



» PRESSEWORKSHOP 20./21. SEPTEMBER 2007

GENOMFORSCHUNG **H E U T E** – DAS NATIONALE GENOMFORSCHUNGSNETZ

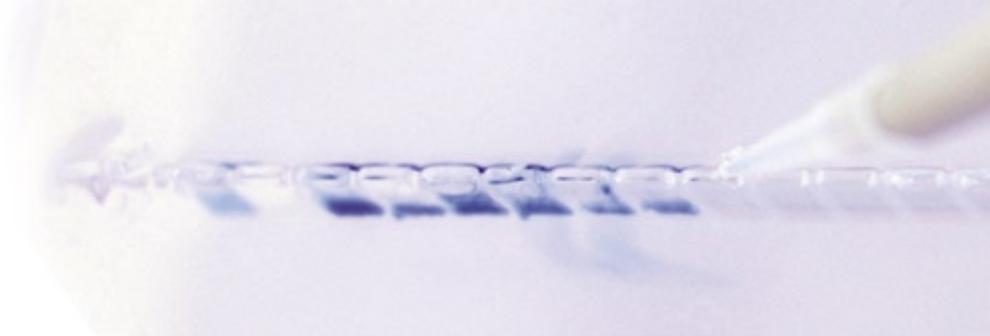
GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

NGFN

Nationales
Genomforschungsnetz



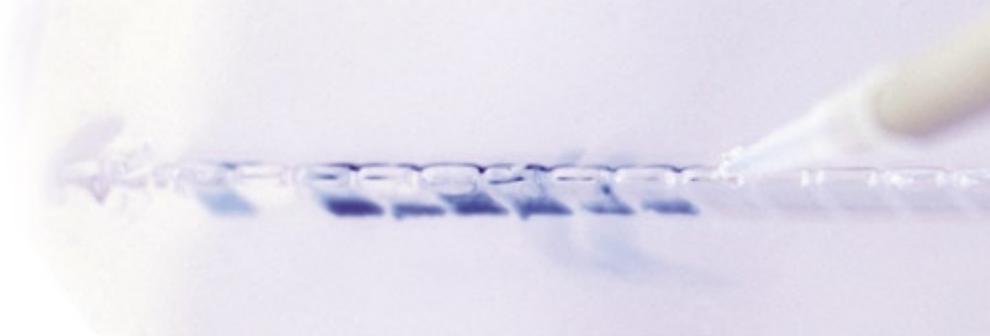
GENOMFORSCHUNG HEUTE – DAS NATIONALE GENOMFORSCHUNGSNETZ

Presseworkshop des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)

am 20. und 21. September 2007

INHALT

Programm	1
Das Nationale Genomforschungsnetz	2
Koronare Herzerkrankung/Herzinfarkt – Genetische Faktoren tragen zur Erkennung von Risikopatienten bei Prof. Dr. Christian Hengstenberg	3
Der weite Weg von der positiven Familienanamnese zum Gen – Mit genomweiten Assoziationsstudien auf der Überholspur PD Dr. Jeanette Erdmann	4
Von Mäusen und Menschen Exkursion zur Deutschen Mauslinik Dr. Helmut Fuchs, Dr. Valérie Gailus-Durner, Prof. Dr. Martin Matthias Hrabé de Angelis	5
Neue Zellen für das kranke Gehirn – Regenerationsprozesse nach Schlaganfall Prof. Dr. Josef Priller	6
Alles ist Wechselwirkung – Stammzellen und ihre Nische Prof. Dr. Anthony D. Ho	7
Dem Zappelphilipp auf der Spur – Die Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) Dr. Anke Hinney	8
Epigenetik – An oder aus? Wie die Gene reguliert werden Prof. Dr. Frank Lyko	9
Grundlagen der Genomforschung	10
Impressum	



GENOMFORSCHUNG HEUTE – DAS NATIONALE GENOMFORSCHUNGSNETZ

Presseworkshop des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)

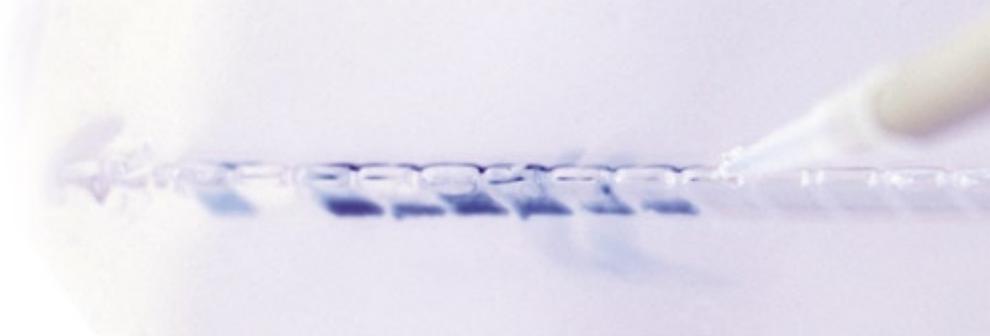
am 20. und 21. September 2007

PROGRAMM

**Moderation: Prof. Dr. Martin M. Hrabé de Angelis,
Sprecher des NGFN-Projektkomitees**

Donnerstag, 20. September 2007

11.30 bis 12.00 Uhr	Mittagssnack
12.00 bis 12.10 Uhr	Begrüßung Prof. Dr. Martin M. Hrabé de Angelis, Sprecher des NGFN-Projektkomitees
12.10 bis 12.55 Uhr	Koronare Herzerkrankung/Herzinfarkt – Genetische Faktoren tragen zur Erkennung von Risikopatienten bei Prof. Dr. Christian Hengstenberg
12.55 bis 13.40 Uhr	Der weite Weg von der positiven Familienanamnese zum Gen – Mit genomweiten Assoziationsstudien auf der Überholspur PD Dr. Jeanette Erdmann
13.40 bis 14.15 Uhr	Pause
14.15 Uhr	Abfahrt Exkursion
14.45 bis 18.00 Uhr	Von Mäusen und Menschen Exkursion zur Deutschen Mauslinik, Dr. Helmut Fuchs, Dr. Valérie Gailus-Durner, Prof. Dr. Martin Matthias Hrabé de Angelis
ab 19.00 Uhr	gemeinsames Abendessen im Hotel



Freitag, 21. September 2007

9.00 bis 9.45 Uhr Neue Zellen für das kranke Gehirn – Regenerationsprozesse nach Schlaganfall
Prof. Dr. Josef Priller

9.45 bis 10.30 Uhr Alles ist Wechselwirkung – Stammzellen und ihre Nische
Prof. Dr. Anthony D. Ho

10.30 bis 10.45 Uhr Pause

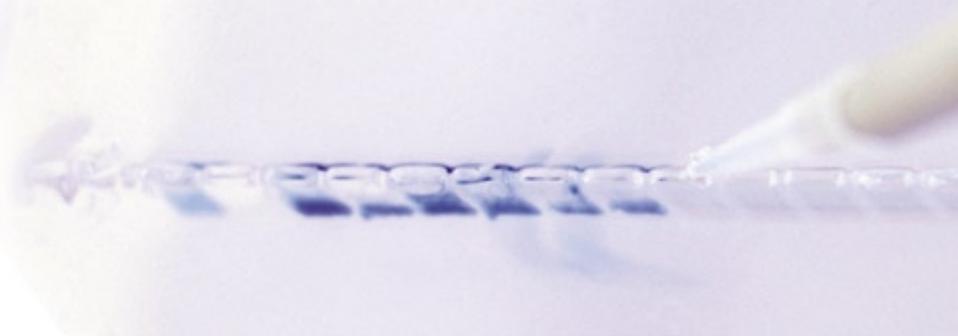
10.45 bis 11.30 Uhr Dem Zappelphilipp auf der Spur – Die Grundlagen der
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
Dr. Anke Hinney

11.30 bis 12.15 Uhr Epigenetik – An oder aus? Wie die Gene reguliert werden
Prof. Dr. Frank Lyko

12.15 bis 12.30 Uhr Abschlussdiskussion

ab 12.30 Uhr Mittagssnack

individuelle Abreise



DAS NATIONALE GENOMFORSCHUNGSNETZ

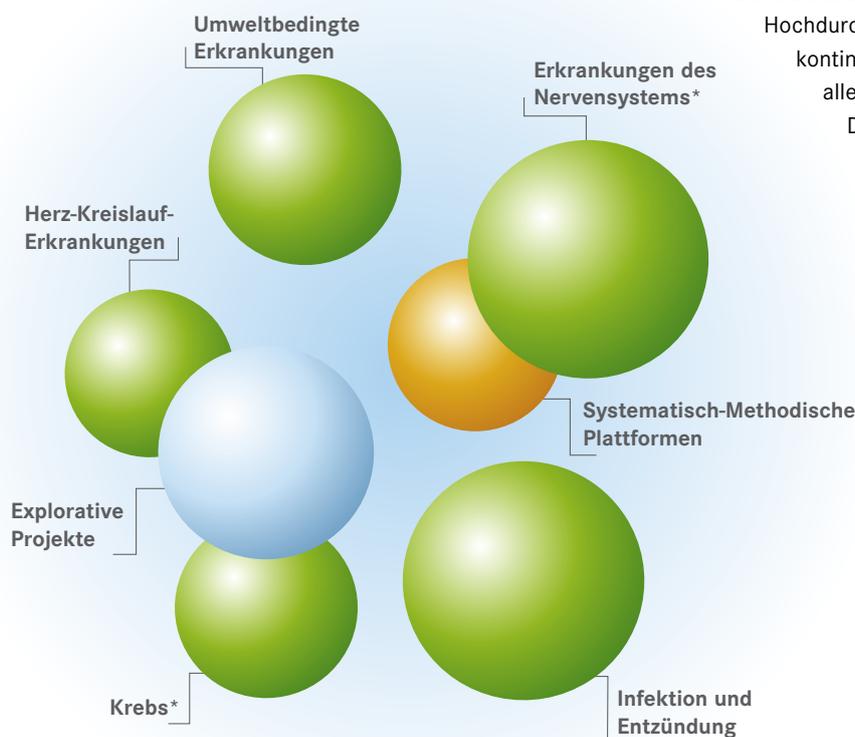
» Seit 2001 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN), um die Funktion der menschlichen Gene aufzuklären. Im Mittelpunkt der Arbeiten im NGFN steht die Erforschung der genetischen Ursachen von häufigen Krankheiten. Hierfür wurde eine einzigartige Netzwerkstruktur geschaffen, in der führende Experten aus der systematischen Genomforschung und der klinischen Forschung eng zusammenarbeiten. Gemeinsam wollen sie das komplexe Regelwerk unseres Körpers auf Ebene der DNA, RNA und der Proteine verstehen, um Ansatzpunkte für die Behandlung bisher unheilbarer Krankheiten zu finden.

Das NGFN baut auf dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) auf, in dem von 1995 bis 2004 grundlegende genetische Analysen für die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und anschließend Funktionsanalysen durchgeführt wurden. Bereits in der ersten Förderphase des NGFN von 2001 bis 2004 konnten die Wissenschaftler eindrucksvolle Ergebnisse erzielen. 2003 wurden die Arbeiten des NGFN von einem internationalen Expertengremium evaluiert. Die Ergebnisse der Begutachtung waren Anlass für die zweite, aktuelle Förderphase, die noch bis Ende 2007 andauert.

Krankheitsorientierte und systematische Genomforschung

In neun krankheitsorientierten Genomnetzen erforschen NGFN-Wissenschaftler, welche Prozesse Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems zugrunde liegen. Außerdem untersuchen sie Krankheiten, die auf Infektionen und Entzündungen sowie Umweltfaktoren beruhen. Die patientenorientierte Forschung geht im NGFN Hand in Hand mit der systematischen Analyse des Genoms, Transkriptoms und Proteoms. Um den hierfür nötigen Kosten- und Zeitaufwand auf ein vertretbares Maß zu reduzieren, werden solche groß angelegten Untersuchungen von den Arbeitsgruppen der Systematisch-Methodischen Plattformen (SMP) übernommen. In zwölf SMP wenden hoch spezialisierte

Fachleute leistungsfähige Technologien der modernen Hochdurchsatzforschung an und entwickeln diese kontinuierlich weiter. Außerdem stellen sie allen NGFN-Wissenschaftlern eine effiziente Datenverarbeitung zur Verfügung. Seit 2004 wurde mit den Explorativen Projekten (EP) darüber hinaus ein Instrument geschaffen, das neue Technologien und Anwendungsgebiete für die Humangenomforschung erschließen soll. In insgesamt 19 EP können Wissenschaftler ihre innovativen Forschungsideen überprüfen und umsetzen.



*jeweils drei Genomnetze

Standards etablieren und Ergebnisse nutzen

Ein umfassendes Qualitätsmanagement stellt sicher, dass alle NGFN-Wissenschaftler nach den gleichen Qualitätsstandards arbeiten, die sich an internationalen Richtlinien orientieren. Neben einer gleichbleibend hohen Qualität aller im NGFN erzeugten Materialien und Ergebnisse wird so auch ein optimaler Datenaustausch innerhalb des Netzwerks gewährleistet. Außerdem wurde im NGFN eine Koordinierungsstelle für den Technologietransfer eingerichtet. Ihre Aufgabe ist es, wirtschaftlich interessante Ergebnisse aus dem NGFN zu identifizieren und möglichst rasch einer zielgerichteten Verwertung durch die Industrie zuzuführen. Damit erhöhen sich auch die Chancen für Patienten, von im NGFN entwickelten neuen Therapie- und Diagnoseverfahren zeitnah zu profitieren.

Beraten, koordinieren und organisieren

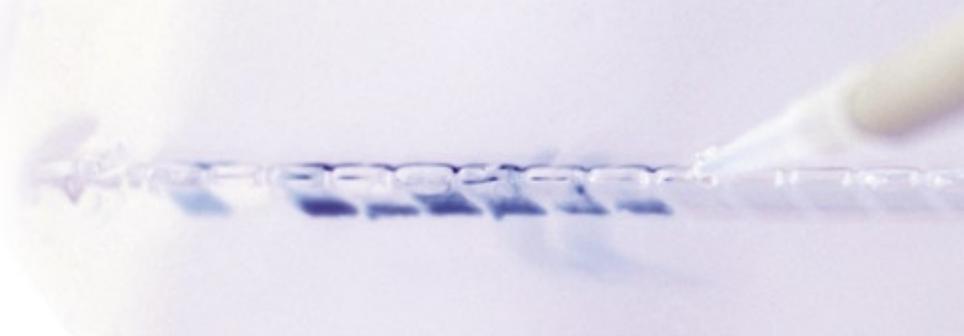
Die inhaltliche Ausrichtung und die wissenschaftliche Strategie des NGFN werden maßgeblich von den Mitgliedern des Lenkungsgremiums gestaltet. Es hat die Funktion eines unabhängigen und externen Beraterkreises. Außerdem steuert und überwacht das Lenkungsgremium die Programmumsetzung und unterstützt damit die Entwicklung des NGFN. Dem Gremium gehören acht Persönlichkeiten aus der akademischen und industriellen Forschung sowie aus großen Forschungsorganisationen an, die alle ehrenamtlich tätig sind. Die interne Selbststeuerung des NGFN erfolgt durch das Projektkomitee. Es setzt sich aus Vertretern der Systematisch-Methodischen Plattformen, der neun krankheitsorientierten Genomnetze sowie einem Vertreter für die Explorativen Projekte zusammen. Die Mitglieder des Projektkomitees überprüfen den Verlauf der wissenschaftlichen Projekte und koordinieren die Forschung sowie die Öffentlichkeitsarbeit. Das Projektmanagement unterstützt das Lenkungsgremium und das Projektkomitee bei ihren Koordinierungs- und Steuerungsaufgaben. Es informiert die Mitglieder dieser Gremien regelmäßig über die Situation und Entwicklung des Gesamtprojekts und organisiert wissenschaftliche Tagungen. Über Maßnahmen der Öffentlichkeitsarbeit fördert das Projektmanagement die Akzeptanz für die medizinische Genomforschung in der Bevölkerung.

Ausblick

Im Februar 2007 wurde vom BMBF eine neue Ausschreibung für eine dritte Förderphase des NGFN veröffentlicht. Diese umfasst zwei Fördermaßnahmen. Die erste Maßnahme „Integrierte Verbünde der medizinischen Genomforschung (NGFN-Plus)“ soll das Verständnis molekularbiologischer und pathophysiologischer Prozesse bei Volkskrankheiten unter klinischer Ausrichtung erweitern und Ansatzpunkte für die Entwicklung innovativer Verfahren und Produkte für die Diagnose und Therapie schaffen. Hierfür werden molekularbiologischer Sachverstand, einschlägige klinisch-medizinische Expertise und systematische sowie systembiologische Ansätze miteinander kombiniert.

In der zweiten Fördermaßnahme „Innovationsallianzen der medizinischen Genomforschung (NGFN-Transfer)“ soll der Transfer von wissenschaftlichen Ergebnissen aus der medizinischen Genomforschung in die Anwendung unterstützt werden. Ziel ist es, die Ergebnisse aus der akademischen Forschung schneller in die industrielle Anwendung zu bringen und damit die Entwicklung neuer Diagnostika und Medikamente zu fördern. Forschende Unternehmen, Hochschulen und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen sollen gemeinsam in enger Zusammenarbeit marktrelevante und transfertaugliche Innovationen generieren.

Der Begutachtungsprozess für beide Fördermaßnahmen läuft zurzeit.



KORONARE HERZERKRANKUNG/HERZINFARKT – GENETISCHE FAKTOREN TRAGEN ZUR ERKENNUNG VON RISIKOPATIENTEN BEI

Prof. Dr. Christian Hengstenberg

» Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit Abstand die häufigste Todesursache in westlichen Industrienationen, vor Krebserkrankungen, chronischen Lungenerkrankungen und den Folgen des Diabetes mellitus. Aufgrund der fortschreitenden Überalterung unserer Gesellschaft werden diese chronischen Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewinnen. Die kardiovaskulären Erkrankungen – hier stellt der Herzinfarkt die „Spitze des Eisbergs“ dar – sind in den letzten Jahrzehnten immer häufiger die Ursache für Krankenhausaufenthalte. Es gibt hierbei einen klaren Zusammenhang zwischen Häufigkeit des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen und dem Alter. Die Weltgesundheitsorganisation und lokale Regierungen, so auch die Bundesregierung, haben daher erhebliche Anstrengungen unternommen, um Präventionsprogramme zur Vermeidung dieser chronischen Erkrankungen aufzusetzen.

Risikofaktoren für das Auftreten eines Herzinfarkts

Aus großen epidemiologischen Studien ist bekannt, dass es Faktoren gibt, die das Auftreten eines Herzinfarkts begünstigen. Hierzu zählen der hohe Blutdruck, ein erhöhter Cholesterinspiegel, der Diabetes mellitus und das Rauchen. In den letzten Jahren hat sich aber auch herausgestellt, dass eine familiäre Disposition erhebliche Auswirkung auf die Entstehung eines Herzinfarkts hat (siehe Abb. 1). Unter „familiärer Disposition“ wird die Vererbung einer Reihe von Genen zusammengefasst, deren Identifikation das Ziel unserer genetischen Arbeiten ist.

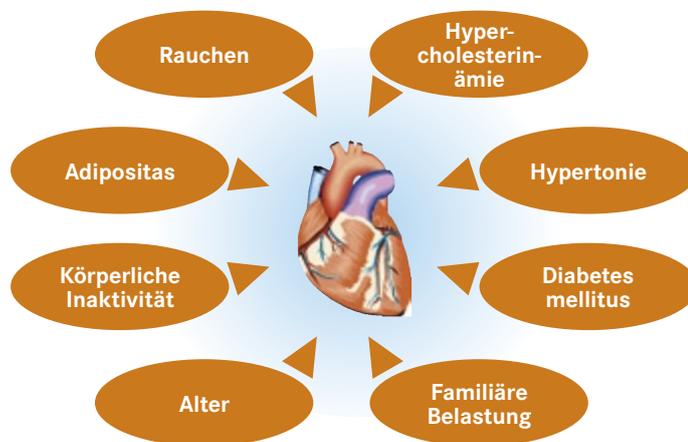
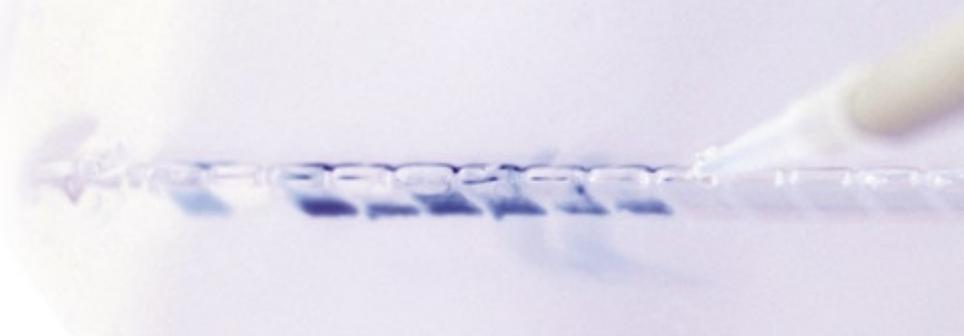


Abb. 1: Zusammenspiel der verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren bei der Entstehung der Atherosklerose



Abschätzung des individuellen Risikos

Das individuelle Risiko für die koronare Herzerkrankung kann mit verschiedenen Tabellen oder „Scoring“-Instrumenten abgeschätzt werden. Hierzu gehören der ESC-Score aus Europa oder der Framingham-Score aus Amerika, die die einzelnen Risikofaktoren in jeweils leicht abgewandelter Form berücksichtigen (siehe Abb. 2). Anhand dieser Tabellen kann dann abgeschätzt werden, wie stark ein Patient gefährdet ist. Diese Risikoeinschätzung ist deshalb besonders wichtig, da sich hieraus Entscheidungen zur (medikamentösen) Behandlung ergeben.

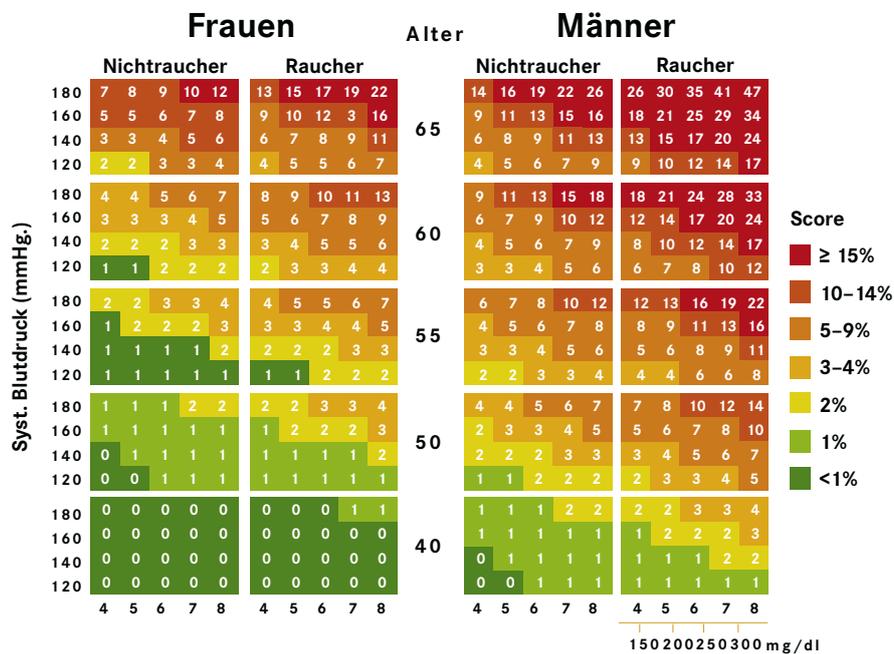
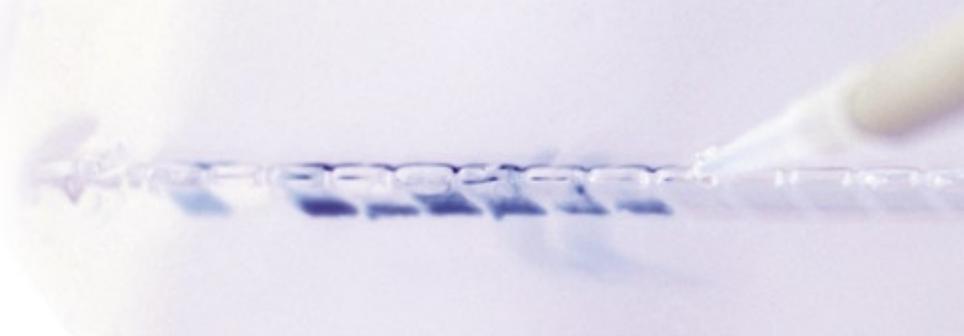


Abb. 2: ESC-Score der Europäischen Kardiologen-Gesellschaft zur Abschätzung des individuellen Risikos für einen Herztod innerhalb von zehn Jahren

(Quelle: Eur Heart J 2003; 24: 1601)



Identifizierung von Hochrisiko-Individuen

Aus klinischer Sicht stellt sich immer wieder die Frage, welcher Patient mit welcher Therapie-Strategie am besten behandelt ist. Dies trifft insbesondere auf die Primärprävention zu, also die Vermeidung des Auftretens einer Erkrankung (z. B. eines Herzinfarkts). Diese ist sehr kostenintensiv und ohne kritische Selektion der in Frage kommenden Individuen nicht finanzierbar. Die Medikamente sollten daher vor allem bei denjenigen Personen eingesetzt werden, die das höchste Risiko haben und daher am meisten von ihrer Gabe profitieren werden. In diesem Zusammenhang kommen unsere genetischen Untersuchungen ins Spiel: Unser Ziel war es, Marker im Genom zu identifizieren, die es erleichtern, diejenigen Individuen herauszufiltern, die das höchste Risiko für das Auftreten eines Herzinfarkts haben.

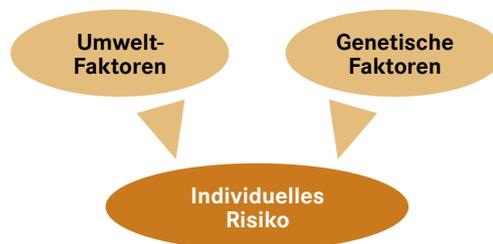


Abb. 3: Das individuelle Risiko setzt sich aus einer Mischung von Umweltfaktoren (Rauchen, Ernährung, etc.) und genetischen Faktoren zusammen.

Genetische Untersuchungen bei Herzinfarktfamilien

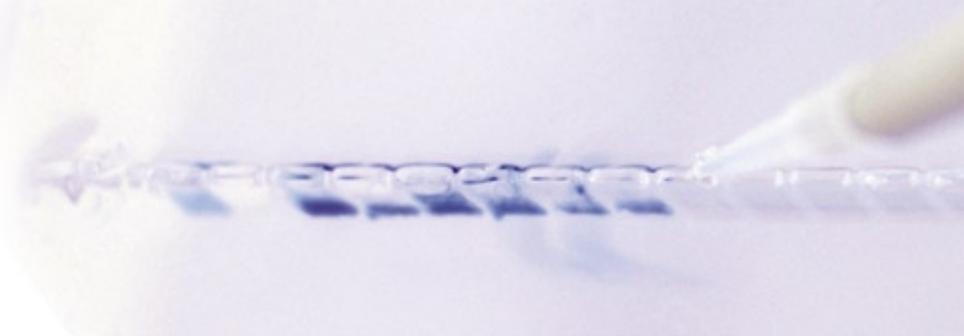
Kandidatengen-Ansatz

Bei der Untersuchung von starken genetischen Effekten liegt es nahe, solche Gene zu untersuchen, die bekanntermaßen starke Effekte auf Risikofaktoren haben, wie zum Beispiel den Bluthochdruck (arterieller Hypertonus). Hierbei wurde in dem sogenannten Kandidatengen-Ansatz eine Reihe von Genen untersucht, von denen ein starker Effekt auf den Bluthochdruck bekannt ist. Interessanterweise konnte mithilfe des Kandidatengen-Ansatzes zwar ein Effekt auf den Bluthochdruck, jedoch nicht auf den Herzinfarkt festgestellt werden.

Genomweite Analysen mit Mikrosatelliten

Daher wurden in einem weiteren Schritt über 1 400 Familien gesammelt, in denen der Herzinfarkt besonders häufig vorkam. Bei diesen Familien wurde das gesamte Genom mit 400 gleichmäßig verteilten genetischen Markern untersucht. Hierbei zeigte sich ein hoch signifikantes Ergebnis auf dem Chromosom 14, was die Vermutung nahe legte, dass in einer Region von etwa 5 Millionen Basenpaaren ein oder mehrere Gene vorhanden sind, die das Herzinfarkttrisiko deutlich erhöhen.

Die weitere Aufarbeitung dieser Genregion auf Chromosom 14 war das Thema für die Arbeiten im NGFN. Hier wurden Feinkartierungen mit Mikrosatelliten, Fall-Kontrollstudien und funktionelle Studien unternommen, die „das“ kausale Herzinfarkt-Gen identifizieren sollten.



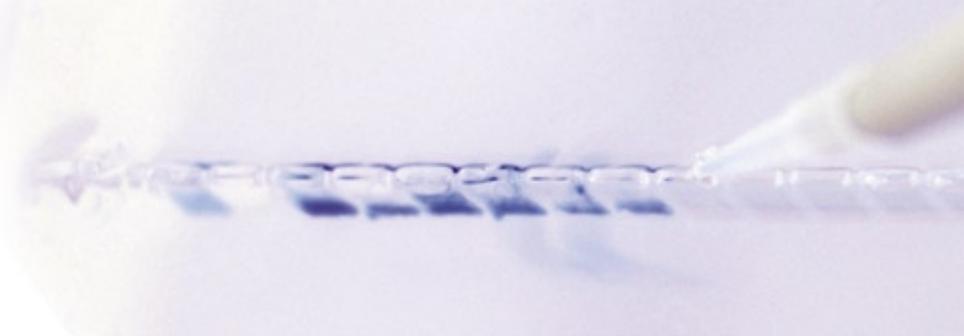
Fall-Kontroll-Analysen mit Markern für Einzelbasen-Austausche (single nucleotide polymorphisms, SNPs)

Diese Untersuchungsmethode dient dem Ziel, die genomische Region des Herzinfarkt-Lokus weiter im Detail zu untersuchen und eventuell die zugrunde liegende Mutation zu identifizieren. Hierbei werden Herzinfarkt-Fälle mit Kontrollpersonen auf die Merkmale der Einzelbasen-Austausche verglichen. So konnten in unserer Studie mehr als 1 000 SNP-Marker bei 1 600 Personen (800 Herzinfarkt-Fälle und 800 Kontrollpersonen) untersucht werden. Sie beinhalten drei signifikante Regionen, die im nächsten Schritt an weiteren Populationen repliziert wurden.

Genomweite Analysen mit Einzelbasen-Austausch-Markern

Dies ist die modernste aller zur Verfügung stehenden genetischen Untersuchungsmethoden. Mehr als 500 000 SNP-Marker pro Testperson werden gleichzeitig auf sogenannten SNP-Chips untersucht. Allerdings liefern diese Untersuchungen eine Fülle an Befunden, von denen einige lediglich aufgrund der Wahrscheinlichkeitsverteilung – also durch Zufall – positiv sind. Diese „falsch positiven“ Ergebnisse zeigen kein echtes Gen für den Herzinfarkt an. Die Unsicherheit, ob es sich um „falsch positive“ oder „richtig positive“ Befunde handelt, kann durch Wiederholung (Replikation) der Untersuchungen in einer unabhängigen Population beseitigt werden. Bleiben die Ergebnisse weiter positiv, so ist von einem echten Effekt auszugehen. In solchen genomweiten Fall-Kontrollstudien konnten weitere Genomregionen auf den Chromosomen 1, 6 und 9 identifiziert werden. Die Region auf dem Chromosom 9 erbrachte die stärksten Signale und wurde auch an weiteren Kollektiven durch andere Arbeitsgruppen bestätigt. Diese Genvariante hat einen relativ starken Effekt und erhöht das Risiko für das Auftreten eines Herzinfarkts in der Bevölkerung um 20 Prozent. Damit ist die Risikoerhöhung durch diese genetische Variante mit den bislang bekannten traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren vergleichbar. Aktuell sind weitere Studien zur Aufdeckung der Funktion dieser Gene in den Chromosomen-Regionen im Gange.

Insgesamt konnten genetische Faktoren mit starkem Effekt identifiziert werden, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines Herzinfarkts spielen. Es wird die Aufgabe der nächsten Jahre sein, die Funktion dieser genetischen Faktoren zu verstehen und so möglicherweise protektive Medikamente zu entwickeln. Weiterhin ist davon auszugehen, dass diese genetischen Informationen dazu beitragen, die klinische Versorgung und die bestehende Risikoabschätzung von Patienten zu verbessern.



PROF. DR. MED. CHRISTIAN HENGSTENBERG

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Klinikum der Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg

Tel.: 0941 944-7258

Fax: 0941 944-7235

E-Mail: christian.hengstenberg@uni-regensburg.de

geboren am 12. September 1962 in Esslingen

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1981–1983	Studium der Chemie/Diplom an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1983–1989	Studium der Humanmedizin an der Universität Wien und an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1989	Staatsexamen an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1989–1991	Universität Marburg, Innere Medizin – Kardiologie
1990	Approbation
1990	Promotion in der Humanmedizin über „Expression von Antigenen und Neoantigenen bei entzündlichen Herzerkrankungen und bei Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation“ (Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg bei Prof. Dr. B. Maisch)
1991–1993	Ausbildungstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Institut Nationale de la Santé et Recherche Médicale (INSERM) Unité 127 in Paris, Frankreich, bei Prof. Dr. K. Schwartz zum Thema „Molekulare Genetik der hypertrophischen Kardiomyopathie“
1993–1996	Universität Marburg, Kardiologie Intensivstation
seit 1996	Klinikum der Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Kardiologie, Pneumologie, Nephrologie, internistische Intensivmedizin und Psychosomatik)
1999	Facharzt für Innere Medizin
2000	Teilgebietsbezeichnung Kardiologie
2001	Oberarzt der Klinik
2001	Habilitation im Fach Innere Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg über „Genetische Einflüsse bei der koronaren Herzerkrankung. Epidemiologische und molekularbiologische Untersuchungen“
2002	Geschäftsführender Oberarzt
2004	Berufung auf eine C3-Professur für „Klinische und Molekulare Kardiologie“ an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg
seit 2005	Leitender Oberarzt und ständiger Vertreter des Direktors der Klinik

Forschungsschwerpunkte

- BMBF, NGFN-2: „Genomweite Untersuchungen in Herzinfarkt-Geschwisterpaaren“
- Kompetenznetz „Herzinsuffizienz“: Partner im Teilprojekt 5 „Genetische Ätiologie der Herzinsuffizienz“
- EU-Projekt: integriertes Projekt „CARDIOGENICS“
- KORA-500K: Initiative der GSF-München zur genomweiten SNP-Analyse von Normalpersonen

Stipendien und Auszeichnungen

- | | |
|-----------|---|
| 1991–1993 | Ausbildungstipendium der DFG am Institut Nationale de la Santé et Recherche Médicale (INSERM) Unité 127 in Paris, Frankreich, bei Prof. Dr. K. Schwartz zum Thema „Molekulare Genetik der hypertrophischen Kardiomyopathie“ |
| 1993 | INSERM-Förderung „Screening einer großen Familie mit hypertrophischer Kardiomyopathie“ |
| 2002 | Verleihung des Jan-Brod-Preises für die Arbeit „A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors“ |
| 2002 | Verleihung des Fellowships der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (FESC) |

Gutachtertätigkeit

Internationale Fachzeitschriften

- European Heart Journal
- Cardiovascular Research
- Journal of Hypertension
- Journal of Molecular and Cellular Cardiology
- Clinical Science
- Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes
- Journal of Molecular Medicine
- Pharmacogenetics
- Atherosclerosis

Institutionen

- Association Française contre les Myopathies (AFM)
- Institut National de la Santé et Recherche Médicale (INSERM)

Ausgewählte Publikationen

Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, **Hengstenberg C**, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):443-53. IF 51,296

Baessler A, Fischer M, Mayer B, Koehler M, Wiedmann S, Stark K, Doering A, Erdmann J, Riegger G, Schunkert H, Kwitek AE, **Hengstenberg C**. Epistatic interaction between haplotypes of the ghrelin ligand and receptor genes influence susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Hum Mol Genet*. 2007 Apr 15;16(8):887-99. IF 8,099

Fischer M, Broeckel U, Holmer S, Baessler A, **Hengstenberg C**, Mayer B, Erdmann J, Klein G, Riegger G, Jacob HJ, Schunkert H. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):855-62. IF 10,940

Hengstenberg C, Broeckel U, Mayer B, Holmer S, Martin LJ, Blangero J, Nürnberg P, Reis A, Riegger GAJ, Jacob HJ, Schunkert H. A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. *Nature Genetics*. 2002 Feb; 30(2):210-214. IF 24,176

Hengstenberg C, Carrier L, Beckmann JS, Guicheney P, Dufour C, Bercovici J, Dausse E, Berebbi-Bertrand I, Wisniewsky C, Pulvenis D, Fetler L, Vignal A, Weissenbach J, Hillaire D, Feingold J, Bouhour JB, Hagege A, Desnos M, Isnard R, Dubourg O, Komajda M, Schwartz K. Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nature Genetics*. 1993;4:311-313. IF 24,176

DER WEITE WEG VON DER POSITIVEN FAMILIENANAMNESE ZUM GEN – MIT GENOMWEITEN ASSOZIATIONSSTUDIEN AUF DER ÜBERHOLSPUR

PD Dr. Jeanette Erdmann

» Die genetischen Ursachen komplexer Erkrankungen, wie die koronare Herzerkrankung und der Herzinfarkt, können prinzipiell mit zwei methodischen Ansätzen untersucht werden: Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien.

Der Vorteil solcher genomweiten Analysen ist, dass hierfür vorab keine hypothetischen Annahmen bezüglich der Pathophysiologie der Erkrankung nötig sind. Durch die Analyse von genetischen Markern, die engmaschig das gesamte Erbgut überspannen, können Regionen identifiziert werden, in denen ein krankheitsverursachendes Gen mit hoher Wahrscheinlichkeit lokalisiert ist.

Für Kopplungsuntersuchungen werden 400 sogenannte Mikrosatelliten-Marker (basierend auf kurzen Strecken von wiederholten, aufeinanderfolgenden Sequenzmotiven), die regelmäßig über das Genom verteilt vorkommen, in Familien oder betroffenen Geschwisterpaaren untersucht. Der Nachteil von solchen familienbasierten Studien ist unter anderem der enorme Rekrutierungsaufwand.

Aufgrund der rasanten technischen Entwicklung sind heute aber auch genomweite Assoziationsstudien unter Verwendung sogenannter SNPs (Variationen von einzelnen Basenpaaren in einem DNA-Strang) möglich. Zwar benötigt man auch für genomweite Assoziationsstudien eine sehr große Anzahl von Probanden (mehr als 1 000), da man aber keine Familienverbände untersuchen muss, gestaltet sich der Rekrutierungsaufwand deutlich einfacher als für Kopplungsanalysen. Darüber hinaus ist heutzutage die methodische Anstrengung für die Genotypisierung von 1 000 000 SNPs geringer als für die Typisierung von 400 Mikrosatelliten-Markern.

Herzinfarkt und koronare Herzerkrankung

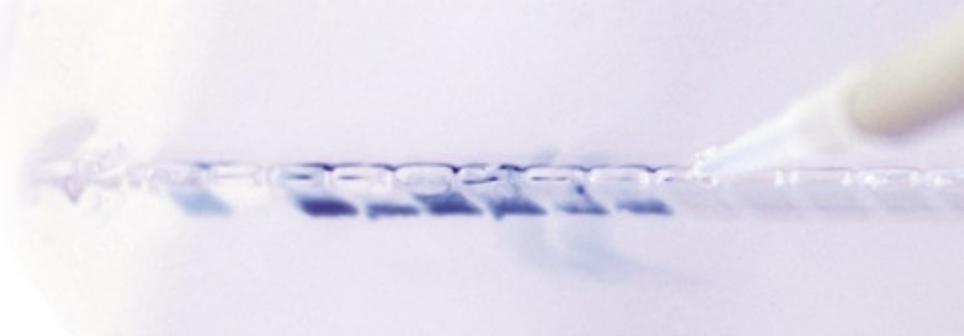
Wir beschäftigen uns mit der genetischen Analyse des Herzinfarkts und der koronaren Herzerkrankung. Der Herzinfarkt oder Myokardinfarkt ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung des Herzens, bei der es aufgrund einer Durchblutungsstörung (Ischämie) zum Gewebsuntergang (Infarkt) von Teilen des Herzmuskels (Myokard) kommt. Der Herzinfarkt ist oft die erste, dabei aber auch die dramatischste Manifestation der Koronaren Herzkrankheit (KHK). Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahr 2006 fast 67 000 Menschen an einem akuten Herzinfarkt. Somit lag der akute Herzinfarkt 2006 an zweiter Stelle der Todesursachen in Deutschland.

Bedeutung der positiven Familienanamnese

Anfang der 1990er Jahre konnte in der Framingham-Studie gezeigt werden, dass die positive Familienanamnese elterlicherseits wie auch geschwisterlicherseits einen unabhängigen Risikofaktor für die KHK und den Herzinfarkt darstellt. Außerdem ist das familiäre Risiko umso höher, je jünger die betroffenen Familienangehörigen bei der Erstmanifestation der Erkrankung waren. Die schwedische Zwillingsstudie von Marenberg et al. erweiterte das Wissen über die Erbllichkeit des Herzinfarkts, indem das 10-Jahresrisiko für zukünftige Infarkte zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen verglichen wurde. Untersucht wurde die relative Risikoerhöhung für den gesunden Zwillingspartner, wenn der andere am Herzinfarkt verstorben war. Während für zweieiige Zwillinge, die genetisch wie „normale“ Geschwister von Herzinfarktpatienten anzusehen sind, das Risiko um das 2,6-fache erhöht war, stieg es für eineiige Zwillinge um den Faktor 8,1 an.

Genetisches Modell der KHK und des Herzinfarkts

Im Fall der koronaren Herzkrankheit und des Herzinfarkts ist anzunehmen, dass mehrere prädisponierende genetische Faktoren in einem oder mehreren Genen interagieren und im Zusammenspiel mit den entsprechenden Umweltfaktoren in einem schleichenden Prozess zur Manifestation der Erkrankung führen. Damit handelt es sich beim Herzinfarkt um eine komplexe Erkrankung. Der Effekt einer einzelnen Variante ist in der Regel gering. Dieses zieht enorme Schwierigkeiten für



die Identifikation und klinische Gewichtung möglicher Gendefekte oder Genvarianten nach sich. Zum einen müssen die Analysen in enorm großen Kollektiven durchgeführt werden, um auch Varianten identifizieren zu können, die den Herzinfarkt oder die KHK nur in geringem Maße beeinflussen. Außerdem erschwert das individuell von Proband zu Proband wechselnde gefäßvasculäre Risikoprofil (wie z. B. Rauchen, Bluthochdruck oder Diabetes) die Auswertung. Denn es darf nicht vergessen werden, dass auch diese Risikofaktoren durch zahlreiche genetische Faktoren beeinflusst werden.

Genomweite Analysen bei Herzinfarkt und KHK – Die Anfänge

Für den Phänotyp Herzinfarkt konnte unsere Arbeitsgruppe einen wesentlichen Beitrag mit der Erstidentifikation eines Genlokus für den Herzinfarkt auf dem Chromosom 14q32 mittels einer Kopplungsanalyse in betroffenen Geschwisterpaaren leisten. Bis heute sind insgesamt 27 Genloki für die KHK oder den Herzinfarkt in verschiedenen Studien mittels Kopplungsanalysen oder genomweiten Assoziationsstudien nachgewiesen worden (Abb. 1).

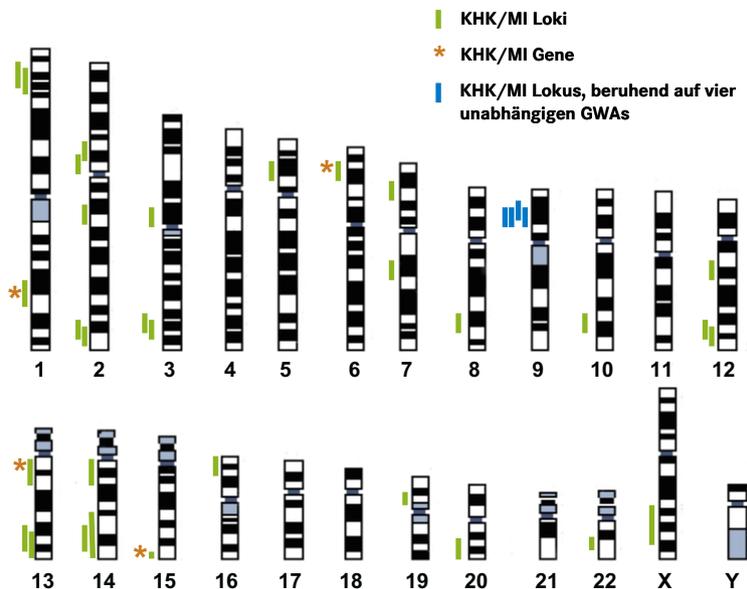
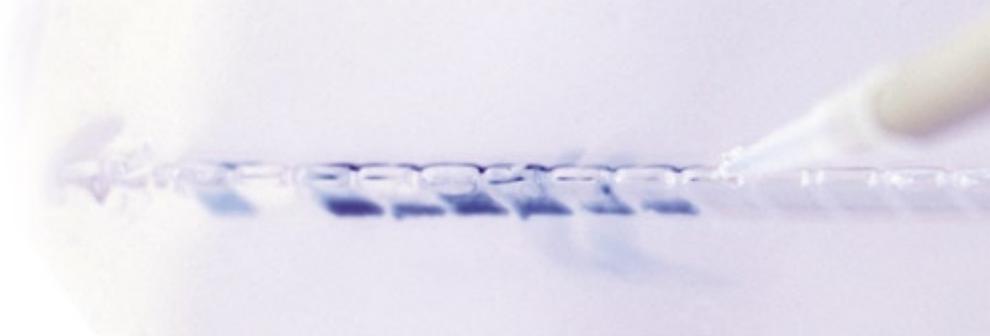


Abb. 1

Nur für insgesamt vier Genregionen konnten bislang auch die zugrundeliegenden Krankheitsgene identifiziert werden. Als Beispiel sei hier ALOX5AP, lokalisiert auf Chromosom 13q12-13, genannt: ALOX5AP kodiert für das 5-Lipoxygenase-Activating-Protein (FLAP), welches an der Leukotrien-Synthese beteiligt ist. Die Träger der disponierenden ALOX5AP-Genvarianten schütten ein Leukotrien vermehrt aus, das wahrscheinlich an der Entwicklung von Atherosklerose beteiligt ist.

Genomweite Assoziationsstudien zum Herzinfarkt und KHK – Die Innovation

In den vergangenen zehn Jahren haben sich die Methoden genomweiter Analysen rasant weiterentwickelt. So sind seit wenigen Monaten genomweite Assoziationsstudien mit mehr als 500 000 untersuchter SNPs technisch durchführbar. Diese methodischen Innovationen haben in den vergangenen Wochen zur Identifikation etlicher bislang unbekannter Gene bzw. Genregionen für verschiedene komplexe Erkrankungen geführt. Allein für den Herzinfarkt sind bislang vier genomweite Assoziationsstudien hochrangig publiziert worden (Samani, Erdmann et al. NEJM, 2007; WTCCC, Nature, 2007; Helgadottir, Science, 2007; McPherson, Science, 2007). Das europäische Konsortium Cardiogenics, unter Führung der Universität Lübeck, hat dabei die bislang umfassendste Analyse zur Vererbung des Herzinfarkts veröffentlicht. Dabei wurden sieben völlig neue und besonders risikobehaftete Genregionen identifiziert (1p13.3, 1q41, 2q36.3, 6q25.1, 9p23.1, 10q11.21 und 15q22.33). Zum großen Erstaunen wurde in allen kürzlich publizierten genomweiten Assoziationsstudien dieselbe Gen-

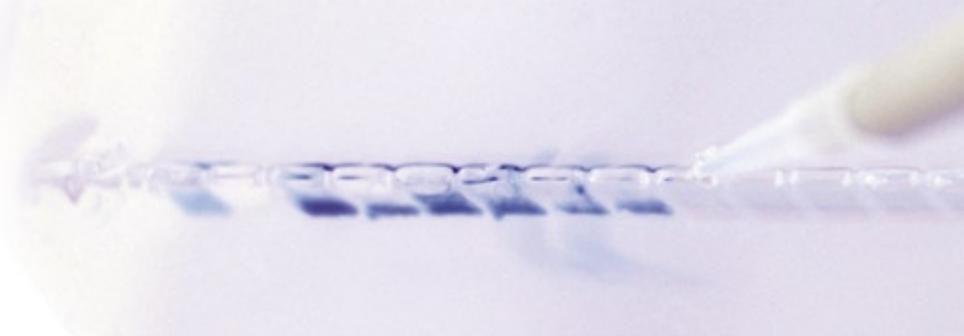


region auf Chromosom 9p21.3 als Ursache für den Herzinfarkt identifiziert. Das Erkrankungsrisiko kann sich für homozygote Träger des Krankheitsallels in dieser Genregion verdoppeln. Die Risikoerhöhung durch die genetischen Varianten in dieser Genregion ist damit mit den bislang bekannten traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren vergleichbar.

Durch das angewendete Studiendesign (1. Replikation der positiven Genregionen aus einer englischen in einer zweiten, deutschen Fall-Kontrollstudie und 2. die kombinierte Analyse der beiden genomweiten Studien) konnten weiterhin sechs Genregionen identifiziert werden, die mit einer deutlichen Risikoerhöhung für die KHK und den Herzinfarkt assoziiert sind. Aufgrund der Ergebnisse ist dies die bislang umfangreichste genetische Analyse zur KHK und zum Herzinfarkt überhaupt.

Ausblick

Mittelfristig besteht durch die neuen Erkenntnisse die Chance, rechtzeitig ein erhöhtes Herzinfarktrisiko zu erkennen und präventive Maßnahmen einzuleiten. Langfristig geben die Ergebnisse Anlass zu der Hoffnung, dass neue Entstehungsmechanismen für den Herzinfarkt gefunden werden und damit zukünftig Medikamente entwickelt werden können, die die Entstehung der Erkrankung verhindern.



PD DR. RER. NAT. JEANETTE ERDMANN

Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Tel.: 0451 500-4857

Fax: 0451 500-6437

E-Mail: j.erdmann@cardiogenics.eu

geboren am 21.11.1965 in Köln

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1985–1990	Studium der Biologie an der Universität Köln
1991	Diplom in Biologie (Diplomarbeit am Institut für Humangenetik in Bonn)
1995	Promotion zum Dr. rer. nat. (Institut für Humangenetik in Bonn)
1996–2000	Postdoc am DHZB in Berlin (AG Prof. Regitz-Zagrosek)
2000–2003	Wissenschaftliche Assistentin (C1) am Universitätsklinikum in Regensburg (AG Prof. Schunkert)
2003	Habilitation
seit 2004	Leiterin des molekulargenetischen Labors der Medizinischen Klinik II am UK-SH, Campus Lübeck

Forschungsschwerpunkte

- Genetik komplexer Erkrankungen, insbesondere kardiologische Phänotypen
- Genomweite Assoziationsstudien
- Genetik der Myokardhypertrophie

Laufende Forschungsschwerpunkte

- Genomweite Assoziationsstudien zum Herzinfarkt und diverser Subphänotypen
- Genidentifikation für Morbus Ebstein

Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik

Ausgewählte Publikationen

Samani NJ, **Erdmann J**, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):443-53. Epub 2007 Jul 18.

Aherrahrou Z, Doehring LC, Kaczmarek PM, Liptau H, Ehlers EM, Pomarino A, Wrobel S, Gotz A, Mayer B, **Erdmann J**, Schunkert H. Ultrafine mapping of *Dyscalc1* to an 80-kb chromosomal segment on chromosome 7 in mice susceptible for dystrophic calcification. *Physiol Genomics*. 2007 Jan 17;28(2):203-12. Epub 2006 Aug 22.

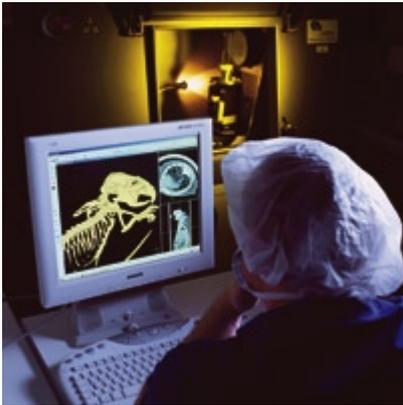
Lieb W, Graf J, Gotz A, König IR, Mayer B, Fischer M, Stritzke J, Hengstenberg C, Holmer SR, Doring A, Lowel H, Schunkert H, **Erdmann J**. Association of angiotensin-converting enzyme 2 (*ACE2*) gene polymorphisms with parameters of left ventricular hypertrophy in men. Results of the MONICA Augsburg echocardiographic substudy. *J Mol Med*. 2006 Jan;84(1):88-96. Epub 2005 Nov 11.

Mayer B, Lieb W, Gotz A, König IR, Aherrahrou Z, Thiemig A, Holmer S, Hengstenberg C, Doering A, Loewel H, Hense HW, Schunkert H, **Erdmann J**. Association of the T8590C polymorphism of *CYP4A11* with hypertension in the MONICA Augsburg echocardiographic substudy. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4):766-71. Epub 2005 Sep 6.

Fischer M, Broeckel U, Holmer S, Baessler A, Hengstenberg C, Mayer B, **Erdmann J**, Klein G, Riegger G, Jacob HJ, Schunkert H. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):855-62. Epub 2005 Feb 14.

VON MÄUSEN UND MENSCHEN EXKURSION ZUR DEUTSCHEN MAUSKLINIK AM GSF – FORSCHUNGSZENTRUM FÜR UMWELT UND GESUNDHEIT IN NEUHERBERG

» Im Alter von neun Wochen geht es los: In der Deutschen Mauslinik (German Mouse Clinic, GMC) werden die Mausmutanten auf Herz und Nieren geprüft. Als erstes wiegen und vermessen Klinik-Mitarbeiter die Mäuse und untersuchen,



ob Auffälligkeiten vorliegen. Anschließend tragen sie alle Ergebnisse und das Geburtsdatum in eine Datenbank ein. Doch damit nicht genug: Insgesamt vierzehn Stationen werden die Mäuse in den nächsten zwei Monaten durchlaufen. Denn die Deutsche Mauslinik ist eine Diagnoseklinik, in der genetisch veränderte Mäuse systematisch phänotypisiert werden. Verhalten und Lungenfunktion gehören dabei ebenso zu den Untersuchungsmodulen wie Neurologie, Kardiologie und Allergien – kein wichtiger Bereich wird ausgelassen. Ziel ist es, Tiermodelle für genetisch bedingte menschliche Krankheiten zu finden, um diese besser zu verstehen und mit diesem Wissen neue Diagnose- und Therapiemöglichkeiten entwickeln zu können. Dafür müssen die Mausmutanten einer gründlichen Diagnose unterzogen werden. Denn nur wenn die Wissenschaftler bis ins letzte Detail verstehen, was in den Mutanten passiert, können sie die Genfunktionen mit medizinischer und biologischer Relevanz aufklären.

Diagnose im Wochentakt

Ein Management-Team der GMC hat einen detaillierten Ablaufplan erstellt, nach dem die einzelnen Mauslinien im wöchentlichen Rhythmus in die verschiedenen Untersuchungsmodule vorrücken. Alle Tests sind zeitlich so aufeinander abgestimmt, dass sie sich nicht gegenseitig beeinflussen können. Die Mauslinik bietet außerdem die weltweit einzigartige Möglichkeit, Mauslinien anderer wissenschaftlicher Arbeitsgruppen aufzunehmen und zu untersuchen. Jede Woche werden diese „fremden“, 6 Wochen alten Mausmutanten angeliefert. Die Neuankömmlinge haben erst einmal drei Wochen Zeit, sich an die neue Umgebung, das Futter, die Gerüche, Geräusche und Tierpfleger zu gewöhnen, bevor sie untersucht werden. Denn alle Mäuse sollen die gleiche Ausgangssituation haben, sodass die Wissenschaftler sie miteinander vergleichen können.

320 Parameter pro Mauslinie

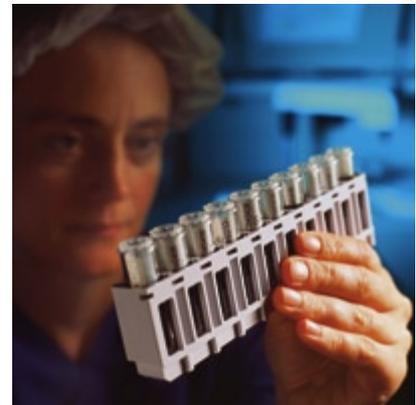
Für die vielfältigen und umfassenden Untersuchungen arbeitet die Mauslinik mit zahlreichen Spezialisten zusammen. So testen zum Beispiel Neurologen der Ludwig-Maximilians-Universität in München Reflexe und Muskelspannung, während Wissenschaftler der Technischen Universität München Blutproben der Mäuse auf immunologische Erkrankungen untersuchen. Für die Diagnose setzen die Wissenschaftler Geräte ein, die man auch aus einer normalen Klinik kennt: Elektrokardiogramm, Röntgen- und Ultraschallgeräte sowie Blutanalysemaschinen. Sie unterscheiden sich lediglich in der Größe. So wurde zum Beispiel ein Mikro-Computertomograph speziell für Mäuse entwickelt. Nach Abschluss des Primärscreens liegen den Wissenschaftlern dann 320 unterschiedliche Parameter vor. Anhand dieser Daten können sie beurteilen, ob es sich um eine Mauslinie mit einem Phänotyp handelt, der einer menschlichen Erkrankung ähnelt. Siebzig genetisch veränderte Mauslinien haben die Neuherberger Wissenschaftler seit dem Aufbau der GMC bereits untersucht. Bei fast allen fanden sie zahlreiche Abweichungen im Vergleich zu den genetisch unveränderten Mäusen. Zu den Erfolgen zählt zum Beispiel die Cra1-Mausmutante, ein Modell für Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), eine erbliche degenerative Erkrankung der Motoneuronen. Die Mauslinie wurde bei einem einfachen neurologischen Test entdeckt: Wenn die Wissenschaftler die Maus hochhielten, krampften die Hinterbeine. Mit zunehmendem Alter verschlechtern sich bei dieser Mauslinie dann die motorischen Fähigkeiten.

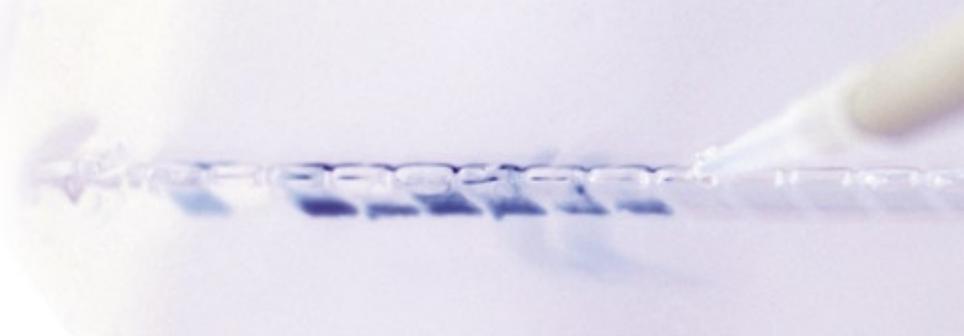


Ursache ist ein einziger Aminosäureaustausch in dem intrazellulären Transportprotein Dynein, durch den die Motoneuronen im Rückenmark degenerieren. Aber auch Mauslinien, die es bereits seit Jahren gibt, werden in der GMC noch einmal gründlich durchgecheckt. Erst kürzlich zeigte sich, dass sich dieser Aufwand lohnt: Die Wissenschaftler entdeckten bei einer zehn Jahre alten Mauslinie mit einer Mutation in einem wichtigen Cytoskelett-Bestandteil einen ausgeprägten immunologischen Phänotyp. Bislang hatte man vergeblich versucht, herauszufinden, was diese Mutation bewirkt. Ein weiteres Beispiel ist eine Mausmutante, die ein Modellsystem für das Down-Syndrom darstellt. Bei diesen schwer zu züchtenden Mäusen konnten an der GMC nicht nur immunologische Effekte nachgewiesen werden, die auch beim Menschen bekannt sind, sondern auch Veränderungen am Auge und im Verhalten.

Die Kunst des Einfrierens

Doch wie bewahrt man eine wissenschaftlich relevante Mauslinie auf? Sie immer weiter zu züchten wäre zu aufwendig. Die Wissenschaftler greifen deshalb auf die Kryokonservierung zurück: Spermien oder Embryonen der mutanten Mauslinie werden in flüssigem Stickstoff eingefroren. Bei Bedarf können sie dann aufgetaut, revitalisiert und weiter untersucht werden. Doch nicht alle Forschungseinrichtungen beherrschen dieses aufwendige Verfahren, das ein hohes technisches Know-how erfordert. Deshalb wurde das Europäische Maus-Mutanten-Archiv (EMMA) gegründet, das allen Wissenschaftlern die kostenlose Aufbewahrung ihrer Mauslinien anbietet. EMMA setzt sich aus sieben Instituten in sechs europäischen Ländern zusammen. Alle Arbeitsabläufe vom Einfrieren über die Gesundheitskontrolle bis hin zur Handhabung und dem Transport der lebenden Mäuse sowie des gefrorenen Materials sind in Standard-Operating Protokollen (SOP) genauestens geregelt. Somit entspricht die Arbeit von EMMA den höchsten Qualitätsstandards. An der GSF in Neuherberg werden hauptsächlich Spermien eingefroren, die Partnerinstitute in England, Frankreich, Italien, Portugal und Schweden haben sich auf das Embryo-Freezing spezialisiert.





DEN MÄUSEN AUF DEN FERSEN

Erläuterungen zum Ablauf der Exkursion

Einführungsvortrag

» Professor Martin M. Hrabé de Angelis, Direktor der GMC und EMMA, stellt die Arbeiten an der Deutschen Mauslinik vor und erläutert Fragen wie: Wozu überhaupt Mausmodelle und welchen Nutzen kann die Humanmedizin aus den Erkenntnissen ziehen?

Besuch der Stationen

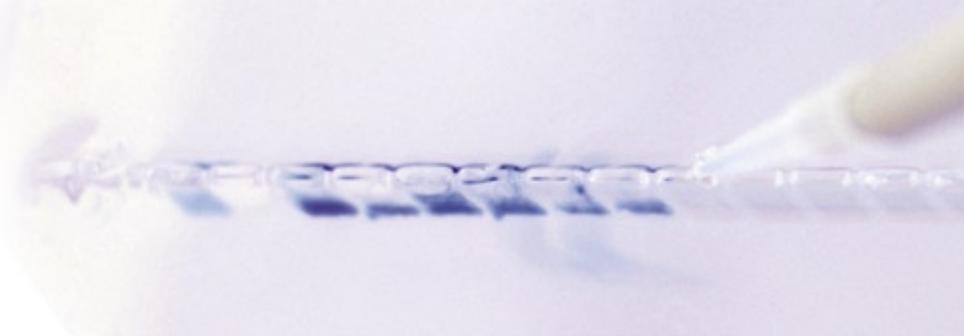
Die Stationen der Klinik werden in drei Gruppen besucht. Die einzelnen Gruppen passieren dazu separate Luftschleusen und jeder Besucher bekommt einen Schutzanzug. Hier geht es nicht darum, die Besucher zu schützen, sondern die Mäuse vor eventuellen Infektionen. Ab hier verfolgen Sie den Weg der Mäuse durch die Klinik.

Alle Mäuse der Klinik werden in einer abgestimmten Reihenfolge an den verschiedenen Stationen auf unterschiedliche



Systeme getestet. Im Dysmorphologiescreen werden sie auf auffällige äußere Merkmale hin untersucht. Im Anschluss werden die Mäuse im Verhaltensscreen beobachtet. Die folgenden Stationen sind der Neurologiescreen, der Augenscreen und die Klinische Chemie. Weiter werden Blutuntersuchungen zur Immunologie, zu Allergien und dem Steroid-Stoffwechsel durchgeführt. Auch das Herz-Kreislaufsystem und die Lungenfunktion werden geprüft. Im Genexpressionscreen wird untersucht, welche Gene aktiv sind. Anschließend wird der Energiehaushalt getestet. Die letzte Station ist die Pathologie.

Bei Ihrem Besuch der Mauslinik lernen Sie exemplarisch einige der Stationen näher kennen und erfahren mit welchen Methoden die Mäuse untersucht werden. Sie erleben, welche Aufgaben die Mäuse zu bewältigen haben und wie sie sich in der Untersuchungssituation verhalten.

**DR. HELMUT FUCHS**

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Institut für Experimentelle Genetik
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Tel.: 089 3187-3151
Fax: 089 3187-3500
E-Mail: hfuchs@gsf.de

geboren am 18. Dezember 1968 in Rosenheim

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1988–1993	Studium der Agrarwissenschaften, Fachrichtung Tierwissenschaften an der TU München-Weihenstephan
1994–1996	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Tierzucht der TU München-Weihenstephan; Promotion mit dem Thema „Genetische Identifizierung von Fisch-Ökotypen“
seit 1997	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Neuherberg
seit 2001	Wissenschaftlich-Technischer Leiter der Deutschen Mausklunik

Forschungsschwerpunkte

- Mausphänotypisierung
- Knochen, Knorpel und Dysmorphologie
- ENU-Mutagenese

Ausgewählte Publikationen

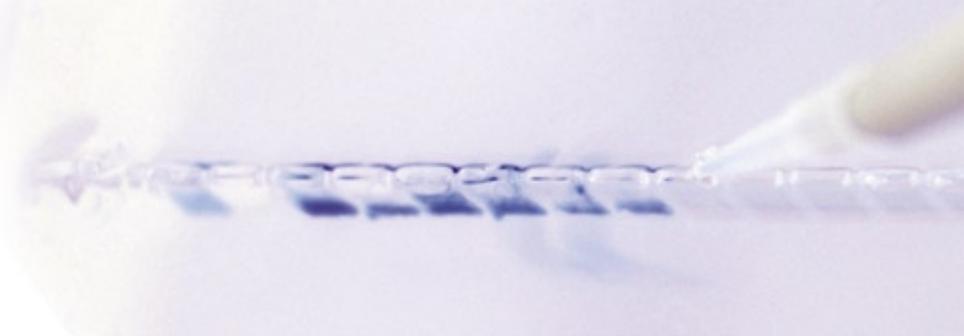
Laetitia Magnol, Marie-Clémence Chevallier, Valérie Nalesso, Stéphanie Retif, **Helmut Fuchs**, Martina Klempt, Patricia Pereira, Michel Riottot, Sandra Andrzejewski, Bich-Thuy Doan, Jean-Jacques Panthier, Anne Puech, Jean-Claude Beloeil, Martin Hrabe de Angelis and Yann Héroult (2007): Loss-of-function of Kit induce fatty liver disease in mouse neonates with downregulation of Lpin1, Vldlr and Lpl genes - Post-natal lethality in Kit mutant correlates with steatosis and downregulation of Lpin1, Vldlr and Lpl genes. BMC Dev Biol. 2007 Jul 5;7(1):81.

The Eumorphia Consortium (2005): EMPReSS: standardized phenotype screens for functional annotation of the mouse genome. Nat Genet. 37(11):1155.

Gailus-Durner V, **Fuchs H**, Becker L, Bolle I, Brielmeier M, Calzada-Wack J, Elvert R, Ehrhardt N, Dalke C, Franz TJ, Grundner-Culemann E, Hammelbacher S, Holter SM, Holzlwimmer G, Horsch M, Javaheri A, Kalaydjiev SV, Klempt M, Kling E, Kunder S, Lengger C, Lisse T, Mijalski T, Naton B, Pedersen V, Prehn C, Przemeck G, Racz I, Reinhard C, Reitmeier P, Schneider I, Schrewe A, Steinkamp R, Zybill C, Adamski J, Beckers J, Behrendt H, Favor J, Graw J, Heldmaier G, Hofler H, Ivandic B, Katus H, Kirchhof P, Klingenspor M, Klopstock T, Lengeling A, Muller W, Ohl F, Ollert M, Quintanilla-Martinez L, Schmidt J, Schulz H, Wolf E, Wurst W, Zimmer A, Busch DH, de Angelis MH (2005): Introducing the German Mouse Clinic: open access platform for standardized phenotyping. *Nat Methods*. 2(6):403-4.

Yu P, Constien R, Dear N, Katan M, Hanke P, Bunney TD, Kunder S, Quintanilla-Martinez L, Huffstadt U, Schroder A, Jones NP, Peters T, **Fuchs H**, de Angelis MH, Nehls M, Grosse J, Wabnitz P, Meyer TP, Yasuda K, Schiemann M, Schneider-Fresenius C, Jagla W, Russ A, Popp A, Josephs M, Marquardt A, Laufs J, Schmittwolf C, Wagner H, Pfeffer K, Mudde GC (2005): Autoimmunity and inflammation due to a gain-of-function mutation in phospholipase C gamma 2 that specifically increases external Ca²⁺ entry. *Immunity*. 22(4):451-65.

Hafezparast M, Klocke R, Ruhrberg C, Marquardt A, Ahmad-Annur A, Bowen S, Lalli G, Witherden AS, Hummerich H, Nicholson S, Morgan PJ, Oozageer R, Priestley JV, Averill S, King VR, Ball S, Peters J, Toda T, Yamamoto A, Hiraoka Y, Augustin M, Korthaus D, Wattler S, Wabnitz P, Dickneite C, Lampel S, Boehme F, Peraus G, Popp A, Rudelius M, Schlegel J, **Fuchs H**, Hrabe de Angelis M, Schiavo G, Shima DT, Russ AP, Stumm G, Martin JE, Fisher EM (2003): Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport. *Science*. 300(5620):808-12.



DR. VALÉRIE GAILUS-DURNER

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Institut für Experimentelle Genetik
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Tel.: 089 3187-3613
Fax: 089 3187-3500
E-Mail: gailus@gsf.de

geboren am 19. Dezember 1965 in Weinheim/Bergstraße

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1984-1990	Studium der Biologie an der Universität Konstanz
1990	Diplomarbeit zum Thema „Charakterisierung der Acetolactatsynthase aus höheren Pflanzen“ am Lehrstuhl für Physiologie und Biochemie der Pflanzen, Universität Konstanz
1991–1994	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Biochemie, Universität Konstanz, Promotion zum Thema „Charakterisierung des Adsorptionskomplexes des Bakteriophagen fd“
1995–1998	Postdoctoral Fellow und Research Associate, Waksman Institute Rutgers, The State University of New Jersey; Thema: Transkriptionsregulation von Meiose in Hefe
1998–2001	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Arbeitsgruppe Bioinformatik, Institut für Säugetiergenetik, GSF; Thema: Transkriptionsregulation von Genen
seit 2001	Koordination der Deutschen Mausklunik (GMC), Institut für Experimentelle Genetik, GSF

Projekte

- Koordination der Deutschen Mausklunik (GMC)
- Phänotypisierung von Mausmodellen auf europäischer Ebene (Eumorphia, Eumodic)
- Management nationaler und europäischer Forschungsprogramme

Auszeichnungen und Preise

1995, 1997–1998	Charles and Johanna Busch Postdoctoral Fellowship, Rutgers University
1995–1997	Stipendiatin der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Ausgewählte Publikationen

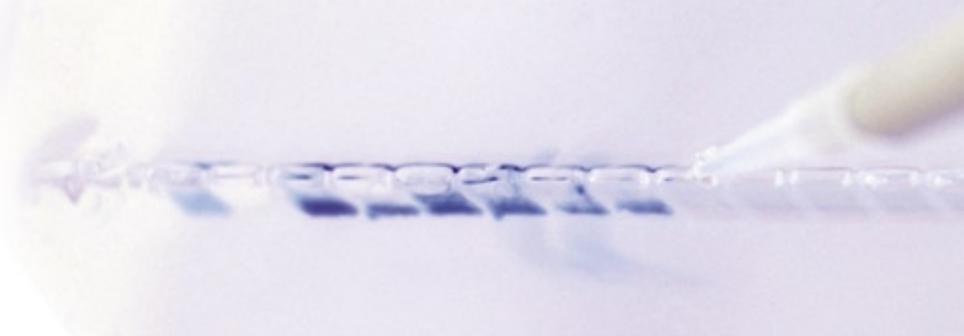
Bender A, Beckers J, Schneider I, Hölter SM, Haack T, Ruthsatz T, Vogt-Weisenhorn DM, Becker L, Genius J, Rujescu D, Irmeler M, Mijalski T, Mader M, Quintanilla-Martinez L, Fuchs H, **Gailus-Durner V**, Hrabe de Angelis M, Wurst W, Schmidt J, Klopstock T. Creatine improves health and survival of mice. *Neurobiol Aging*. 2007 April online.

Barrantes Idel B, Montero-Pedrazuela A, Guadano-Ferraz A, Obregon MJ, Martinez de Mena R, **Gailus-Durner V**, Fuchs H, Franz TJ, Kalaydjiev S, Klempt M, Holter S, Rathkolb B, Reinhard C, Morreale de Escobar G, Bernal J, Busch DH, Wurst W, Wolf E, Schulz H, Shtrom S, Greiner E, Hrabe de Angelis M, Westphal H, Niehrs C. Generation and characterization of dickkopf3 mutant mice. *Mol Cell Biol*. 2006 Mar;26(6):2317-26.

Gailus-Durner V, Fuchs H, Becker L, Bolle I, Brielmeier M, Calzada-Wack J, Elvert R, Ehrhardt N, Dalke C, Franz TJ, Grundner-Culemann E, Hammelbacher S, Holter SM, Holzlwimmer G, Horsch M, Javaheri A, Kalaydjiev SV, Klempt M, Kling E, Kunder S, Lengger C, Lisse T, Mijalski T, Naton B, Pedersen V, Prehn C, Przemeczek G, Racz I, Reinhard C, Reitmeier P, Schneider I, Schrewe A, Steinkamp R, Zybill C, Adamski J, Beckers J, Behrendt H, Favor J, Graw J, Heldmaier G, Hofler H, Ivandic B, Katus H, Kirchhof P, Klingenspor M, Klopstock T, Lengeling A, Müller W, Ohl F, Ollert M, Quintanilla-Martinez L, Schmidt J, Schulz H, Wolf E, Wurst W, Zimmer A, Busch DH, de Angelis MH. Introducing the German Mouse Clinic: open access platform for standardized phenotyping. *Nat Methods*. 2005 Jun;2(6):403-4.

Pasche B, Kalaydjiev S, Franz TJ, Kremmer E, **Gailus-Durner V**, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Lengeling A, Busch DH. Sex-dependent susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection is mediated by differential interleukin-10 production. *Infect Immun*. 2005 Sep;73(9):5952-60.

Dalke C, Loster J, Fuchs H, **Gailus-Durner V**, Soewarto D, Favor J, Neuhauser-Klaus A, Pretsch W, Gekeler F, Shinoda K, Zrenner E, Meitinger T, de Angelis MH, Graw J. Electoretinography as a screening method for mutations causing retinal dysfunction in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 45:601-9.



PROF. DR. RER. NAT. MARTIN MATTHIAS HRABÉ DE ANGELIS

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Institut für Experimentelle Genetik
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Tel.: 089 3187-3302
Fax: 089 3187-3500
E-Mail: hrabe@gsf.de

geboren am 29. Oktober 1964 in Gießen

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1990	Staatsexamen in Biologie und Sport, Philipps-Universität Marburg (Prof. Dr. A. Bertsch – mit Auszeichnung)
1990	Diplom – Ausbildung sehbehinderter und blinder Menschen, Philipps-Universität Marburg (Prof. Dr. Hildebrandt – sehr gut)
1990–1994	Wissenschaftlicher Assistent, Philipps-Universität Marburg
1994	Promotion in Biologie, Philipps-Universität Marburg (Prof. Dr. C. Kirchner – summa cum laude)
1994	Postdoc, Philipps-Universität Marburg
1994–1997	Postdoc, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA
1997–2000	Arbeitsgruppenleiter im Deutschen Humangenomprojekt und Koordinator des ENU-Maus-Mutagenese-Projekts, Institut für Experimentelle Genetik, GSF, München
1998	Begründer der „INGENIUM Biopharmaceuticals AG“
seit 2000	Direktor des Instituts für Experimentelle Genetik, GSF, München
seit 2000	Leiter und Koordinator des Europäischen Maus-Mutanten-Archiv (EMMA), Monterotondo, Italien
seit 2001	„Incarico di Ricerca“ des Nationalen Forschungsrates Italien (CNR)
2001	Gründung der Deutschen Mausklinik
seit 2003	Professor an der Technischen Universität, München
seit 2006	Sprecher des Projektkomitees des Nationalen Genomforschungsnetzes
2007	Begründer der NanoRepro GmbH
seit 2007	Vorsitz des wissenschaftlichen Beirats NanoRepro
ab 2008	ESFRI (European Strategy Forum on Research Infrastructures) BMS-Projektkoordinator „Infrafrontier – Functional Genomics in the Mouse as a Model“

Forschungsschwerpunkte

- „Large-scale“ Mutagenese
- Untersuchungen am Mausmodell, um vererbte Krankheiten im Menschen zu analysieren
- Delta/Notch-Signalweg
- Knochenerkrankungen

Mitgliedschaften

1997–1998	Mitglied der Patent- und Lizenzagentur im Deutschen Humangenomprojekt
1997–2003	Mitglied des Komitees zur Koordination von Patenten im Deutschen Humangenomprojekt
1999–2004	Mitglied des wissenschaftlichen Koordinierungskomitees im Deutschen Humangenomprojekt
1999	Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der „INGENIUM Biopharmaceuticals AG“
seit 1999	Mitglied des „Mutagenesis Scientific Advisory Board“ (SAB) des Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA
seit 2001	Mitglied des Projektkomitees des Nationalen Genomforschungsnetzes 1 und 2
seit 2002	Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Academia Sinica Taiwan, Taipeh (Programm „Mausgenetik“)
seit 2002	Vorstandsmitglied der International Mammalian Genome Society, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Proteomforschung, Mitglied der Gesellschaft für Genetik

Herausgebertätigkeiten und Editorial Boards

- Editorial Board: Molecular Medicine
- Mitherausgeber: TheScientificWorldJOURNAL
- Gutachter für: Development, MoD, Mammalian Genome, Dev Biol, TIGs, Genesis, Genome Research, Wellcome Trust, DFG, EMBO, CNRS, MRC, EU-Kommission

Auszeichnungen und Preise

- „summa cum laude“ für die Gesamtleistung in der Promotion (Dr. rer. nat.), Philipps Universität Marburg
- Postdoctoral Fellowship der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Postdoctoral Fellowship der Jackson Laboratories, NIH finanziert
- „Best scientific consortium“ Deutsches Humangenomprojekt Treffen – Verein zur Förderung der deutschen Genomforschung
- „Incarico di Ricerca“ CNR Italien
- Paula und Richard von Hertwig Preis für interdisziplinäre Forschung

Ausgewählte Publikationen

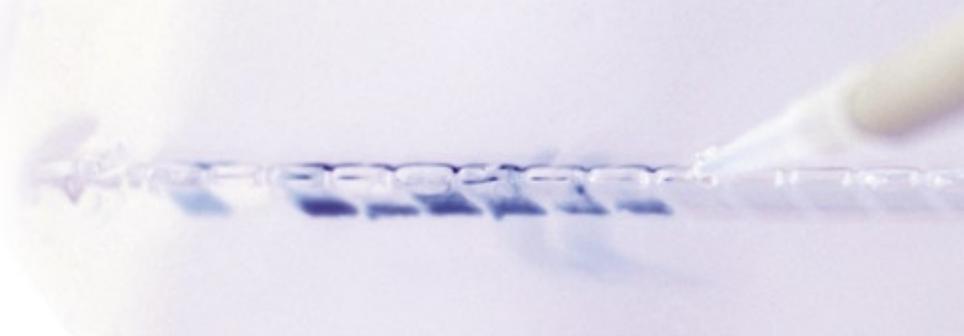
Hrabe de Angelis, M. H., H. Flaswinkel, et al. (2000). „Genome-wide, large-scale production of mutant mice by ENU mutagenesis.“ *Nat Genet* 25(4): 444-7.

Brown, S. D., Chambon, P., **Hrabe de Angelis, M.** (2005). „EMPreSS: standardized phenotype screens for functional annotation of the mouse genome.“ *Nat Genet* 37(11): 1155.

Gailus-Durner, V., H. Fuchs, et al. (2005). „Introducing the German Mouse Clinic: open access platform for standardized phenotyping.“ *Nat Methods* 2(6): 403-4.

Zeiser, S., H. V. Liebscher, et al. (2006). „Number of active transcription factor binding sites is essential for the Hes7 oscillator.“ *Theor Biol Med Model* 3(1): 11.

Tiedemann, H. B., Schneltzer E., Zeiser, S., Rubio-Aliaga, I., Wurst, W., Beckers, J., Przemeczek, G. K., **Hrabe de Angelis, M.** (2007). „Cell-based simulation of dynamic expression patterns in the presomitic mesoderm“. *J Theor Biol.* May 21.

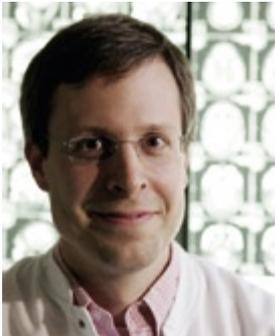
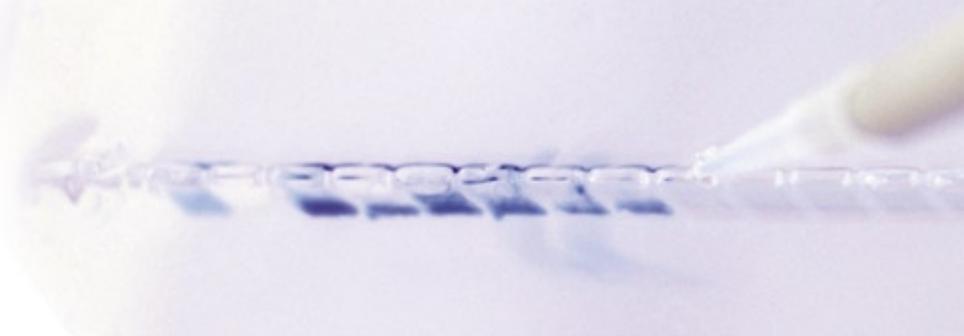


NEUE ZELLEN FÜR DAS KRANKE GEHIRN – REGENERATIONSPROZESSE NACH SCHLAGANFALL

Prof. Dr. Josef Priller

» Das Gehirn ist ein außerordentlich komplexes Organ und vermag sich nach einer Schädigung kaum zu regenerieren. Neurologische und psychiatrische Erkrankungen, die mit Verlusten oder Funktionsstörungen von Nervenzellen einhergehen, führen deshalb zu schweren und dauerhaften Funktionsausfällen, wie man sie zum Beispiel vom Schlaganfall (fokale zerebrale Ischämie) kennt.

Neuere Untersuchungsbefunde wecken Hoffnungen für Schlaganfallpatienten. Im Gehirn des Menschen werden bis ins hohe Alter täglich neue Nervenzellen gebildet. Diese sogenannte adulte Neurogenese ist zwar örtlich streng beschränkt, im Falle einer Schädigung des Gehirns kann diese Beschränkung aber überwunden und die neugebildeten Nervenzellen gezielt in die geschädigten Hirnareale umgelenkt werden. Bei diesem Prozess werden sie möglicherweise, ähnlich wie bei der Entwicklung des Gehirns, von benachbarten Gliazellen unterstützt. Nach einer zerebralen Ischämie kommt es zu einer ausgeprägten Entzündungsreaktion (Inflammation) und zur gezielten Einwanderung von Entzündungszellen aus dem Blut in das Gehirn. Traditionell wird die Inflammation als ein wesentlicher pathogenetischer Faktor in der Schadenskaskade nach einer zerebralen Ischämie betrachtet, allerdings könnte den Entzündungsprozessen auch eine Rolle bei der Regeneration zukommen. Wir konnten im Tiermodell zeigen, dass Zellen aus dem Knochenmark in das Schlaganfallgebiet einwandern und dort auch längerfristig Eigenschaften von ortsständigen Zellen annehmen. Die Rekrutierung von Knochenmarkszellen in das Gehirn ist eng mit der Bildung von neuen Gefäßen (Angiogenese) assoziiert. Körperliche Aktivität erhöht das Ausmaß der Angiogenese und die Präsenz von Knochenmarkszellen um die neu gebildeten Gefäße im Schlaganfallgebiet. Körperliche Aktivität verbessert auch die funktionelle Rehabilitation nach experimentellem Schlaganfall im Tierversuch. Wir untersuchen gegenwärtig, welche Wechselwirkungen zwischen Inflammation, Angiogenese und Neurogenese nach der fokalen zerebralen Ischämie bestehen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten dazu beitragen, dass neue, innovative Therapieverfahren entwickelt werden, die auch lange nach dem Eintritt des Schlaganfalls Wirkung entfalten, indem sie endogene Regenerationsmechanismen ermöglichen und unterstützen.



PROF. DR. MED. JOSEF PRILLER

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Leiter des Labors für Molekulare Psychiatrie
Arbeitsgruppenleiter, Abteilung für Experimentelle Neurologie
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

Tel.: 030 450-617209

Fax: 030 450-517931

E-Mail: josef.priller@charite.de

geboren am 26. September 1970 in Augsburg

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1988–1990	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Universität Bochum
1990–1996	Klinisches Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München, der Universität de Lausanne (Schweiz), der Georgetown University und der Harvard University (USA)
1997–1998	Arzt im Praktikum, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München und Klinik für Neurologie, Charité, Berlin
1998	Approbation als Arzt
1998	Promotion, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Martinsried: „Molekulare Mechanismen der Gliazellaktivierung im zentralen Nervensystem“ (summa cum laude)
1998–2004	Weiterbildung in Neurologie, Charité, Humboldt-Universität Berlin
1998–2004	Wissenschaftlicher Angestellter, Klinik für Neurologie, Charité, Berlin
2002	Habilitation, Charité, Humboldt-Universität Berlin: „Glia und hämatopoetische Zellen im zentralen Nervensystem“
2002	Wissenschaftlicher Angestellter, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité, Berlin
2002, 2004–2007	Weiterbildung in Psychiatrie und Psychotherapie, Charité
2004	C3-Professur für Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
seit 2004	Professor für Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité, Berlin
seit 2006	Oberarzt, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité, Berlin

Forschungsschwerpunkte

- Regenerative Medizin, adulte Stammzellen
- Gentherapie für neurologische und psychiatrische Erkrankungen
- Neurogenese and Angiogenese
- Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration and Inflammation im ZNS
- Neuroprotektion
- Serotonerges System

Aktuelle Forschungsprojekte

- *BMBF/NGFN2*: Genexpressionsprofile von Knochenmarkszellen im Gehirn nach Ischämie
- *DFG*: *In vivo* Imaging von mesenchymalen Stammzellen nach Schlaganfall in der Maus
- *BMBF*: Regeneratives Potenzial von neural-induzierten mesenchymalen Stammzellen nach Schlaganfall
- *IBB/PROFIT*: Innovatives Verfahren für die Herstellung, Modifizierung und Charakterisierung von neural differenzierten mesenchymalen Stammzellen

Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften

2002	Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats, Institut für Mensch, Ethik und Wissenschaft, Berlin
2004	Mitglied der Jungen Akademie, Berlin-Brandenburg Akademie der Wissenschaften und Leopoldina

Auszeichnungen und Preise

1989–1995	Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
1998	Oskar-Karl-Forster Stipendium für die Doktorarbeit
2000	MSD Stipendium Neurologie
2001	Novartis Preis für Therapeutische Forschung
2002	EMBO Stipendium
2004–2005, 2007	Teaching Awards im International Graduate Program Medical Neurosciences an der Charité
2007	JSPS Stipendium

Editorial Board

seit 2006	Brain Pathology
-----------	-----------------

Ausgewählte Publikationen

Priller J, Flügel A, Wehner T, Boentert M, Haas CA, Prinz M, Fernández-Klett F, Prass K, Bechmann I, de Boer BA, Frotscher M, Kreutzberg GW, Persons DA, Dirnagl U (2001) Targeting of gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of the green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med* 7: 1356-1361.

Priller J, Persons DA, Klett FF, Kempermann G, Kreutzberg GW, Dirnagl U (2001) Neogenesis of cerebellar Purkinje neurons from gene-marked bone marrow cells *in vivo*. *J Cell Biol* 155: 733-738.

Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F, Nagy JA, Hooper A, **Priller J**, De Klerck B, Compennolle V, Daci E, Bohlen P, Dewerchin M, Herbert J-M, Fava R, Matthys P, Carmeliet G, Collen D, Dvorak HF, Hicklin DJ, Carmeliet P (2002) Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-FIt1. *Nat Med* 8: 831-840.

Heppner FL, Greter M, Marino D, Falsig J, Raivich G, Hovelmeyer N, Waisman A, Rüllicke T, Prinz M, **Priller J**, Becher B, Aguzzi A (2005) Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis. *Nat Med* 11: 146-152.

Hoffmann O*, **Priller J***, Prozorovski T, Schulze-Topphoff U, Baeva N, Lunemann JD, Aktas O, Mahrhofer C, Stricker S, Zipp F, Weber JR (2007) TRAIL limits excessive host immune responses in bacterial meningitis. *J Clin Invest* 117: 2004-2013.

ALLES IST WECHSELWIRKUNG – STAMMZELLEN UND IHRE NICHE

Prof. Dr. Anthony D. Ho

» Stammzellen sind Alleskönner und die Vorläufer der Spezialisten, die in unserem Körper den besonderen Aufgaben zum Beispiel einer Blut-, Nerven- oder Leberzelle gerecht werden. Im Gegensatz zu diesen differenzierten Zellen sind Stammzellen in der Lage, eine sogenannte asymmetrische Zellteilung zu durchlaufen, das heißt, aus einer Stammzelle entstehen zwei verschieden programmierte Tochterzellen. Aus der ersten Tochterzelle gehen identische Nachkommenzellen zur Erhaltung des Zelltyps hervor (Selbsterneuerung). Die zweite Tochterzelle differenziert sich zu einer hoch spezialisierten Zelle, zum Beispiel einer Blutzelle. Stammzellen werden aufgrund ihres entwicklungsgeschichtlichen Alters und ihrer Fähigkeit, verschiedene Gewebetypen zu bilden (Differenzierungspotenzial), unterschieden. Sehr junge embryonale Stammzellen sind noch in der Lage, einen gesamten Organismus zu bilden, sie sind daher totipotent. Stammzellen etwas älterer Embryonen können immer noch jede Art von Zelltyp ausbilden und werden als pluripotent bezeichnet. Auch nach der Geburt gibt es im Körper adulte Stammzellen als Vorläufer unterschiedlicher Gewebetypen. Sie sind allerdings weniger „potent“ als die embryonalen Stammzellen. Mesenchymale Stammzellen (MSC) heißen die Stammzellen des unreifen, unspezialisierten Bindegewebes (Mesenchym). Man gewinnt sie aus verschiedenen Geweben des Körpers wie Knochenmark, Nabelschnurblut oder Fettgewebe. Aus ihnen gehen eine Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen hervor (z. B. Muskeln, Knochen, Bindegewebe). Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzellen) tragen wir lebenslang in unserem Knochenmark, sie sind die Vorläufer aller Zellen unseres Blutes.

Umwandlungskunst von adulten Stammzellen – Nur fauler Zauber?

Mit Beginn der Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen haben viele Forscher behauptet, dass die aus dem erwachsenen Körper gewonnenen adulten Stammzellen genauso leistungsfähig seien. Im Gegensatz zur anfänglichen Euphorie sind in letzter Zeit jedoch erhebliche Zweifel an der Beweisführung für das „Plastizitätspotenzial“ von adulten Stammzellen geäußert worden. Besonders in regenerativen Geweben fusionieren differenzierte Zellen des Empfängers mit injizierten Stammzellen, was als eine Umwandlung der adulten Stammzellen fehlinterpretiert wurde.

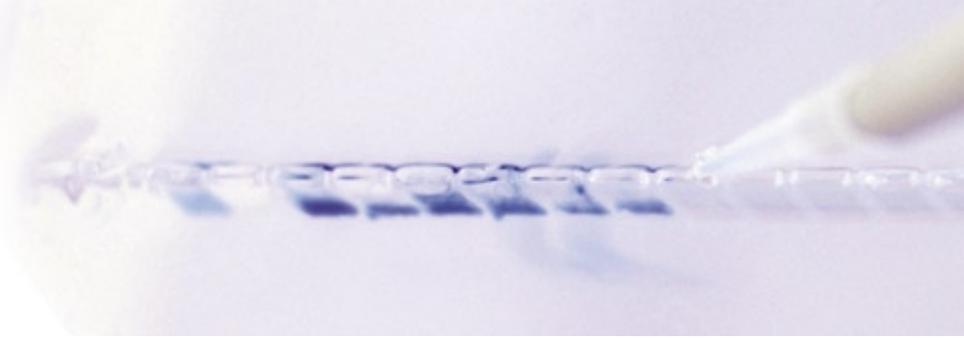
Mesenchymale Stammzellen – Pluripotent oder impotent?

Mesenchymale Stammzellen lassen sich aus Knochenmark, Nabelschnurblut sowie aus Fettgewebe isolieren und *in vitro* vermehren. Die Forschung hatte die Hoffnung, dass mesenchymale Stammzellen auch potent sind, Zellen zu bilden, die normalerweise nicht aus dem Mesenchym entstehen (Transdifferenzierung), zum Beispiel Leberzellen oder Lungengewebe. Aber auch hier ist die Beweisführung der Umwandlungsfähigkeit ins Zwielficht geraten. Nach unseren eigenen Untersuchungen und denen vieler anderer Autoren beschränken sich MSC in ihrem Entwicklungspotenzial auf eine mögliche Differenzierung in Knochen, Knorpel, Muskeln, Bindegewebe oder Fettgewebe, also die Gewebetypen mesenchymalen Ursprungs. Versuche, die auf eine Umwandlung dieser Zellen in Leber- oder Nervengewebe hindeuten, lassen sich nicht reproduzieren.

Regenerationskräfte stimulieren

In Heidelberg befassen wir uns besonders mit den Grundlagen der Steuerung der oben beschriebenen Stammzeleigenen Selbsterneuerung und Verwandlungskunst. Stammzellen liegen nicht als isolierte Inseln vor, sondern sind umgeben von anderen Zellen und Proteinen. Diese Umgebung wird Stammzellnische genannt. Als Modellsystem für diese Nische haben sich für Blutstammzellen die oben erwähnten mesenchymalen Stammzellen als geeignet erwiesen. Wir konnten so die Rolle der Wechselwirkung zwischen adulten Stammzellen und ihrer Nische für die Selbsterneuerungsfähigkeit beweisen. Die Wechselwirkung wird durch einen völlig neuen, bisher nicht beschriebenen Kommunikationsweg über sogenannte Junctions zwischen MSC sowie zwischen Blutstammzellen und MSC bewerkstelligt. Die Charakterisierung dieser Wechselwirkung auf molekularer Ebene ist mit dem Erlernen der Sprache zwischen Stammzellen und ihren Nischen vergleichbar.

Das Ausgangsmaterial „Stammzelle“, sowohl embryonaler als auch adulter Herkunft, ist bisher qualitativ sehr heterogen. Die genetische Analyse hat dazu beigetragen, einheitliche Leitlinien zur Definition und Charakterisierung der Stammzell-



präparationen zu etablieren. Durch die Genomuntersuchung sowohl der Blutstammzellen als auch der MSC haben wir grundlegende Kenntnisse über die Steuerungsmechanismen der Selbsterneuerung versus Differenzierung gewonnen. Wir haben nachweisen können, dass sowohl die Steuerung der Selbsterneuerungsfähigkeit als auch des langfristigen Differenzierungsprogramms von Stammzellen ganz entscheidend durch die Wechselwirkung mit der zellulären Nische bestimmt wird. Die genetischen und molekularen Konsequenzen dieser Wechselwirkung wurden definiert. Als Folgeprojekt von der NGFN-2-Förderung haben wir ein interdisziplinäres, überregionales Konsortium (START-MSC) aufgebaut, das sich zum Ziel gesetzt hat, eine präzise Standardisierung und Charakterisierung der Stammzellen unter Einsatz der modernen Methoden der Genom- und Proteomforschung und eine Vereinheitlichung der Präparations- und Differenzierungsprotokolle für die klinische Anwendung vorzunehmen.

Unsere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Verwendung von Stammzellen wahrscheinlich nicht der einzig gangbare therapeutische Weg für die regenerative Medizin ist. Denkbar wäre ebenfalls der Einsatz von Faktoren, die eine Selbsterneuerung der Stammzellen auslösen oder die Reprogrammierung präexistenter Körperzellen steuern. Solche Kenntnisse können nur durch fundierte Grundlagenforschung und mithilfe der Genom- und Proteomforschung gewonnen werden. Entsprechende Faktoren könnten beim Menschen in Form von Medikamenten zur Anwendung kommen, um so die in unserem Körper verborgenen Jungbrunnen – die adulten Stammzellen – zum Leben zu erwecken und therapeutisch zu nutzen.

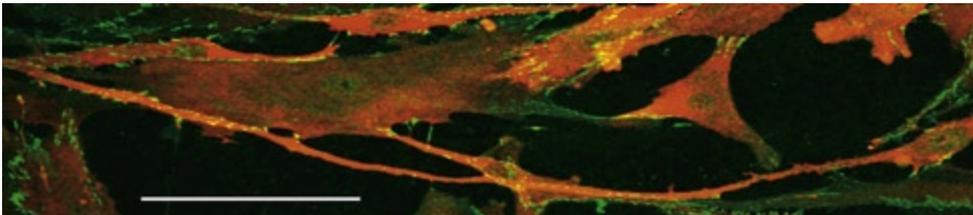
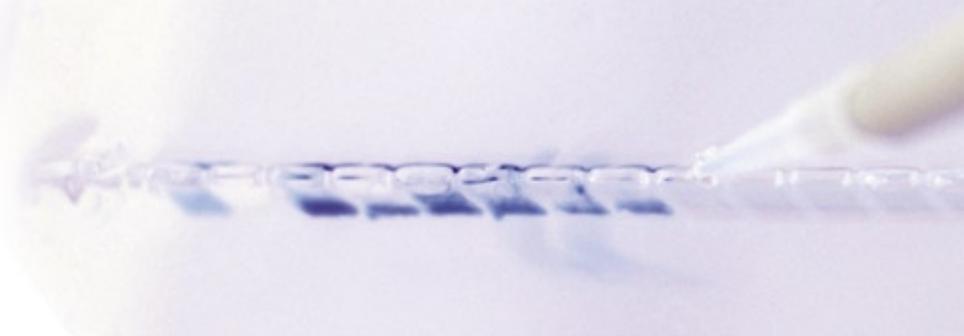


Abb.1 : Mesenchymale Stammzellen (MSC), gewonnen aus dem menschlichen Knochenmark, die unter entsprechenden Kulturbedingungen Muskel-, Knochen-, Knorpel- oder Fettzellen produzieren und klinisch eingesetzt werden können. Sie sind miteinander durch bemerkenswerte zytoplasmatische Fortsätze, Junctions und Junction complexes verbunden, sodass ein charakteristisches Netzwerk von MSC gebildet wird.



PROF. DR. MED. ANTHONY D. HO

Ordinarius, Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik V
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

Tel.: 06221 56-8000

Fax: 06221 56-5813

E-Mail: anthony_dick.ho@urz.uni-heidelberg.de

geboren am 1. Juli 1948 in Hong Kong

Beruflicher Werdegang

Bundesrepublik Deutschland

- | | |
|-----------|---|
| 1975–1980 | Weiterbildung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie,
Medizinische Klinik V, Universität Heidelberg |
| 1983 | Habilitation, Universität Heidelberg |
| 1989–1992 | Außerplanmäßiger Professor der Medizin, Universität Heidelberg |

Vereinigtes Königreich (UK)

- | | |
|-----------|---|
| 1980–1981 | Forschungsaufenthalt (Honorary Lecturer) am Royal Free Hospital and
School of Medicine, Hampstead, London (Stipendiat der Deutschen
Krebshilfe, Bonn) |
|-----------|---|

Kanada

- | | |
|-----------|--|
| 1990–1992 | Full Professor, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University
of Ottawa; Director of Research, Northeastern Ontario Regional Cancer
Center, Sudbury, Ontario |
|-----------|--|

Vereinigte Staaten (USA)

- | | |
|-----------|--|
| 1992–1998 | Professor of Medicine, Division of Hematology/Oncology,
Department of Medicine, University of California, San Diego, California |
| 1996–1998 | Co-Division-Chief, Division of Hematology-Oncology,
University of California San Diego, San Diego, California |

Bundesrepublik Deutschland

- | | |
|---------------|--|
| seit 6.3.1998 | Ordinarius und Ärztlicher Direktor der Abteilung Innere Medizin V,
Universität Heidelberg |
|---------------|--|

Forschungsschwerpunkte

- Biologie und Teilung der Blutstammzellen – Zellteilung der adulten Stammzellen, Asymmetrische Zellteilung, Steuerung der Selbsterneuerung versus Differenzierung der Stammzellen
- Wechselwirkung zwischen Stammzellen und ihren Nischen, Umschulung der adulten Stammzellen durch das Microenvironment, Botenstoffe zwischen Stammzellen und den umgebenden Zellen

Aktuelle Forschungsprojekte

- *Koordinator des Verbundprojekts „START-MSC“*, N1 GN0532 (Standardization for Regenerative Therapy – Mesenchymal Stem Cells), Mitglieder: 1. Klüter, Mannheim; 2. Ho, Heidelberg; 3. Besser, Berlin; 4. Franke, Heidelberg; 5. Albrecht Müller, Würzburg; 6. Stamm, Rostock; 7. Ott, Hannover; 8. Dresel, Heidelberg
- *DFG 914/2-1*: Asymmetrische Zellteilung als Parameter für Selbsterneuerung hämatopoetischer Stammzellen
- *DFG 914/3-1*: Plasticity potential and asymmetric divisions of hematopoietic stem cells
- *BMBF Förderungskennzeichen 01GN0107*: Plastizitätspotenzial somatischer Stammzellen aus fötaler Leber, dem Nabelschnurblut und aus Erwachsenenknorpelmark für neuronale Differenzierung (Plasticity and engraftment potentials of stem cells derived from fetal liver, umbilical cord blood and adult marrow for neuronal differentiation)
- *BMBF: NGFN-2:EP-S19T01*: Genotypische Charakterisierung der Mesenchymalen Stammzellen
- *Karl- und Maria-Biesinger-Stiftung*: Genomanalyse der symmetrisch versus asymmetrisch geteilten Blut-Stammzellen
- *Joachim-Siebeneicher-Stiftung*: Selbsterneuerungsfähigkeit somatischer und leukämischer Stammzellen

Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften

- | | |
|-----------|--|
| seit 2002 | Mitglied der Zentral-Ethik-Kommission für Stammzellforschung des Robert Koch-Instituts, Berlin |
| seit 2003 | Mitglied der Heidelberger Akademie der Wissenschaften |
| seit 2003 | Ehrenprofessor, Tongji-Universität in Wuhan, China |

Patente und Auszeichnungen

- | | |
|------------------|--|
| US Patent | „HIV-specific Ribozymes“ Patent Number 5, 670, 361 of 23.09.97 |
| 1996, 1997, 1998 | Best doctors in America, USA |

Ausgewählte Publikationen

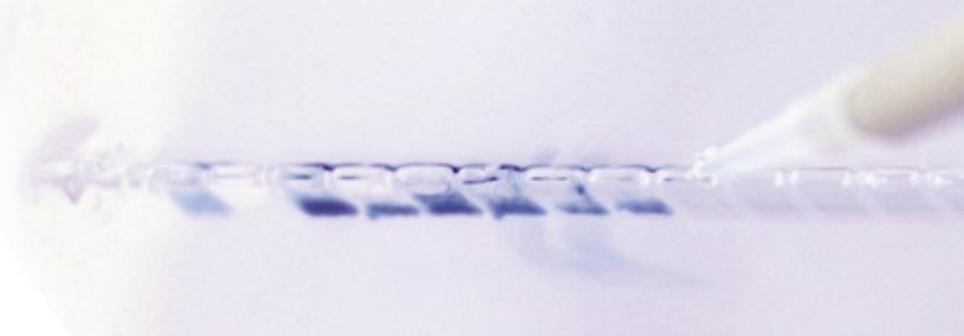
Luft T, Rodionova E, Maraskovsky E, Kirsch M, Hess M, Buchholtz C, Goerner M, Schnurr M, Skoda R, **Ho AD**. Adaptive functional differentiation of dendritic cells – integrating the network of extra- and intracellular signals, *Blood* 107: 4763-4769, 2006.

Munder M, Schneider H, Luckner C, Giese T, Langhans CD, Fuentes JM, Kropf P, Mueller I, Kolb A, Modolell M, & **Ho AD**. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. *Blood*, 108, 1627-1634, 2006.

Wagner W, Saffrich R, Wirkner U, Eckstein V, Blake J, Ansorge A, Schwager C, Wein F, Miesala K, Ansorge W, **Ho AD**. Hematopoietic Progenitor Cells and Cellular Microenvironment: Behavioral and Molecular Changes upon Interaction, *Stem Cells*, 23:1180-1191, 2005.

Wagner W, Ansorge A, Wirkner U, Eckstein V, Schwager C, Blake J, Miesala K, Selig J, Saffrich R, Ansorge W, **Ho AD**. Molecular evidence for stem cell function of the slow-dividing fraction among human hematopoietic progenitor cells by genome-wide analysis, *Blood* 104:675-686, 2004.

Huang S, Law P, Francis K, Palsson BO, **Ho AD**. Symmetry of initial cell divisions among primitive hematopoietic progenitors is independent of ontogenic age and regulatory molecules, *Blood* 94:2595-2604, 1999.



DEM ZAPPELPHILIPP AUF DER SPUR: DIE GENETISCHEN GRUNDLAGEN DER AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG (ADHS)

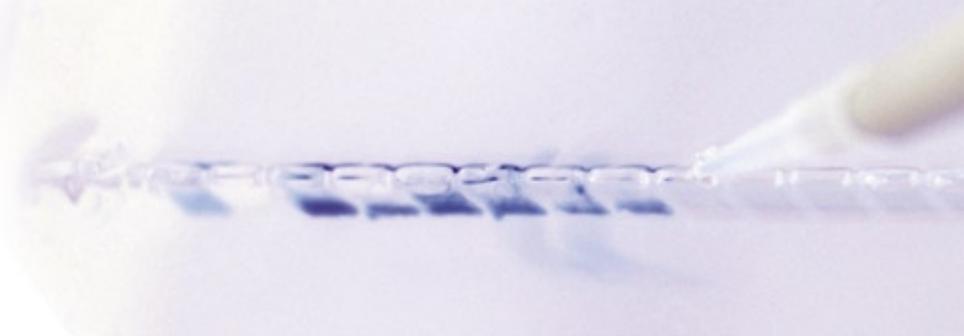
Dr. Anke Hinney

» Wir haben in unserer Arbeitsgruppe um Professor Johannes Hebebrand an der Universität Duisburg-Essen drei genetische Varianten identifiziert, die an der Entwicklung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), auch Zappelphilippsyndrom genannt, beteiligt sind.

Die ADHS ist die häufigste psychiatrische Störung bei Kindern und Jugendlichen. Jungen sind davon drei- bis viermal so häufig betroffen wie Mädchen. Die Patienten sind häufig unaufmerksam, unruhig, impulsiv und haben einen erhöhten Bewegungsdrang. Aufgrund von Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien geht man davon aus, dass ADHS zu circa 80 Prozent genetisch mitbedingt ist. Die Erforschung der Ursachen von solchen komplexen Erkrankungen, die ausgelöst werden durch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wird seit 2001 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes gefördert.

Gemeinsam mit Forschern aus Marburg, Aachen, Berlin, Homburg und Würzburg untersuchten wir 329 Familien, in denen mindestens ein Kind von der ADHS betroffen war. So ermittelten wir für den sogenannten Dopamintransporter eine Kombination von drei Veränderungen im Gen, die eng mit diesem Syndrom verbunden ist. Personen, die diese Kombination in beiden Kopien des Gens besitzen, haben ein 2,5-fach erhöhtes Risiko, an ADHS zu erkranken. Bei Personen, die diese Variante nur einmal besitzen, ist das Risiko noch knapp 2-fach erhöht. Das heißt natürlich nicht, dass jeder, der diese genetischen Varianten trägt, automatisch ADHS bekommt. Diese Varianten wurden bei circa 70 Prozent aller Betroffenen gefunden. Aber auch bei Gesunden kommen diese Veränderungen im Dopamintransporter-Gen vor. Man geht heute davon aus, dass noch mehr Genveränderungen zusammenkommen müssen, damit ADHS entsteht.

Der Dopamintransporter bringt den im Gehirn freigesetzten Botenstoff Dopamin zurück in die Nervenzelle, wo er bis zur nächsten Freisetzung gelagert wird. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Dopaminstoffwechsel und möglicherweise auch die Funktion des Dopamintransporters bei ADHS-Patienten verändert sind. Methylphenidat, der am häufigsten verschriebene Wirkstoff bei der ADHS, bindet an den Dopamintransporter und blockiert ihn. Der genaue Wirkmechanismus von Methylphenidat ist jedoch noch nicht vollkommen aufgeklärt.



DR. RER. NAT. ANKE HINNEY

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
Rheinische Kliniken Essen, Universität Duisburg-Essen
Virchowstraße 174, 45147 Essen

Tel.: 0201 7227-251 oder 0201 9597-025
Fax: 0201 7227-302 oder -311
E-Mail: anke.hinney@uni-duisburg-essen.de

geboren am 17. Dezember 1964 in Bielefeld

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1984–1990	Studium der Biologie: Universität Bielefeld; Eberhard-Karls-Universität Tübingen; University of Sussex, England als Stipendiatin des Deutschen Akademischen Austauschdienstes, Diplomarbeit bei Prof. Dr. M. H. L. Green, Cell Mutation Unit, Medical Research Council; Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Diplom
1990	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Korea Institute of Science and Technology (KIST), Seoul, Süd-Korea
1990–1993	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Anthropologie und Humangenetik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Leiter: Prof. Dr. Dr. H. Ritter); Promotion
1993–1995	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Knochenmarkspender-Zentrale der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (Leiter Prof. Dr. P. Wernet)
1995–2004	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Klinischen Forschergruppe „Genetische Mechanismen der Gewichtsregulation unter besonderer Berücksichtigung von Essstörungen und Adipositas“ (Leiter: Prof. Dr. J. Hebebrand) in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Philipps-Universität Marburg (Leiter: Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt); Leitung des molekulargenetischen Labors
seit Okt. 2004	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität Duisburg-Essen (Leiter: Prof. Dr. J. Hebebrand); Leitung des molekulargenetischen Labors

Forschungsschwerpunkte

- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
- Essstörungen
- Adipositas

Aktuelle Forschungsprojekte

- Molekulargenetische Analysen zur frühmanifesten Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Adipositas und Essstörungen
- Identifikation von Genvarianten, die zu Übergewicht disponieren
- Funktionelle Charakterisierung der Genvarianten in *in vitro*- und *in vivo*-Systemen
- Untersuchungen der Auswirkung der Genvarianten auf komorbide Störungen (z. B. Bluthochdruck und Typ II Diabetes mellitus)

Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Gesellschaften

- Gesellschaft für Immungenetik
- Deutsche Adipositasgesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
- Deutsche Lipidliga

Auszeichnungen und Preise

2002 Deutscher Adipositas Forschungspreis der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Dresden

Editorial Board

ab 2008 Obesity Facts

Ausgewählte Publikationen

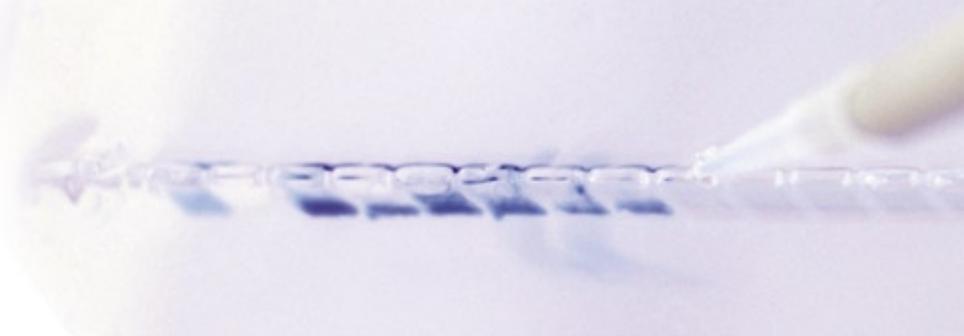
Friedel S, Saar K, Sauer S, Dempfle A, Walitza S, Renner T, Romanos M, Freitag C, Seitz C, Palmason H, Scherag A, Windemuth-Kieselbach C, Schimmelmann BG, Wewetzer C, Meyer J, Warnke A, Lesch KP, Reinhardt R, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, **Hinney A**, Remschmidt H, Schafer H, Konrad K, Hubner N, Hebebrand J. Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry*. 2007 Apr 10; [Epub ahead of print].

Schimmelmann BG, Friedel S, Dempfle A, Warnke A, Lesch KP, Walitza S, Renner TJ, Romanos M, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Schafer H, Seitz C, Palmason H, Freitag C, Meyer J, Konrad K, **Hinney A**, Hebebrand J. No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J Neural Transm*. 2007 Apr;114(4):523-6. Epub 2007 Jan 15.

Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, Wichmann HE, Meitinger T, Hunter D, Hu FB, Colditz G, **Hinney A**, Hebebrand J, Koberwitz K, Zhu X, Cooper R, Ardlie K, Lyon H, Hirschhorn JN, Laird NM, Lenburg ME, Lange C, Christman MF. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 2006 Apr 14;312(5771):279-83.

Hinney A, Bettecken T, Tarnow P, Brumm H, Reichwald K, Lichtner P, Scherag A, Nguyen TT, Schlumberger P, Rief W, Vollmert C, Illig T, Wichmann HE, Schafer H, Platzer M, Biebertmann H, Meitinger T, Hebebrand J. Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1761-9. Epub 2006 Feb 21.

Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Kiefl H, Remschmidt H, Hemminger U, Warnke A, Knolker U, Heiser P, Friedel S, **Hinney A**, Schafer H, Nurnberg P, Konrad K. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry*. 2006 Feb;11(2):196-205.



EPIGENETIK – AN ODER AUS? WIE DIE GENE REGULIERT WERDEN

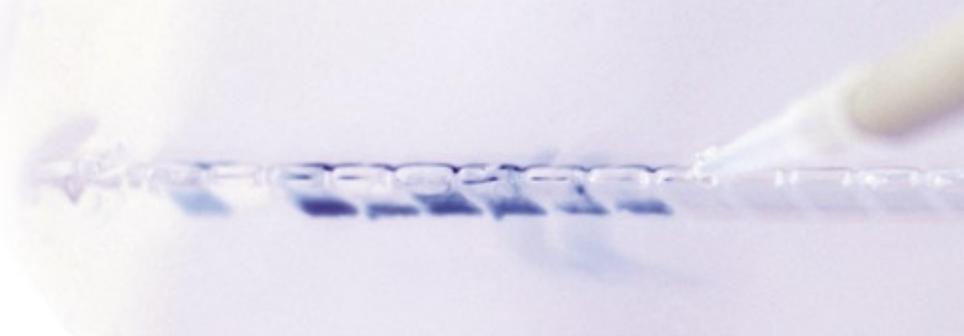
Prof. Dr. Frank Lyko

» Die Epigenetik ist ein relativ neues Forschungsgebiet, das nach dem Abschluss der ersten Genomforschungsprojekte wesentlich an Bedeutung gewonnen hat. Die Epigenetik beschäftigt sich mit der Interpretation der genetischen Information und mit den Mechanismen, die den Aktivitätszustand von Genen regulieren. Epigenetische Regulation resultiert in einer spezifischen Programmierung des Genoms, welche die charakteristischen Eigenschaften von Zellen bestimmt. Epigenetische Programme legen beispielsweise fest, dass in Hautzellen andere Gene ausgeprägt werden als in Leber- oder in Muskelzellen, obwohl die genetische Information innerhalb eines Organismus in all diesen Zelltypen identisch ist.

Eine wesentliche Rolle in der epigenetischen Programmierung im menschlichen Genom spielt die Methylierung der Cytosin-Basen. Hierbei übertragen spezifische Enzyme – die Methyltransferasen – Methylgruppen auf die Cytosin-Basen der DNA. Es konnte gezeigt werden, dass eine Häufung von methylierten Cytosin-Basen in der Regel dazu führt, dass die betroffenen Gene stillgelegt werden. Mit der DNA-Methylierung steht dem menschlichen Genom damit ein wichtiger Mechanismus zur effizienten Steuerung von Genen zur Verfügung.

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass die DNA-Methylierung auch für die Entstehung von Krebs von entscheidender Bedeutung ist. So ist die Hypermethylierung von Genen, die die Zellteilung kontrollieren, eine der bekanntesten und am besten untersuchten epigenetischen Mutationen in Krebspatienten. Dabei werden die Cytosin-Basen dieser Gene durch eine abnorme Aktivität von DNA-Methyltransferasen methyliert. Als Folge kann es zur Stilllegung der betroffenen Gene kommen. Derartige Epimutationen sind inzwischen in der Mehrzahl von Krebspatienten beschrieben worden und spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung molekularer Diagnoseverfahren.

Die Entwicklung von DNA-Methyltransferase-Inhibitoren bietet eine attraktive Möglichkeit, diesen Prozess umzukehren und die Epimutationen von Krebszellen zu beeinflussen. In Zusammenarbeit mit Partnern aus der Klinik und der Pharmaindustrie bemühen wir uns darum, den Einsatz von etablierten DNA-Methyltransferase-Inhibitoren so zu optimieren, dass die epigenetischen Umprogrammierungseffekte im Tumor eine maximale Wirkung entfalten. Dazu identifizieren und validieren wir epigenetische Biomarker, mithilfe derer wir den molekularen Therapieverlauf im Patientenmaterial beobachten können. Diese Ansätze haben es erlaubt, grundlegende Fragen zur molekularen Wirkweise von DNA-Methyltransferase-Inhibitoren in der Behandlung von Leukämiepatienten zu beantworten und die klinische Akzeptanz der epigenetischen Krebstherapie zu erhöhen. In einem weiteren Schwerpunkt entwickeln wir niedermolekulare Verbindungen als spezifische DNA-Methyltransferase-Inhibitoren. Damit werden die Voraussetzungen für eine neuartige Form der Chemotherapie von Krebserkrankungen geschaffen, die auf einer gezielten epigenetischen Umprogrammierung von Tumorzellen beruht.



PROF. DR. RER. NAT. FRANK LYKO

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 580
69120 Heidelberg

Tel.: 06221 423-800

Fax: 06221 423-802

E-Mail: f.lyko@dkfz-heidelberg.de

geboren am 16. Juli 1970 in Heidelberg

Akademische Ausbildung und beruflicher Werdegang

1990–1994	Biologiestudium, Universität Heidelberg
1994	Diplomand bei Prof. Dr. B. Dobberstein, Universität Heidelberg Diplom mit Auszeichnung
1995–1998	Doktorand bei Prof. Dr. R. Paro, Universität Heidelberg Promotion summa cum laude
1998–2000	Postdoktorand bei Prof. Dr. R. Jaenisch Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, USA
2001–2004	Leiter der Arbeitsgruppe Epigenetik Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
seit 2004	Abteilungsleiter, Abteilung Epigenetik Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
seit 2006	Professor (W3) für Epigenetik, Fakultät für Medizin, Universität Heidelberg

Forschungsschwerpunkte

- Molekularbiologie, Epigenetik
- Translationale Forschung
- Medikamentenentwicklung

Preise und Auszeichnungen

1999–2004	Emmy Noether-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft
2002	Heinz Maier-Leibnitz-Preis des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft
2003	Karl-Freudenberg-Preis der Heidelberger Akademie der Wissenschaften
2004	Technology Review Magazine TR100 Young Innovator
2007	Novartis-Preis für therapierelevante pharmakologische Forschung

Ausgewählte Publikationen

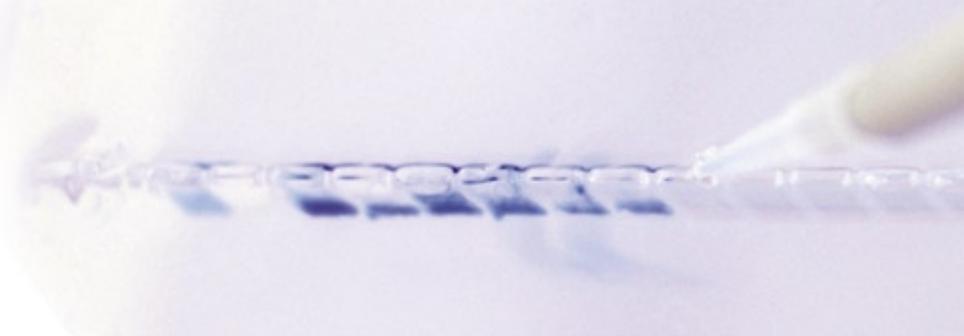
Schaefer, M., Meusburger, M., and **Lyko, F.** (2007). Non-mammalian models for epigenetic analyses in cancer. *Human Mol. Genet.* 16, R1-6.

Barreto, G., Schafer, A., Marhold, J., Stach, D., Swaminathan, S.K., Handa, V., Doderlein, G., Maltry, N., Wu, W., **Lyko, F.**, and Niehrs, C. (2007). Gadd45a promotes epigenetic gene activation by repair-mediated DNA demethylation. *Nature* 445, 671-675.

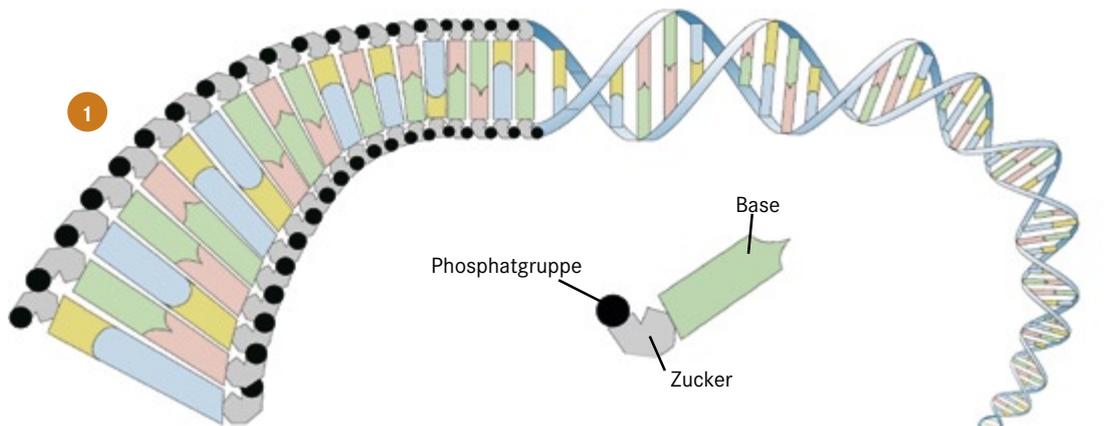
Brueckner, B., Stresemann, C., Kuner, R., Mund, C., Musch, T., Meister, M., Sultmann, H., and **Lyko, F.** (2007). The human let-7a-3 locus contains an epigenetically regulated microRNA gene with oncogenic function. *Cancer Res.* 67, 1419-1423.

Stresemann, C., Brueckner, B., Musch, T., Stopper, H., and **Lyko, F.** (2006). Functional diversity of DNA methyltransferase inhibitors in human cancer cell lines. *Cancer Res.* 66, 2794-2800.

Lyko, F., and Brown, R. (2005). DNA methyltransferase inhibitors and the establishment of epigenetic cancer therapies. *Natl. Cancer Inst.* 97, 1498-1506.

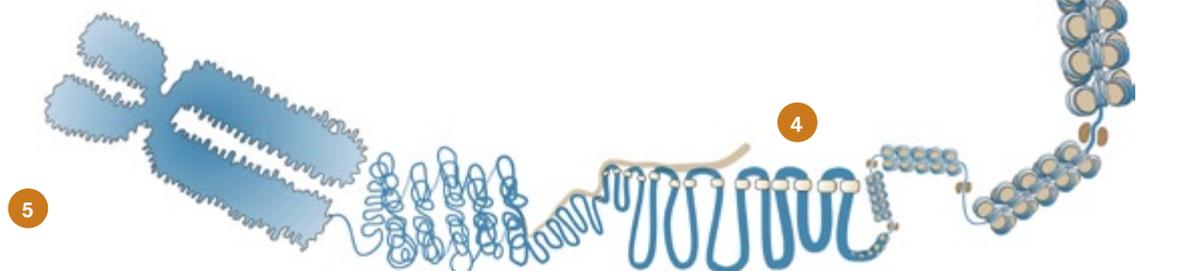


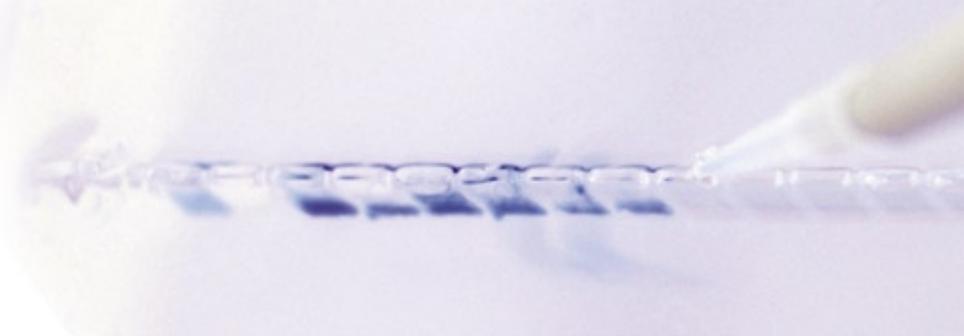
GRUNDLAGEN DER GENOMFORSCHUNG



DNA – DER STOFF AUS DEM DIE GENE SIND

» Bis Anfang der vierziger Jahre war nicht besonders viel über die Vererbung bekannt. Man wusste, dass bestimmte Merkmale von der Mutter und dem Vater auf die Kinder vererbt werden und nannte die Stoffe, die für diese Vererbung zuständig waren, „Gene“. Aber woraus diese Gene bestehen und wie sie „arbeiten“, war lange ungeklärt. Dann aber entdeckten die amerikanischen Forscher George Beadle und Edward Tatum, dass Gene die Herstellung von Eiweißstoffen dirigieren und die Eiweißstoffe wiederum für die Ausprägung von Merkmalen (z. B. Körpergröße, Haarfarbe oder Nasenform) verantwortlich sind. 1944 bewies der Chemiker Oswald Avery, dass die DNA für die Vererbung zuständig ist – ein Stoff, der aus Zucker, Phosphaten und vier sogenannten Basen aufgebaut ist. Doch die meisten Forscher waren noch skeptisch. Erst acht Jahre später kippte die Meinung. Die DNA wurde als Erbsubstanz anerkannt. Jetzt begann ein bis dahin beispielloses Wettrennen: Man wollte möglichst schnell herausfinden, wie die Erbsubstanz eigentlich aussieht. 1951 gelangen der Röntgenexpertin Rosalind Franklin die ersten Röntgenstruktur-Aufnahmen der DNA, die wichtige Informationen darüber lieferten, wie die DNA aussehen könnte. 1953 sahen zwei junge Forscher – James Watson und Francis Crick – die Röntgenstruktur-Aufnahmen von Rosalind Franklin. Ihre Gedanken kreisten daraufhin immer öfter um das Thema DNA. Und sie beschlossen, die Struktur der DNA mithilfe von Pappstücken und Modellbausteinen auszutüfteln. Als sie diese hin- und herschoben, wurde ihnen plötzlich klar, wie die Bausteine miteinander verbunden sein müssten, damit alle Informationen aus den Röntgenstruktur-Bildern zusammenpassten: Die Struktur der DNA gleicht einer spiralförmig verdrehten Strickleiter. Die Seile der Strickleiter bestehen immer abwechselnd aus einem Zucker und einer Phosphorsäure. Die Sprossen der spiralförmigen Leiter bestehen aus den Basen Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G) ❶.



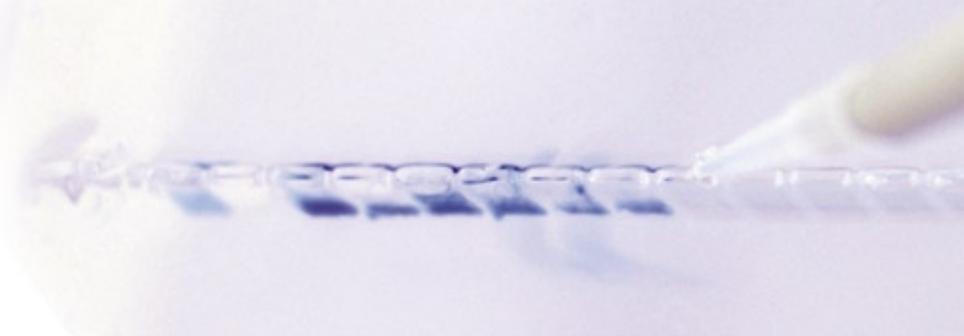


Ideale Eigenschaften

Die DNA erfüllt alle Anforderungen, die sich einem Träger von Informationen stellen. Sie kann Informationen verschlüsseln. In der Computertechnik wird ein Code aus den Ziffern 0 und 1 verwendet. Das Morsealphabet, die Blindenschrift oder unser Buchstabenalphabet verwenden eine größere Anzahl von Zeichen. In der DNA wird die Erbinformation durch vier verschiedene Zeichen (die Basen A, T, G, C) codiert. Die Basenabfolge innerhalb eines Einzelstrangs (= Basen- oder Nukleotidsequenz) verschlüsselt die Erbinformation, so wie aneinandergereihte Buchstaben ein Wort ergeben können. Außerdem ist die DNA sehr stabil und kann selbstständig Reparaturvorgänge (bei schadhafter DNA) durchführen. Diesen Eigenschaften ist es zu verdanken, dass die genetische Information über Generationen mit nur geringen Veränderungen weitergegeben wird.

„Verpackung“ der DNA

Die genetische Information einer Zelle ist sehr umfangreich. In jeder menschlichen Zelle beträgt die DNA-Länge knapp zwei Meter (mit rund sechs Milliarden Basenpaaren). Die DNA muss bei dieser Länge „verpackt“ werden (= Kondensierung). Dabei wickelt sich die DNA zweimal um sogenannte Histonkomplexe, die wie „Lockenwickler“ wirken. Diese Struktur wird Nukleosom genannt ². Sie ist die Grundeinheit der Chromosomen. Jedes Chromosom enthält durchschnittlich 675 000 solcher Nukleosomen, die im Elektronenmikroskop wie Perlen an einer Schnur erkennbar sind. Die Dicke der DNA beträgt hier etwa elf Nanometer (nm = ca. 1/100 000 mm). Dadurch wird der Strang auf rund ein Sechstel verkürzt. Der Nukleosomenstrang wird nochmals regelmäßig zu einer 30 Nanometer dicken Faser aufgewunden, ³ die durch andere Proteine weiter zu Schleifen geordnet wird ⁴. Diese werden wiederum bei einer Zellteilung um ein zentrales Proteingerüst zu einer 700 Nanometer dicken sogenannten Chromatide kondensiert ⁵.



DIE IDENTISCHE DNA-REPLIKATION: AUS EINS MACH ZWEI

» Nach Teilung von Körperzellen haben die beiden Tochterzellen die gleiche Erbinformation wie die Mutterzelle. Die DNA wurde also identisch kopiert. Dieser Vorgang läuft im Zellkern ab und wird auch als Replikation bezeichnet.

Die Replikation verläuft bei allen Lebewesen ähnlich:

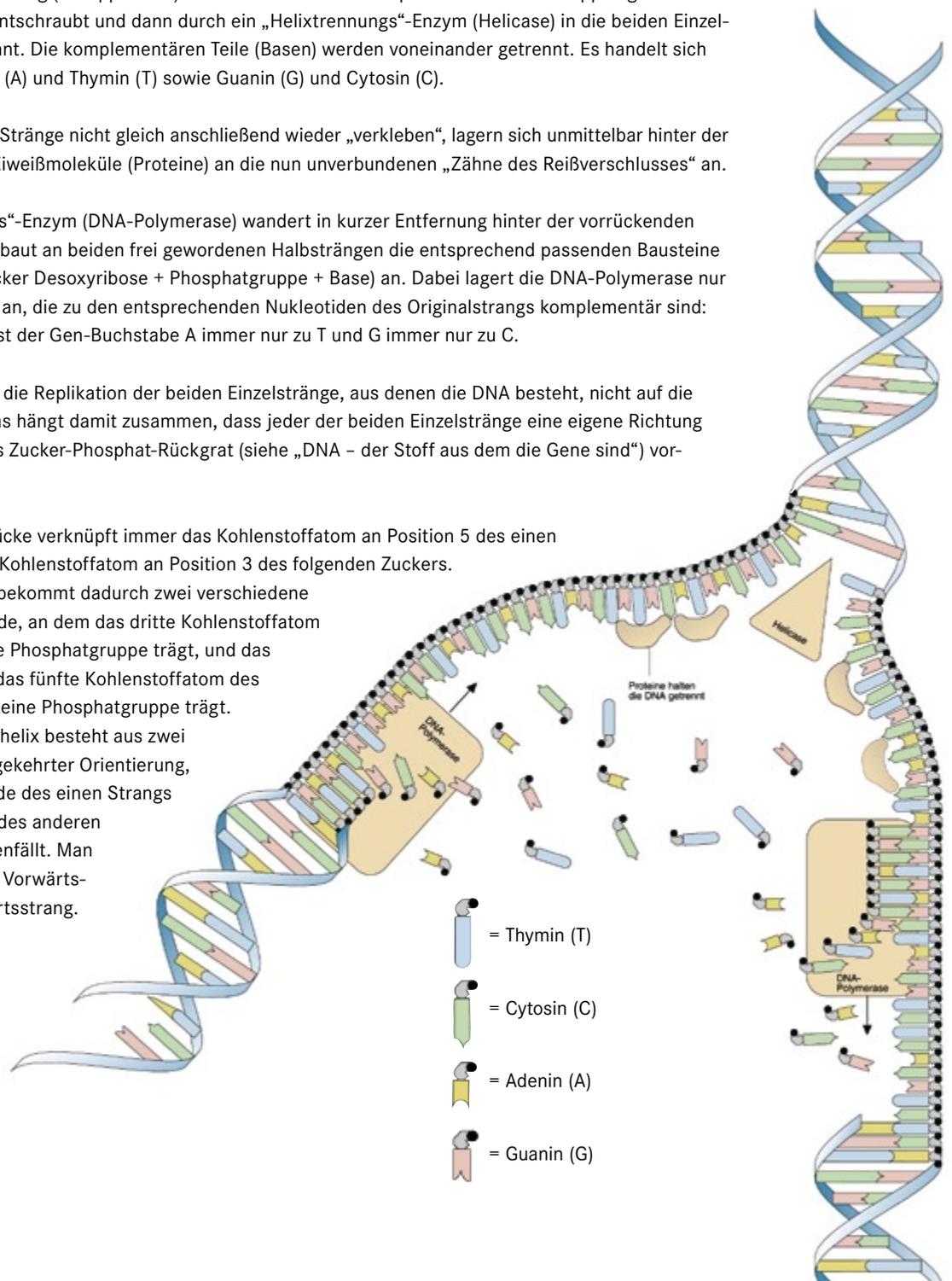
1. Der DNA-Doppelstrang (= Doppelhelix) besitzt immer einen Startpunkt für seine Verdopplung. Dort wird die Helix zuerst entschraubt und dann durch ein „Helixtrennungs“-Enzym (Helicase) in die beiden Einzelstränge aufgetrennt. Die komplementären Teile (Basen) werden voneinander getrennt. Es handelt sich dabei um: Adenin (A) und Thymin (T) sowie Guanin (G) und Cytosin (C).
2. Damit die beiden Stränge nicht gleich anschließend wieder „verkleben“, lagern sich unmittelbar hinter der Trennungsstelle Eiweißmoleküle (Proteine) an die nun unverbundenen „Zähne des Reißverschlusses“ an.
3. Ein „Verknüpfungs“-Enzym (DNA-Polymerase) wandert in kurzer Entfernung hinter der vorrückenden Helicase her und baut an beiden frei gewordenen Halbsträngen die entsprechend passenden Bausteine (Nukleotide = Zucker Desoxyribose + Phosphatgruppe + Base) an. Dabei lagert die DNA-Polymerase nur solche Bausteine an, die zu den entsprechenden Nukleotiden des Originalstrangs komplementär sind: Zum Beispiel passt der Gen-Buchstabe A immer nur zu T und G immer nur zu C.

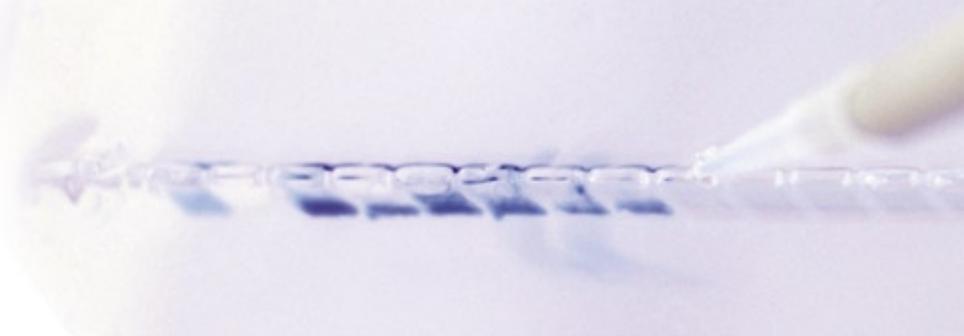
Allerdings erfolgt die Replikation der beiden Einzelstränge, aus denen die DNA besteht, nicht auf die gleiche Weise. Das hängt damit zusammen, dass jeder der beiden Einzelstränge eine eigene Richtung hat, die durch das Zucker-Phosphat-Rückgrat (siehe „DNA – der Stoff aus dem die Gene sind“) vorgegeben ist:

Jede Phosphatbrücke verknüpft immer das Kohlenstoffatom an Position 5 des einen Zuckers mit dem Kohlenstoffatom an Position 3 des folgenden Zuckers.

Der Einzelstrang bekommt dadurch zwei verschiedene Enden: Das 3'-Ende, an dem das dritte Kohlenstoffatom des Zuckers keine Phosphatgruppe trägt, und das 5'-Ende, an dem das fünfte Kohlenstoffatom des Zuckermoleküls keine Phosphatgruppe trägt.

Eine DNA-Doppelhelix besteht aus zwei Strängen mit umgekehrter Orientierung, sodass das 5'-Ende des einen Strangs mit dem 3'-Ende des anderen Strangs zusammenfällt. Man spricht auch vom Vorwärts- und vom Rückwärtsstrang.





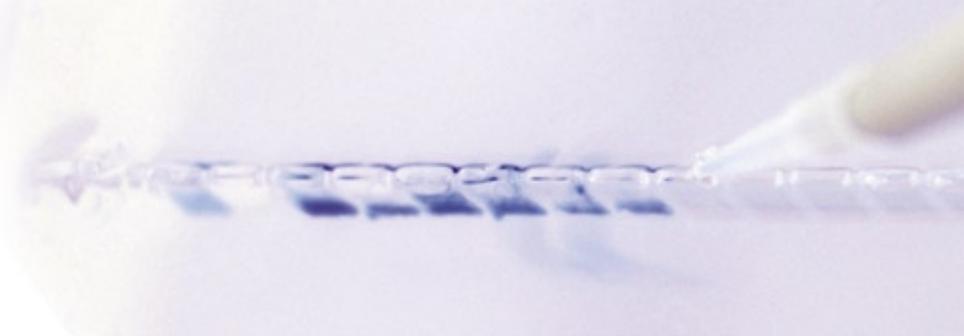
Die DNA-Polymerase kann die Einzelstränge nur in eine Richtung verdoppeln, denn sie benötigt phosphatfreie 3'-Enden, um den neu entstehenden Strang zu verlängern. Während sie also den Vorwärtsstrang in die Richtung verdoppelt, in die auch die Helicase wandert, kann sie den Rückwärtsstrang nur von der Helicase weg verdoppeln – also entgegen der Aufwindungsrichtung.

Die Replikation erfolgt häppchenweise: Die Polymerase lagert sich an der Aufwindungsstelle an und verdoppelt immer nur ein kurzes DNA-Stück von circa 1 000 Nukleotid-Bausteinen. Dann löst sich die Polymerase ab, springt zurück in die Nähe der inzwischen weitergewanderten Aufwindungsstelle und produziert wieder einen kurzen DNA-Abschnitt. Die DNA-Polymerase benötigt für diese wiederholten Anlagerungen kleine Startermoleküle, sogenannte Primer, die das 3'-Ende bereitstellen, das die Polymerase zum Anknüpfen von Nukleotid-Bausteinen benötigt. Es handelt sich hierbei um kurze RNA-Stücke, die über die komplementären Basen an den DNA-Einzelstrang gebunden sind. Die RNA-Stücke werden später durch ein Enzym aus dem entstehenden Strang entfernt und die Lücken geschlossen. Die so entstehenden Stücke des neuen DNA-Strangs werden dann über ein weiteres Enzym, die Ligase, zu einem durchgängigen Strang verbunden.

4. Als Ergebnis erhält man im neuen Doppelstrang dieselbe „Bausteinsequenz“ (Basensequenz) wie in der ursprünglichen Doppelhelix. Dadurch wird die Identität der genetischen Information gewahrt.

Kopierfehler bei der Replikation können schwere Schäden für die entstehenden Tochterzellen bedeuten. Deshalb ist die Kopiergenauigkeit sehr hoch: Sie liegt bei etwa einem Fehler pro eine Milliarde (10^9) Bausteinverbindungen. Das entspricht in etwa einem Tippfehler auf ca. 500 000 Schreibmaschinenseiten. Die Zelle verfügt über besondere Enzyme, die hinter der Replikationsgabel „Korrektur lesen“ und nicht passende Bausteine durch die „richtigen“ ersetzen.

Schnell geht es darüber hinaus auch noch: Nimmt man zum Beispiel für das Darmbakterium *E. coli* (verfügt über rund 4,2 Millionen Basenpaare) einen Replikationszyklus von rund 20 Minuten an, errechnet sich daraus eine Replikationsgeschwindigkeit von 7 000 Verknüpfungen pro Sekunde.



GENE UND PROTEINE

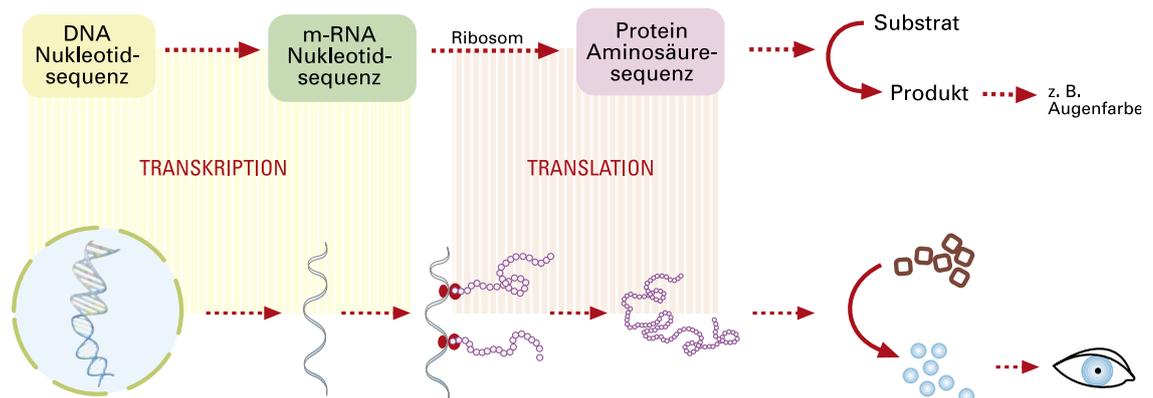
» Ein Gen ist eine Funktionseinheit auf der DNA. In den Genen stehen die Anweisungen, wie die Bestandteile des Körpers hergestellt werden. Die meisten Gene enthalten die Anleitung zur Herstellung eines Proteins (= Eiweiß). Es gibt aber auch Gene, die die Bauanleitung für mehrere Proteine tragen. Einige Gene enthalten die Erbinformation zur Herstellung einer sogenannten Ribonukleinsäure (engl. Ribonucleic acid = RNA). Aber nur ein kleiner Teil der DNA enthält Gene. Zwischen diesen liegen DNA-Abschnitte, deren Funktion bislang unbekannt ist. Manche Wissenschaftler glauben, dass diese Abschnitte – die immerhin etwa 98 Prozent des menschlichen Erbgutes ausmachen – gar keine Funktion haben.

Proteine sind die wichtigsten Baustoffe des Körpers. Sie bewerkstelligen alle Aufgaben, die zur Lebenserhaltung und Funktion unseres Körpers notwendig sind. Proteine sind zum Beispiel für die Ausbildung von Muskeln, Haaren, Augenfarbe, Körpergröße oder Nasenform verantwortlich. Allerdings reicht ein Protein in den meisten Fällen nicht aus, um ein bestimmtes Merkmal zu produzieren. Vielmehr ist ein Zusammenspiel vieler verschiedener Proteine nötig. Manche Proteine bilden kleine Miniaturwerkzeuge in einer Körperzelle, die man „Enzyme“ nennt.

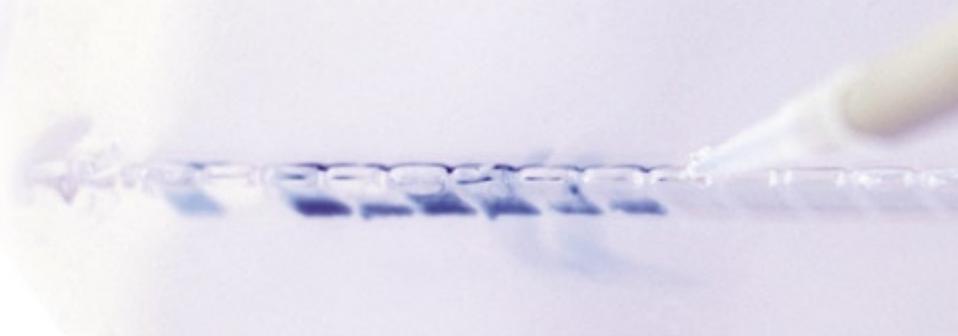


Schema der Informationsübertragung vom Gen zum Merkmal

Proteine sind winzig klein, man kann sie noch nicht einmal mit den besten Mikroskopen sehen. Aber es gibt spezielle Techniken und Computerprogramme, mit denen man ein Modell der Proteinstruktur erstellen kann. Proteine bestehen aus kleineren Bausteinen, den Aminosäuren, die in Form einer langen Kette aneinandergeküpft sind. Die unglaubliche Vielfalt an Proteinformen kommt dadurch zustande, dass diese Bausteine in unterschiedlicher Kombination miteinander verbunden sind.



Vom Gen zum Merkmal (Übersicht)

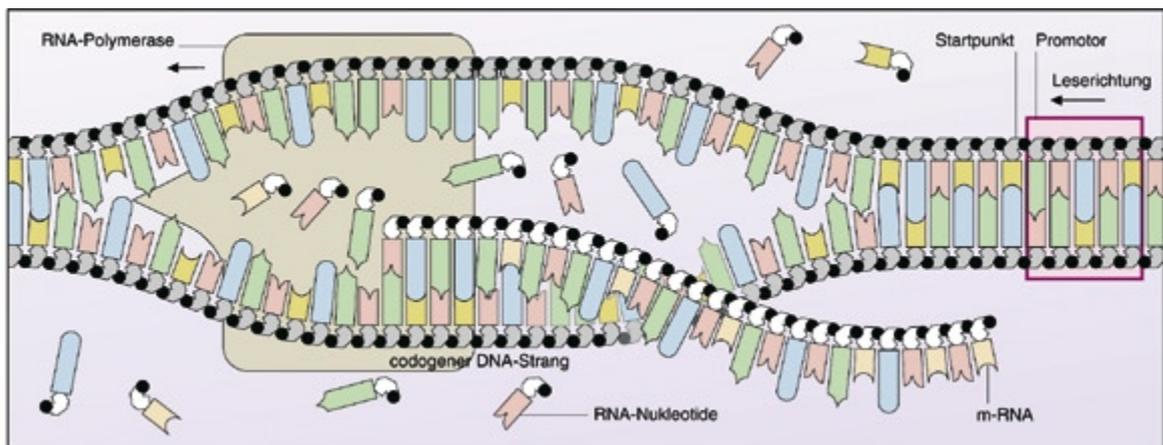


TRANSKRIPTION – DIE GENETISCHE INFORMATION WIRD BEWEGLICH

» Die Transkription ist das Abschreiben der DNA-Information. Doch warum müssen Gene überhaupt abgeschrieben werden?

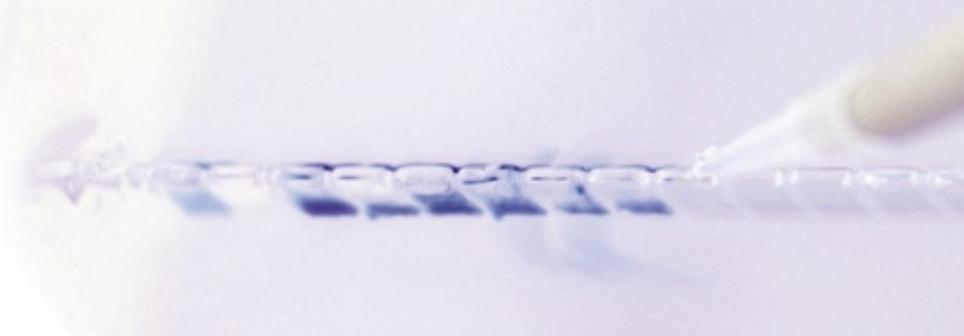
Die Baupläne für die Protein-Bestandteile einer Zelle befinden sich auf sehr langen DNA-Fäden im Zellkern, während die Ribosomen (= „Montagewerke“ der Proteine) sich außerhalb des Zellkerns befinden. Irgendwie müssen also die Protein-Baupläne aus dem Zellkern heraus zu den Ribosomen transportiert werden. Dies geschieht durch das Umschreiben der Information vom langen DNA-Faden auf einen beweglichen Überträgerstoff. Das Transportmolekül für die genetische Information ist eine Ribonukleinsäure (RNA). Diese RNA nennt man die Boten-RNA (engl. messenger-RNA = mRNA), weil sie die genetische Botschaft zu den Ribosomen trägt. Die RNA besteht im Vergleich zur DNA aus einem Einzelstrang, ist sehr viel kürzer (sie trägt ja nur die Information eines Gens), verfügt über Ribose als Zuckerbaustein und weist anstelle von Thymin eine andere Base (U= Uracil) auf.

Die Transkription verläuft in einigen Punkten ähnlich wie die Replikation der DNA: Die DNA-Spirale wird an einer Stelle aufgetrennt und teilt sich in zwei Stränge. Die passenden (komplementären) RNA-Nukleotide werden nach den Gesetzen der Basenpaarung angelagert und zu einem RNA-Einzelstrang, der mRNA, mithilfe eines Enzyms (RNA-Polymerase) verbunden.



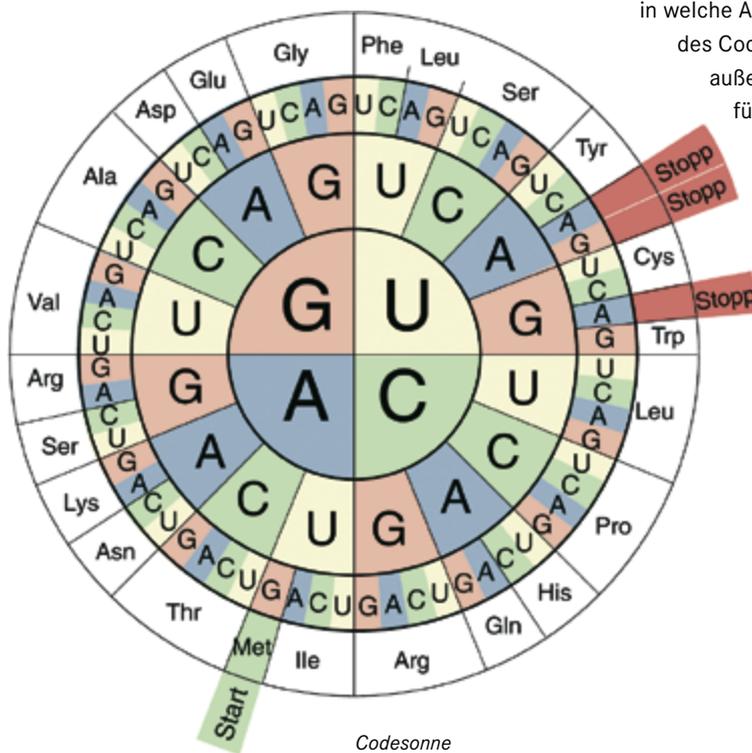
Transkriptionsvorgang (schematisch)

Bevor die mRNA den Zellkern verlässt, werden nicht informationstragende Abschnitte (sog. Introns) herausgeschnitten, sodass nur die Abschnitte, die wichtige Informationen tragen (Exons), den Zellkern durch die Kernporen verlassen und zu im Zellzytoplasma befindlichen Ribosomen gelangen. Die Veränderungen an der mRNA werden Processing genannt, das „Herausschneiden“ der Introns wird als Splicing bezeichnet.

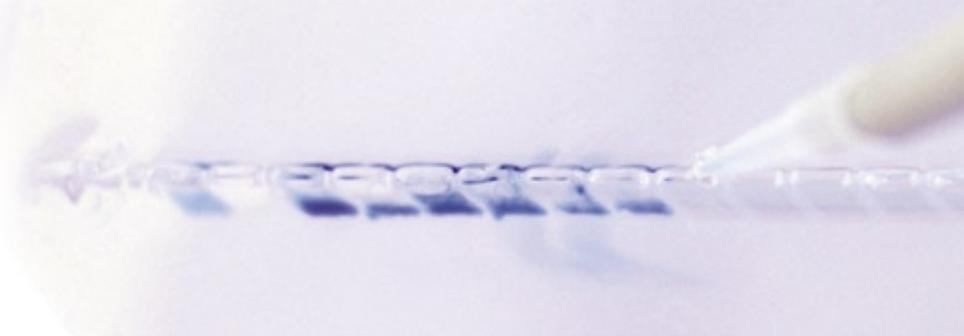


DER GENETISCHE CODE – WÖRTERBUCH DES LEBENS

» Die Basenabfolge der mRNA enthält die Information für den Bau eines Proteins. Die „Protein-Montagewerke“ der Zelle – die Ribosomen – stellen anhand dieser mRNA-Bauanleitung ein Protein her. Wie ein Codebuch die Übersetzung verschiedener Schriften erlaubt, zum Beispiel die des Morsealphabets in normale Buchstaben, so ist der genetische Code eine direkte Übersetzungsvorschrift für diesen Prozess. Je drei Nukleotide der mRNA – zum Beispiel AGT – bilden ein Codewort (= Codon oder Triplet). Die Ribosomen erkennen, dass jedes Drei-Buchstaben-Wort für eine von insgesamt 20 Aminosäuren (= Bausteine der Proteine) steht. Die Instruktion des 3er-Codes „AGT“ bedeutet zum Beispiel, dass Serin als nächster Baustein an die bereits zusammengesetzte Bausteinkette gefügt werden soll. Dann folgen weitere Codes und so wird Baustein um Baustein zu einem Protein zusammengefügt. Zum Schluss kommt ein Codon an die Reihe, das dem Ribosom signalisiert, dass die Proteinkette fertiggestellt ist.



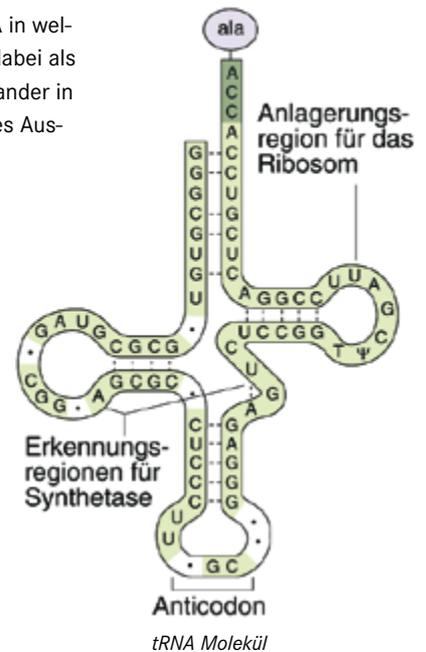
Die Codesonne gibt an, welches Codon der mRNA an den Ribosomen in welche Aminosäure „übersetzt“ wird. Das erste Nukleotid des Codons steht innen; die Codons werden von innen nach außen gelesen. Die Basenabfolge GCC steht zum Beispiel für die Aminosäure Alanin (= Ala), UCA für die Aminosäure Serin (= Ser). Der Code ist redundant, das heißt einige Aminosäuren werden von mehreren Triplets codiert. Die einzelnen Codons haben bei nahezu allen Lebewesen die gleiche Bedeutung. Eine bestimmte mRNA wird also in fast allen Organismen in das gleiche Protein übersetzt. Damit ist der genetische Code bis auf wenige Ausnahmen universell.



tRNA – VERMITTLER ZWISCHEN RNA UND AMINOSÄUREN

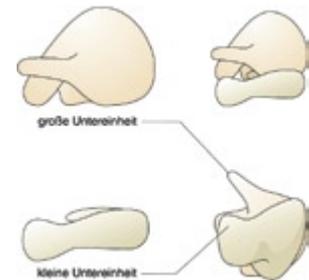
» Der genetische Code gibt an, welche Basendreiergruppe (Basentriplett) der mRNA in welche Aminosäure übersetzt wird. Die verschiedenen tRNAs (transfer-RNAs) agieren dabei als Vermittlermoleküle, die die Basentriplets und die zugehörigen Aminosäuren miteinander in Verbindung bringen (wie ein Dolmetscher, der zwei Sprachen spricht). Aufgrund ihres Aussehens bezeichnet man die Struktur der tRNA-Moleküle als Kleeblatt.

An einer speziellen Stelle besitzt das tRNA-Molekül ein Basentriplett, das zu einem mRNA-Basentriplett (Codon) passt. Es wird auch Anticodon genannt. An der dem Anticodon gegenüberliegenden Stelle befindet sich die Verbindungsstelle zwischen tRNA und der zu transportierenden Aminosäure. Auch die seitlich herausragenden Schleifen haben spezifische Funktionen. Zum Beispiel als Anlagerungsregion für das Ribosom oder Erkennungsregionen für besondere Enzyme, die die Substanzen miteinander verbinden und die richtigen biochemischen Vorgänge gewährleisten. Rund 50 verschiedene tRNA-Arten sind bekannt – genug, um jeweils eine der 20 Aminosäuren spezifisch zu binden.



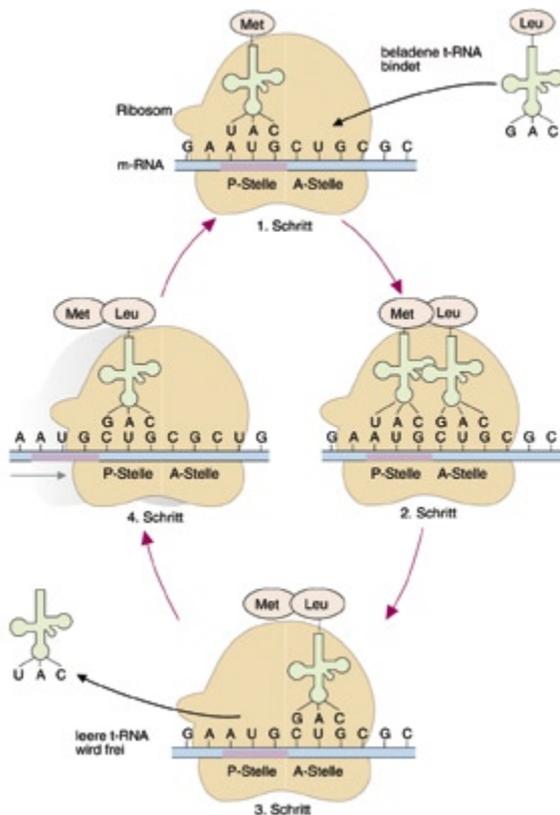
TRANSLATION – EIN PROTEIN WIRD „MONTIERT“

» Durch die Transkription wird die Information eines Gens von der DNA auf mRNA übertragen. Nach dieser Information wird ein Protein mit einer bestimmten Aminosäureabfolge zusammengebaut. Dieser Vorgang wird als Translation zusammengefasst. Die Translation erfolgt an den Ribosomen, den Montagewerken für Proteine. Mit rund 25 Nanometern (= 1/40 000 mm) sind sie so klein, dass sie selbst im Elektronenmikroskop nur schwer darzustellen sind. Sie bestehen immer aus einer kleinen und einer großen Untereinheit. Die kleine Untereinheit hat primär die Aufgabe, mRNA und tRNA zusammenzuführen und so für die richtige Reihenfolge der Aminosäuren im Protein zu sorgen. Die große Untereinheit ist für die chemische Verknüpfung der Aminosäuren zuständig. Die mRNA und die Ribosomen treffen im Zytoplasma, der Zellflüssigkeit, aufeinander.

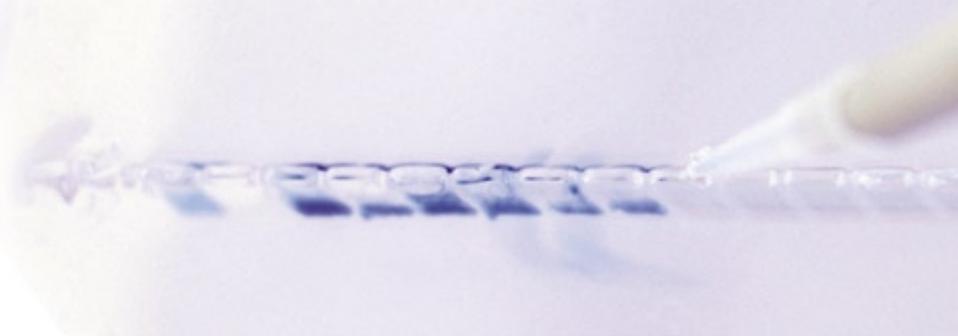


Ribosom mit seinen beiden Untereinheiten

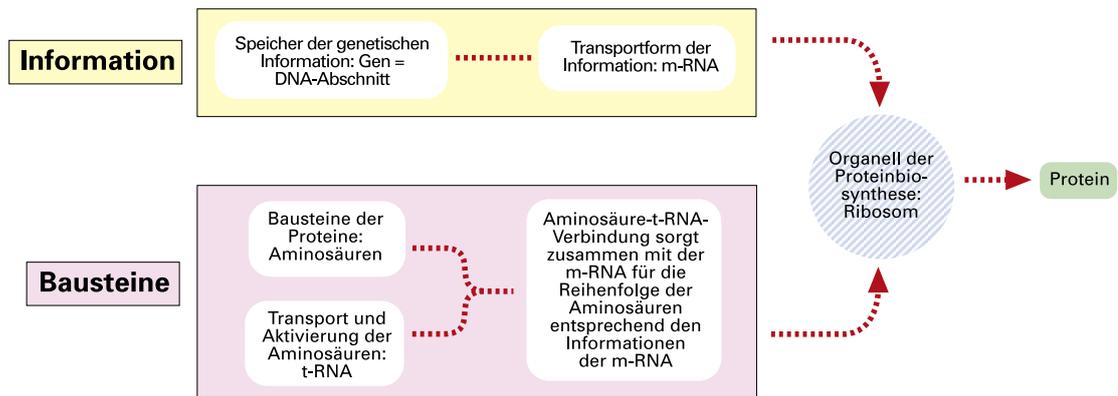
Die Ribosomen lagern sich zunächst am Startcodon der mRNA zum funktionsfähigen Ribosom (aufgebaut aus den beiden Untereinheiten) zusammen. Das Starter-Basentriplett der mRNA ist immer AUG. Das Anticodon der tRNA ist entsprechend dem Prinzip der komplementären Basenpaarung UAC und trägt die Aminosäure Methionin (siehe „Codesonne“). Neben dieser ersten Bindungsstelle (sog. P-Stelle) verfügt jedes Ribosom über eine weitere Bindungsstelle. An diese zweite Bindungsstelle (sog. A-Stelle) wird nun das nächste mit einer Aminosäure beladene tRNA-Molekül angelagert (1. und 2. Schritt). Ihr Anticodon (in der Abbildung GAC) kommt mit dem zweiten Codon der mRNA (hier CUG) in Kontakt und wird fest verbunden. Nun werden die beiden Aminosäuren chemisch miteinander verknüpft. Die Aminosäurekette wird nach Vorgabe des nächsten Codons der mRNA verlängert. Dabei rückt die tRNA an der P-Stelle aus dem Ribosom heraus. Ihre Aminosäure bleibt aber an das entstehende Protein gebunden (3. Schritt). Die tRNA der A-Stelle rückt zur P-Stelle vor, die A-Stelle wird frei und kann eine neue tRNA mit passendem Anticodon binden (4. Schritt). Durch die Wiederholung dieses Vorgangs wird das angefangene Protein jeweils um eine Aminosäure verlängert. Und zwar exakt so, wie es die Codons der mRNA vorschreiben.



Translationsvorgang (schematisch)



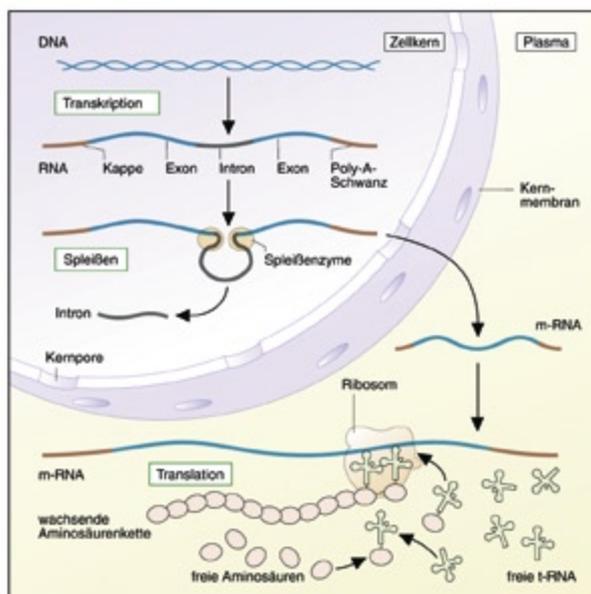
Wenn das Ribosom einige Codons weitergerückt ist, kann sich an das frei gewordene Startcodon derselben mRNA bereits das nächste Ribosom anlagern. So können zeitgleich mehrere Proteine synthetisiert werden. Die Aminosäureketten „wachsen“, bis das benötigte Protein fertig ist. Kommt das Ribosom an ein sogenanntes Stopp-Codon der mRNA (UAA, UAG oder UGA), wird der Translationsprozess abgebrochen und das Ribosom zerfällt in seine Untereinheiten. Das gebildete Protein wird frei und nimmt seine funktionsfähige Struktur ein.



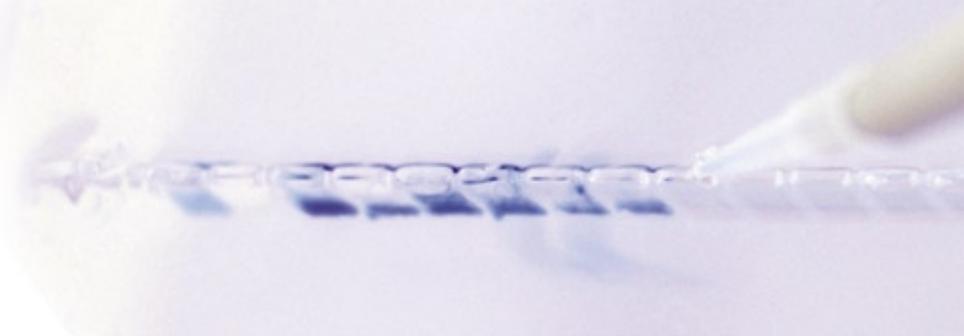
Proteinbiosynthese: beteiligte Stoffe und Aufgaben

Zusammenfassung

Die Proteinbiosynthese umfasst Transkription und Translation. Nach der Übersetzung der DNA in die RNA wird diese noch an mehreren Stellen verändert (prozessiert, engl. processing). Nur einige Abschnitte der RNA, die Exons, enthalten die Informationen für das Protein. Nicht informationstragende Abschnitte (Introns) werden „herausgeschnitten“ (spleißen, engl. splicing). „Kappe“ und „Schwanz“ schützen die mRNA an ihren Enden vor einem ungewollten Abbau. Die so veränderte mRNA verlässt den Zellkern und kann ihre Funktion im Zytoplasma an den Ribosomen aufnehmen. Die entstehenden Proteine können ihre Funktion in der Zelle beziehungsweise im Organismus übernehmen.



Zusammenfassende Gesamtübersicht zur Proteinbiosynthese



METHODEN DER GENTECHNIK

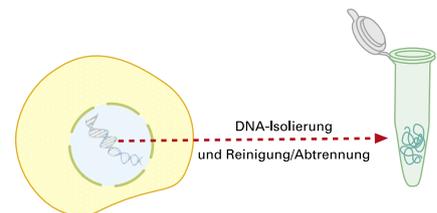
» Die Gentechnik umfasst sämtliche Methoden, die sich mit der Isolierung, Charakterisierung, Vervielfältigung und Neukombination von Genen befassen. Gentechnische Verfahren haben auch in der modernen Medizin Einzug gehalten. Sie werden dort bei der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln, in der Gendiagnostik und in der Gentherapie eingesetzt.

Einige grundlegende gentechnische Verfahren

Mithilfe gentechnischer Verfahren werden bestimmte Abschnitte aus dem im Zellkern befindlichen Träger der Erbsubstanz (DNA) „herausgeschnitten“ und in das Genom eines anderen Organismus eingesetzt. Folgende Schritte sind dazu notwendig:

Erbgut gewinnen

Das genetische Material kann mit relativ einfachen chemischen Methoden aus Zellen isoliert und von anderen Zellbestandteilen abgetrennt werden.

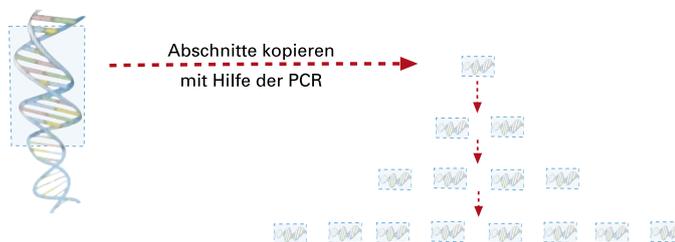


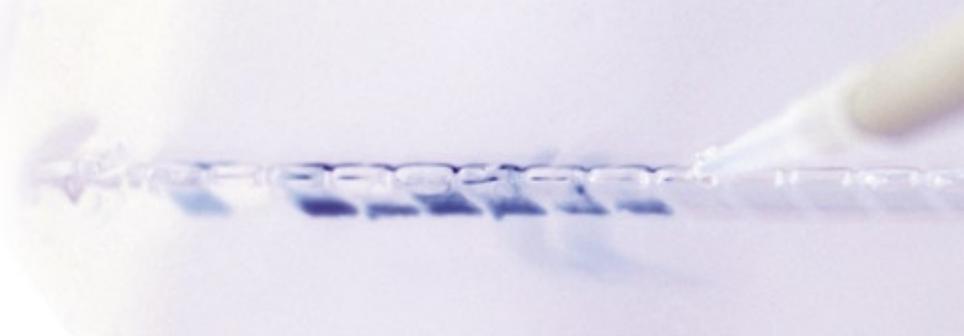
Fragmente erzeugen und Abschnitte kopieren

Um einen bestimmten Abschnitt der DNA zu erhalten und untersuchen zu können, wird die gewonnene DNA mit sogenannten Restriktionsenzymen behandelt. Restriktionsenzyme sind aus Bakterien gewonnene Proteine, die als „molekulare Scheren“ die DNA in definierte Teilstücke (Fragmente) zerschneiden.



Mit der PCR (= Polymerase Chain Reaction, dt. Polymerase-Kettenreaktion) wird eine hohe Kopienzahl der Fragmente erzeugt. Die Vervielfältigung erfolgt durch ein Eiweiß, das (in hitzeliiebenden Bakterien) die Funktion der DNA-Verdopplung (identische Replikation) erfüllt.

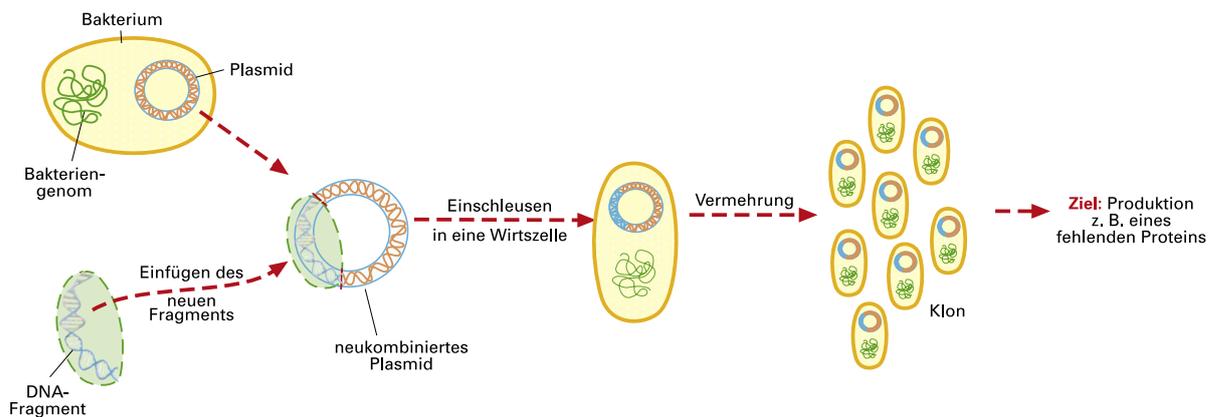


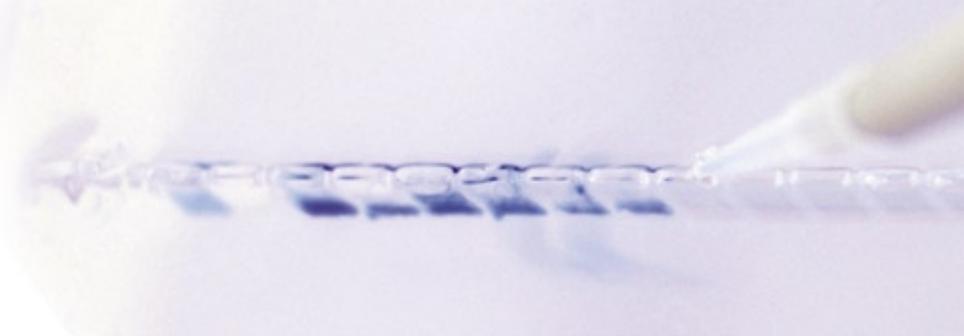


Die durch die beiden Verfahren erhaltenen Fragmente werden dann mittels der Gel-Elektrophorese der Größe nach aufgetrennt: Dabei durchwandern die Fragmente in einem Gel (eine Art „molekulares Sieb“) ein elektrisches Feld. Abschließend werden sie zum Beispiel mit Farbstoffen sichtbar gemacht, wodurch sich Verlauf und Ergebnis des Experiments überprüfen und vergleichen lassen. Die markierten und nach Größe aufgetrennten DNA-Fragmente können nun isoliert und weiterverarbeitet werden. Bereits bekannte Gene und Veränderungen (Mutationen) lassen sich mittels „DNA-Sonden“ nachweisen. Eine endgültige Analyse der gesuchten Gene oder ihrer Mutationen wird durch die „Sequenzierung“, das heißt die Bestimmung der Basenabfolge auf der DNA vorgenommen.

Fragmente klonieren

Isolierte DNA-Fragmente können in verschiedene Organismen übertragen werden. Häufig werden hierfür Bakterien ausgewählt. Wenn sie sich teilen, vermehren sie gleichzeitig das übertragene DNA-Fragment. Sofern es sich dabei um ein Gen handelt, produzieren sie außerdem das entsprechende (gewünschte) Protein. Zur Übertragung und Vermehrung von Genen oder Genabschnitten werden häufig Plasmide und Viren als „Träger“ (= Vektoren) verwendet. Erbmateriale, in das DNA aus einem anderen Organismus eingefügt wurde, nennt man rekombinant. Organismen, denen ein oder mehrere Gene aus einer anderen Art eingesetzt wurden, nennt man transgen.





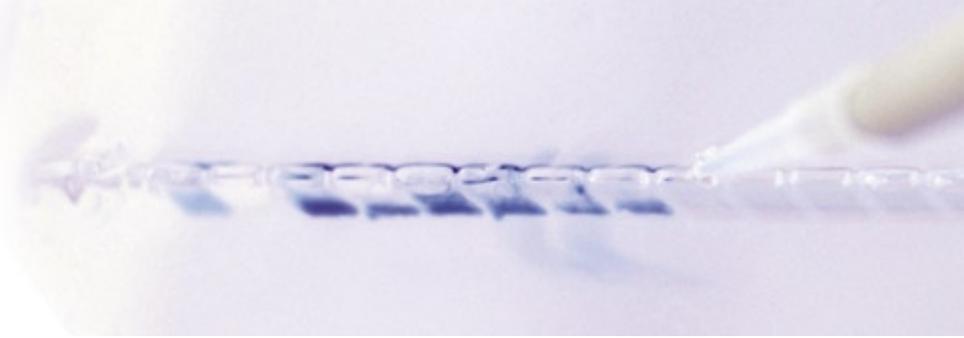
PCR: AUTOMATISIERTES KOPIEREN VON DNA-ABSCHNITTEN

» Kaum eine Methode hat die biologische Wissenschaft so schnell und umfassend revolutioniert wie die PCR (Polymerase-Kettenreaktion). Die PCR ist ein Kopierverfahren, bei dem winzige Mengen an DNA in kürzester Zeit vervielfältigt werden, sodass genügend Material für weitere Untersuchungen zur Verfügung steht. Theoretisch genügt für die PCR ein einziges DNA-Molekül – die PCR ist damit eine der empfindlichsten biologischen Techniken überhaupt. Mithilfe der PCR können zum Beispiel Krankheitserreger oder krankheitsrelevante Gen-Veränderungen nachgewiesen werden. Weitere Anwendungsgebiete neben der medizinischen Diagnostik sind: Archäologie, Gerichtsmedizin, Vaterschaftsnachweise, genetische und biologische Forschung.

Das Grundprinzip der PCR ist einfach: Die Anzahl der kopierten DNA-Moleküle wird in einer Kettenreaktion immer und immer wieder verdoppelt, sodass aus einem DNA-Molekül nach 20 Verdopplungsrunden (= PCR-Zyklen) etwa eine Million Moleküle entstehen. Die DNA-Strang-Verdopplung wird von einem bestimmten Protein, der Taq-DNA-Polymerase, durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein Enzym, das aus einer Bakterienart stammt, die in Heißwasserquellen lebt. Deshalb ist diese Polymerase besonders hitzebeständig. Das ist eine wichtige Voraussetzung, da einzelne Schritte der PCR bei hohen Temperaturen (bis zu 95°C) durchgeführt werden müssen. Bei diesen Temperaturen werden Proteine normalerweise zerstört. Die Taq-DNA-Polymerase verbindet einzelne Nukleotid-Bausteine zu langen DNA-Molekülsträngen. Sie benötigt dafür

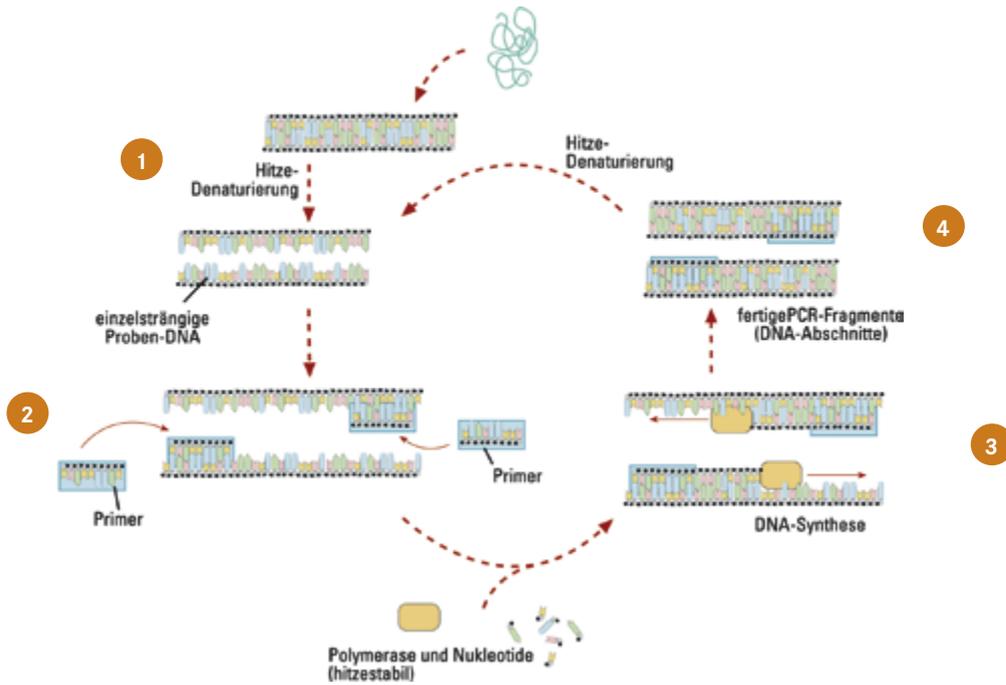
- die Bausteine der DNA – die Nukleotide mit den Basen Adenin, Thymin, Cytosin oder Guanin (A, T, C oder G).
- ein kleines Stück DNA, an das sie die Bausteine anbauen kann (die sogenannten Startermoleküle, engl. Primer).
- einige Exemplare des DNA-Moleküls, von dem ein definierter Abschnitt kopiert werden soll. Diese DNA-Moleküle dienen sozusagen als Schablone (= Matrize) für den Zusammenbau der neuen Stränge.

Für die PCR werden zwei Startermoleküle benötigt. Diese Primer kann man synthetisch herstellen. Ihre Basenabfolge wird so gewählt, dass die Sequenz des einen Primers komplementär zur Startsequenz eines Strangs der DNA-Doppelhelix ist, während die des anderen zur Startsequenz des zweiten Strangs derselben DNA-Doppelhelix des jeweiligen DNA-Abschnitts passt, den man vervielfältigen möchte. Die beiden Startermoleküle lagern sich deshalb genau an die Flanken des interessierenden DNA-Bereichs an, der eine am ersten Einzelstrang und der andere am komplementären zweiten Einzelstrang. Die Taq-DNA-Polymerase baut nun an die Starter einen zum Matrizenstrang jeweils passenden Nukleotid-Baustein an. Enthält das nächste Nukleotid der Matrize beispielsweise ein A, dann bekommt der Starter ein T-Nukleotid angehängt, bei einem G ist es ein C-Nukleotid. Auf diese Weise kann die Polymerase den Primer bis zum Ende der Matrize verlängern. In der Natur erfolgt ein ähnlicher Vorgang bei der Zellteilung, wenn die DNA-Polymerase das Erbgut verdoppelt (= Replikation, siehe „Die identische DNA-Replikation“). Der DNA-Doppelstrang windet sich auf und die Basenpaare lösen sich voneinander. Jeder der bisherigen DNA-Einzelstränge bildet die Vorlage für den neu zu bildenden komplementären Strang. Allerdings wird bei der Replikation der gesamte DNA-Strang verdoppelt, und nicht – wie bei der PCR – nur ein Ausschnitt von mehreren hundert Basenpaaren vervielfältigt.



PCR-Ablauf

Die PCR beruht auf einem mehrfach wiederkehrenden Zyklus aus drei Schritten:



1 Denaturierung („Auftrennung“)

Zunächst wird der DNA-Doppelstrang durch Erhitzen auf über 90°C in die beiden Einzelstränge getrennt (= denaturiert).

2 Primer-Anlagerung

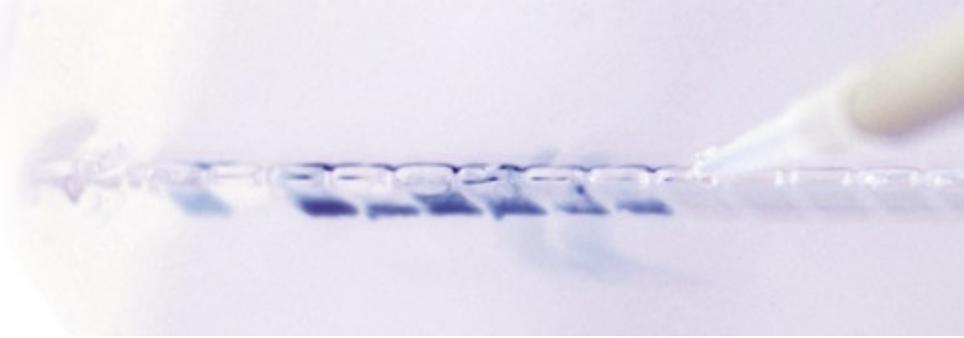
Im zweiten Schritt wird die Temperatur auf ca. 37 bis 65°C abgekühlt, sodass sich die beiden Primer an den DNA-Strang anlagern können.

3 Verlängerung

Im dritten Schritt wird die Temperatur wieder erhöht, diesmal auf 72°C. Das ist die ideale Arbeitstemperatur für die verwendete Taq-DNA-Polymerase. Die Polymerase baut Nucleotide an die Primer an und verlängert diese so zu DNA-Strängen.

4 Endprodukt

Endprodukte des ersten PCR-Zyklus sind zwei DNA-Stränge (PCR-Fragmente).



RNA-PCR

» Auch RNA-Moleküle kann man mithilfe der PCR vervielfältigen. Allerdings kann das RNA-Molekül selbst nicht für die PCR verwendet werden, denn es wird von der Taq-DNA-Polymerase nicht als Matrize akzeptiert. Die RNA ist mit der DNA zwar eng verwandt, sie unterscheidet sich jedoch in zwei wesentlichen Punkten:

- Der Zuckerbestandteil der RNA ist Ribose (anstelle von Desoxyribose).
- Statt Thymin enthält sie die Base Uracil.

Um dennoch das RNA-Molekül über eine PCR vervielfältigen zu können, wird die Basenabfolge der RNA in eine DNA-Sequenz „umgeschrieben“. Dazu verwendet man ein Protein namens „Reverse Transkriptase“ (eine Polymerase, die aus einem RNA-Virus stammt). Lagert sich ein Startermolekül an das RNA-Molekül an, dann wird dieses durch die Reverse Transkriptase verlängert. Dabei hängt das Enzym allerdings DNA-Nukleotid-Bausteine an den Primer an, sodass ein DNA-Einzelstrang entsteht, der komplementär zur RNA-Sequenz ist. Das Produkt enthält also dieselbe genetische Information wie das RNA-Molekül, ist aber aus DNA-Bausteinen aufgebaut.

Mithilfe der RNA-PCR können bestimmte Viren nachgewiesen werden, denn das Erbgut etlicher klinisch relevanter Viren (z. B. HI-Virus, Hepatitis-C-Virus) besteht aus RNA. Außerdem ist die RNA-PCR ein wichtiger Schritt bei der Herstellung von cDNA-Bibliotheken.

cDNA-BANKEN UND KLONSAMMLUNGEN

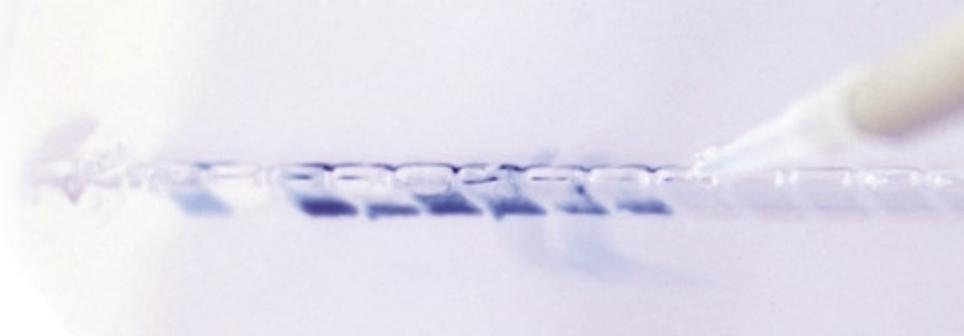
cDNA-Bank

» Wir kennen heute die Buchstabenabfolge der Erbinformation vieler Organismen – einschließlich der des Menschen. Der Fokus der Wissenschaft richtet sich nun darauf, die Gene und Genprodukte zu analysieren und ihre Funktionen zu entschlüsseln. Obwohl alle Zellen eines Organismus die gleiche Erbinformation besitzen, wird in einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt immer nur ein kleiner Anteil abgelesen und umgesetzt. Dadurch entsteht ein genetisches Muster, das die Zelle charakterisiert und ihre Funktionen festlegt. Eine Leberzelle weist zum Beispiel ein anderes Muster auf als eine Nervenzelle. Die Kenntnis in welchen Geweben und wann beziehungsweise wie oft ein Gen abgelesen wird, kann deshalb Hinweise auf die Funktion des Genprodukts geben. Ein wichtiges Instrument für die Funktionsanalysen sind sogenannte cDNAs. cDNA ist die Abkürzung für complementary-DNA. Es handelt sich um DNA-Kopien der mRNA, die als mobiler Überträgerstoff zwischen der im Zellkern fixierten DNA und dem Synthesort der Genprodukte (Proteine) außerhalb des Zellkerns dient. Sie wird nur von den Genen angefertigt, die im Folgenden in Proteine übersetzt werden sollen. Nimmt man alle mRNA-Moleküle einer Zelle zusammen, hat man also Kopien aller Gene, die in dieser Zelle in diesem Moment in Proteine übersetzt werden (man spricht hier auch von aktiven Genen). Eine direkte biochemische Analyse dieser mRNA-Moleküle ist allerdings nur schwer möglich, da mRNA instabil ist und schnell abgebaut wird. Zur besseren Handhabung wird deshalb zunächst eine DNA-Kopie der mRNA erstellt. Dies geschieht über die sogenannte RNA-PCR, die sich nur in wenigen Punkten von der DNA-PCR unterscheidet (siehe „RNA-PCR“). Die entstandenen cDNA-Fragmente werden dann in kleine, ringförmige DNA-Moleküle (= Vektoren) eingebaut. Diese Vektoren dienen sozusagen als Transportvehikel: Durch sie können die cDNA-Fragmente leicht in Wirtszellen eingeschleust und dort vermehrt werden. Zellen, die von derselben Mutterzelle abstammen und demnach alle einen Vektor mit demselben cDNA-Fragment besitzen, bezeichnet man als Klone – sie sind genetisch identisch. In diesem Fall spricht man auch von cDNA-Klonen. Eine Sammlung von unterschiedlichen cDNA-Klonen, die die abgelesene und umgesetzte Erbinformation einer Zelle (oder eines Gewebes) repräsentieren, bezeichnet man als cDNA-Bank oder Bibliothek.

Genomische Banken

Genomische Banken stellt man her, indem zunächst die Erbgut-DNA der Zellen isoliert und dann durch „molekulare Scheren“ (Restriktionsenzyme) in kleinere Stücke zerlegt wird. Diese DNA-Fragmente werden in Vektoren eingefügt, in Wirtszellen eingeschleust und dort vermehrt. Im Unterschied zur cDNA-Bank beinhaltet eine Vielzahl der so entstandenen Konstrukte keine vollständigen Gene, sondern besteht aus Gen-Bruchstücken und/oder aus Sequenzbereichen, die nicht für Proteine kodieren. Die Klone einer genomischen Bank repräsentieren zusammen große Bereiche oder sogar die gesamte genomische Sequenz (das gesamte Genom) eines Organismus.

Einen besonderen Service bietet die Klonsammlung des Deutschen Ressourcenzentrums für Genomforschung (RZPD) in Berlin: Über 35 Millionen verschiedene, einzeln adressierbare cDNA- und genomische Klone stehen den Wissenschaftlern zur Verfügung. Alle Klone befinden sich in Mikrotiterplatten. Das sind Lochplatten mit 96 beziehungsweise 384 Löchern. Diese Löcher sind regelmäßig angeordnet (12 x 8 = 96): 12 Spalten (Nummerierung auf der Platte: 1–12), 8 Reihen (Nummerierung auf der Platte: A–H). Jedes Loch einer jeden Platte – die Platten sind ebenfalls fortlaufend durchnummeriert – gehört zu einer bestimmten Bibliothek. Die Bibliotheken tragen ebenfalls einzigartige Nummern. Die Adresse eines jeden Lochs einer jeden Platte und des darin lebenden Klons ist damit eindeutig. Dieses umfassende Angebot, das über eine benutzerfreundliche Suchmaschine auf der Webseite des RZPD zugänglich ist, ist einzigartig – das RZPD besitzt die größte öffentliche Klonsammlung weltweit.



ARRAYS

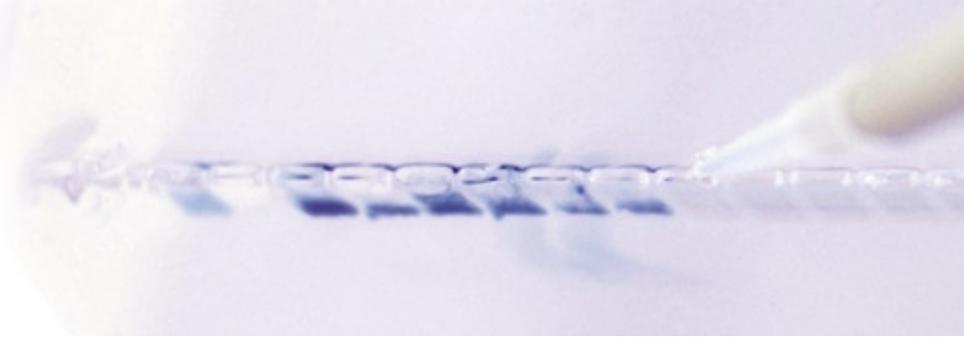
» Bei der Array-Technologie handelt es sich um ein Hochdurchsatzverfahren, das die gleichzeitige Analyse einer großen Anzahl von Genen oder Genprodukten ermöglicht. So kann zum Beispiel mithilfe eines sogenannten DNA-Chips schnell und effektiv untersucht werden, welche Gene in welchen Geweben oder zu welchem Zeitpunkt abgelesen werden. Der DNA-Chip ist nicht viel größer als eine Münze und besteht aus Glas oder aus einer Membran. Er ist in viele kleine Felder unterteilt und auf jedem dieser kleinen Felder ist ein bestimmtes Gen fixiert, sodass dessen Position auf dem Chip genau festgelegt ist. Daher wird ein solcher Chip auch DNA-Array genannt (engl. array = Anordnung). Manche Chips haben bis zu 1,3 Millionen Felder, sodass es möglich ist, zehntausende von Genen gleichzeitig zu untersuchen.

Interessiert einen Wissenschaftler, welche Gene nur in einer Tumorzelle – und nicht in einer gesunden Zelle – in Eiweiße übersetzt werden, so kann er das mithilfe eines DNA-Arrays bestimmen. Für diesen Ansatz werden zunächst die mRNA-Moleküle der beiden Zelltypen isoliert und in cDNA übersetzt (siehe „cDNA-Banken und Klonsammlungen“). Die entstandenen cDNA-Fragmente werden mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert. Zum Beispiel die cDNA-Fragmente der Krebszellen rot und die der gesunden Zellen grün. Die beiden Ansätze werden im folgenden Schritt gemischt, und Pipettier-Roboter impfen kleine Tröpfchen dieses Gemisches auf jedes Feld des DNA-Arrays. Wenn es in dem Gemisch ein cDNA-Fragment gibt, das genau zu dem Gen des jeweiligen Chip-Feldes passt (= komplementär ist), dann bindet dieses Fragment an das Gen. Aufgrund der Fluoreszenzmarkierung leuchtet das entsprechende Feld dann unter Laserlicht farblich auf. Gene, die spezifisch für Krebszellen sind, würden in diesem Ansatz rot leuchten, während Gene, die nur in gesunden Zellen abgelesen werden, grüne Signale ergeben. Ein Gen wiederum, das in beiden Zellarten aktiv ist, würde aufgrund der Farbüberlappung gelb dargestellt werden. Ein Vergleich dieser Farbsignale deckt die Unterschiede der genetischen Aktivität der beiden Zelltypen auf.

Affymetrix GeneChip®

Die Firma Affymetrix verwendet eine andere Technik, um Gensequenzen zu untersuchen. Es werden nicht DNA-Fragmente oder Wirtszell-Kolonien auf den Chip aufgebracht, sondern kurze charakteristische Sequenzen von 25 Nukleotiden (Oligonukleotide) direkt auf der Trägersubstanz synthetisiert. Hierbei setzt Affymetrix ein Verfahren ein, das auch bei der Herstellung von Computerchips verwendet wird: die Fotolithographie. Die Expressions-Arrays von Affymetrix repräsentieren alle bekannten Gene eines Organismus.

Eine andere Variante der GeneChips® – die sogenannten Mapping Arrays – ermöglicht den Vergleich von mehr als 116 000 einzelnen Basen in unterschiedlichen Abschnitten des menschlichen Genoms. Unterscheidet sich eine dieser Basen zwischen zwei Menschen, so handelt es sich hierbei um eine der häufigsten genetischen Variationen im menschlichen Genom, die alle 500 bis 1 000 Basenpaare auftritt (Einzelnukleotid-Sequenzvariationen, engl. Single Nukleotide Polymorphism, SNP). Mithilfe dieser SNPs können Wissenschaftler „Krankheitsgene“ lokalisieren.

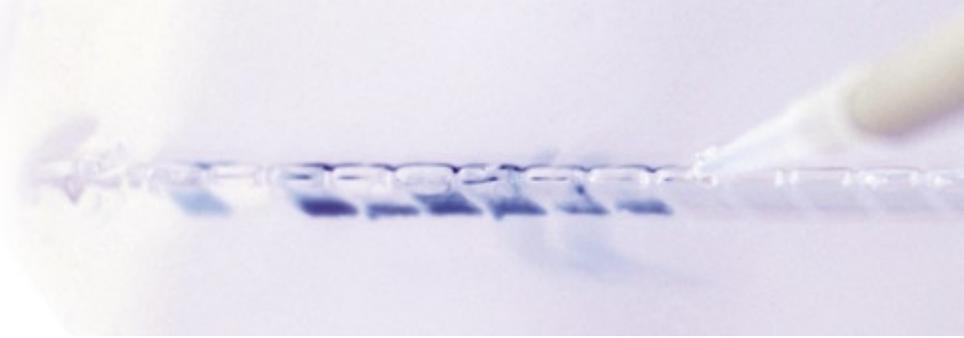


RNAi – DAS SCHWEIGEN DER GENE

» RNA-Interferenz – eine neue Wunderwaffe? Die Hoffnungen vieler Wissenschaftler ruhen auf dieser Technik. Dabei begann alles zunächst mit einem Rückschlag: Forscher versuchten, Petunien mit besonders violetten Blüten zu züchten, indem sie in die Pflanzen ein zusätzliches Gen einschleusten, das die Produktion der violetten Blütenfarbstoffe verstärken sollte. Doch das Experiment schlug fehl, heraus kamen Pflanzen mit gefleckten, zum Teil sogar ganz weißen Blüten. Erst einige Jahre später kam man der Ursache dieses rätselhaften Phänomens auf die Spur: Die Pflanzenzellen erkannten, dass eine ungewöhnlich hohe Menge an Farbstoff-mRNA produziert wurde und setzten einen Mechanismus in Gang, um die zusätzliche RNA abzubauen. Hierbei wurde die einzelsträngige mRNA zunächst von einem Enzym zu einer doppelsträngigen RNA umgebaut und dann über das RNA-Interferenz-Verfahren schnell abgebaut.

Heute weiß man, dass RNA-Interferenz ein natürlich vorkommender Mechanismus der Zelle ist, der in vielen Organismen von der Pflanze bis zum Menschen abläuft. Er wehrt Angriffe von Viren ab und reguliert zelluläre Prozesse wie Wachstum und Entwicklung. Ausgelöst wird er zum Beispiel durch doppelsträngige RNA (dsRNA), eine Form der RNA, die entsteht, wenn sich bestimmte Viren vermehren. Das Protein Dicer erkennt diese dsRNA und zerschneidet sie in kleine charakteristische Stücke. Der Multiproteinkomplex RISC erkennt wiederum diese RNA-Stücke und bindet sie. Ihm dient das kleine Stück als Matrize, um in der Zelle gezielt nach RNA zu suchen, die zu diesem Stück passt. Findet er eine RNA, so zerstört er sie.

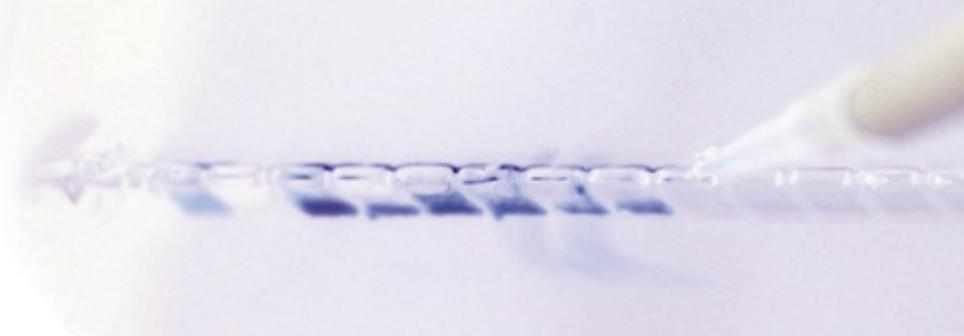
Über diesen Mechanismus lässt sich nahezu jedes Gen in einer Zelle zielgerichtet ausschalten. Alles, was dafür bekannt sein muss, ist die Sequenz des Gens. Die Wissenschaftler können dann eine dsRNA herstellen, die in ihrer Sequenz ein Teil des Gens enthält, das abgeschaltet werden soll. Die synthetisch produzierten, kurzen Moleküle werden in die Zelle eingeschleust und vernichten alle mRNAs, die die gleiche Sequenz tragen. Diesen Ablauf kann man für Therapien nutzen. So wollen Ärzte in Zukunft die Vermehrung von Viren im Körper verhindern, Krebszellen stoppen oder Krankheiten behandeln. Therapien auf der Basis von RNA-Interferenz sind bislang allerdings noch im Forschungsstadium. Als besonders schwierig gilt es zum Beispiel, gezielt die kranken Zellen zu treffen.



GENFALLEN-MUTAGENESE: MAUSGENE IN DER FALLE

» Ein Stück Käse, ein bisschen Speck – schon sitzt die Maus in der Falle. Ganz so einfach machen es die Gene der kleinen Nager den Wissenschaftlern nicht. Doch Forscher des Deutschen Genfallenkonsortiums (engl. German Gene Trap Consortium, GGTC) kennen viele Tricks, um die Erbmerkmale zu erwischen. Mithilfe sogenannter Genfallen (gene trap) verändern sie die Gene embryonaler Mausstammzellen. Hierfür schleusen sie spezielle Vektoren (= ringförmige DNA-Konstrukte) in die Zelle ein. Wenn sich bei der Genfallen-Mutagenese die Vektoren in ein Gen einfügen, zerstören sie seine Sequenz. Dadurch kann das vom Gen codierte Protein nicht mehr gebildet werden, was schwere Auswirkungen für die Zelle haben kann.

Um eine Mutagenese des gesamten Genoms zu erzielen, benötigt man ein ganzes Repertoire an Genfallen-Vektoren. Eins haben aber alle Genfallen-Vektoren gemeinsam: Sie besitzen ein Gen, das Milchzucker abbauen kann – ein sogenanntes Reporter-gen. Sobald der Vektor in ein Gen gesprungen ist, wird das Reporter-gen von den Steuerungselementen des Gens abgelesen. Das entstehende Reporterprotein können die Wissenschaftler über eine Farbreaktion nachweisen. So können die Forscher kontrollieren, ob der Vektor in ein Gen gesprungen ist oder nicht. Wurde ein für eine menschliche Krankheit wichtiges Gen erwischt, werden aus den embryonalen Mausstammzellen Mäuse gezüchtet. Diese Mäuse tragen das veränderte Gen in allen Zellen ihres Körpers und sind wertvolle Modelle für die entsprechende Krankheit. Ihre Entwicklung und ihr Verhalten werden genauestens untersucht, um die Rolle des veränderten Gens bei der Entstehung und dem Verlauf dieser Krankheit verstehen zu können.



IMPRESSUM

Herausgeber

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)
Projektmanagement
Projektträger im DLR
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-331
Fax: 0228 3821-332
E-Mail: pm@ngfn.de
Internet: www.ngfn.de

Projektmanagement NGFN

Dr. Uta Straßer, Dr. Anja Hillekamp

Redaktion

Projektmanagement NGFN
MasterMedia Public Relations

Gestaltung

MasterMedia Public Relations

Druckerei

Hamburger Digitaldruck GmbH

Bildnachweis

- Kapitel 3: Abbildung 1 Eur Heart J 2003; 24: 1601
- Kapitel 4: Erdmann und Schunkert, Medizinische Genetik 2007
- Kapitel 5: Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF)
- Kapitel 7: Wuchter, P. et al., Cell Tissue Res (2007) 328:499-514
- Kapitel 10: © Ernst Klett Verlag GmbH, Stuttgart. Eine Vervielfältigung der Abbildungen bedarf der vorherigen Genehmigung des Ernst Klett Verlages.
- Referentenfotos (ausgenommen Fuchs, Gailus-Durner, Priller und Hinney): Privat
- Alle anderen Bilder und Grafiken: Nationales Genomforschungsnetz

Stand

September 2007

Teile des Kapitels „Grundlagen der Genomforschung“ entstammen dem BMBF-Presseordner „Gentherapie“ vom 15./16. Mai 2001, der im Internet heruntergeladen werden kann:
www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/80.php

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

NGFN

Nationales
Genomforschungsnetz