 22. 10. 2003*

Genomtechnologie aus Deutschland kommt in den USA zum Zuge

Innovative Genomtechnologie sorgt nicht in Deutschland, sondern in den USA für Furore

GenePaint, eine im Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie entwickelte Technologie, findet weltweit Anerkennung: Sie dient als Grundlage für ein neues neurowissenschaftliches Institut in Seattle/USA, das im September offiziell eröffnet wurde. 100 Millionen Dollar fließen aus der Paul Allen-Stiftung in dieses Institut, das die Gehirnforschung revolutionieren soll. Denn die Molekularbiologie wird in Kombination mit den klassischen Disziplinen der Neuroanatomie und Physiologie völlig neue Erkenntnisse über unser Gehirn erbringen. Das erste ehrgeizige Projekt heißt "Allen's Brain Atlas" und ist nichts geringeres als eine vollständige Kartierung der Aktivität aller Gene im erwachsenen Mausgehirn in seiner Bedeutung vielleicht vergleichbar mit dem historischen Anatomieatlas "De Fabrica", in dem Andreas Vesalius im 16. Jahrhundert neue Einblicke in den Menschen gewährte. Die Technologie für den "Brain Atlas" kommt von Professor Gregor Eichele, Direktor des Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie, der mit GenePaint ein Verfahren entwickelt hat, das die Aktivitätsmuster von Tausenden von Genen in kurzer Zeit analysiert.

Das Projekt in Seattle ist eine logische

Fortsetzung des Humangenomprojektes. Nach der Sequenzierung der Gene folgt nun die Entschlüsselung ihrer Funktionen. Um diese zu verstehen, ist es notwendig, die Genexpression bzw. -aktivität im Gewebe und in den Zellen zu studieren. Denn es werden immer nur die Gene aktiviert und in Proteine umgesetzt, die in bestimmten Organen auch benötigt werden. Seit Ende der 90er Jahre arbeitet Eichele an der GenePaint-Technologie, die er hier in Hannover und parallel am Baylor College of Medicine in Houston, Texas, gemeinsam mit den Firmen Tecan, Leica und Orgarot bis zur Marktreife entwickeln konnte. Im Hochdurchsatzverfahren werden Genaktivitäten in Gewebeschnitten sichtbar gemacht. Die Expressionsmuster werden digitalisiert und in einer Datenbank zugänglich gemacht.

"Im vergangenen Jahr konnten wir am Chromosom 21 zeigen, dass eine genomumfassende Kartierung der Genaktivität mit GenePaint machbar ist", erklärt Eichele den Stand der Technik. Bei der großen Ähnlichkeit der Genome von Maus und Mensch verspricht er sich von einem vollständigen molekularen "Gehirnatlas" der Maus weitreichende Erkenntnisse über die Funk-

tionen von Genen im Gehirn und damit auch die Entdeckung neuer Medikamente für Gehirnerkrankungen. "Ich bedauere es sehr, dass eine in Deutschland entwickelte Technologie nun hier nicht zum Einsatz kommt", so die Einschätzung des Wissenschaftlers, der sich darum bemüht, ein weiteres großes Projekt mit Gene Paint in Deutschland durchzuführen.

Im Rahmen von "Allen's Brain Atlas" wird zunächst die Aktivität für etwa 20.000 Gene im Gehirn der Maus bestimmt. Die entstehenden Muster wandern in eine Datenbank, die für Wissenschaftler weltweit zugänglich sein wird. Hinter dem Projekt steht eine Gruppe von anerkannten Forschern, unter anderem James Watson, der mit der Entdeckung der DNA den Grundstein für die Genomforschung legte. Der Gründer des Instituts, Paul Allen, bekannt als finanzkräftiger Gründer von Microsoft, fördert über Stiftungen zahlreiche Projekte, die medizinische Fortschritte versprechen. Allen's Brain Atlas wird so die Erwartungen die Forschungen über Gehirnerkrankungen wie z. B. Alzheimer, Schizophrenie und Depressionen weiter voranbringen.

Quelle: Pressemitteilung MPG 19. 9. 2003

Definiens AG tritt dem Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie bei

Die Definiens AG ist dem Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. beigetreten. Das Unternehmen ist ein führender Anbieter von Software-Lösungen für die automatisierte Mustererkennung in biomedizinischen Bildern und wissenschaftlichen Texten. Mit seinem Beitritt unterstützt es die folgenden Ziele und Aufgaben, die der Förderverein wahrnimmt:

- Forschungsfelder der Genomforschung mit wirtschaftlichen Perspektiven identifizieren
- Förderprogramme initiieren und mitgestalten

- Technologie-Transfer gemeinsam mit akademischer Forschung und Politik fördern und koordinieren
- Kommunikationsplattform für Wissenschaft und Öffentlichkeit bieten

Nach der Entzifferung des Humangenoms zielt die Arbeit des Fördervereins darauf ab, die mit der funktionellen Genomanalyse gewonnenen Daten unverzüglich zur Prävention und Therapie bisher unzureichend behandelbarer Krankheiten zu nutzen. Dazu bedarf es z.B. der molekularpathologischen Analyse von Gewebeschnitten, für die Definiens in Zusammenarbeit

mit weiteren Mitgliedsunternehmen des Fördervereins innovative Technologien entwickelt. Das 1994 von Nobelpreisträger Prof. Dr. Gerd Binnig gegründete Unternehmen hat seinen Sitz in München und beschäftigt 40 Mitarbeiter. Es tritt dem Förderverein bei, nachdem dieser Ende Mai 2003 beschlossen hat, sich in stärkerem Maße als bisher für Biotech-Unternehmen zu öffnen.

Quelle: Pressemitteilung Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. 15. 10. 2003

Personalien GABI

Personelle Änderungen in GABI Gremien

In zwei von insgesamt drei GABI Gremien (Wissenschaftliches Koordinierungskomitee (SCC), Wissenschaftliches Beratungskomitee (SAC) und Lenkungsausschuss) gab es in den letzten Wochen personelle Veränderungen. Frau Prof. Bärbel Friedrich, Humboldt Universität Berlin, vertrat bisher die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im GABI-Lenkungsausschuss. Mit dem Ablauf ihrer Amtszeit als DFG-Vizepräsidentin wurden auch ihre Aufgaben im Lenkungsgremium von GABI an Herrn Prof. Jörg Hacker, Universität Würzburg, übergeben. Frau Friedrichs Hauptanliegen in den letzten Jahren waren eine nachhaltige Wissenschaftsförderung und eine gute Zusammenarbeit zwischen DFG geförderten Projekten und einem stärker anwendungsorientierten Programm wie GABI. GABI Ressourcen, wie z.B. die Arabidopsis T-DNA Kollektion in Köln (GABI-KAT) bilden ein entscheidendes Rückgrad für laufende Projekte und Programme wie das „Arabidopsis Functional Genomics Network“ (AFGN) der DFG.

Zuwachs bekam das Wissenschaftliche Beratungskomitee (SAC) von GABI und kann damit seine Expertise bei der Getreideforschung weiter steigern. Als neue Mitglieder wurden Prof. Wilhelm Gruissem, ETH Zürich, und Prof. Beat Keller, Universität Zürich, in den SAC berufen (Kurzlebensläufe s.u.). Prof. Mike Bevan vom John Innes Centre Norwich (UK) schied auf eigenen Wunsch aus zeitlichen Gründen aus dem GABI SAC aus.

Zur Person: Wilhelm Gruissem

Seit Anfang Juli 2000 ist Wilhelm Gruissem Professor für Pflanzenbiotechnologie am Institut für Pflanzenwissenschaften der ETH Zürich. Wilhelm Gruissem wurde am 9. März 1952 in Duisburg geboren. An der Universität Bonn studierte er Biologie und Chemie und promovierte 1979 bei Prof. Werner Gottschalk am Institut für Genetik. Nach zwei Jahren als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologische Chemie der

Universität Marburg trat er ein Postdoc-Stipendium für Forschung im Fachbereich für Molekular-, Zellular- und Entwicklungsbiologie der Universität von Colorado in Boulder, USA an. 1983 wurde er an die Fakultät der Universität von Kalifornien in Berkeley als Assistenz-Professor für Pflanzenbiologie berufen und 1990 zum Professor ernannt. Von 1993 bis 1998 war er Leiter des Forschungsbereichs für Pflanzen- und Mikrobiologie an der Universität von Kalifornien in Berkeley und seit 1998 ist er Direktor eines gemeinschaftlichen Forschungsprogramms zwischen dem Fachbereich und dem Novartis Agricultural Discovery Institute in San Diego. Seine Forschungsschwerpunkte sind Stoffwechselprozesse (pathways) und Moleküle, die an der Pflanzenwachstumssteuerung und der Regulierung der Chloroplastenentwicklung beteiligt sind.

Er wurde als Mitglied in die ‚American Association for the Advancement of Sciences‘ (Amerikanische Vereinigung zur Förderung von Wissenschaften) berufen, ist Mitglied in ‚learned societies‘ und sitzt in Redaktionsgremien von mehreren Fachzeitschriften. Für sein Forschungsprogramm hat er zahlreiche Auszeichnungen erhalten.

Zur Person: Beat Keller

Seit 1997 ist Beat Keller Professor für „Molekularbiologie der Pflanzen“ am Institut für Pflanzenbiologie der Universität Zürich. Seit April 1998 amtiert er als Geschäftsführender Direktor dieses Instituts.

Beat Keller wurde am 14. September 1958 in Interlaken geboren. Er studierte Molekularbiologie und Mikrobiologie am Biozentrum der Universität Basel und promovierte 1985 bei Prof. Eduard Kellenberger über Mechanismen der Self-Assembly bei Bakteriophagen. Von 1986 bis 1989 war er mit einem EMBO Long-term Fellowship am Salk Institute, San Diego als Postdoc in der Abteilung „Plant Biology“ bei Prof. C.J. Lamb tätig. Nach seiner Rückkehr in die Schweiz 1989 war er Leiter einer neugegründeten

Arbeitsgruppe Biotechnologie an der Forschungsanstalt für Landbau in Zürich. Er habilitierte sich 1995 an der ETH Zürich. Von 1992 bis 2001 war er Leiter der Weizenprojekte im Schwerpunktprogramm Biotechnologie des Schweizerischen Nationalfonds. Seine Forschungsschwerpunkte sind

die Genetik und Molekularbiologie von Resistenzmechanismen gegen pilzliche Krankheitserreger in Getreide sowie funktionelle und evolutionäre Genomik der Gräser. Beat Keller wurde 2001 zum Vizepräsidenten der Schweizerischen Akademie der Naturwissenschaften gewählt.

Personalien DHGP/NGFN

Otmar D. Wiestler **neuer Vorstandsvorsitzender des DKFZ**

Der Neuropathologe Otmar D. Wiestler ist zum neuen Vorstandsvorsitzenden des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) berufen worden. Wiestler leitet seit zwölf Jahren das Institut für Neuropathologie der Universität Bonn. Sein Renommee gründet sich auf zahlreiche Veröffentlichungen sowie die Leitung hochrangiger Gremien. Wiestler ist unter anderem Mitglied im Medizinischen Beirat und Kuratorium der Deutschen Krebshilfe. Für die Deutsche Forschungsgemeinschaft leitet er den Fachausschuss für Theoretische Medizin, der 47-Jährige sitzt dem Vorstand des Kompetenznetzwerks Stammzellforschung in Nordrhein-Westfalen vor, ist medizinischer Geschäftsführer der Technologie-Plattform LIFE & BRAIN GmbH in Bonn und in Projekten des NGFN sowie DHGP vertreten.

Mit seinem Wechsel nach Heidelberg löst Wiestler Prof. Harald zur Hausen ab, unter dessen Leitung sich das DKFZ in den vergangenen 20 Jahren zu einem international anerkannten Zentrum entwickelt hat.

Das DKFZ wurde 1964 als Stiftung des öffentlichen Rechts gegründet. Mit rund 1780 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, ist es heute unter den Helmholtz-Zentren das größte Forschungszentrum im Bereich Gesundheit. Seine Grundfinanzierung von insgesamt 90 Millionen Euro wird zu 90 Prozent vom Bund und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg getragen.

Quelle: idw 3. 12. 2003

Peter Propping erhält Mendel-Medaille der Leopoldina

Mit der Verleihung der Mendel-Medaille hat die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina in Halle an der Saale Professor Dr. Peter Propping für seine wegweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der Genetik komplexer Erkrankungen geehrt. Der Humangenetiker lehrt und forscht an der Universität Bonn. Er ist Mitglied des Nationalen Ethikrates.

Mit der Mendel-Medaille, gestiftet 1965 zu Ehren Gregor Mendels (1822-1884), prämiiert die Leopoldina Pionierleistungen auf dem Gebiet der allgemeinen und molekularen Biologie bzw. Genetik. Professor Propping gehört zu den ausgewiesenen deutschen Wissenschaftlern auf dem Gebiet der Erforschung des menschlichen Genoms. Seine Interesse gilt vor allem den genetischen Grundlagen von Krebs und von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie beispielsweise der Epilepsie. Nicht zuletzt durch seine Tätigkeit gelte Bonn auch international als ein Zentrum für die genetische Analyse komplexer Erkrankungen, hieß es in der offiziellen Würdigung des Preisträgers.

Quelle: idw 18. 10. 2003

Svante Pääbo mit dem Ernst-Schering-Preis 2003 ausgezeichnet

Material von ausgestorbenen Organismen aus dem Pleistozän, wie Höhlenbär, Mammut und Neandertaler, sowie von heute lebenden Spezies nutzt Professor Svante Pääbo, Direktor am Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig, um den Verlauf der genetischen Evolution der Menschen aufzuklären. Seine bahnbrechenden Forschungsarbeiten werden von der Schering-Stiftung mit dem Ernst-Schering-Preis 2003 ausgezeichnet. Mit 50.000 Euro zählt dieser zu den höchst dotierten deutschen Forschungsauszeichnungen. Die feierliche Preisübergabe erfolgte am 26. September 2003 im Königlichen Schloss in Warschau/Polen. Auf einem Pressegespräch berichtete Prof. Pääbo über seine Forschungsergebnisse zur Evolution des humanen Genoms und stellte neue Daten zur Entwicklung unseres Geruchssinns vor. So sind nach neuester Erkenntnis beim Menschen im Vergleich zum Schimpansen nur noch zwei Drittel der für den Geruchssinn verantwortlichen Gene funktionsfähig.

Quelle: idw 16. 9. 2003

Auszeichnung für engagierte Teams aus Journalisten und Wissenschaftlern

Gewinner des Wettbewerbs "Hauptsache Biologie" sind die Journalisten Katja Dombrowski und Ralf Blasig von der Braunschweiger Zeitung sowie der Genforscher Dr. Helmut Blöcker von der Braunschweiger Gesellschaft für Biotechnologische Forschung. Die Siegerehrung fand auf der BioTechnica 2003 in Hannover statt. Teams aus Journalisten und Naturwissenschaftlern waren aufgerufen, Forschungsergebnisse aus der Biotechnologie und Medizin für die breite Leserschaft lokaler Tageszeitungen anschaulich und verständlich aufzubereiten. Der von der Promega GmbH, Mannheim, vergebene Jahrespreis war mit einem Gesamtpreisgeld von 20.000 Euro dotiert.

Eine unabhängige Jury unter Vorsitz von Prof. Detlev Ganten (Max-Planck-Centrum für Molekulare Medizin) und Dr. Norbert Lossau (DIE WELT) bewertete die rund 50 eingereichten Veröffentlichungen. Der Beitrag "Der Unterschied birgt den Schlüssel" von Katja Dombrowski, Ralf Blasig und Dr. Helmut Blöcker überzeugte die Jury durch anschaulich dargestellte Zusammenhänge und leserfreundliche Kürze. Der Wissenschaftler und seine Arbeit sind spürbar, der Bezug zu allgemein wichtigen genetischen Fragestellungen deutlich hergestellt: "In dem Beitrag über das Chromosom 22 wird die Erforschung des Affengenoms und deren Bedeutung für den Kampf gegen Krankheiten beim Menschen besonders verständlich erklärt", sagt Jurymitglied Prof. Detlev Ganten. "Darüber hinaus waren wir vom zusätzlichen Informationsgehalt der ganzen Zeitungsseite – Einstieg, Glossar und weitere Artikel zum Thema - begeistert."

Die Plätze 2 und 3 belegen Ute Steinbusch, Aachener Zeitung, in Zusammenarbeit mit dem Molekularmediziner Markus Sack, RWTH Aachen, und Winfried Züfle, Augsburgener Allgemeine, zusammen mit der Gen-Wissenschaftlerin Christine Machka vom Institut für Experimentelle Genetik in München. "Die Jury hat die beiden Artikel ‚Wachsen auf dem Acker bald Antikörper gegen Krebs?‘ und ‚Die Forschung mit der Maus als Lebenshilfe‘ prämiert, weil sie besonders aktuelle Forschungsthemen spannend vermitteln", erklärt Dr. Norbert Lossau. Weitere Informationen zum Wettbewerb und den Preisträgern: www.promega.com/de/Aktuelles/PromegaPreis.htm *Quelle: Pressemitteilung Promega 7. 10. 2003*

Kommunikationspreis der GBM für Christina Schröder

Den Kommunikationspreis 2003 hat die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V. (GBM) am 21. September 2003 im Rah-

men ihrer Herbsttagung in Dresden an Frau Dr. Christina Schröder vergeben. Der Vorstand der GBM zeichnet mit diesem Preis einmal jährlich Mitglieder für besondere Verdienste in der wissenschaftlichen Öffentlichkeitsarbeit aus. Frau Schröder, die seit 2000 die Geschäftsstelle des Fördervereins Humangenomforschung leitet, erhielt den Preis für die Gründung und die Aktivitäten des Arbeitskreises Öffentlichkeit in der GBM, dessen Sprecherin sie 1997 – 2000 war.

GBM-Präsident Prof. Franz-Ulrich Hartl erwähnte jedoch in seiner Laudatio ausdrücklich auch Projekte wie den Genomic Explorer, die Preseseminare oder die „Genom-Telefon“-Aktionen, mit denen der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. und die DHGP- Geschäftsstelle in den letzten Jahren erfolgreich zum Dialog mit der Öffentlichkeit über Humangenomforschung beigetragen haben.

Quelle: Mitteilung des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V.

Science Digest

Therapiemöglichkeit für erbliche Muskelerkrankung: Startsignal für das zweite Gen

Nur an einem Typ von Eiweißstruktur mangelt es Patienten mit einer erblichen Erkrankung, die relativ häufig auftritt und schwere Muskelschäden bewirkt. Dieses Protein steht nicht in ausreichender Menge zur Verfügung, weil das zugehörige Gen, der Bauplan, in den meisten Fällen durch Mutationen beeinträchtigt ist oder sogar fehlt. Nun zeichnet sich erstmals ein Weg ab, der spinalen Muskelatrophie – einer Erbkrankheit, die tödlich verlaufen kann – zu begegnen. Die Stelle des defekten Gens könnte eine Kopie einnehmen, die zwar vorhanden, aber nicht ausreichend aktiv ist. Am Lehrstuhl für Neuropathologie der Universität Erlangen-Nürnberg hat die Arbeitsgruppe um Dr. Eric Hahnen in Zusammenarbeit mit der Humangenetikerin Prof. Dr. Brunhilde Wirth aus Köln ein Medikament ausfindig gemacht, das dieses zweite Gen in Aktion setzt.

Der Mangel, der die Krankheitssymptome auslöst, betrifft das sogenannte SMN-Protein. Die Erlanger Gruppe am Lehrstuhl von Prof. Dr. Ingmar Blümcke und die Kölner Humangenetikerin stellten fest, dass das Medikament Valproinsäure in experimentellen Schnittkulturen des Gehirns die Menge dieses Proteins erhöht. Valproinsäure wird seit Jahrzehnten für die Behandlung von Epilepsien verwendet.

Das durch Mutationen ausgeschaltete, als SMN1 bezeichnete Gen, das eigentlich die Vorlage für

die Proteinproduktion abgeben sollte, lässt sich durch dieses Medikament zwar nicht aktivieren. Eine zweite Kopie des Gens (SMN2) kann aber dessen Funktion in den Nervenzellen übernehmen. Genau auf den Mechanismus der Aktivierung dieses zweiten Gens zielt die neue Therapieoption mit Valproinsäure.

Quelle: idw 11. 11. 2003

Fledermäuse fliegen mit UV-Augen durch den Regenwald

In den Tropen Mittel- und Südamerikas lebende und sich von Blütennektar ernährende Fledermäuse können ultraviolette Licht sehen (Nature, 9. Oktober 2003). Das haben York Winter, Nachwuchsgruppenleiter an der Max-Planck-Forschungsstelle für Ornithologie in Seewiesen gemeinsam mit Kollegen von der Universität Erlangen und der Universität von Guatemala entdeckt. Da den Fledermäusen generell die Zapfenpigmente in ihren Augen fehlen, fangen sie das ultraviolette Licht über das Rhodopsin ihrer Stäbchenpigmente ein. Ein solcher Mechanismus war für Säugetiere bislang unbekannt. Die Forscher stießen darauf bei Verhaltensexperimenten in einem künstlichen Lebensraum, in dem die Fledermäuse mit computergesteuerten leuchtenden Blüten konfrontiert wurden. Blütenbesuchende Fledermäuse brauchen das UV-Sehen offenbar, weil die von ihnen im Regenwald besuchten Blüten im kalten Nachtlcht besonders stark das UV-Licht reflektieren. Ob die

ungewöhnlich hohe UV-Empfindlichkeit auf einen für Säugetiere bislang unbekanntem Photomechanismus zurückzuführen ist, bleibt noch eine offene Frage.

Quelle: idw 9. 10. 2003

Erste Kristallstruktur eines SARS-Proteins

Lübecker Forscher haben die Struktur des ersten Proteins vom SARS-Virus durch Kristallisation und Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Bei der jetzt entschlüsselten Struktur handelt es sich um eine virale Proteinase, ein Enzym, welches für die Herstellung neuer Viruspartikel in infizierten menschlichen Zellen und damit für die weitere Verbreitung der Infektion verantwortlich ist. Die neuen Arbeiten von Prof. Dr. Rolf Hilgenfeld und Prof. Zihao Rao eröffnen eine neue Front in der therapeutischen Bekämpfung des SARS-Virus.

Das "Schwere Akute Respiratorische Syndrom" (SARS) wird durch ein neues Coronavirus hervorgerufen. An der Universität zu Lübeck erforscht Prof. Dr. Rolf Hilgenfeld, Direktor des Instituts für Biochemie, mit seinen Mitarbeitern die dreidimensionale Struktur von Coronavirus-Proteinen. Bereits im Mai dieses Jahres hatten sie einen ersten Wirkstoff zur Therapie von SARS vorgeschlagen, der sich derzeit in der Weiterentwicklung durch die pharmazeutische Industrie befindet. Diese Arbeiten basierten auf der Strukturaufklärung eines Enzyms des humanen Coronavirus 229E, welches mit dem SARS-

Virus verwandt ist, aber nur leichte Erkältungskrankheiten hervorruft.

Jetzt haben die Lübecker Forscher die Struktur des ersten Proteins vom SARS-Virus durch Kristallisation und Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Dazu taten sie sich mit der Arbeitsgruppe von Prof. Zihong Rao an der Tsinghua University in Peking zusammen, weil diese schon zu einem frühen Zeitpunkt über das biologische Material verfügte.

Bei ihren Untersuchungen fanden Hilgenfeld und Rao, dass die Struktur des Enzyms sich abhängig von der Umgebung ändert: In leicht saurem Milieu ist es nur eingeschränkt aktiv, während es im neutralen Bereich eine aktive Struktur annimmt. Diese Strukturumwandlung könnte ähnlich in der infizierten Zelle bei der Aktivierung des Virus aus seinem Ruhezustand ablaufen.

Die neuen Arbeiten von Hilgenfeld und Rao, die in den Proceedings of the National Academy of Science of the USA (PNAS) veröffentlicht werden (Yang *et al.*, PNAS 100, 13190-13195 (2003)), eröffnen eine neue Front in der therapeutischen Bekämpfung des SARS-Virus.

Quelle: *idw*, 4.11.2003

In uralten Maissorten etablierte Selektion von Allelen blieb bis heute erhalten

Der Vorgänger des modernen Mais (*Zea mays*) war Gegenstand von fieberhaften Diskussionen seit 1920, wobei das Wildgras Teosinte zum wahrscheinlichsten Kandidaten wurde. Man ist der Meinung, dass der heutige Mais aus einer einzelnen Domestizierung aus Teosinte *parviglumis* im Balsas Flussbecken, Mexiko, vor etwa 9000 Jahren entwickelt wurde. Die Verbreitung der Samen bedurfte des prähistorischen Menschen. Frühere Studien zeigten, dass lediglich fünf Genomregionen für die phänotypische Differenzierung von Teosinte und Mais verantwortlich sind. Drei Gene, die zu diesen Unterschieden beitragen, konnten bereits isoliert und genauer charakterisiert werden. Genprodukte des *tb1* und *pb1* Gen sind verantwortlich für die Proteinzusammensetzung im Samen und haben Einfluss auf die Lagerfähigkeit des Korns. Das *su1* Gen wiederum kodiert ein Stärke Entkettungsenzym (starch debranching enzyme) mit Bedeutung für die Textur von den aus Maismehl hergestellten Tortillas. In der Fachzeitschrift *Science* vom 14. November verglichen Viviane Jaenicke-Després und ihre Kollegen am Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie kurze DNA Sequenzen von *tb1*, *pb1* und *su1* von Maislandrassen

und Teosinte *parviglumis*. Die Autoren identifizierten heutige, moderne Maisallele in über 4000 Jahre alten archäologischen Samenfunden. Daraus kann man schließen, dass sich aus der genetischen Veränderung von nur fünf Genombereichen für die menschliche Nutzung höher entwickelte Nutzpflanzen gezüchtet wurden und diese Allele für mehrere Jahrtausende durch züchterische Selektion erhalten blieben (*Science*, 302:1206-1208, 14. November 2003).

Jaenicke-Després *et al.* selektierten kurze DNA Fragmente (~50 bp), die für den Vergleich von Allel-Frequenzen der archäologischen Überreste geeignet waren. Aus 4000 bis 650 Jahre alten Kolbenproben wurde DNA extrahiert und für weitere molekulare Untersuchungen in Bakterien kloniert. Durch die Sequenzierung multipler Klone, konnte jedes der untersuchten Gene rekonstruiert werden. Vergleiche der Sequenzmuster mit denen aus dem heutigen Mais mit jenen in Teosinte bestätigten, dass sich heutige Allele bereits vor mindestens 4400 Jahren im mexikanischen Mais befanden. Die Rolle der drei untersuchten Gene auf die Herausbildung von phänotypischen Charakteristika heutigen Maises, weist darauf hin, dass Kolbengröße und Kernqualität bereits von prähistorischen Bauern zur Selektion der nächsten Pflanzengeneration genutzt wurden. „Bereits vor 4400 Jahren hatten die Bauern einen erheblichen homogenisierenden Einfluss auf die allelische Diversität der drei untersuchten Gene, welche mit der Maismorphologie und den biochemischen Eigenschaften des Maikolbens gekoppelt sind. Mit der Identifizierung weiterer, für den Selektionsprozess entscheidender Gensequenzen im Mais und anderen Nutzpflanzen, wird es möglich werden, den genetischen Konsequenzen der Domestizierung über den Verlauf des Domestizierungsprozesses zu folgen“, schließen die Autoren. „Der Verlust von genetischer Vielfalt wie jener bei der Einführung von Hochertragsweizen- und Reissorten während der Grünen Revolution in den 60ern und 70ern und die Beschleunigung der Evolution mit Mitteln der genetischen Veränderung von Nutzpflanzen durch die Biotechnologie in der heutigen Zeit, sind somit weit davon entfernt ein neues Phänomen zu sein,“ kommentiert Nina V. Fedoroff vom „Huck Institute for Life Sciences“ in einem Begleitartikel.

Quelle: *The Scientist (Online)* 14.11.2003

Genetische Aspekte der Geschlechtsdifferenzierung

Ein raffinierter Versuch mit Mäusen, bei denen drei Gene 'ausgeschaltet' wurden, zeigte

unerwartet neue Funktionen einer Gruppe von Insulinrezeptoren in der männlichen sexuellen Entwicklung auf. Wie das Gen *Sry* auf dem Y-Chromosom die Entwicklung der Hoden steuert, wird damit klarer.

Luis F. Prada und seine Kollegen vom University of Texas Southwestern Medical Center, USA, züchteten Mäuseembryonen, denen die Funktion von jeweils einem der insgesamt drei Insulinrezeptor-Genfamilien fehlte. Diese Gene regulieren im Normalfall mehrere Wachstums- und Stoffwechselprozesse. Fehlte nur eines der Gene, so zeigten sich in keinem der drei mutanten Mäusestämme Störungen in der sexuellen Entwicklung. Bei drei funktionslosen Genen allerdings zeigten mit einem X- und einem Y-Chromosom ausgestattete Embryonen sehr früh in der Entwicklung eine geschlechtliche Umwandlung von männlich zu weiblich. Ihre Geschlechtsorgane ähnelten normalen XX-Ovarien hinsichtlich ihrer Morphologie und der Expression ovarien-spezifischer Gene, allerdings fehlte ihnen die Expression von Markergenen der Hodenentwicklung. Es schein, dass die drei Insulinrezeptoren bei der Regulierung der Geschlechtsdifferenzierung oberhalb von *Sry* wirken, jedoch nicht absolut notwendig für die Expression von *Sry* sind, kommentiert Peter Koopman von der University of Queensland in Australien in einem begleitenden News-and-Views-Artikel.

Quelle: *Nature* 20.11.2003 S. 291-295

Lichtabhängige Blühinduktion bei Pflanzen: Der FKF1-Rezeptor

Bei der Modellpflanze *Arabidopsis* ist ein Blaulicht-Rezeptor namens FKF1 verantwortlich für die Messung der Tageslänge. Steve A. Kay und seinen Kollegen vom Scripps Research Institute, USA, zufolge ist die Aktivierung dieses Rezeptors an späten Nachmittagen entscheidend für die Regulation der Blühinduktion. Bei Pflanzen werden viele lebenswichtige Prozesse durch den Tag-Nacht-Zyklus bestimmt, beispielsweise die Photosynthese. Um diese Prozesse zu steuern, verfügen Pflanzen über eine zirkadiane biologische Uhr, welche die Expression regulatorischer Gene rhythmisch koordiniert. Diese biologische Uhr reguliert auch jahreszeitliche Vorgänge wie die Blütenbildung, indem sie die Tageslänge misst. Die einzelnen Schritte, die an dieser komplizierten saisonalen Zeiterfassung beteiligt sind, sollen nun in absehbarer Zeit durch die Charakterisierung einer Vielzahl von Mutanten mit veränderten Blühmustern identifiziert werden.

Quelle: *Nature* 20.11. 2003: S. 302-306

Biofilm-Barrieren

Die Lungen von Patienten, die an zystischer Fibrose leiden, sind oft vom Erreger *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt, und die Behandlung der Infektion ist besonders schwierig. Die Resistenz des Bakteriums gegenüber Antibiotika scheint mit dessen Vorliebe zusammenzuhängen, in Kolonien zu wachsen, die in eine schützende Zuckermatrix oder einen Biofilm eingebettet sind. Bakterien, die auf diese Weise abgeschirmt sind, können im Vergleich zu frei beweglichen Zellen eine bis zu tausendfach höhere Antibiotikaresistenz entwickeln. Nun legen die von George O'Toole und seinen Kollegen von der Dartmouth Medical School, USA, beschriebenen Eigenschaften einer jüngst isolierten Mutante von *P. aeruginosa* nahe, dass Biofilme keineswegs nur eine einfache Diffusionsbarriere darstellen. Das mutierte Gen kodiert ein Glukan, welches das Antibiotikum Tobramycin spezifisch bindet und es innerhalb des Biofilms immobilisiert, bevor es seinen Wirkort erreichen kann. Dies weist darauf hin, dass diese Form der Antibiotikaresistenz durch Kombinationsbehandlung mit einer Verbindung, die ein spezifisches Glukan im Biofilm angreift, überwunden werden könnte.

Quelle: *Nature* 20.11.2003 S.306-310

Wie Pflanzen den goldenen Winkel berechnen

Bei vielen Pflanzen sind die Blätter entlang des Stängels spiralförmig angeordnet. Der Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Blättern ist dabei ziemlich exakt 137,5 Grad – der goldene Winkel. Jiri Friml von der Universität Tübingen und seine Kollegen haben jetzt herausgefunden, dass ein bestimmtes Protein dafür sorgt, dass neue Blätter so weit wie möglich entfernt von bereits existierenden Blättern entstehen, und so den goldenen Winkel erzeugt. Den goldenen Winkel erhält man, wenn man den vollen Kreis, also 360 Grad, durch das Quadrat der Zahl des goldenen Schnitts teilt. Diese Phi genannte Zahl ist etwa 1,618. Man findet den goldenen Schnitt in der Natur auf Schritt und Tritt, beispielsweise in der Spiralförmigkeit von Hurrikans oder Galaxien. Von Menschen werden Formen, in denen man das Zahlenverhältnis des goldenen Schnitts wiederfindet, offenbar als besonders ästhetisch empfunden. Leonardo da Vinci soll die Zahl Phi in den Zügen seiner Mona Lisa verewigt haben. Wie Pflanzen den goldenen Winkel "berechnen", war aber bislang ein Rätsel. Neue Blätter werden bei wachsenden Pflan-

zen unmittelbar hinter der Sprossspitze, also der Spitze des Stängels angelegt. Bei Untersuchungen des mit der Kresse verwandten Ackerschmalbandes (*Arabidopsis thaliana*) fanden Friml und seine Kollegen zunächst, dass neue Blätter immer dort entstehen, wo die Konzentration des Wachstumshormons Auxin am höchsten ist. Außerdem wiesen sie nach, dass die Verteilung des Auxins von einem bestimmten Protein mit dem Namen PIN1 gesteuert wird. Das Zusammenspiel zwischen Protein und Wachstumshormon sorgt dafür, dass bereits angelegte Blattknospen weiteres Auxin aufnehmen und dadurch verhindern, dass sich in ihrer direkten Umgebung neue Blätter bilden können. Dort ist dann die Konzentration des Wachstumshormons zu gering. Auf diese Weise entsteht eine geometrische Anordnung, bei der aufeinanderfolgende Blätter exakt durch den goldenen Winkel getrennt sind.

Quelle: *Nature* Bd. 426, S. 255-260

Warum Blumen nach der Befruchtung nicht mehr duften

Nicht die Bestäubung, sondern erst die Befruchtung lässt Blumenduft nach einem Bienenbesuch verschwinden. Für den intensiven Blütenduft von Petunien und Löwenmäulchen ist im wesentlichen eine Substanz namens Methylbenzoat verantwortlich. Für deren Produktion wendet die Pflanze viel Energie auf – mit dem Ziel, Insekten anzulocken und von ihnen bestäubt zu werden. Hat diese Strategie Erfolg, stellt die Blume auch die Methylbenzoat-Herstellung ein. Bisher war jedoch unklar, ob bereits das Ablegen der Pollen auf dem Stempel oder erst die eigentliche Befruchtung das entscheidende Signal liefert. Natalia Dudareva von der Purdue-Universität in West Lafayette und ihre Kollegen können diese Frage nun beantworten: Nachdem ein Pollenkorn auf die Narbe des Blütenstempels aufgebracht wird, bildet sich der so genannte Pollenschlauch, der dem Samen den Zugang zu den Eizellen im Fruchtknoten ermöglicht. Erst wenn dieser Schlauch die Eizellen erreicht, wird die Duftstoffproduktion eingestellt. Dabei verfolgen Löwenmäulchen und Petunien unterschiedliche Strategien: Während Petunien das Pflanzenhormon Ethylen freisetzen, das anschließend ein wichtiges Gen für die Herstellung von Methylbenzoat blockiert, verändern Löwenmäulchen das Verhältnis von Ausgangsstoffen und Abfallprodukten der Duftstoffherstellung und blockieren so die Produktion. Trotz des hohen Energieaufwandes sei es für die Pflanzen sehr wichtig, den Duftstoff erst dann

nicht mehr herzustellen, wenn die Befruchtung tatsächlich erfolgt sei, erklärt Studienleiterin Dudareva. "Selbst wenn die Pollenkörner die Narbe erreichen, kann immer noch etwas schief gehen. Würden die Blumen die Produktion dann schon einstellen, könnten sie keine weiteren Insekten mehr anlocken und sich nicht weiter vermehren." Die Ergebnisse der Wissenschaftler könnten beispielsweise der Blumenindustrie dabei helfen, hochgezüchtete Blumen intensiver duften zu lassen.

Quelle: *Plant Cell*

(Online-Vorabveröffentlichung) 20.11. 2003

Milchviehhaltung änderte die Gene von Menschen und Kühen

Die Haltung von Milchvieh hat in Nordeuropa nicht nur die genetische Ausstattung von Kühen beeinflusst, sondern auch in den Genen der Menschen Spuren hinterlassen. Seit Beginn der Rinderhaltung in der Steinzeit lassen sich Wechselwirkungen bei der Entwicklung vieler Arten beobachten, berichten Wissenschaftler in der britischen Fachzeitschrift *Nature Genetics* (Online-Vorabveröffentlichung). Bei nordeuropäischen Kuhrassen kommen die sechs für die Milchproduktion wichtigsten Gene in besonders vielen Varianten vor. Das stellten die Forscher um Albano Beja-Pereira von der Joseph-Fourier-Universität in Grenoble fest, als sie den Variantenreichtum dieser Gene bei sieben europäischen Kuhrassen untersuchten. Bei anderen Genen zeigte sich bei diesen Kühen keine solche erhöhte Vielfalt.

Die meisten Nordeuropäer können auch als Erwachsene noch Milchzucker verdauen und so von der Nährhaftigkeit der Kuhmilch profitieren. Diese so genannte Laktosetoleranz ist genetisch festgelegt und findet sich nur in manchen menschlichen Gesellschaften. Die Gebiete mit besonders häufiger Laktosetoleranz beim Menschen und großem Variantenreichtum bei den Genen für die Milchproduktion bei Kühen stimmen in weiten Teilen mit den Regionen überein, in denen in der Steinzeit die Rinderhaltung begann. Damals setzten die Vorteile, die Milch als Nahrungsquelle den Menschen bot, bei Kühen und Menschen einen Evolutionsprozess in Gang, so Beja-Pereira und seine Kollegen. Er führte zur Haltung großer Herden, zur Auswahl von Kühen, die möglichst viel Milch gaben, und änderte die Zusammensetzung der Proteine in der Milch. Diese Entwicklung scheint wiederum die Häufigkeit der wichtigsten Gene für die Milchproduktion bei Kühen und die Gene für den

Abbau von Laktose in Menschen beeinflusst zu haben.

Quelle: *BdW (Online)* 24.11.2003

Neue Wirkstoffe sollen Gehirntumore gezielt bekämpfen

Vier neue Wirkstoffe können Gehirntumorzellen gezielt angreifen und zerstören. In Tests mit Mäusen hemmten sie das Wachstum und somit die Ausbreitung tödlicher Tumoren. Das berichtete der amerikanische Wissenschaftler Jeremy Rich vom Gehirntumorzentrum der Duke-Universität in Durham auf einer Konferenz zur Krebstherapie in Boston. In den von Rich und seinen Kollegen durchgeführten Studien zeichnete sich der Stoff "ZD6474" besonders aus. Dieser hemmte deutlich das Wachstum dreier verschiedener Tumorarten im zentralen Nervensystem der Mäuse, unter anderem des Glioblastoms – die tödlichste Form von Hirnkrebs. Bei Mäusen, die das Mittel über zehn Tage hinweg bekamen, entwickelten sich die Tumoren erheblich langsamer. ZD6474 und die anderen drei Stoffe greifen im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie nur bestimmte Zielmoleküle innerhalb der Tumorzellen selbst an. Damit werden die Nebenwirkungen der Chemotherapie wie Anämie oder Haarausfall ausgeschlossen, sagen die Wissenschaftler. Die Substanzen funktionieren alle nach demselben Mechanismus: Sie belegen die Andockstellen des Energiemoleküls ATP und verhindern somit die Aktivierung der Wachstumsförderer in der Zelle. Dadurch wird die Blutversorgung der Zellen verringert und der Tumor schrumpft. Im nächsten Jahr sollen die Wirkstoffe an Patienten erprobt werden.

Quelle: *BdW (Online)* 21.11.2003

Wie sich Junk-DNA durchsetzt

Amerikanische Wissenschaftler haben eine neue Hypothese aufgestellt, warum Menschen, Tiere, Pflanzen und Pilze im Gegensatz zu Bakterien zum Teil anscheinend überflüssige DNA-Abschnitte, so genannte Junk-DNA, besitzen: Die Genetiker fanden einen Zusammenhang zwischen der Populationsgröße einzelner Arten und der Größe des Genoms. Je kleiner die Population, desto mehr überflüssige DNA-Bereiche finden sich außerdem im Erbgut der Spezies. Diese Vermutung äußern die Forscher in der Fachzeitschrift *Science* (Ausgabe vom 21. November). Das Genom von komplexeren Organismen, so genannten Eukaryoten, besteht nicht nur aus Genen, welche Informationen für Eiweißmoleküle enthalten, sondern auch aus so

genannten nicht-codierenden Bereichen. Die Funktion dieser DNA-Abschnitte ist häufig noch völlig unbekannt, und einige sind offenbar vollständig überflüssig. Dagegen gibt es im Genom von Bakterien ausschließlich DNA, die unverzichtbare Informationen enthält. Michael Lynch von der Universität von Indiana in Bloomington und John Conery von der Universität von Oregon in Eugene erklären diesen Unterschied mit den verschiedenen Populationsgrößen der Spezies. Während bei Organismen mit großen Populationsgrößen die Konkurrenz zwischen den einzelnen Individuen sehr groß ist und damit ein starker Selektionsdruck herrscht, wird bei komplexeren Organismen, die kleinere Populationsgrößen haben, der Lauf der Evolution hauptsächlich durch zufällige genetische Veränderungen bestimmt. Daher können sich bei diesen Spezies zum Teil überflüssige DNA-Bereiche ansammeln, schreiben die Wissenschaftler. Um diese These zu überprüfen, bestimmten die Wissenschaftler an den Genomen von dreißig Eukaryoten die Anzahl der Gene und den Anteil der unnötigen DNA-Sequenzen. Im Vergleich mit den genetischen Daten von Bakterien ergab sich ein Muster: Je kleiner die Bevölkerung, desto größer ist die Zahl der Gene und auch die Zahl der überflüssigen DNA-Stränge. Bei kleinen Populationsgrößen bestimmt nach diesem Modell der Zufall, bei größeren der Konkurrenzdruck die Genomgröße.

Quelle: *BdW (Online)* 21.11.2003

"Prime-Boost"-Prinzip soll Immunsystem der Probanden ankurbeln

Der erste Test einer Ebola-Impfung beim Menschen hat begonnen. Das teilte das Nationale Institut für Allergien und infektiöse Krankheiten (NIAID) in Bethesda mit. Die Impfung wurde bereits bei Affen erfolgreich getestet und geht nun in die nächste Testphase über. Bisher sind 27 Freiwillige für den Test ausgewählt worden, eine größere Studie ist für Anfang 2005 geplant. Das Ebola-Virus ist hochansteckend und löst ein so genanntes hämorrhagisches Fieber aus, das zu starken Blutgerinnungsstörungen führt. Dadurch kommt es zu schweren inneren Blutungen, die bei fast 90 Prozent der Erkrankten zum Tod führen. Da sich die Erreger nach der Infektion jedoch fast ausschließlich innerhalb der Körperzellen befinden, können in der Blutbahn zirkulierende Antikörper und damit konventionelle Impfmethode nichts ausrichten. Die Wissenschaftler um Gary Nabel vom NIAID testen daher eine Impfstrategie, die als Prime-Boost-Technik bezeichnet wird und aus zwei

Stufen besteht: Im ersten Schritt wird dem Probanden ein Stück des Erreger-Erbguts verabreicht, das in die Körperzellen eindringt und sie dazu bringt, bestimmte, für das Virus typische Eiweißmoleküle herzustellen. Als Antwort produziert das Immunsystem so genannte zytotoxische T-Zellen, die in der Lage sind, die veränderten Zellen zu töten. Diese Immunreaktion ist jedoch sehr schwach und reicht nicht aus, um bei einer Infektion den Körper vollständig zu schützen. Daher "boosten" die Forscher die Abwehrkraft der behandelten Person in einem zweiten Schritt. Für diese Verstärkung verwenden sie ein so genanntes kaltes, nicht infektiöses Virus – beispielsweise ein inaktives Pockenvirus –, in dessen Erbgut Teile des Ebola-Virus eingebaut werden. Das durch den ersten Schritt bereits alarmierte Immunsystem reagiert auf diese Erreger und verstärkt die Produktion der T-Zellen um ein Vielfaches. Durch diese Zweistufen-Strategie gelang es den Wissenschaftlern bereits, Affen vollständig vor der Ansteckung mit Ebola zu schützen. Der jetzige Test soll den Forschern Informationen zur Sicherheit und Effektivität der ersten Impfstufe liefern. Sechs der siebenundzwanzig Probanden bekommen Spritzen ohne Wirkstoffe, einundzwanzig erhalten drei Injektionen mit dem neuentwickelten Impfstoff. Die Probanden werden ein Jahr lang beobachtet, um mögliche Nebenwirkungen und auch die Stärke ihrer Immunantwort einschätzen zu können. Da der Impfstoff ausschließlich Bruchstücke des Ebola-Erbguts enthält und während der gesamten Produktion nie Kontakt mit einem aktiven Virus bestanden hat, ist eine Infektion ausgeschlossen.

Quelle: *BdW (Online)* 20.11.2003

NHGRI gewährt 163 Mio \$ Zuschüsse – Fünf Forschungszentren werden in großem Rahmen Genomsequenzierung betreiben

Das 'National Human Genomic Research Institute' (NHGRI) gewährt für das Finanzjahr 2004 Zuschüsse von einer Gesamtsumme von 163 Mio \$ an fünf führende amerikanische Forschungszentren für groß angelegte Genomsequenzierungsprojekte. Über den Zeitraum der nächsten drei Jahre werden Forscher am 'Baylor College of Medicine', an der 'Washington University School of Medicine', am 'Institute for Genome Research' (TIGR), am 'Massachusetts Institute of Technology's new Broad Institute' und am 'Agencourt Biosciences' insgesamt 54 Milliarden Basispaare an unterschiedlichen Ziel-

organismen sequenzieren.

Die Forscher der Washington University haben sich die Arbeit an Entwürfen von Schimpansen- und Mausgenomen vorgenommen. Die Genetiker vom Baylor College of Medicine haben sich die Genome der Honigbiene, der Kuh und des Seeigels vorgenommen. Die Forscher aus Baylor, Washington und des TIGR werden gemeinsam an der Sequenzierung des Rhesusaffen, dem wichtigsten medizinischen Modell für AIDS, arbeiten und einige Drosophila Spezies werden unter den Forschungszentren aufgeteilt.

Quelle: The Scientist (Online) 14.11.2003

Handy-Technik für die Genomanalyse GBF-Forscher nutzen Signaltheorie zur Untersuchung von Biomolekülen

Eine neuartige bioinformatische Technik soll es künftig ermöglichen, genetische Daten besser zu verstehen und zu interpretieren. Wissenschaftler der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig haben ein Verfahren entwickelt, das Methoden der Spracherkennung und der digitalen Bildverarbeitung auf die Analyse von Genomen überträgt. In der jüngsten Ausgabe der Fachzeitschrift Bioinformatics beschreiben Dr. Helmut Blöcker (GBF) und Dr. Gerhard Kauer (zurzeit beim Bioinformatikunternehmen Biobase), wie sich die Signaltheorie auf die Untersuchung von Biomolekülen anwenden lässt (Bioinformatics, Vol. 19, 2003, S. 2016-2021). Wenn Forscher die Erbinformation eines Lebewesens entziffert haben, erhalten sie als Ergebnis eine Abfolge von DNA-Bausteinen, den Nucleotiden. Um nun funktional interessante Motive eines Genoms leichter identifizieren zu können, wandeln Kauer und Blöcker die Buchstabenketten mittels mathematischer Verfahren in eine Kurve mit Wellen und Zackenausschlägen um – ähnlich wie die Aufzeichnungen eines Seismographen oder eines Elektrokardiogramms (EKG). Im gegenwärtigen Verfahren ergeben sich die Kurvenverläufe, indem man jeweils zwei aufeinander folgende Nucleotid-Bausteine durch den Zahlenwert ihrer sogenannten "Schmelz-Enthalpie" ersetzt – das ist die Energie, die notwendig wäre, um die DNA-Doppelhelix an genau dieser Stelle zu öffnen. "Die Schmelz-Enthalpien werden durch Struktur und Biophysik der DNA festgelegt", erklärt Gerhard Kauer, "deshalb liefert das Verfahren aussagekräftige Signale." Welche Vorteile bietet nun eine Kurvendarstellung gegenüber einer Buchstabenkette? "Für

Bildbearbeitung und Spracherkennung hat man bereits eine ausgefeilte Mathematik entwickelt, mit der sich solche Wellenfunktionen gut untersuchen lassen", sagt Kauer. "Man kann beispielsweise störendes Hintergrund-Rauschen herausfiltern und die wesentlichen Signale sichtbar machen. Außerdem findet man auch Ähnlichkeiten, die sich beim Buchstabenvergleich nur äußerst schwer oder langwierig erkennen lassen." Helmut Blöcker, der als Koordinator des Deutschen Humangenomprojekts an der Entzifferung der menschlichen Erbinformation beteiligt war, vergleicht das Prinzip mit der elektronischen Stimmerkennung, zu der auch neuere Mobiltelefone in der Lage sind: "Wenn Sie zweimal denselben Satz sagen, hört sich das nie exakt gleich an. Trotzdem lässt sich die Ähnlichkeit durch einen Signalvergleich erkennen."

Die Methode, so Kauer und Blöcker, sei prinzipiell auch auf andere Biomoleküle wie etwa Proteine anwendbar. Die Vision: "Vielleicht können wir mit solchen Signalanalyse-Verfahren in absehbarer Zeit auch komplexe Prozesse am Computer modellieren und simulieren – zum Beispiel die Infektion einer Zelle durch einen Krankheitserreger."

Quelle: idw 1.11.2003

Genvariante erhöht Risiko für kleinzelligen Lungenkrebs auf das Doppelte: Starke Raucherinnen besonders gefährdet

Viele Chemikalien, darunter auch Schadstoffe aus dem Tabakrauch, werden erst im menschlichen Körper zu gefährlichen Giften umgewandelt. Verantwortlich dafür sind bestimmte Enzyme der Cytochrom P450 (CYP)-Familie. Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums entdeckten nun, dass eine bestimmte Genvariante des Enzyms CYP3A4 mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko in Zusammenhang steht. Die Cytochrome-P450 sind im Organismus an Stoffwechselprozessen beteiligt, über die - zum großen Teil in der Leber - körpereigene Substanzen wie Hormone, aber auch Fremdstoffe wie Pharmaka, wasserlöslich gemacht und im Urin ausgeschieden werden. Oft jedoch hat diese biochemische Reaktion fatale Nebenwirkungen: So wandelt das Cytochrom-P450 3A4 in der Lunge auch Substanzen aus dem Tabakrauch in krebs-erzeugende Stoffwechselprodukte um. Vom Gen für CYP3A4 existieren in der Bevölkerung mehrere Varianten, die möglicherweise über die Menge oder die Aktivität des von der

Zelle produzierten Enzyms entscheiden. Dr. Angela Risch und Dr. Heike Dally, Abteilung Toxikologie und Krebsrisikofaktoren, und Kollegen aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum sowie aus der Thoraxklinik Heidelberg haben bei einer Studie an 800 Lungenkrebspatienten die Verteilung der CYP3A4-Genvarianten untersucht. Dabei fanden sie, dass Raucher mit der Genvariante "CYP3A4*1B" ein mehr als doppelt so hohes Risiko haben, am besonders aggressiven "kleinzelligen" Lungenkrebs zu erkranken, wie Träger anderer Varianten des Gens. Betrachtet man die Studienteilnehmer getrennt nach Geschlecht, ist das Risiko für Frauen höher als für Männer. Werden nur die starken Raucher (eine Schachtel täglich über mehr als 20 Jahre) in die Berechnung eingeschlossen, so erhöht sich bei männlichen Trägern der Genvariante CYP3A4*1B das Risiko auf das dreieinhalbfache, bei Frauen gar auf das achtfache. Raucher, die diese Genvariante nicht aufweisen, sollten sich nicht in Sicherheit wiegen. Das individuelle Risiko wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, von denen viele noch nicht bekannt sind. "Raucher gefährden sich mit ihrer Sucht in jedem Fall", so die Wissenschaftlerinnen, "selbst wenn ihr Risiko für Lungenkrebs gering ausfallen sollte, so riskieren sie doch unzählige andere schwere Gesundheitsschäden."

Publikation: The CYP3A4*1B allele increases risk for small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose. Heike Dally, Lutz Edler, Birgit Jäger, Peter Schmezer, Bertold Spiegelhalder, Hendrik Dienemann, Peter Drings, Volker Schulz, Klaus Kayser, Helmut Bartsch und Angela Risch Pharmacogenetics 2003, Band 23, Seite 607-618.

Quelle: idw 15.11.2003

Gedächtnisenzym in Mäusen identifiziert

Wenn einzelne Erinnerungen vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis gelangen, spielt das Enzym Kinase C eine entscheidende Rolle. Das haben amerikanische Forscher in Untersuchungen mit Mäusen nachgewiesen, wie sie auf dem Jahrestreffen der Gesellschaft für Neurowissenschaften in New Orleans berichteten. Ashok Hegde von der Wake Forest in Winston-Salem und seine Kollegen beobachteten weibliche Mäuse bei der Paarung. Mäuse behalten den Geruch ihres Partners bis zu sieben Wochen nach der Zeugung im Gedächtnis. Die Forscher untersuchten den Stofftransfer in den Nervenzellen der Mäuse, während diese Erinnerungen gespei-

chert wurden. Bei der Bildung einer Erinnerung werden neue Verknüpfungen im Nervensystem geschaltet und andere gelöst. Diese Veränderung der Struktur des Netzwerks der Nervenzellen wird durch bestimmte Proteine verursacht, für die Gene in den Nervenzellen den Bauplan enthalten. Das Protein Kinase C aktiviert genau diese Gene und setzt damit die Bildung der Langzeiterinnerung in Gang, erkannten die Forscher in ihren Experimenten. Die exakte Wirkung des Enzyms ist jedoch bislang nicht bekannt. Ob dieser Mechanismus beim Menschen genauso funktioniert wie bei Mäusen, wissen die Forscher noch nicht. Aus den entzifferten Genomen des Menschen und der Maus versuchen sie, auf gemeinsame Gene zu stoßen, die bei der Bildung eines dauerhaften Gedächtnisses eine Rolle spielen.

Quelle: *BdW (Online)* 13.11.2003

Forscher erproben Gentherapie gegen Fettleibigkeit

Amerikanische Forscher wollen dem verbreiteten Leiden der Fettleibigkeit mit einer Gentherapie zu Leibe rücken. Dabei soll ein Gen zum Einsatz kommen, das die Information für das körpereigene Hormon Adiponectin enthält. Die Forscher haben das Gen bereits erfolgreich in fettleibige Ratten eingebracht und die Tiere damit mit nur einer einzigen Behandlung für über vierzig Wochen von ihrem Leiden befreit. Das Hormon Adiponectin wird vom Fettgewebe produziert und verbessert neben seiner entzündungshemmenden Wirkung unter anderem den Zuckerstoffwechsel bei Diabetes. Die Menge dieses Hormons im Körper ist jedoch umso geringer, je fettleibiger ein Mensch ist. Wird das Hormon dem Körper von außen zugeführt, verringert es die Fettleibigkeit. Stanislav Shklyayev von der Uni-

versität von Florida in Gainesville (USA) und seine Kollegen untersuchten nun die Langzeitwirkung von Adiponectin. Dafür spritzten sie fetten Ratten gentechnisch veränderte Viren, die das Adiponectin-Gen trugen. Diese Prozedur führte dazu, dass im Körper der Tiere vermehrt Adiponectin gebildet wurde. Nach nur einer einzigen Injektion der Viren nahmen die Ratten bereits deutlich und für lange Zeit ab, berichten die Forscher begeistert. Die Hauptwirkung des Hormons sei dabei, vermuten die Forscher, dass es die Insulin-Empfindlichkeit der Zellen erhöhe. Damit verbessere sich die Verwertung von Glucose im Körper. Weitere Studien sollen die genaue Wirkweise von Adiponectin klären und vor allem auch die Sicherheit dieses gentherapeutischen Ansatzes überprüfen.

Quelle: *PNAS (Online)* DOI: 10.1073/PNAS:2333912100

Jobbörse



Bei der Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen – Institut für landwirtschaftliche Kulturen,

Rudolf-Schick-Platz 3a, 18190 Groß Lüsewitz – ist im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsprojektes die Stelle einer/eines

Wissenschaftlichen Angestellten (Doktorand/in)

zum frühestmöglichen Zeitpunkt befristet für 36 Monate zu besetzen.

Das Arbeitsverhältnis richtet sich nach den Bestimmungen des Bundesangestellten-tarifvertrages-Ost (BAT-O).

Die Aufgabe besteht in der Entwicklung von molekularen Markern, insbesondere SSR-Markern, für das Hafergenom unter Verwendung vorhandener Kartierungspopulationen und Verwendung neuerer methodischer Ansätze zur gerichteten SSR-Entwicklung. Sie umfasst die datenbankgestützte DNA-Sequenz-analyse, PCR-basierte DNA-Frag-

mentanalyse auf automatischen Sequencern sowie Arbeiten zur genomischen Kartierung.

Bewerber sollten ein abgeschlossenes Hochschulstudium der Biologie, Biochemie, Agrarwissenschaften oder eine gleichwertige Ausbildung haben. Sie sollten darüber hinaus grundlegende Kenntnisse in Genetik sowie praktische Erfahrungen in den einschlägigen molekularbiologischen Methoden aufweisen. Bewerber sollten bereit und in der Lage sein, sich in ein junges Team mit weit gefächerten Interessen in der Züchtungsforschung einzufügen. Die Aufgabe ist Teil eines größeren Forschungsprojektes; sie erfordert daher ein hohes Maß an Kooperationsbereitschaft, Eigeninitiative, Flexibilität, Belastbarkeit und Verantwortungsbewußtsein. Die Fähigkeit, innerhalb der Arbeitsgruppe in englisch zu kommunizieren, wird vorausgesetzt.

Die Vergütung erfolgt nach Vergütungsgruppe II a BAT-O für 20 Stunden/Woche.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen (Lebenslauf, Lichtbild, Prüfungs- und ggf. Beschäftigungs-zeugnisse) sind bis 5. Dezember 2003 unter Angabe der Kenn-Nr.: GL-WA 01/03 zu richten an:

Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen

Hauptverwaltung

Neuer Weg 22/23 · 06484 Quedlinburg

Anfragen sind möglich unter der Telefonnummer 038209/45200 (Dr. Peter Wehling) oder per e-mail: p.wehling@bafz.de.

Schwerbehinderte Menschen werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt; von ihnen wird nur ein Mindestmaß an körperlicher Eignung verlangt.

Die Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen (BAZ) gewährleistet die berufliche Gleichstellung von Frauen und Männern. Daher sind Bewerbungen von Frauen besonders erwünscht.

INTERNATIONAL MAX PLANCK RESEARCH SCHOOL

The Manipulations of Ecological Interactions with Molecular and Chemical Techniques

The IMPRS in Jena will be the first graduate school worldwide where modern chemical and molecular techniques will be systematically used to study ecological systems. Students will have the unique ability to combine the advances of the genomics revolution with the most advanced techniques in ecological analysis for a uniquely whole-organismic analysis of function.

As a consequence of the limited cross-fertilization between ecology and both molecular biology and chemistry, few ecologically-useful tools are readily available. Such tools are being developed for the IMPRS. We concentrate initially on established technologies which will be incorporated into more traditional techniques from the disciplines of Ecology, Chemistry and Molecular Biology. Other promising technological advances will be rapidly incorporated into the program.

We are looking for a highly motivated

IMPRS-Coordinator

The ideal candidate should hold a degree in Chemical Ecology, Plant Molecular Biology, Entomology or Plant Physiology. Excellent organizational and communicative skills as well as enthusiasm for natural history are required.

The main tasks of the Research School Coordinator will be

- organization of the curriculum
- coordination of lectures
- facilitating PhD project development
- communication with other IMPRS
- Workshop organization
- Public Relations

The research coordinator will also have the opportunity to conduct own research within the constructs of the school. The position will be filled at a BAT-O IIa level for a five year period starting January 1, 2004. The Max Planck Institute is an equal opportunity employer and especially encourages women to apply.

Further information is available on our homepage

www.ice.mpg.de/main/imprs/startseite.html.

Qualified candidates are invited to apply and should send a curriculum vitae as well as names and addresses of two referees to

Prof. Dr. Ian Baldwin

Max Planck Institute for Chemical Ecology

Hans-Knöll-Straße 8 · 07745 Jena, Germany

Das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie

in Potsdam-Golm sucht eine/n

Doktorandin/en (Kennziffer 12/03)

zur Untersuchung der genetischen Diversität von Kandidatengen für Ölgehalt und Ölqualität in Raps. Die Aufgaben umfassen die Isolierung der Kandidatengene und die Untersuchung dieser Gene hinsichtlich der Expression in einem genetisch breiten Rapsmaterial. Dies soll eine Abschätzung erlauben, in welchem Umfang Genexpression in der allelen Variation in Raps beiträgt.

Desweiteren suchen wir eine/n

Doktorandin/en (Kennziffer 13/03)

zur Untersuchung von Gensilencing in Arabidopsis. Das Ziel des Forschungsvorhabens ist die molekulargenetische Analyse der Mechanismen die zur Regulation von Transgenexpression in Pflanzen beitragen.

Wir erwarten neben einem abgeschlossenen Studium der Biologie, Agrarwissenschaften oder verwandter Bereiche grundlegende Erfahrungen in molekularbiologischen und genetischen Arbeiten.

Bitte senden Sie Ihre aussagefähigen Bewerbungsunterlagen unter Angabe der Kennziffer bis zum 30.11.2003 an

das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie

Personalverwaltung

Am Mühlenberg 1 · 14476 Potsdam-Golm

Für weitere Informationen kontaktieren Sie

Dr. Renate Schmidt unter

rschmidt@mpimp-golm.mpg.de.

Syngenta Crop Protection

is offering a

Postdoctoral position for 1 year

We are looking for individual with experience in membrane protein purification techniques and interested in an industrial experience.

The position is available immediately. I would appreciate very much if you could diffuse this offer in your laboratory. We will specify the project to interested candidates.

Raymonde Fonné-Pfister, PhD

Syngenta Crop Protection AG

WRO-1060.4.42 · CH-4002 Basel · Switzerland

tel. +41 61 323 8039

email: raymonde.fonne-pfister@syngenta.com



Klinikum der LMU München-Großhadern

Studienschwester/Arztshelfer/in

oder eine/n

medizinisch technische/n Assistentin/en

Zum 1. Januar 2004 suchen wir eine/n Studienschwester/Arztshelfer/in oder eine/n medizinisch technische/n Assistentin/en für ein drittmittelgefordertes Forschungsprojekt.

Gesucht wird ein/e engagierte/r Krankenschwester, Arztshelfer oder MTA für eine junge, leistungsorientierte Forschungsgruppe.

Ziel des Forschungsprojektes ist die Untersuchung genetischer Grundlagen von Herzrhythmusstörungen. Der Arbeitsbereich umfasst vor allem die klinische Betreuung der Studie.

Wir wünschen:

- erfolgreich abgeschlossene Ausbildung als Medizinisch Technische Assistenten/-in bzw. Krankenschwester/-pfleger oder Arztshelfer/-in (bei ausländischem Examen die deutsche Anerkennung) setzen wir voraus.
- Computerkenntnisse
- Berufserfahrung
- Organisationstalent
- Aufgeschlossenheit und Kreativität, kommunikative Fähigkeiten

Wir bieten:

- eine individuelle Einarbeitung
- ein differenziertes Angebot an Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten
- Bezahlung nach BAT/ KR-Tarif

Dr. Stefan Käab

Medizinische Klinik und Poliklinik I

Marchioninstr.15 · 81377 München

(Sekretariat: Frau Peters Tel.: 089/ 7095-3049)

ulrike.peters@med.uni-muenchen.de



The Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research (IPK Gatersleben)

invites applications for the position of a

Research Group Leader (Position Number 27/10/03)

The successful candidate will be responsible for the Proteome Research Unit of the Molecular Cell Biology Department (headed by Prof. Dr. Uwe Sonnewald). The department will provide a motivated individual with the chance to develop independent research in a stimulating and team oriented environment. The unit is equipped with state of the art mass spectrometry facilities. As part of the Plant Genome Resource Centre and the Department for Molecular Cell Biology major research interests should focus on the functional genome analysis of crop and model plants.

Applicants should have strong background in mass spectrometry and protein chemistry.

The IPK aims to increase the number of female scientists and encourages them to apply. Disabled candidates with equal qualifications are preferred. Please send your application including curriculum vitae, list of publications, a concise description of proposed research and three references to Personalwesen,

Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung,

Corrensstrasse 3 · 06466 Gatersleben · Germany

Tel.: +49 (0) 39482 5327 · Fax: +49(0) 39482 5139

E-mail: Beckerj@ipk-gatersleben.de

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Wissenschaftlicher Mitarbeiter (BATIIa/Ib)

Im Biologisch-Medizinischen Forschungszentrum (BMFZ) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist die Stelle eines wissenschaftlichen Mitarbeiters (in) ab sofort zu besetzen. Die Bezahlung erfolgt nach BAT IIa. Gesucht werden Bewerber(innen) mit Interesse an zellbiologischen und proteinchemischen Fragestellungen zum intra-

zellulären Proteintransport in Säugerzellen.

Im Rahmen dieses SFB-Projektes sollen verschiedene murine und humane VPS4-Gene in kultivierten Säugerzellen exprimiert werden und daraus resultierende morphologische Veränderungen über mikroskopische Methoden studiert werden. Des Weiteren werden wir anhand dieses in vitro-Zellkultursystems und mit Hilfe von transgenen Maussystemen Auswirkungen auf Proteolyse, Endozytose, Autophagozytose und lysosomale Proteintransportprozesse studieren.

Ein zweiter Aspekt unserer Arbeiten konzentriert sich auf die Identifizierung und Charakterisierung von Proteinen, die an Vps4p-abhängigen lysosomalen/endosomalen Proteintransportvorgängen beteiligt sind.

Voraussetzungen sind Erfahrungen in grundlegenden Methoden der Zellbiologie, Zellkultur und Biochemie, sowie Einsatzbereitschaft und der Wille in einem Team effektiv zusammenzuarbeiten. Die Stelle ist zunächst auf zwei Jahre befristet, kann aber verlängert werden.

Weitere Informationen sind zu erhalten unter:

Tel.: (0211) 81 13165 · Fax.: (0211) 81 11922

Email: koehrer@uni-duesseldorf.de

Schriftliche Bewerbungen sind zu richten an:

PD Dr. K. Köhler

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

BMFZ, 23.12.04 · Moorenstraße 5 · 40225 Düsseldorf

koehrer@uni-duesseldorf.de

www.bmfz.de



Qiagen GmbH

QIAGEN ist eines der erfolgreichsten Unternehmen in der Zukunftsbranche Biotechnologie. Wir sind ein stark expandierendes, innovatives Unternehmen mit eigener Entwicklung, Produktion und weltweitem Vertrieb. Mit unseren hochwertigen Produkten zur Isolierung und Analyse von Erbinformationen sind wir als Partner unserer Kunden aus Forschung und Industrie seit 15 Jahren international bekannt.

Für unsere Sequenzierungsabteilung suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt zunächst befristet für 2 Jahre einen

promovierten Molekularbiologen (m/w)

Ihr Aufgabenbereich:

- Bearbeitung von Sequenzierungen im Kundenauftrag als Scientist mit Schwerpunkt Auftrags- bzw. Genomsequenzierung
- Optimierung von Methoden und Abläufen im Labor

Ihre Qualifikationen:

- fundierte naturwissenschaftliche Ausbildung
- Sequenzierungserfahrung im low und high throughput
- praktische Erfahrung in der DNA Sequenzanalyse
- Kenntnisse aller gängigen molekularbiologischen Techniken
- Erfahrung bei der Herstellung von Genbibliotheken (cDNA, BAC)
- Automatisierungserfahrung

Wenn Sie dieses anspruchsvolle und interdisziplinäre Aufgabengebiet reizt und Sie darüber hinaus die Eigenschaften Engagement, Kreativität und Teamgeist Ihr Eigen nennen, Sie Ideenreichtum besitzen und keine Scheu vor Kundenkontakt haben, erwartet Sie bei QIAGEN ein junges und dynamisches Team, das sich freut, von Ihnen unterstützt zu werden. Bitte senden Sie Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen unter Angabe der Referenznummer JL 11/03-1, Ihrer Gehaltsvorstellung und des frühestmöglichen Eintrittstermins an die unten stehende Adresse oder an hr-de@qiagen.com.

Wir freuen uns darauf, Sie kennen zu lernen.

QIAGEN GmbH

Human Resources · QIAGEN Strasse 1 · 40724 Hilden

Germany · www.qiagen.com



Qiagen GmbH

QIAGEN ist eines der erfolgreichsten Unternehmen in der Zukunftsbranche Biotechnologie. Wir sind ein stark expandierendes, innovatives Unternehmen mit eigener Entwicklung, Produktion und weltweitem Vertrieb. Mit unseren hochwertigen Produkten zur Isolierung und Analyse von Erbinformationen sind wir als Partner unserer Kunden aus Forschung und Industrie seit 15 Jahren international bekannt.

Zur Verstärkung unserer Sequenzierungsabteilung suchen wir zum nächstmöglichen Termin zunächst befristet für 2 Jahre einen

promovierten Biologen (m/w) mit Informatikkenntnissen

Ihr Aufgabenbereich:

- Mitarbeit in einem Team an der Genomsequenzierung innerhalb öffentlich geförderter Projekte sowie an der DNA-Sequenzierung im Kundenauftrag
- Programmierung von Software zum Datenmanagement und der Sequenzierausswertung

Ihre Qualifikationen:

- fundierte naturwissenschaftliche Ausbildung
- Interesse an Molekularbiologie und DNA-Sequenzanalyse

- Programmierkenntnisse in Windows und Linux (VBA, Windows, Perl, CGI-Scripte)
- Kenntnisse im Datenbankmanagement

- Interesse an bioinformatischen Fragestellungen

Wenn Sie dieses anspruchsvolle und interdisziplinäre Aufgabengebiet reizt und Sie darüber hinaus die Eigenschaften Engagement, Kreativität und Teamgeist Ihr Eigen nennen, erwartet Sie bei QIAGEN ein junges und dynamisches Team, das sich freut, von Ihnen unterstützt zu werden.

Bitte senden Sie Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen unter Angabe der Referenznummer JL 11/03-2, Ihrer Gehaltsvorstellung und des frühestmöglichen Eintrittstermins an die unten stehende Adresse oder an hr-de@qiagen.com.

Wir freuen uns darauf, Sie kennen zu lernen.

QIAGEN GmbH

Human Resources · QIAGEN Strasse 1 · 40724 Hilden

Germany · www.qiagen.com

Universität Heidelberg

Molekulargenetisch orientierte/n MTA/BTA

Die Arbeitsgruppe Molekulare Medizin (Leiterin: Prof. Dr. Martina Muckenthaler) in der Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie der Universität Heidelberg sucht für das molekulargenetische Forschungslabor

1 molekulargenetisch orientierte/n MTA/BTA

(befristet auf 3 Jahre)

Sie sind für folgende Aufgaben verantwortlich tätig:

- Selbstständige Assistenz bei molekulargenetischen Forschungsarbeiten bei Erkrankungen des Eisenstoffwechsels
 - Funktionelle Genomanalyse menschlicher Gewebeproben und Zellproben durch Expressionsmicroarrays
- Sie verfügen über folgende Interessen und Erfahrungen:
- Teamfähigkeit
 - Erfahrung mit molekularbiologischen und zellbiologischen Methoden vorzugsweise auch mit RNA-Techniken

Wir bieten folgende Vorteile für Sie:

- Attraktive Vergütung
- Möglichkeiten für selbstständiges und teamorientiertes Arbeiten in offener und freundlicher Arbeitsatmosphäre
- International orientiertes Umfeld mit Vernetzungen zum DKFZ und zum EMBL

Bewerbungen richten Sie bitte an:

Prof. Dr. Martina Muckenthaler

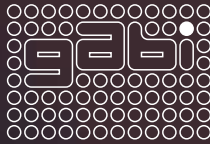
Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie

Universitäts-Kinderklinik

Arbeitsgruppe Molekulare Medizin

Im Neuenheimer Feld 150 · 69120 Heidelberg

muckenthaler@embl.de



Deutsches
Humangenomprojekt

Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze

IMPRESSUM

GenomXPress Nr. 4/03 - Dezember 2003

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

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

Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 27.2.04.

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

dhgpinfo@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.

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

Layout & Satz: Dirk Biermann · Druck: sd:k Satz & Druck, Teltow