

Das nationale Netz ist auch international aktiv



Orange dargestellt:
Hier befinden sich
Kooperationspartner aus
zehn Jahren NGFN.

NGFN-Wissenschaftler arbeiten mit Forschern in internationalen Großprojekten weltweit zusammen, um insbesondere Fragen zu beantworten, für die Ressourcen der einzelnen Länder nicht ausreichen, also beispielsweise immense Daten- und Materialsammlungen notwendig sind. Drei Projekte sind hier vorgestellt, deren deutscher Beitrag im Rahmen des Programms der Medizinischen Genomforschung durch das BMBF gefördert wird.

1000 Genomes

Innovationen in den Sequenzieretechnologien ermöglichen es, das Genom einzelner Personen in kürzester Zeit detailliert zu charakterisieren. Durch Verwendung dieser Technologien soll im Rahmen des internationalen **1.000-Genome-Projekts** eine öffentliche Datenbank mit genomischen Informationen von 2.500 Individuen aus weltweit 27 verschiedenen Bevölkerungsgruppen erstellt werden. Solche Kataloge helfen Forschern, den Einfluss bestimmter genetischer Veränderungen auf verschiedene Erkrankungen besser einschätzen zu können und somit Aussagen über das individuelle Risiko einzelner Patienten für bestimmte Erkrankungen machen zu können. Mit dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin ist auch Deutschland an dem Projekt beteiligt, ermöglicht durch die Förderung des BMBF in Höhe von etwa 6,9 Mio. Euro. Die durch das 1.000-Genome-Projekt produzierte Datenmenge ist bislang einmalig in der medizinischen Forschung. Zurzeit beträgt die Größe des Datensatzes ungefähr 50 Terabyte, was bereits eine 1.000-fache Abdeckung des humanen Genoms bedeutet.

und Therapie der wichtigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erzielen, die aufgrund geringer nationaler Ressourcen insbesondere auf Ebene der Patienten- und Kontrollkollektive nur in internationaler Zusammenarbeit zu erreichen sind. NGFN-Wissenschaftler sind mit Projekten zu koronaren Herzerkrankungen, den plötzlichen Herztod, die erbliche dilatative Kardiomyopathie und die früh eintretende Fettleibigkeit an dieser wichtigen binationalen Forschungsinitiative beteiligt.



Das International Cancer Genome Consortium (ICGC) ist das bis heute umfangreichste internationale Krebs-

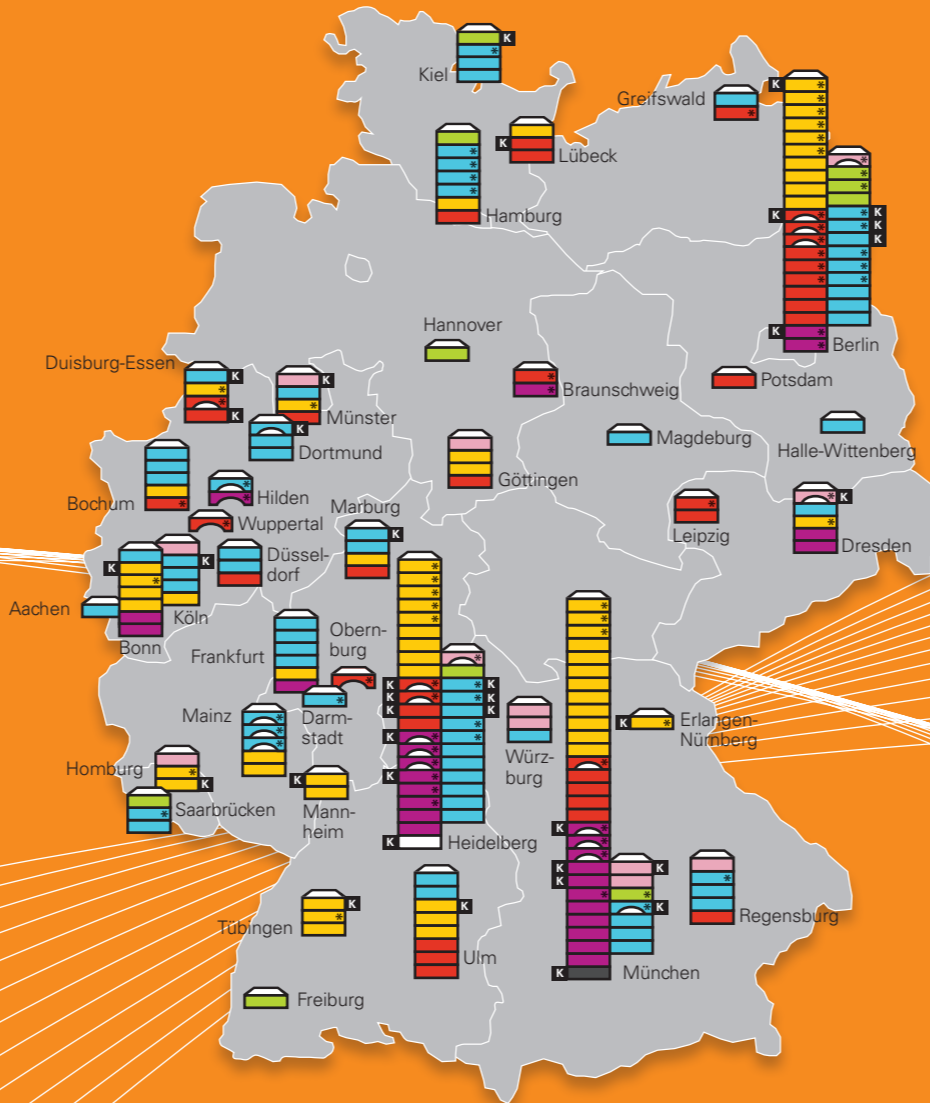
forschungsprojekt mit Bezug zur Humangenomforschung. Durch den weltweiten Zusammenschluss hochkarätiger Forschungsexperten sollen mindestens fünfzig Tumorarten umfassend molekular analysiert werden, um die wichtigsten krebs erzeugenden Mutationen zu benennen. Das Ziel der Wissenschaftler ist, neue nebenwirkungsarme Therapieansätze für die individuellen Krebs-erkrankungen zu entwickeln. Insbesondere sollen auch Biomarker identifiziert werden, die frühere und präzisere Diagnosen ermöglichen. NGFN-Wissenschaftler arbeiten führend in Forschungsv Verbänden zu den wichtigen Krebsarten kindliche Hirntumoren, Prostatakrebs und Maligne Lymphome. Für die deutsche Projektbeteiligung am ICGC stellen das BMBF und die Deutsche Krebsstiftung gemeinsam rund 30 Millionen Euro zur Verfügung.



Die vom BMBF gemeinsam mit der französischen Agence Nationale de la Recherche (ANR) geförderte Kooperation auf dem Gebiet der **Genomik und Pathophysiologie von Herz-Kreislauf- und metabolischen Erkrankungen** arbeitet daran, Fortschritte bei der Diagnose



Standorte von NGFN-Plus und NGFN-Transfer



Quelle: BMBF/PT-J

- | | | | |
|--|-------------------------------------|--|---|
| | NGFN-Plus Standort | | Infektion / Entzündung |
| | NGFN-Plus Koordinationsstelle | | Umweltbedingte Erkrankungen |
| | NGFN-Transfer Standort | | Krebserkrankungen |
| | NGFN-Transfer Koordinationsstelle | | Neurologische Erkrankungen |
| | NGFN Geschäftsstelle | | Herz-Kreislauf- / Stoffwechsel-Erkrankungen |
| | KompetenzCenter Technologietransfer | | Krankheitsübergreifend |

* abgeschlossene Projekte

NGFN Geschäftsstelle

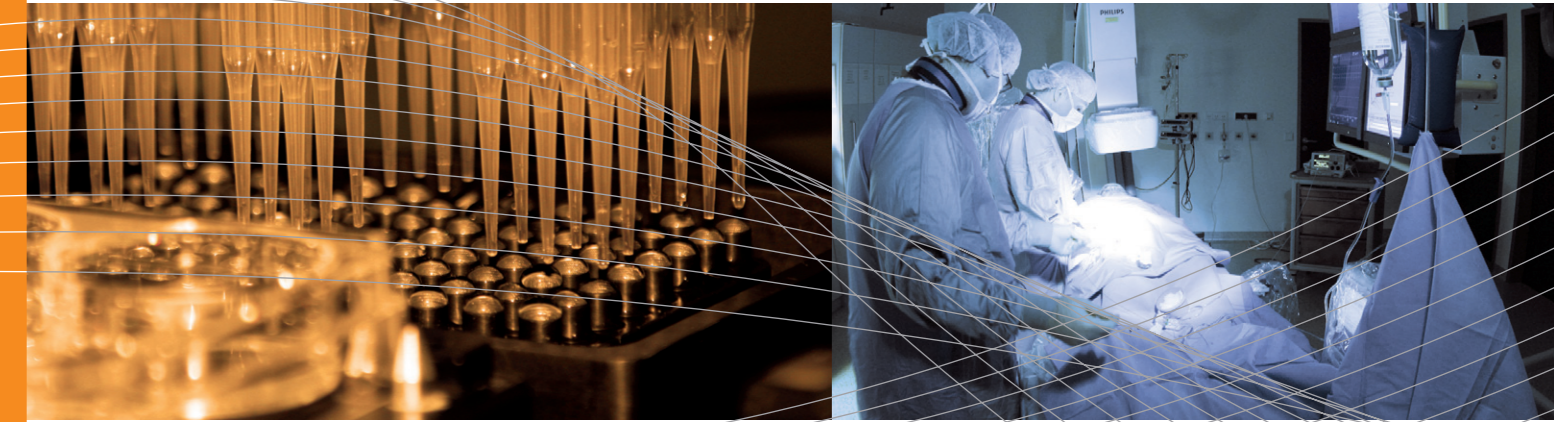
c/o DKFZ - Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, V025, 69120 Heidelberg, Deutschland
Kontakt: Dr. Silke Argo, Fon: +49-6221-424743, E-Mail: s.argo@dkfz.de

Layout: DER PUNKT GmbH

www.ngfn.de



Nationales
Genomforschungsnetz



NGFN-PLUS UND NGFN-TRANSFER IM PROGRAMM DER MEDIZINISCHEN GENOMFORSCHUNG

GEFÖRDERT VOM



NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung

Die erfolgreiche Sequenzierung des menschlichen Genoms war der erste Meilenstein der humanen Genomforschung. Seitdem rücken insbesondere genetische Unterschiede zwischen verschiedenen Menschen sowie die Umsetzung der Kenntnisse in die medizinische Anwendung in den Fokus des gesellschaftlichen Interesses. Um das Potenzial der medizinischen Genomforschung zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie wichtiger Krankheiten voll auszuschöpfen, ist eine intensive Vernetzung der nationalen Wissenschaftler essentiell. Zu diesem Zweck wurde das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) auf den Weg gebracht. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert das NGFN bereits seit 2001 und verfolgt damit auch das Ziel, die herausragende Position Deutschlands in Wissenschaft, Forschung und Entwicklung im weltweiten Vergleich zu stärken. Hunderte von Forschern an über 60 Standorten in Deutschland arbeiten in dem interdisziplinären Netzwerk von

Klinikern, Molekularwissenschaftlern und Bioinformatikern zusammen, um die komplexen Fragestellungen der Gesundheitsforschung gemeinsam zu beantworten.

Seit Mitte 2008 befindet sich das NGFN mit dem „Programm der Medizinischen Genomforschung“ in der dritten Förderphase. Das Programm umfasst mit NGFN-Plus und NGFN-Transfer zwei Bereiche, in denen die Funktion krankheitsrelevanter Gene untersucht und eine Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse zur Verbesserung von Prädiagnostik, Diagnose und Therapie angestrebt wird. Für die Zeit von 2008 bis 2013 stellt das BMBF hierfür insgesamt über 200 Mio. Euro zur Verfügung. Durch das hiermit geschaffene Forschungspotenzial ist Deutschland als attraktiver Forschungsstandort auch international wettbewerbsfähig und durch zahlreiche Kooperationsprojekte weltweit vernetzt.

NGFN-Plus – Auf der Suche nach Krankheitsursachen und Heilungsmöglichkeiten

Krankheiten wie Krebs, Fettleibigkeit oder Herz-Kreislauf-Störungen sind komplexe Phänomene. Die krankheitsorientierte funktionelle Genom- und Proteomforschung in NGFN-Plus soll das grundlegende Verständnis der Ursachen solcher Volkskrankheiten unter klinischer Ausrichtung erweitern und Ansatzpunkte für die Entwicklung innovativer Verfahren und Produkte für die Diagnose und Therapie schaffen. Die beteiligten Forschungsgruppen machen sich modernste Hochdurchsatz-Technologien zur Sequenzierung zunutze, suchen nach krankheitsassoziierten Genvarianten und analysieren in vielfältigen experimentellen Ansätzen die Funktion der identifizierten Gene und ihrer Genprodukte. Sie tragen dadurch zu einem besseren

Verständnis der molekularen Ursachen verschiedenster Erkrankungen bei, das entscheidend für eine spezifische Prävention und die Entwicklung wirkungsvoller Therapien ist.

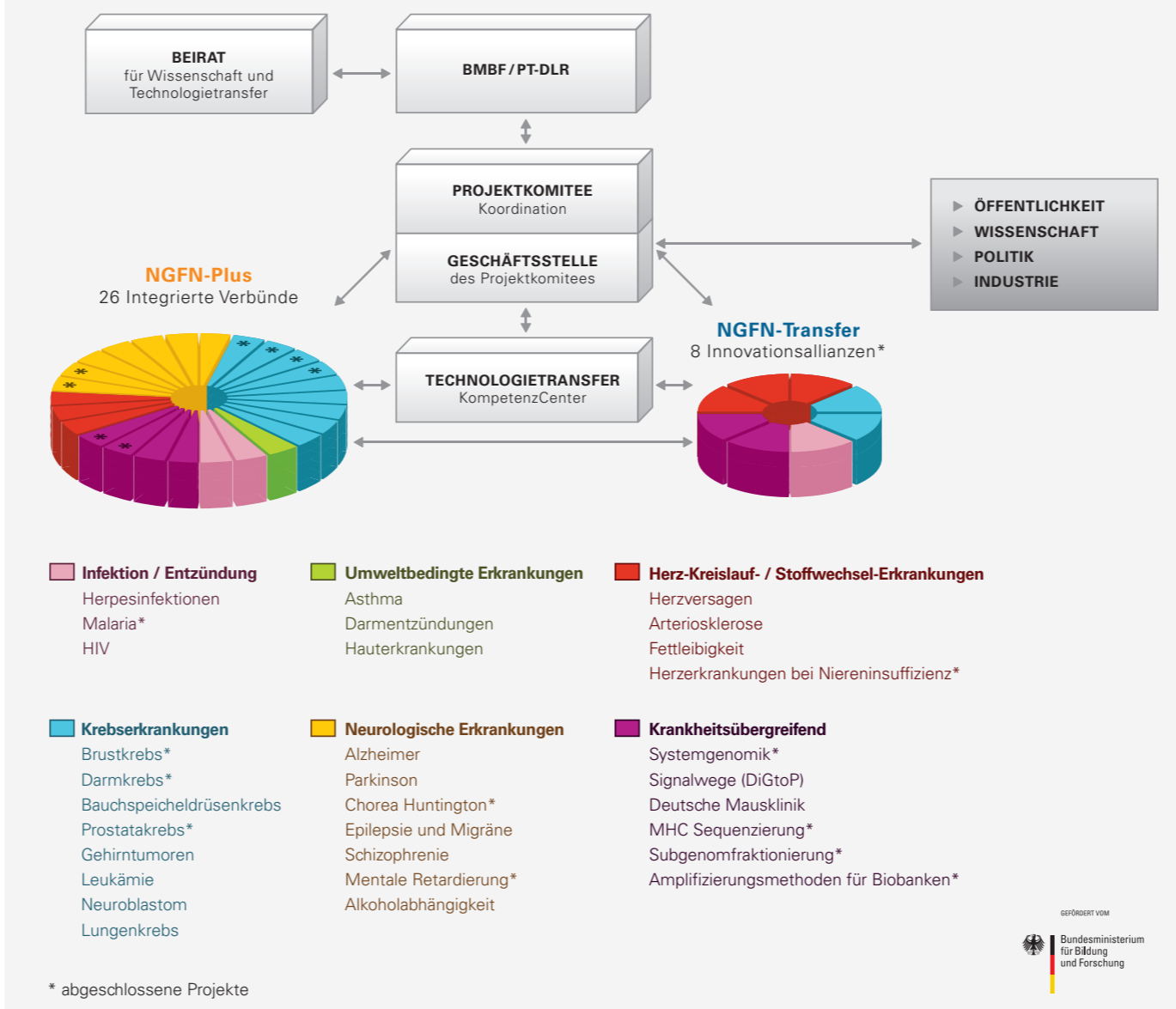
NGFN-Transfer - Anwendung ist oberstes Gebot

Der effiziente Transfer von Erkenntnissen aus der medizinischen Genomforschung in die medizinische und industrielle Anwendung wurde von 2008 bis 2011 in NGFN-Transfer gezielt gefördert. Hier erarbeiteten forschende Unternehmen, Hochschulen und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen gemeinsam Schlüsseltechnologien direkt für die medizinische und industrielle Nutzung.

10 Jahre NGFN: Eine Erfolgsgeschichte „made in Germany“



Die Struktur des NGFN



Erfolge des NGFN

Das NGFN hat seit seinem Bestehen einen großen Beitrag zur medizinischen Genomforschung geleistet. Die Erfolge sind in über 4.000 wissenschaftlichen Veröffentlichungen dokumentiert, die bis Ende 2010 erschienen und so der internationalen Forschergemeinschaft zugänglich sind. Der Fokus, Erkenntnisse in die Nutzenanwendung zu überführen, zeigt sich in über 100 Patenten, die in diesem Zeitraum beantragt wurden. NGFN-Wissenschaftler entwickelten beispielsweise

Hochdurchsatzverfahren für diverse Anwendungen, mit deren Hilfe in kurzer Zeit sehr viele Analysen möglich sind – ein entscheidender Schritt auch auf dem Weg zur individualisierten Medizin. Sie entwickelten unter anderem Methoden zur Bekämpfung von Autoimmunkrankheiten, eine Technologie (MISSION© esiRNA), mit der man hochspezifisch bestimmte Gene abschalten kann sowie einen Antikörper, mit dem sich feststellen lässt, ob bei Hirntumoren einzelne Krebszellen in das gesunde Gewebe eingewandert sind.



Highlights

NGFN-Plus

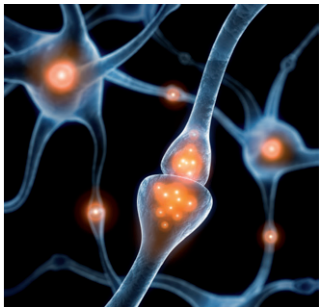


Verbesserte Risikoabschätzung für Kinder mit Leukämie-Rückfall

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung des Kindesalters. Trotz insgesamt guter Behandlungserfolge erleiden ca. 20% der Patienten ein Rezidiv (Rückfall), nach dem die Heilungschancen und Überlebensraten stark vermindert sind. NGFN-Wissenschaftler um Dr. Renate Kirschner-Schwabe und Professor Christian Hagemeier (Charité Berlin) sind der Rolle von Defekten des Gens TP53 bei Kindern mit ALL-Rezidiv auf die Spur gekommen als sie fanden, dass Mutationen sowie Deletionen dieses Gens als signifikanter und unabhängiger Marker für das Auftreten von Resistenz gegen Chemotherapie dienen können. Diese Ergebnisse tragen dazu bei, die risikoadaptierte Behandlung zu verbessern und damit die Heilungschancen von Kindern mit ALL-Rezidiv zu steigern.

Genetische Ursache für Autismus aufgedeckt

Bei Patienten mit autistischer Störung konnten Veränderungen im genetischen Bauplan des Proteins SHANK2 identifiziert werden, ein Gerüstprotein an neuronalen Kontaktstellen (Synapsen). NGFN-Wissenschaftler um Professor Gudrun Rappold (Universitätsklinikum Heidelberg) zeigten nun, dass Mutationen im SHANK2-Gen zu morphologischen Veränderungen in den Nervenzellen führen, die die Signalweiterleitung zwischen Nervenzellen beeinträchtigen. Mäuse mit fehlerhaftem SHANK2 zeigen Verhaltensauffälligkeiten, die autistischen Störungen beim Menschen ähnlich sind, wie ein geringeres Lernvermögen oder weniger Interesse an ihrer Umwelt. Diese Arbeit stellt damit einen direkten Zusammenhang zwischen SHANK2-Mutationen und neuronalen Funktionsausfällen her und gibt damit einen Einblick in die Mechanismen, die autistischen Störungen zugrunde liegen.



Fehlende Interaktion zwischen Bakterien und Darmschleimhaut bei Patienten mit Colitis ulcerosa nachgewiesen

Von NGFN-Wissenschaftlern wurde erstmalig belegt, dass bei Patienten mit der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Colitis ulcerosa neben der natürlichen Zusammensetzung der Darmflora auch das Zusammenspiel zwischen Darmbakterien und Darmschleimhaut massiv gestört ist. Um dies unabhängig von genetischen Einflüssen untersuchen zu können, analysierten die Wissenschaftler um Dr. Robert Häslar und Professor Stefan Schreiber von der Universität Kiel die Darmflora und die genetische Aktivität (das Transkriptionsprofil) der Darmschleimhaut von eineigenen Zwillingen, von denen nur ein Zwilling an Colitis ulcerosa leidet. Die Ergebnisse zeigen, dass der Verlust der Interaktion durch eine Kombination aus erblichen und umweltbedingenden Faktoren entsteht. Die Interaktion zwischen Darmbakterien und Darmschleimhaut wiederherzustellen, kann nun Ziel zukünftiger Therapieansätze für Colitis ulcerosa sein.

NGFN-Transfer

Immunfaktor erlaubt genauere Prognose bei Tumorerkrankungen

NGFN-Transfer Wissenschaftler um PD Dr. Marcus Schmidt (Universitätsmedizin Mainz) und Professor Jan Hengstler (Leibniz-Institut für Arbeitsforschung, TU Dortmund) haben einen neuen Faktor entdeckt, der hilft, den Krankheitsverlauf für Brustkrebs, Lungenkarzinom und Darmkrebs einzuschätzen: Immunglobulin Kappa C (IGKC). Dieses Eiweiß des Immunsystems ist ein essentieller Bestandteil von Antikörpern und findet sich verstärkt bei Patienten, bei denen mit deutlich geringerer Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen auftreten. Zusätzlich identifiziert eine starke Expression von IGKC Brustkrebspatientinnen, die besser auf eine Chemotherapie ansprechen. Dieser neue Marker kann zukünftig als Prognosefaktor in der Routinediagnostik zur Charakterisierung bösartiger Tumore eingesetzt werden. Die Entdeckung dieser schützenden Funktion einer natürlichen Immunreaktion bei Krebspatienten kann helfen, die Rolle des Immunsystems bei Krebs therapeutisch zu nutzen.



Diagnostik für erbliche Herzschwächen verfeinert

Ein Analyseverfahren zur schnellen und effizienten Suche nach Gendefekten haben Wissenschaftler um Dr. Benjamin Meder (Universitätsklinikum Heidelberg) im Rahmen von NGFN-Transfer entwickelt. Für die Kardiomyopathie, einer erblichen Erkrankung des Herzmuskels, sind bislang 50 Gene bekannt, die – sofern defekt – diese Erkrankung verursachen oder deren Verlauf ungünstig beeinflussen können. Erstmals können nun sämtliche bekannten genetischen Auslöser der Herzschwäche gleichzeitig und kosteneffizient überprüft werden. Für Patienten und ihre Angehörigen bedeutet dies eine sicherere Diagnose und damit eine gezieltere Beratung und Betreuung.

