

# TAG DER GENOMFORSCHUNG

# 2011



## Medizin von morgen

Auf dem Weg zur individualisierten Medizin

10  
JAHRE  
NGFN

Forschungshighlights aus zehn Jahren  
Nationales Genomforschungsnetz

**NGFN**  
Nationales  
Genomforschungsnetz



GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Eine Initiative des Bundesministeriums  
für Bildung und Forschung

Wissenschaftsjahr 2011

Forschung für  
unsere **Gesundheit**

# Inhalt

GRUSSWORT .....	03
Unser Genom: Bauplan unseres Lebens .....	04
10 Jahre NGFN: Eine Erfolgsgeschichte „made in Germany“ .....	06
Herausforderungen und Ziele der medizinischen Genomforschung .....	08
Gesammeltes Wissen aus 10 Jahren NGFN: Publikationserfolge .....	16
NGFN-Wissenschaftler sind weltweit vernetzt .....	17
<b>ERFOLGSBEISPIELE AUS DEM NGFN</b>	
Wie unser Fettstoffwechsel das Alzheimer-Risiko beeinflusst .....	18
Den Teufelskreis Alkoholsucht mit maßgeschneiderten Therapien durchbrechen .....	19
Wenn die Psyche streikt – Gene helfen Ursachen zu verstehen .....	20
Verschiedene genetische Ursachen der Parkinson-Erkrankung aufgedeckt .....	22
Innovative Technologien als Triebfeder des medizinischen Fortschritts .....	23
Brustkrebs systematisch verstehen und behandeln .....	24
Dem Blutkrebs einen Schritt voraus sein, um Rückfällen vorzubeugen .....	25
Patienten mit Hirntumor: Marker helfen bei der Auswahl optimaler Behandlungsmaßnahmen .....	26
Verbesserte Therapiechancen für Neuroblastompatienten durch individuelle Risikoabschätzung .....	28
Wie Gene das Gewicht in der Waage halten .....	29
„Metabolomics meets Genomics“ – Früherkennung von Stoffwechselkrankheiten verbessern .....	30
Arterienverhärtung stoppen, um den Herzinfarkt zu verhindern .....	31
Von Zebrafischen lernen, was das Herz schwach macht .....	32
Die Deutsche Mausklunik: Den Organismus als Ganzes im Blick .....	33
Natürlicher Schutz als Wegweiser zur Überwindung tödlicher Infektionserkrankungen .....	34
Neue Methode entlockt bakteriellen Krankheitserregern ihre Geheimnisse .....	35
Neue Strategien helfen, Darmentzündungen erfolgreich zu behandeln .....	36
Warum es uns nützt, wenn Mäuse an Listeriose erkranken .....	37
Unsere Gene kennen und lernen was sie machen .....	38
Gene in die Falle locken, um ihre Funktion zu verstehen .....	39
Wer, wo und mit wem: Ein Wechselspiel der Proteine bestimmt unser Leben .....	40
Von Krankheitsgenen zu Proteinsignalwegen: Wie können uns Gene krank machen? .....	41
IMPRESSUM .....	42

# Grußwort



Wie kaum ein anderes wissenschaftliches Feld hat die medizinische Genomforschung das Verständnis für die Ursachen von Volkskrankheiten wesentlich verändert. Innovative Methoden bei der Prävention, Diagnose und Therapie zahlreicher Krankheiten beruhen heute vielfach auf Kenntnissen der molekularen Zusammenhänge. Die Erkundung grundlegender Krankheitsmechanismen und die Identifizierung molekularer Schaltstellen sind entscheidende Schritte auf dem Weg zu einer individualisierten Medizin. Wer die Entstehung einer Krankheit kennt, kann ihr vorbeugen, seine Gesundheit fördern und dem Altern entgegenwirken.

1995 haben das Bundesministerium für Bildung und Forschung, die DFG und die MPG gemeinsam das Deutsche Humangenomprojekt auf den Weg gebracht, das dem internationalen Konsortium angegliedert wurde. Darüber hinaus hat das BMBF die Genomforschung im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) kontinuierlich gefördert.

Heute spielt Deutschland in der internationalen medizinischen Genomforschung eine bedeutende Rolle. Wissenschaftler in Deutschland nutzen modernste „next-generation“-Sequenzieretechnologien, neue Verfahren bei der Expressions- und Proteomanalyse, umfassende Kapazitäten für Untersuchungen in Modellorganismen sowie innovative bioinformatische und genetisch-epidemiologische Verfahren. Seit Gründung des NGFN haben deutsche Humangenomforscher viele international beachtete Ergebnisse erzielt. Darunter sind die Identifizierung zahlreicher Genvarianten, die Risikofaktoren für verbreitete Krankheiten wie Diabetes, Parkinson oder Epilepsie sein können und die als Biomarker für die gezielte Behandlung einer Sepsis oder verschiedener Krebsarten dienen. Die beeindruckende Bilanz belegt, dass sich die Anstrengungen gelohnt haben.

Ich danke den Veranstaltern des „Tages der Genomforschung“ für ihr Engagement, mit dem sie die Erfolge der Gesundheitsforschung für eine breite Öffentlichkeit sichtbar machen. Den Besucherinnen und Besuchern wünsche ich interessante Einblicke in die Genomforschung und wichtige Hinweise für ihren Alltag.

Prof. Dr. Annette Schavan, MdB  
Bundesministerium für Bildung und Forschung

# Unser Genom: Bauplan unseres Lebens

## 1 Organismus

Ein Lebewesen besteht aus einer Vielzahl von Zellen und ihren Produkten. Die Steuerung des Organismus erfolgt über genetische Information, die auf der DNA gespeichert ist.

## 2 Zelle

Die Grundeinheit der Lebewesen. Eine Zelle besteht aus einer Zellmembran, die sie zu ihren Nachbarzellen abgrenzt und das Zellplasma umhüllt. Im Plasma liegt der Zellkern. Der Körper eines erwachsenen Menschen besteht aus ca. 100 Billionen Zellen.

## 3 Zellkern

Im Zellkern befindet sich die Erbinformation, aufgeteilt auf Chromosomen.

## 4 Chromosomen

Die Träger der Erbinformation. Ein Chromosom besteht aus DNA und Einweißkugeln. Jede menschliche Körperzelle beinhaltet 22 Chromosomenpaare sowie zwei Geschlechtschromosomen, also 46 Chromosomen. Keimzellen besitzen nur einen Satz von 23 Chromosomen, der zum doppelten Chromosomensatz wird, wenn Ei- und Spermienzelle verschmelzen und ein neues Individuum entsteht.

## 7 Protein

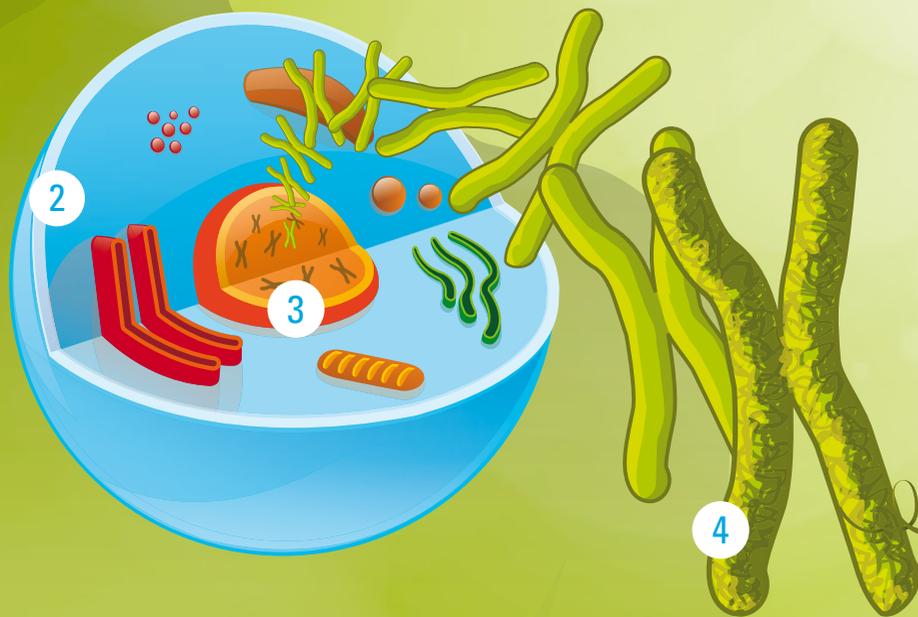
Proteine sind die grundlegenden Bestandteile lebender Zellen. Sie übernehmen im Körper sehr unterschiedliche Aufgaben und sind an allen lebenswichtigen Prozessen beteiligt. Ihre Bausteine sind die Aminosäuren, von denen es insgesamt zwanzig verschiedene gibt. Jede Aminosäure ist in der Erbinformation – der DNA und der RNA – mit einem Drei-Buchstaben-Code verschlüsselt.

## 6 RNA (dt.: RNS)

Abkürzung für Ribonukleinsäure. Wichtige Substanz für die Umsetzung der Erbinformation. Bei der Genexpression wird zunächst mit der doppelsträngigen DNA als Matrice ein einzelsträngiges RNA-Molekül abgelesen. Dieses wandert aus dem Zellkern heraus und dient als Vorlage zur Herstellung von Proteinen. Seit einigen Jahren weiß man allerdings, dass RNAs auch regulatorische Funktionen haben können, indem sie z. B. andere RNAs binden und so verhindern, dass diese in Protein umgesetzt werden.

## 5 DNA (dt.: DNS)

Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure. Ein fadenförmiges, doppelsträngiges Molekül im Kern jeder Zelle. Jedes Chromosom enthält ein DNA-Molekül. Die Reihenfolge von vier Bausteinen, den DNA-Basen, bestimmt die im Erbgut hinterlegte Information. Die gesamte menschliche DNA, also das humane Genom, besteht aus etwa 6,4 Milliarden Basenpaaren, berücksichtigt man den doppelten Chromosomensatz. Circa 1,5 Prozent davon machen unsere eigentlichen Gene aus.



# 10 Jahre NGFN: Eine Erfolgsgeschichte „made in Germany“

Enorme Erwartungen knüpften sich an die erfolgreiche Sequenzierung des menschlichen Genoms. Wo stehen wir zehn Jahre danach? Anlässlich des zehnjährigen Bestehens des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) bietet die Veranstaltung „Tag der Genomforschung“ Gelegenheit, mehr darüber zu erfahren, wie die medizinische Genomforschung die Vorbeugung, Erkennung und Behandlung verschiedenster Krankheiten zu verbessern hilft. Diese Broschüre liefert dazu Hintergrundinformationen über das NGFN, seine Ziele und herausragende Erfolgsbeispiele aus zehn Jahren Genomforschung „made in Germany“, gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).



**1990**

Start des öffentlichen internationalen Humangenomprojekts (HGP) der Human Genome Organisation (HUGO) mit dem Ziel, das menschliche Genom bis 2005 vollständig zu entziffern. Das staatliche Projekt wurde zunächst von James Watson und ab 1993 von Francis Collins geleitet.



**1995**

Deutschland schließt sich mit dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) dem internationalen Humangenomprojekt (HGP) an. Die Genomforscher aus Deutschland sind in den Folgejahren an der Sequenzierung der Chromosomen 7, 8, 11, 21 und des X-Chromosoms beteiligt.



**2000**

Im Mai wird die komplette Sequenz von Chromosom 21 im Fachmagazin *Nature* veröffentlicht, die in deutsch-japanischer Kooperation analysiert wurde. Unter anderem werden die Erforschungsmöglichkeiten zu den Symptomen und Folgeerkrankungen der Trisomie 21 dadurch entscheidend verbessert.



**2000**

Am 26.06.2000 geben Francis Collins (HGP) und Craig Venter (Celera) an der Seite von US-Präsident Bill Clinton im Weißen Haus die erfolgreiche Entzifferung des menschlichen Erbguts bekannt.



**2003**

Ein internationales Wissenschaftlerteam aus acht Forschungseinrichtungen in Deutschland (NGFN), China, Japan, Korea und Taiwan gibt die vollständige Sequenzierung des Schimpansen-Chromosoms 22 bekannt, dem Gegenstück zum menschlichen Chromosom 21, dem bestuntersuchten Chromosom überhaupt.



**2002**

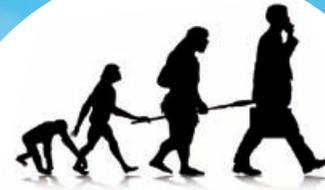
Unter Beteiligung von DHGP- und NGFN-Forschern wird ein detaillierter Genatlas von Maus-Chromosom 21 veröffentlicht.



Nationales Genomforschungsnetz

**2001**

Gründung des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) in Deutschland. Ziel des vom Bildungsministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierten Projekts ist die systematische Suche nach krankheitsauslösenden Genen.



**2005**

NGFN-Forscher veröffentlichen einen Vergleich der Genexpression zwischen Mensch und Schimpanse. Das Erbgut der beiden Spezies ist zu 98,7 Prozent identisch. Die neuen Ergebnisse zeigen, dass der Unterschied zwischen Menschen und ihren nächsten Verwandten auf dem Aufeinandertreffen zweier Faktoren beruht: Eine unterschiedliche Genregulation und Veränderungen im Erbgut.



**2004**

Nach einer Rohfassung des menschlichen Genoms, die im Februar 2001 veröffentlicht wurde, folgt im Oktober 2004 eine hochgenaue Karte des menschlichen Erbguts im Fachmagazin *Nature*. Wenige technisch besonders schwer zugängliche Bereiche bedingen, dass die Gesamtsequenz noch an 341 Stellen unterbrochen ist.



**2006**

Der Aufbau des menschlichen Chromosoms 8 ist aufgeklärt. Gemeinsam mit internationalen Kollegen veröffentlichen NGFN-Wissenschaftler die erste umfassende Analyse der 142 Millionen Basen umfassenden Sequenz. Eine Besonderheit des menschlichen Chromosoms 8 ist ein von Mensch zu Mensch stark unterschiedlicher Sequenzabschnitt. In ihm liegen unter anderem Gene, die für Defensine kodieren. Das sind körpereigene Antibiotika, die den Organismus vor Infektionen schützen.



**2007**

Start einer der weltweit größten Studien zu genetischen Ursachen von Volkskrankheiten in Deutschland. NGFN-Wissenschaftler beginnen damit, die genetische Information von bis zu 25.000 Patienten und Kontrollpersonen mithilfe von DNA-Chips zu untersuchen.

**1.000 Genome**

**2008**

Start des internationalen 1.000 Genome Projekts mit dem Ziel, die genetischen Unterschiede zwischen Menschen zu katalogisieren. NGFN-Forscher sind im Rahmen des Programms der Medizinischen Genomforschung des BMBF mit dabei.



International Cancer Genome Consortium

**2009**

Kurz nach Start des Internationalen Krebsgenom-Konsortiums (ICGC) schließt sich Deutschland dem ehrgeizigen Forschungsvorhaben an, bei dem mehr als 25.000 Krebsgenome systematisch untersucht werden sollen. Auch an diesem Großprojekt sind im Rahmen des Programms der Medizinischen Genomforschung des BMBF NGFN-Wissenschaftler beteiligt.



Nationales Genomforschungsnetz

**2010**

Zehn Jahre nachdem die erfolgreiche Sequenzierung des Humangenoms im Weißen Haus offiziell verkündet wurde, ist es auch für das NGFN Zeit, eine Zwischenbilanz zu ziehen. Die Arbeiten im NGFN haben entscheidend zu einem besseren Verständnis der Funktion von Genen beigetragen und deren Rolle bei verschiedensten Erkrankungen aufgedeckt. Bis 2010 wurden mehr als 3.000 wissenschaftliche Publikationen veröffentlicht und über 100 Patente beantragt.

**TAG DER GENOMFORSCHUNG 2011**

**2011**

Das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) feiert sein zehnjähriges Bestehen mit der öffentlichen Veranstaltung „Tag der Genomforschung“ in Berlin.

# Herausforderungen und Ziele der medizinischen Genomforschung

## Demographischer Wandel als gesellschaftliche Herausforderung

Der medizinische Fortschritt der letzten Jahrzehnte hat zu einer deutlichen Erhöhung der Lebenserwartung geführt. Diese erfreuliche Tatsache bewirkt jedoch zugleich, dass Volkskrankheiten in unserer Gesellschaft eine immer größere Bedeutung bekommen, denn die Zahl der Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen, Krebs, Stoffwechsel- oder Herz-Kreislauf-Krankheiten steigt.

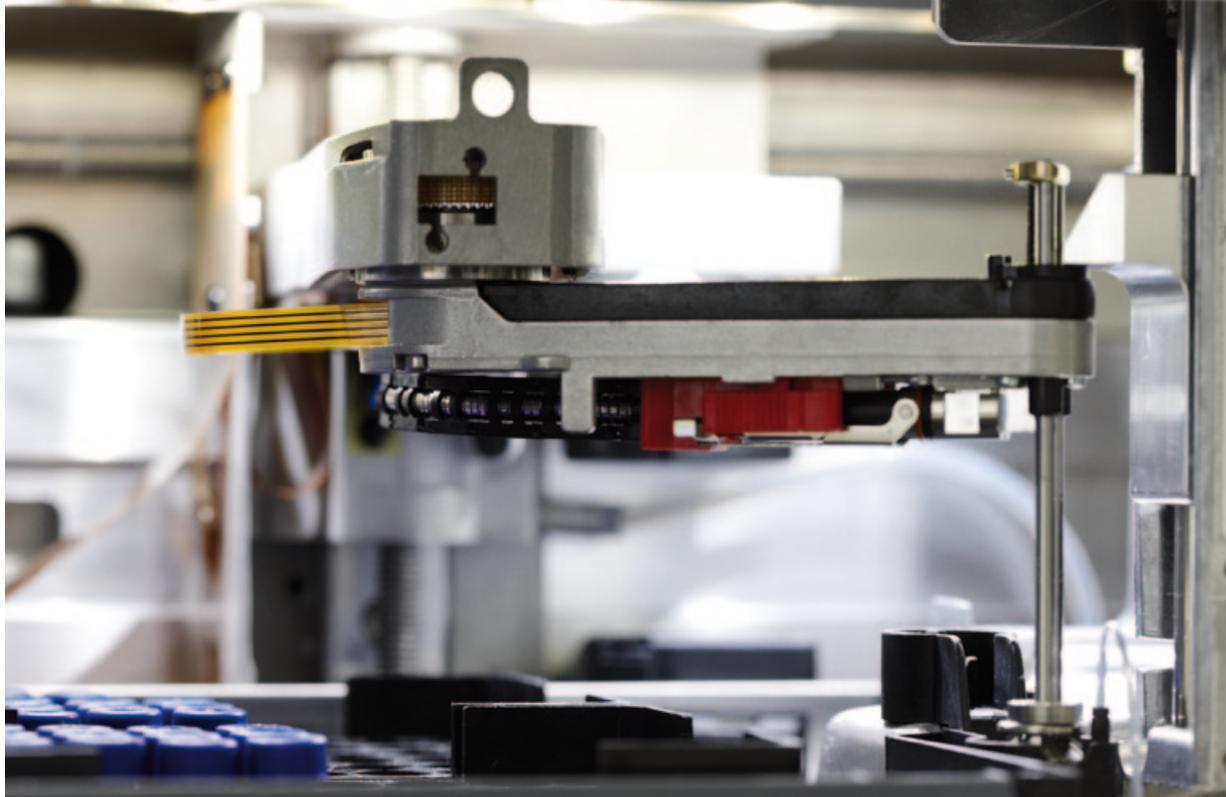
Wie bei fast allen Erkrankungen, so spielen auch bei den Volkskrankheiten die Gene eine Rolle. Diese Krankheiten beruhen meist nicht auf der Mutation eines einzelnen Gens, sondern mehrerer Gene im Zusammenspiel mit Umweltbedingungen wie etwa den Ernährungsgewohnheiten. Der Mensch ist somit auch durch sein genetisches Profil für die betreffenden Krankheiten mehr oder weniger anfällig. Dies bedeutet, dass eine bessere Kenntnis des menschlichen Genoms und der Funktion unserer Gene entscheidende Antworten bei der Erforschung von Erkrankungen bietet, die immer mehr Menschen betreffen.

## Chancen potenzieren durch krankheitsübergreifende Forschung

Auf den ersten Blick haben Herzschwäche und Neurodegeneration wenig gemeinsam. Und dennoch ist es genau die krankheitsübergreifende Strategie, die ein Alleinstellungsmerkmal des NGFN ist und es so erfolgreich macht. Durch die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern mit verschiedensten Kernkompetenzen wurden im Rahmen des NGFN Infrastrukturen geschaffen, die das Erreichen einer kritischen Größe ermöglichten. Erst dadurch konnten die nötigen Plattformtechnologien etabliert und den Wissenschaftlern im Netzwerk verfügbar gemacht werden.

So war beispielsweise der Aufbau großer Einheiten zur Sequenzierung im Hochdurchsatz unabdingbar, um im internationalen Wettbewerb sichtbar und konkurrenzfähig zu sein. Ein weiteres Beispiel für den Erfolg der übergreifenden Vernetzung ist die gemeinsame Nutzung sogenannter Biobanken und Kohorten. Hier werden mit hohem Aufwand Daten und Proben freiwilliger Personen gesammelt und Forschern zugänglich gemacht. Solch ein populationsgenetisches Forschungsprojekt des Nationalen Genomforschungsnetzes ist beispielsweise die schleswig-holsteinische Biobank PopGen, die im Mai 2003 gestartet wurde. Zahlreiche Projekte im NGFN verwenden Daten aus PopGen sowie der KORA-Studie (s. Seite 30), um die Rolle von Genvarianten bei der Entstehung von Krankheiten zu untersuchen.

Die Nutzung dieser Strukturen ist dann besonders effektiv, wenn sie krankheitsübergreifend, also indikationsoffen, geschieht. Verschiedene Einrichtungen wie das im Rahmen des NGFN geschaffene Genfallenkonsortium (s. Seite 39) und die Deutsche Mausklunik (s. Seite 33) ermöglichen den Wissenschaftlern darüber hinaus einen Zugang zu einer umfassenden Ressource aussagefähiger Modellsysteme.



### Marker ermöglicht Vorhersage über Erfolg einer teuren Rheumatherapie

Moderne Antikörper-Therapien haben die Behandlung der rheumatoiden Arthritis deutlich verbessert, doch nicht jedem Betroffenen kann mit einem anti-TNF (Tumor-Nekrosefaktor) Präparat geholfen werden. NGFN-Wissenschaftler entdeckten einen Biomarker, der bei bestimmten Therapieansätzen eine zuverlässige Vorhersage darüber erlaubt, wem die jährlich fast 20.000 Euro teure Behandlung helfen kann und wem nicht. So ließen sich potentiell unnötige Fehlbehandlungen vermeiden und damit auch die Kosten reduzieren.

## Von der Forschung zur Anwendung

Bei der klassischen Grundlagenforschung steht der Erkenntnisgewinn selbst im Vordergrund. Sie ist die Basis jeder Wissenschaft und Voraussetzung für alle anderen Forschungsdisziplinen. Um eine schnelle Umsetzung von Erkenntnissen aus solcher Vorlaufforschung in die medizinische Versorgung zu ermöglichen, ist die Translation der Ergebnisse von höchster Bedeutung. Dieser Aspekt wurde in den aufeinanderfolgenden Förderphasen des NGFN immer stärker in den Mittelpunkt gestellt.

Die Struktur eines interdisziplinären Netzwerks verknüpft Grundlagenforscher und Kliniker, universitäre und außer-universitäre Forschung, Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen wie Naturwissenschaften, Medizin und

Informatik. Gezielt wurden Projekte in das Programm aufgenommen, in denen die Forscher sowohl untereinander als auch mit Industriepartnern kooperieren. Diese Zusammenarbeit führt auch zu einer stärkeren Anwendungs- ausrichtung der Gesundheitsforschung in all ihren Phasen. So wird ein schnellerer und effektiver Brückenschlag von der lebenswissenschaftlichen Grundlagenforschung und der klinischen Forschung hin zur wirtschaftlichen Verwertbarkeit erreicht.

## Individualisierte Medizin

Dachte man früher noch, dass Erkrankungen wie Krebs einheitlicher Natur seien, so hat eine bessere Kenntnis der Krankheitsmechanismen inzwischen zu einem völlig neuen Verständnis dieser Erkrankungen geführt. Dies bedeutet zugleich, dass es kaum DAS Medikament gegen Krebs, auch nicht einmal gegen einen Krebstyp wie beispielsweise Brustkrebs geben kann. Stattdessen wird jeder Wirkstoff immer nur einem Teil der Patientinnen helfen können, während die anderen keinen Vorteil von der Einnahme haben und durch Nebenwirkungen oft sogar unnötig geschädigt werden. Eine Lösung dieses Dilemmas ist die individualisierte Medizin. Am Beispiel von Brustkrebs kann dies bedeuten, dass der Tumor jeder einzelnen Patientin

auf relevante Mutationen untersucht wird. Gezielt kann dann medikamentös an jenen Stellen eingegriffen werden, die ursächlich für diesen Krebs verantwortlich sind, um eine Heilung zu erreichen.

Aufgrund der entscheidenden Erkenntnisfortschritte, an denen die medizinische Genomforschung maßgeblich beteiligt war, wird dies teilweise schon heute umgesetzt. Die individualisierte Medizin erfordert oftmals zwar einen höheren Diagnoseaufwand, doch bietet sie zugleich größere Heilungschancen und geringere Nebenwirkungen. Das Weglassen unnötiger Therapien kann zudem nicht nur die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten steigern, sondern zugleich auch helfen, Behandlungs- und Folgekosten einzusparen.



## Gemeinsam mehr erreichen, auch über Deutschland hinaus

Zu den besonders spannenden Aspekten der wissenschaftlichen Forschung im Allgemeinen gehört, dass Wettkampf und Synergie gemeinsam treibende Kräfte sind. Durch den Zusammenschluss renommierter und etablierter Wissenschaftler mit herausragenden Nachwuchsforschern in ganz Deutschland wurde mit dem NGFN eine Struktur auf internationalem Spitzenniveau geschaffen. Das Renommee, das die Arbeiten der NGFN-Wissenschaftler ihrem Netzwerk verliehen haben, findet weltweite Beachtung, wodurch zahlreiche Partner für wertvolle Kooperationen gewonnen werden konnten. Von solcher Zusammenarbeit profitieren alle Beteiligten, daher werden im Programm der Medizinischen Genomforschung des Bundesministeriums für Forschung und Bildung (BMBF) auch gezielt globale Projekte gefördert wie das „1.000 Genome Projekt“, das „Internationale Krebsgenom-Konsortium (ICGC)“ und das deutsch-französische Kooperationsprojekt „Genomik und Pathophysiologie von Herz-Kreislauf- und metabolischen Erkrankungen“.



## Die Genomforschung untersucht den generellen genetischen Code ...

Der erste Meilenstein der humanen Genomforschung war die erfolgreiche Sequenzierung eines menschlichen Referenzgenoms (Humangenomprojekt 1990-2003). Sie führte zur Erstellung einer exemplarischen Karte der etwa drei Milliarden DNA-Bausteine. Diese Genkarte ermöglichte entscheidende Erkenntnisse darüber, wie viele Gene der Mensch überhaupt besitzt, und die Entdeckung zahlreicher zuvor unbekannter „Krankheitsgene“. So wurde beispielsweise im Mai 2000 die in deutsch-japanischer Zusammenarbeit entstandene komplette Sequenzanalyse des Chromosoms 21 im Magazin *Nature* veröffentlicht. Durch diesen wichtigen Beitrag des Deutschen Humangenomprojekts (DHGP 1995-2004) konnte die Lage der 225 Gene auf dem Chromosom exakt bestimmt werden, darunter einige Gene, deren Mutation zu schwerwiegenden Krankheiten führen kann wie einer bestimmten Form der Alzheimer-Krankheit oder

der ALS (Amyotrophe Lateralsklerose), einer degenerativen Erkrankung des motorischen Nervensystems. Waren vor dem Start des Humangenomprojekts nicht einmal 100 Krankheitsgene bekannt, so sind heute schon mehr als 3.000 Gene charakterisiert, deren Defekt zu sogenannten monogenen („Ein-Gen“) Krankheiten führen kann. Diese Erkenntnisse haben bereits starken Eingang in die medizinische Anwendung gefunden. Nur ein Beispiel ist das freiwillige Neugeborenen Screening, für das nur ein kleines Tröpfchen Blut benötigt wird.

## ... und die genetischen Unterschiede zwischen Individuen ...

Mit der im Rahmen des Humangenomprojekts entstandenen Genkarte wurde die Basis für eine weitere Erforschung der Funktion der Gene geschaffen. Seither sind besonders die genetischen Unterschiede zwischen den Menschen in den Mittelpunkt der Genomforschung gerückt. Sie bewirken, dass der eine von Natur aus rot- und der andere schwarzhaarig ist, aber auch dass jemand für bestimmte Krankheiten anfällig, vor anderen hingegen weitestgehend geschützt ist. Aktuell werden maßgeblich zwei Verfahren eingesetzt, um die genetische Variabilität zu untersuchen. Die genaueste Methode ist die Komplettssequenzierung der Genome von Menschen, die durch fortwährende technische Neuerungen immer schneller und preisgünstiger wird. Schätzungen besagen, dass Ende 2011 weltweit bereits etwa 30.000

individuelle menschliche Genome sequenziert sein werden. Der informatische Aufwand für die anschließende Analyse der Sequenzdaten ist jedoch enorm und eine der maßgeblichen Herausforderungen der aktuellen Phase der Genomforschung. Ein weniger umfassendes, aber bioinformatisch deutlich leichter zu handhabendes Verfahren ist die Analyse von Einzelnukleotid-Polymorphismen, sogenannter SNPs, die einen wichtigen Teil der genetischen Unterschiede zwischen den Menschen ausmachen. Gezielt kann z. B. über sogenannte „Genchips“ nach bereits bekannten Genvarianten gesucht werden, um deren Einfluss auf die Entstehung verschiedenster Krankheiten zu ergründen und somit krankheitsrelevante Gene aufzuspüren und im Anschluss deren Funktion herauszufinden.

### Weitere genetische Ursachen des Noonan-Syndroms aufgedeckt

Ein Beispiel sogenannter „Ein-Gen-Krankheiten“ sind Mutationen, die zu Störungen in der geistigen und körperlichen Entwicklung führen. NGFN-Wissenschaftler konnten zeigen, dass aktivierende Mutationen des Gens NRAS eine Ursache des Noonan-Syndroms sein können und welche Signalwege dem zugrundeliegen. Das Noonan-Syndrom betrifft etwa jedes 2.500ste Kind und führt zu verschiedenen Symptomen. Es ist die zweithäufigste genetische Ursache für angeborene Herzfehler nach dem Down-Syndrom. Die neuen Ergebnisse über NRAS unterstreichen auch dessen generelle Bedeutung für die Entwicklung und das Wachstum des Menschen.





## Genvariante erhöht Asthma-Risiko bei Kindern

NGFN-Wissenschaftler entdeckten mehrere Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im Bereich des Gens *ORMDL3* auf Chromosom 17. Diese SNPs können das Risiko im Kindesalter an Asthma zu erkranken um bis zu 50 % erhöhen. Zuvor war dieses Gen nie mit Asthma in Verbindung gebracht worden, was die Ergebnisse zu einem wichtigen Schritt im Verständnis der Erkrankung und möglicherweise in Richtung neuer und effektiverer Therapieansätze macht.

## ... sowie das Wechselspiel zwischen Genen und äußeren Faktoren

Jeder Mensch trägt ein individuelles Muster der zahlreichen Genvarianten. Doch bestimmen viele dieser Informationen nicht ein unausweichliches Schicksal, sondern bergen stattdessen lediglich Wahrscheinlichkeiten, beispielsweise an einem bestimmten Leiden zu erkranken. Der tatsächliche Einfluss der Genvarianten ergibt sich erst aus dem Zusammenspiel mit diversen Faktoren wie Ernährung und Lebensstil.

Wie solch äußere Faktoren wiederum unser Genom beeinflussen, ist ebenfalls Teil der Genomforschung. So umfasst das Feld der Epigenetik, die ihrem Namen entsprechend Aspekte um die Genetik herum behandelt, Veränderungen auf Ebene der DNA bzw. der Chromosomen. Epigenetische Einflüsse betreffen also nicht die Abfolge der DNA-Basen und damit des genetischen Codes, sondern sie beeinflussen das Maß, in dem ein Gen abgelesen wird. Diese Regulation der Genexpression kann durch chemische Veränderung wie Methylierungen an bestimmten Stellen der DNA geschehen, aber auch durch modulierende Moleküle wie kleine Nukleinsäurestücke (z. B. microRNAs; s. Seite 24).

Erst das Zusammenbringen von kodierter Information und deren Umsetzung in zelluläre Abläufe ermöglicht ein umfassendes Verständnis unseres genetischen Codes, also die eigentliche Entschlüsselung. Daher umfasst die Forschung im NGFN strukturelle und funktionelle Genomforschung sowohl auf individueller als auch auf Populationsebene sowie Computer-, Zell- und Tiermodelle. Ziel ist, das komplexe Regelwerk unseres Körpers auf Ebene der DNA, der RNA und der Proteine zu verstehen, um Ansatzpunkte für die Behandlung bisher oft unheilbarer Krankheiten zu finden.



## Medizin der Zukunft: Ethische, rechtliche und soziale Aspekte

Die enormen Fortschritte der modernen Lebenswissenschaften eröffnen neue Perspektiven zur Verbesserung unserer medizinischen Möglichkeiten. Doch welche Konsequenzen hat die Medizin der Zukunft für die Gesellschaft und den einzelnen Patienten?

Um diese Frage zu klären und geeignete Handlungsoptionen zu entwickeln, wird die moderne biomedizinische Forschung durch eine eigenständige Forschungslinie begleitet, die sich ethischen, rechtlichen und sozialen

Auswirkungen widmet. Auch die Wissenschaftler des NGFN beteiligen sich an der Suche nach Lösungen für die komplexen ethischen Fragestellungen. So wurde z. B. im Oktober 2010 in Heidelberg ein NGFN Workshop zum Thema „Chancen und Risiken der Genomdiagnostik“ durchgeführt.

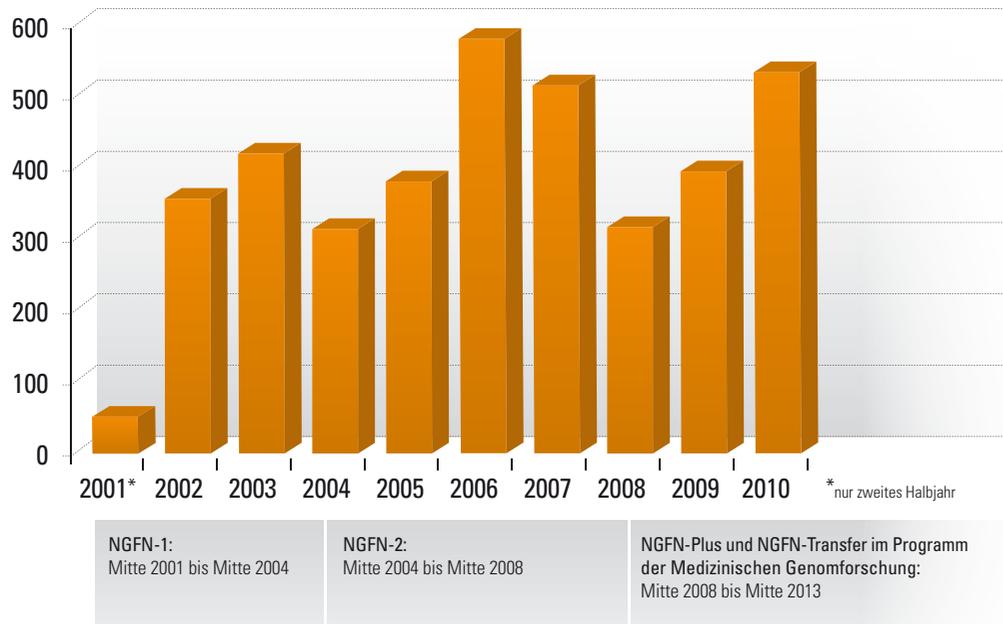
## Die vier Erfolgsrezepte des NGFN

- **Interne Vernetzung:** Das NGFN bringt Deutschlands Spitzenforscher aus dem Feld der Genom- und der klinischen Forschung interdisziplinär zusammen. Die gemeinsame Nutzung von Methodenplattformen und das Bündeln von Kompetenzen führte zum Erreichen einer kritischen Masse, die die deutsche krankheitsorientierte Genomforschung im internationalen Wettbewerb weit nach vorn gebracht hat.
- **Qualitätsmanagement:** Durch ein zentrales Qualitätsmanagement wird gewährleistet, dass die Arbeiten der NGFN-Wissenschaftler den gleichen hohen Qualitätsstandards entsprechen. Die Vorgaben orientieren sich an internationalen Richtlinien und genügen den höchsten internationalen Ansprüchen.
- **Internationalität:** Die Erfolge des NGFN haben zu einer hohen internationalen Anerkennung geführt. Dies spiegeln auch die zahlreichen internationalen Kooperationen wider, in denen NGFN-Wissenschaftler häufig in leitender Position mit renommiertesten Kollegen weltweit erfolgreich zusammenarbeiten.
- **Selbststeuerung:** Das Projektkomitee des NGFN ist einem Vorstand vergleichbar und setzt sich aus gewählten Mitgliedern des Netzwerks zusammen. Durch das Projektkomitee wird der Verlauf aller wissenschaftlichen Projekte im NGFN beurteilt und gemeinsam werden Visionen für die zukünftige Entwicklung erarbeitet.



# Gesammeltes Wissen aus 10 Jahren NGFN: Publikationserfolge

## Zahl der NGFN-geförderten Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften pro Jahr



Ein wichtiger Bestandteil der Arbeit von Wissenschaftlern ist es, der gesamten Fachwelt ihre Forschungsergebnisse zugänglich zu machen, um auf deren Basis einen weiteren Erkenntnisgewinn zu ermöglichen. Die Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgt in Fachzeitschriften nach einer kritischen Begutachtung durch unabhängige Experten. Die Anzahl der Publikationen in Fachmagazinen ist ein

wichtiges Maß für den Erfolg einzelner Wissenschaftler wie auch wissenschaftlicher Programme.

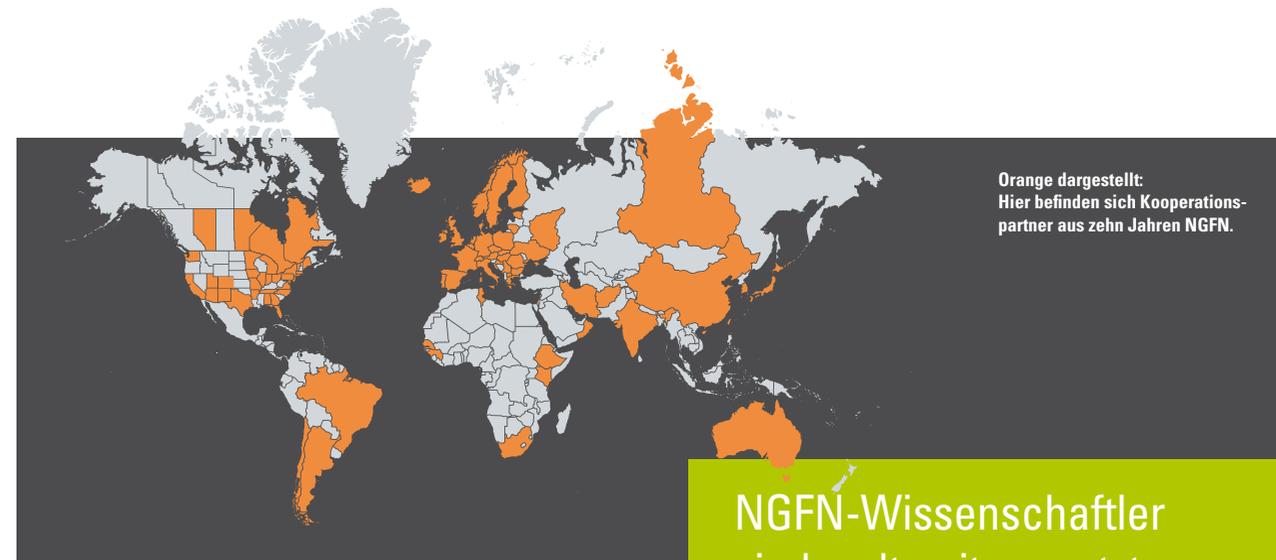
In den zehn Jahren seit Beginn der Förderung wurden im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes bereits mehr als 4.000 Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert.

Rang	Titel der Zeitschrift	Impact Factor	Anzahl NGFN-Artikel
3	<i>New England Journal of Medicine</i>	53,48	6
6	<i>Nature Reviews Molecular Cell Biology</i>	38,65	2
7	<i>Nature Reviews Cancer</i>	37,18	2
8	<i>Nature Genetics</i>	36,38	98
9	<i>Nature</i>	36,10	23
11	<i>Lancet</i>	33,63	6
13	<i>Nature Reviews Genetics</i>	32,75	9
14	<i>Cell</i>	32,40	12
15	<i>Science</i>	31,36	25
16	<i>Nature Biotechnology</i>	31,09	9
18	<i>JAMA - The Journal of the American Medical Association</i>	30,01	4

Aber nicht nur die Anzahl der Publikationen aus dem NGFN ist beeindruckend, sondern auch deren Qualität: 196 NGFN-geförderte Publikationen erschienen von 2001 bis einschließlich 2010 in den 20 hochrangigsten internationalen Fachzeitschriften.

Der Rang einer Fachzeitschrift wird international über den sogenannten *Impact Factor* bemessen. Dieser gibt

an, wie häufig die in einer Fachzeitschrift veröffentlichten Artikel in anderen Fachjournals zitiert werden. Der *Impact Factor* wird jedes Jahr neu berechnet und gilt als ein Maß für das Ansehen, welches die jeweilige Zeitschrift unter Wissenschaftlern genießt. Im Jahr 2010 erhielten 8.005 Fachjournals solch einen *Impact Factor*. Der in der hier dargestellten Tabelle festgelegte Rang basiert auf den für 2010 bestimmten Werten.



## NGFN-Wissenschaftler sind weltweit vernetzt

Die Forschergruppen des Nationalen Genomforschungsnetzes arbeiten intensiv zusammen und stehen miteinander in regem wissenschaftlichen Austausch. Aber auch über die Grenzen hinweg kooperieren die NGFN-Wissen-

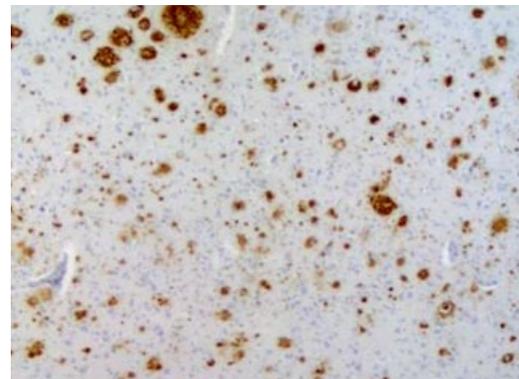
schaftler mit Forschern unterschiedlicher Fachgebiete, um weltweit das Verständnis von Volkskrankheiten und somit die Verbesserung von Diagnostik und Therapie voranzutreiben.

## Erfolgsbeispiele aus dem NGFN

### Wie unser Fettstoffwechsel das Alzheimer-Risiko beeinflusst

Werden Kurzzeitgedächtnis und Denkvermögen dramatisch schwächer, so kann eine Alzheimer-Demenz die Ursache sein, von der über eine Million Menschen in Deutschland betroffen sind. Aktuell gibt es noch keine ursächlichen Therapien, stattdessen steht therapeutisch die Linderung der Symptome im Vordergrund. Man vermutete schon länger, dass Fette ein wichtiger Alzheimer-Risikofaktor sind, als Professor Dr. Tobias Hartmann und Dr. Marcus Grimm von der Universität des Saarlandes im Jahr 2005 den Grund dafür herausfanden: die Amyloid-beta Peptide, die bei Alzheimer-Patienten im Überschuss vorliegen und zu den krankheitstypischen Plaques verklumpen, sind direkt an der Regulation des Fettstoffwechsels im Gehirn beteiligt. Die Peptide wirken als Hemmstoff der körpereigenen Produktion von Cholesterin, weshalb sie bei hohem Cholesterinspiegel hochreguliert werden. Ein gewisser positiver Einfluss von Cholesterinsenkern auf die Alzheimer-Krankheit wurde schon früher in Studien festgestellt und wird aktuell weiter untersucht. Aber auch über die Ernährung bzw. über Nahrungsmittelzusatzstoffe kann der Fettstoffwechsel beeinflusst werden. So belegen neuste Daten der Gruppe um Professor Hartmann, dass z. B. Omega-3-Fettsäuren über verschiedene biologische Mechanismen – wie einer Verdrängung von Cholesterin aus bestimmten Regionen der Zellmembran – dazu führen, dass weniger der potentiell schädlichen Amyloid-beta Peptide produziert werden. Diese auf den NGFN-Daten aufbauenden Ergebnisse werden derzeit auch in einer mehrjährigen klinischen

Studie zur Ermittlung der medizinischen Verwertbarkeit der Ergebnisse geprüft. Eine aktuelle, großangelegte genetische Untersuchung von knapp 20.000 Alzheimer-Patienten und fast 40.000 Kontrollpersonen untermauert eindrucksvoll die große Rolle des Lipidstoffwechsels und insbesondere der sogenannten Sphingolipide bei der Alzheimer-Demenz. Zusammen mit Professor Dr. Julie Williams und Dr. Paul



**In diesem Hirngewebeschnitt lassen sich die braun angefärbten Amyloid-Plaques deutlich erkennen.**

Hollingworth von der Universität Cardiff war die Arbeitsgruppe um Professor Dr. Matthias Riemenschneider von der Universität des Saarlandes an dieser Studie beteiligt. Sie liefert tiefe Einblicke in die Krankheitsursachen, die für die Entwicklung neuer effektiver therapeutischer Verfahren dringend erforderlich sind, um zukünftig Alzheimer-Patienten und ihren Angehörigen besser helfen zu können. Das betrifft neben dem Fettstoffwechsel z. B. auch die Rolle des Immunsystems, die lange unterschätzt wurde.



### Den Teufelskreis Alkoholsucht mit maßgeschneiderten Therapien durchbrechen

Alkoholmissbrauch ist ein gravierendes gesellschaftliches Problem, das alle sozialen Gruppen umfasst. Über sechzig verschiedene Erkrankungen werden durch Alkoholmissbrauch begünstigt oder gar ausgelöst. In den letzten Jahren hat die Forschung jedoch enorme Fortschritte verzeichnet und so werden heute durch Alkohol hervorgerufene Organschädigungen und insbesondere die Alkoholsucht besser verstanden.

In Zusammenarbeit mit ihren Kollegen führten Professor Dr. Rainer Spanagel und Professor Dr. Karl Mann vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim zahlreiche Studien über das Zusammenspiel von Umweltfaktoren und Genen bei der Entstehung von Suchterkrankungen durch. Sie konnten erstmals zeigen, dass die Anfälligkeit für Suchterkrankungen steigt, wenn die innere Uhr aus dem Takt gerät. Ihre Versuche mit Modellmäusen ergaben, dass ein Verlust des Gens Per2, das gemeinsam mit anderen Genen den Tag-Nacht-Rhythmus steuert, zu einem verstärkten Alkoholkonsum führt. Ursache sind erhöhte Spiegel des Neurotransmitters Glutamat im Gehirn, wodurch sich die Verständigung der Nervenzellen untereinander verändert. Sowohl die erhöhten Glutamatspiegel als auch der verstärkte Alkoholkonsum können durch den Wirkstoff Acamprosat normalisiert werden, wie weitere Ergebnisse der Forscher zeigten. Acamprosat ist in Deutschland zugelassen, jedoch nicht bei allen Alkoholkranken wirksam. Die Tiermodelle

der Wissenschaftler liefern hierfür die Erklärung: die größten Therapieerfolge wurden immer dann erzielt, wenn zuvor tatsächlich ein erhöhter Glutamatspiegel vorlag. Diese Erkenntnisse könnten insbesondere Trägern von bestimmten Varianten des Gens Per2 helfen, die statistisch mit einem erhöhten Alkoholkonsum verknüpft sind, bzw. Personen, deren Tag-Nacht-Rhythmus häufig durch Schichtarbeit oder Jetlag gestört wird. Aktuell arbeiten

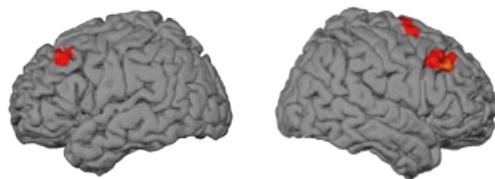


die Wissenschaftler daran, mittels spektroskopischer Verfahren die Glutamatspiegel im Gehirn alkoholabhängiger Patienten zu erfassen, um den Behandlungserfolg durch maßgeschneiderte Therapien optimieren zu können. Zudem waren sie an der Entwicklung eines neuen Wirkstoffs beteiligt, der direkt in die Regulation der inneren Uhr eingreift und nach erfolgreichen Tierstudien nun zur klinischen Prüfung bereit steht.

## Wenn die Psyche streikt – Gene helfen Ursachen zu verstehen

Jeder Hundertste durchlebt im Laufe des Lebens zumindest vorübergehend Phasen einer schizophrenen Störung. Wegen der erheblichen psychischen Beeinträchtigungen, die die Patienten erleiden, gilt die Schizophrenie als eine der schwerwiegendsten Hirnerkrankungen. Heutzutage ist allgemein anerkannt, dass genetische Faktoren bei dieser schweren psychischen Erkrankung von zentraler Bedeutung sind. Wie unser Erbgut die Entstehung von Psychosen beeinflussen kann, untersuchen Professor Dr. Markus Nöthen und Professor Dr. Sven Cichon von der Universitätsklinik Bonn in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Marcella Rietschel vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Gemeinsam mit ihren Mitstreitern entdeckten sie, dass der Verlust eines bestimmten Stückchen Erbmaterials auf Chromosom 1 zu einem 10- bis 15-fach höheren Schizophrenie-Risiko führt. Ihre Studie zeigte auch, dass häufig spontane Mutationen die Ursache sind, also weder Mutter noch Vater die Veränderung tragen. Dies kann nicht nur eine große Erleichterung für Eltern schizophrener Kinder sein, sondern ist auch ein Grund, warum die Schizophrenie insgesamt betrachtet nicht seltener wird, obwohl Betroffene wegen der Krankheitsschwere oft kinderlos bleiben. Nicht alle genetischen Risikofaktoren für Schizophrenie beeinflussen die Erkrankungswahrscheinlichkeit derart stark wie der oben genannte, doch ist es von

großem Nutzen auch solche genetische Varianten aufzuspüren, die nur zu einem geringfügig erhöhten Risiko führen, insbesondere wenn sie häufig in der Bevölkerung vorkommen. Dies belegt eine Untersuchung, in der die Wissenschaftler Variationen bei Genen entdeckten, die für das Immunsystem von großer Bedeutung sind. Schon zuvor hatte man den Verdacht, dass die körpereigenen Abwehrmechanismen die Entstehung einer Schizophrenie begünstigen können, denn das Schizophrenie-Risiko des Kindes steigt, wenn bei der werdenden Mutter während der Schwangerschaft bestimmte Infektionen auftreten. Die Befunde auf Ebene der Gene untermauern diese Vermutungen und damit die Rolle des Immunsystems bei der Entstehung dieser Krankheit eindrucksvoll.



**Gesunde Probanden, die eine bestimmte Risikovariante eines Genes tragen, die mit einem erhöhten Risiko im Laufe des Lebens eine Schizophrenie zu entwickeln einhergeht, zeigen veränderte Hirnfunktionen im Vergleich zu Nicht-Trägern (Abbildung: Science, 2009, 324(5927):605).**

Eine andere psychische Erkrankung, die etwa ebenso viele Personen betrifft wie die Schizophrenie, ist die bipolare Störung. Sie wird auch manisch-depressive Erkrankung genannt, denn bei ihr treten Phasen tiefer Depression im Wechsel mit sogenannten manischen Phasen auf, die durch gesteigerten Antrieb und gehobene Stimmung gekennzeichnet sind. Auch die genetischen Hintergründe der manischen Depression stehen im Fokus der NGFN-Wissenschaftler. Im Zuge einer systematischen Durchmusterung des gesamten Genoms nach erblichen Risikofaktoren entdeckten sie, dass eine Variante des Gens Neurocan die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöht. Neurocan ist für das Wachstum und das Aneinanderhaften von Gehirnzellen wichtig, weshalb die Forscher davon ausgehen, dass die Risikovariante des Gens zu Störungen in der Gehirnentwicklung führen kann, die letztlich im weiteren Verlauf des Lebens eine manische Depression begünstigen. Besonders wichtig sind genetische Befunde für ein weitergehendes Verständnis der betroffenen Gehirnfunktionen. Dazu untersuchen Professor Dr. Andreas Meyer-Lindenberg, Professor Dr. Peter Kirsch und Dr. Christine Esslinger vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit sowie Professor Dr. Dr. Henrik Walter und Privatdozentin Dr. Susanne Erk von der Berliner Charité gemeinsam mit den zuvor genannten Wissenschaftlern gesunde Probanden,

die Risikovarianten für Schizophrenie bzw. bipolare Störung tragen. Sie nutzen Methoden der Bildgebung wie die Magnet-Resonanz-Tomographie – auch Kernspin genannt – zur Darstellung der funktionellen Abläufe im Gehirn. Bei Risikogenträgern zeigten sich im Hirn dabei ähnliche Störungen in der Informationsverarbeitung, wie sie auch bei Patienten gefunden werden. All diese Daten erlauben gemeinsam ein immer detaillierteres Verständnis der Krankheitshintergründe. Das ist vor allem deshalb besonders wichtig, weil die Bedeutung seelischer Erkrankungen in unserer Gesellschaft immer weiter zunimmt. Schon



**Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ermöglicht es, funktionelle Abläufe im Gehirn bildlich darzustellen, und zählt deshalb zu den sogenannten bildgebenden Verfahren. (Foto: ZI Mannheim)**

heute erzeugen psychische Störungen gemeinsam betrachtet eine nahezu ebenso große Krankheitslast wie sämtliche körperliche Erkrankungen zusammengekommen, denn vier von zehn Personen in Deutschland haben mindestens einmal im Leben eine psychische Störung, die ärztlicher Behandlung bedarf. Ein großer Ansporn, weiterhin in die Erforschung dieser Erkrankungen zu investieren und Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern.

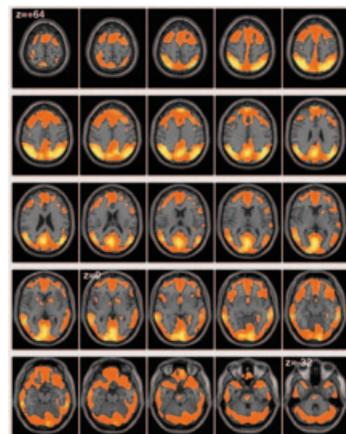


## Verschiedene genetische Ursachen der Parkinson-Erkrankung aufgedeckt

Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Krankheit. Etwa 1-2 Prozent aller über 60-jährigen sind betroffen. Wissenschaftlern um Professor Dr. Thomas Gasser von der Universitätsklinik Tübingen sowie Professor Dr. Thomas Meitinger und Dr. Saskia Biskup vom Helmholtz Zentrum München gelang in internationaler Zusammenarbeit mit Professor Dr. Zbigniew Wszolek von der Mayo Clinic in Florida die Identifizierung von Mutationen in einem Gen namens LRRK2. Dieses erwies sich später als das weitestverbreitete bislang entdeckte Parkinson-relevante Gen. Weitere Untersuchungen belegten, dass eine Mutation in LRRK2 in bestimmten Volksgruppen besonders häufig anzutreffen ist, z. B. bei nordafrikanischen Arabern sowie Ashkenazi-Juden, weshalb die Suche nach der Mutation bei Parkinson-Patienten dieser Abstammung inzwischen zur Routine-Diagnostik gehört. LRRK2, mit dem sich mittlerweile ein erheblicher Teil der Parkinson-Forschung beschäftigt, ist nun auch selbst als therapeutischer Angriffspunkt ins Interesse der Forscher gerückt.

Insbesondere in Mitteleuropa sind Parkinson-Fälle, die auf einzelne schwere Mutationen zurückgehen, zwar eher selten, doch spielen auch bei der häufigsten Parkinson-Form, die nicht familiär gehäuft, sondern sporadisch auftritt, die Gene eine Rolle. Bei der Suche nach Genvarianten, die das Risiko für die sporadische Form beeinflussen, konnten die NGFN-Wissenschaftler ebenfalls große Erfolge verbuchen. So bestätigten sie in Kollaboration mit Professor Dr. Andrew Singleton vom NIH in Washington bestimmte Varianten der Gene SNCA und

MAPT zweifelsfrei als Parkinson-Risikofaktoren, was bis zu dieser Studie umstritten gewesen war. Ganz aktuell deckten Professor Dr. Günter Höglinger, Universitätsklinik Marburg, und Professor Dr. Ulrich Müller, Universitätsklinik Gießen, in einer Multicenter-Studie mit zahlreichen internationalen Partnern Genvarianten auf, die eine besonders schwer verlaufende, zur Gruppe der Parkinson-Syndrome gehörende Krankheit begünstigen: die progressive supranukleäre Blickparese. Diese ist mit klassischen Parkinson-Medikamenten nicht behandelbar und führt in der Regel innerhalb von weniger als zehn Jahren zum Tod. Die neuen Erkenntnisse werden helfen, die molekularen Krankheitsmechanismen des bislang unheilbaren Leidens zu enträtseln.

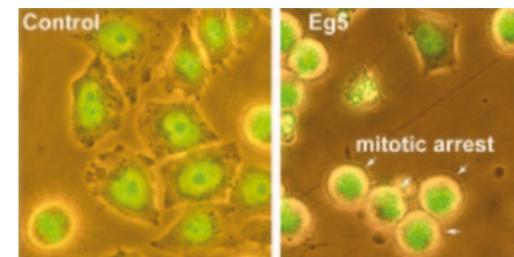


Die durchschnittliche Stoffwechselaktivität im Gehirn lässt sich mit einer  $^{18}\text{F}$ Fluorodeoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie genannten Methode analysieren. Farblich dargestellt sind in dieser Aufnahme Hirnbereiche, in denen bei Parkinson-Patienten ein geringerer Stoffwechsel vorliegt als bei gesunden Kontrollpersonen. (Abbildung: *Movement Disorders*, 2009, 24(10):1504-11)



## Innovative Technologien als Triebfeder des medizinischen Fortschritts

Manchmal kann der eigentlich lange Weg von der Entwicklung einer innovativen Methode bis hin zu deren weltweiter Vermarktung erstaunlich kurz sein. Das folgende Erfolgsbeispiel zeigt, wie neue Technologien zu medizinisch wichtigen Erkenntnissen führen können. Patienten mit erblicher spastischer Spinalparalyse sind bei fortgeschrittener Krankheit auf einen Rollstuhl angewiesen oder sogar bettlägerig. Der Grund ist, dass bei ihnen genau jene Nervenzellen absterben, die für die Signalweiterleitung an die Muskeln der Beine und Arme verantwortlich sind. Wissenschaftler um Professor Dr. Frank Buchholz von der TU Dresden und dem MPI für Molekulare Zellbiologie und Genetik konnten kürzlich ein Gen namens SPG48 identifizieren, das sich als Marker für diese seltene Erkrankung eignet. Von diesen in einem Kooperationsprojekt mit Dr. Giovanni Stevanin vom INSERM in Paris gewonnenen Erkenntnissen können besonders Patienten mit unklaren Symptomen profitieren,



Mit esiRNA lassen sich Gene stilllegen: Das rechte Bild zeigt Zellen, in denen das Gen Eg5 ausgeschaltet wurde. Als Konsequenz sieht man im Vergleich zu der Kontrolle (links) viele runde Zellen, die die Zellteilung nicht abschließen können.

weshalb SPG48 inzwischen ins Standard-Diagnoserepertoire aufgenommen wurde.

Die neuen Ergebnisse weisen darauf hin, dass fehlerhafte DNA-Reparaturmechanismen für das Absterben der Nervenzellen mitverantwortlich sind. Neuartige therapeutische Ansätze für die bis heute unheilbare Krankheit könnten demnach auf eine Verminderung der Schäden im Erbgut der betroffenen Nervenzellen zielen. Möglich wurde diese Entdeckung durch eine bereits im Jahr 2007 von Professor Buchholz und Kollegen unter NGFN Förderung entwickelte neue Technologie namens esiRNA. Diese Methode basiert auf kurzen Nukleinsäure-Stücken, mit denen man hochspezifisch bestimmte Gene abschalten kann. Dadurch lassen sich im Hochdurchsatz die Funktionen von Genen beispielsweise in Zellkultur-Experimenten ermitteln. Noch im selben Jahr wurde die esiRNA Technologie durch weitere BMBF-Fördergelder im Wettbewerb GO-Bio ausgezeichnet. Da immer mehr Wissenschaftler weltweit diese Methode einsetzen wollten, konnte im Jahr 2010 die Firma Eupheria Biotech GmbH gegründet werden. Hier werden wöchentlich ca. 50-100 esiRNAs hergestellt und über Sigma-Aldrich, einen der weltweit führenden Hersteller und Vertrieber von Forschungschemikalien, unter dem Namen MISSION® esiRNA vermarktet. Wie es mit Hilfe von esiRNA gelingen kann, unser Verständnis von krankheitsrelevanten Genfunktionen zu verbessern, zeigt die spastische Spinalparalyse als nur eines von vielen Beispielen.

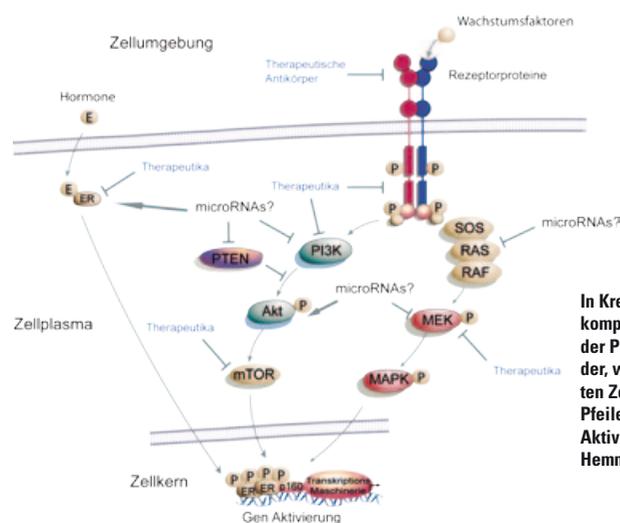
## Brustkrebs systematisch verstehen und behandeln

Komplexen Erkrankungen wie Krebs geht stets eine Vielzahl an molekularen Unfällen voraus, die das Zusammenspiel der Gene in den betroffenen Zellen verändern. Für ein wirkliches Krankheitsverständnis muss man daher nicht nur die Funktionen der entscheidenden Gene kennen, sondern darüber hinaus auch verstehen, wie diese zusammenspielen.

Mit systematischen Ansätzen suchen daher Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg um Privatdozent Dr. Stefan Wiemann, Dr. Özgür Sahin und Dr. Ulrike Korf in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Andreas Schneeweiss von der Universitätsklinik Heidelberg nach Krankheits Hintergründen und Therapiemöglichkeiten von Brustkrebs. Dabei verwenden sie Methoden, mit denen sie einzelne oder mehrere Gene zugleich überaktivieren oder aber stilllegen. Um möglichst viele Informationen zu gewinnen, entwickelten sie dazu Hochdurchsatz-Methoden, mit denen die Interaktionen auf verschiedenen

Ebenen analysiert werden. Neben der Proteinebene sind hier besonders sogenannte microRNAs interessant, die ebenfalls von Genen kodiert werden. Diese kurzen Nukleinsäure-Stücke können spezifisch an mRNAs binden, also an jene Informationsüberträger, die für die Umsetzung von Erbinformation in Protein verantwortlich sind, und diese

mRNAs werden dann nicht mehr in das jeweils kodierte Protein übersetzt. Wie relevant eine Untersuchung auf Netzwerkebene ist, ergab dabei beispielsweise eine parallele Untersuchung dreier Proteine, die bei Krebs eine wichtige Rolle spielen. So sind die Gene ErbB2, Akt-1 und MEK1 bei vielen Krebszellen überaktiv, was vermutlich das Streuen eines Tumors und damit die Bildung von Metastasen fördert. Die Wissenschaftler erwarteten, dass eine kombinierte Ausschaltung der drei Proteine das Metastasierungspotential stärker hemmen würde als eine einzelne Stilllegung. Tatsächlich zeigte sich jedoch, dass die Tumorzellen sogar einen leichten Vorteil hatten, sobald alle drei Proteine fehlten. Solche Erkenntnisse auf Zellebene sind auch für die medikamentöse Krebsbehandlung hochrelevant, denn sie zeigen auf, dass Kombinationstherapien nicht per se besser greifen, sondern dass ein genaues Verständnis der Interaktionswege entscheidend ist für erfolgreiche neue Therapien.

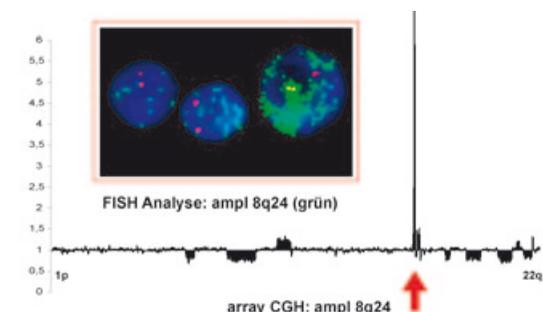


In Krebszellen gerät das komplexe Wechselspiel der Proteine durcheinander, was zur ungebremsten Zellteilung führt. Die Pfeile symbolisieren Aktivierung (→) bzw. Hemmung (---).

## Dem Blutkrebs einen Schritt voraus sein, um Rückfällen vorzubeugen

Stammzellen sind die Gewebereserven unseres Körpers. Aus ihnen können die verschiedenen Zelltypen nachgebildet werden, die den Körper ausmachen. Bedenkt man, dass beispielsweise ein rotes Blutkörperchen durchschnittlich „nur“ vier Monate funktionstüchtig ist, so wird deutlich, dass Stammzellen für uns lebenswichtig sind. Doch gibt es auch Stammzellen mit unerfreulichen Eigenschaften. So wurden bereits bei mehreren Tumorarten Krebsstammzellen nachgewiesen, die sich der Therapie entziehen und Krankheitsrückfälle verursachen können. Dies ist auch beim Blutkrebs der Fall, wie die Leukämie im Volksmund heißt, einer Krebserkrankung, bei der sich weiße Blutkörperchen unkontrolliert vermehren. Wissenschaftler der Universität Ulm um Professor Dr. Christian Buske, Privatdozentin Dr. Michaela Feuring-Buske und Dr. Aniruddha Desphande erzeugten verschiedene Mausmodelle, um mehr über die Krankheitsmechanismen der akuten myeloischen Leukämie, kurz AML, zu erfahren, der häufigsten akuten Leukämie bei Erwachsenen. Die Blutstammzellen der Mäuse trugen eine bestimmte genetische Veränderung: das CALM/AF10 Fusionsprotein, das für eine besonders aggressiv verlaufende Unterform der Leukämie kennzeichnend ist. Es zeigte sich, dass die Leukämienstammzellen dieser Mäuse eine bestimmte, für gesunde Blutstammzellen untypische Oberflächenstruktur aufwiesen. Dieses B220 genannte Molekül ermöglichte es, in dem Mausmodell die Krebsstammzellen zu erkennen. Momentan überprüft die Gruppe, ob dieser Ansatz auch bei Patienten mit AML vielversprechend sein könnte und Moleküle vergleichbar dem B220 Antigen als direktes Angriffsziel einer hochspezifischen Behandlung in Frage kommen.

Auch im Hinblick auf das Verständnis der molekularen Krankheitsursachen von Leukämien gelangen an der Universität Ulm entscheidende Fortschritte. Privatdozent Dr. Lars Bullinger, Professor Dr. Konstanze Döhner, Professor Dr. Hartmut Döhner und ihre Kollegen untersuchten mit neusten Technologien der Genomforschung die Krebszellen von Leukämie-Patienten auf Veränderungen. Dabei wiesen sie zahlreiche genomische



Typisch für Krebs sind extreme Vervielfachungen genomischer Regionen, wie hier für einen Abschnitt auf Chromosom 8 zu sehen (roter Pfeil). Dies lässt sich auch durch Anfärben sichtbar machen (Vielzahl grüner Flecken in Krebszelle, rechts, im Vergleich zu gesunden Kontrollzellen, links). (Abbildung: *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3887-94)

Abweichungen nach, von denen einige sich zur genaueren Abschätzung des Krankheitsverlaufs eignen. Welche Mutationen den Krankheitsverlauf wie beeinflussen ist ganz entscheidend, um die Krankheiten heilen zu können. Schon heute werden z. B. Leukämie-Patienten, bei denen eine Mutation des Gens FLT3 nachgewiesen werden kann, über die Standardtherapie hinaus mit einem Tyrosinkinasehemmer behandelt, um Therapieerfolg und Überlebenschancen zu verbessern.



## Patienten mit Hirntumor: Marker helfen bei der Auswahl optimaler Behandlungsmaßnahmen

Gliome sind die häufigsten und gefährlichsten Tumoren des Gehirns im Erwachsenenalter. Wie bei den meisten anderen Krebserkrankungen ist eine genaue Diagnose entscheidend für eine erfolgreiche Therapie von Hirntumoren, denn je nach Tumorart muss verschieden behandelt werden. Obwohl moderne bildgebende Verfahren oft mit hoher Genauigkeit Aussagen über die Natur eines Tumors zulassen, ist eine Gewebeentnahme praktisch immer unumgänglich. In den Gewebeproben wird dann nach bestimmten Markern gesucht, die den Tumor als gut- oder bösartig charakterisieren sowie eine genaue Einordnung des Tumortyps zulassen. Einer der wichtigsten prognostischen Marker für Gliome ist IDH1. Liegt eine bestimmte Punktmutation in diesem Gen vor, so wird ein verändertes IDH1-Protein gebildet. Die An- oder Abwesenheit des veränderten Proteins erlaubt

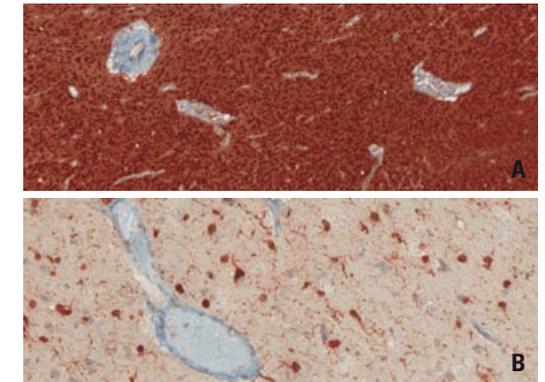
Rückschlüsse darauf, um welche Variante eines Glioms es sich handelt. Dr. David Capper, Professor Dr. Andreas von Deimling, Professor Dr. Christian Hartmann und Professor Dr. Hanswalter Zentgraf vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) ist die Entwicklung eines Antikörpers gelungen, der die mutierte Form des IDH1-Proteins erkennt und bindet. Mit Hilfe dieses Antikörpers lassen sich von der Mutation betroffene Zellen in Gewebeproben spezifisch anfärben. Der neue Antikörper kann somit erlauben, die zuvor notwendige zeit- und kostenaufwändige genetische Analyse zur Suche nach der IDH1-Mutation zu umgehen. Ein großes Problem von Gliomen ist ihre Eigenschaft, als einzelne Zellen gesunde Bereiche des Gehirns zu infiltrieren. Mit diesem Antikörper gelingt es nun erstmalig, einzelne Gliomzellen in normalem Gehirngewebe sicher nachzu-

weisen, so dass nun eindeutige Diagnosen möglich werden, wo vormals der pathologische Nachweis scheiterte. Der zum Patent angemeldete Antikörper wird inzwischen über eine Firma vertrieben und bereits weltweit von Forschern auf der Suche nach neuen Therapien gegen Hirntumoren genutzt.

Ein Beispiel für einen bösartigen Hirntumor, der insbesondere Kinder betrifft, ist das Medulloblastom. Trotz Intensivtherapien verstirbt fast die Hälfte der kleinen Patienten an dieser Krebsart, weshalb die Arbeitsgruppe von Professor Dr. Peter Lichter, ebenfalls vom DKFZ, den molekularen Ursachen näher auf den Grund ging. Krebszellen vermehren sich ungehemmt, wobei sich im Erbgut der Zellen mehr und mehr Fehler anhäufen. Dabei kann genetisches Material komplett verloren gehen oder durch Verdopplungen von DNA-Bereichen und Chromosomenbrüche hinzukommen. Dr. Frank Mendrzyk und Dr. Bernhard Radlwimmer aus dem Team von Professor Lichter suchten in Tumorgewebeproben von mehr als



200 Betroffenen nach besonders häufig veränderten Erbgut-Abschnitten und fanden dabei heraus, dass die Patienten besonders schlechte Heilungschancen haben, wenn von dem Gen CDK6 mehr als zwei Kopien vorliegen. Dieses Gen kodiert für ein Protein, das an der Steuerung der Zellteilung beteiligt ist. Damit ist CDK6 ursächlich relevant und zugleich als zuverlässiger Prognose-



**A)** Lassen sich in Gewebeproben eines Hirntumors die Zellen mit dem neuen Antikörper anfärben (hier braun zu erkennen), so liegt eine bestimmte Mutation im IDH1-Gen vor. **B)** Mit Hilfe des Antikörpers kann zudem festgestellt werden, ob einzelne Krebszellen in das gesunde Gewebe eingewandert sind. (Abbildung: C. Hartmann)

marker geeignet. Ein besonderer Vorteil besteht darin, dass er zudem mit bereits etablierten Routinemethoden nachweisbar ist.

Ein anderes, ganz aktuelles Ergebnis aus dem Labor von Professor Lichter betrifft eine in der Regel gutartige und langsam wachsende Art von Hirntumoren, das pilozytische Astrozytom. Das langsame Wachstum ist Segen und Fluch zugleich, denn Chemo- und Strahlentherapie zielen vornehmlich auf sich schnell teilende Zellen. Die Patienten mit diesem Tumor sind daher auf neuartige Therapien angewiesen. Frühere Arbeiten der Gruppe hatten gezeigt, dass sich unter den unzähligen genetischen Defekten, die sich in Krebszellen anhäufen, bei den meisten Betroffenen eine Mutation des Gens BRAF befindet. Dadurch sind bestimmte Abläufe in den Krebszellen permanent aktiv, statt nur im Bedarfsfall.

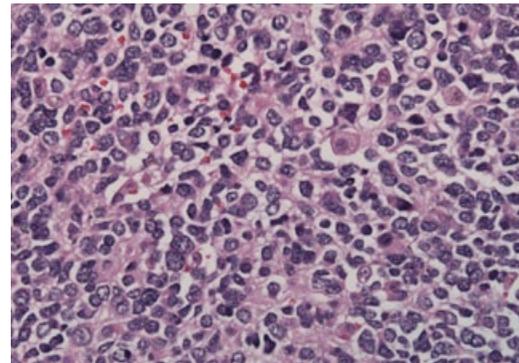
Gemeinsam mit seinen Kollegen gelang es nun Dr. Jan Gronych in Mäusen zu zeigen, dass allein ein einziger Defekt im BRAF-Gen schon ausreicht, ein pilozytisches Astrozytom auszulösen. Mit Sorafenib existiert auch bereits ein geeigneter Hemmstoff, der bei anderen Krebsarten zugelassen ist. Die neuen „BRAF-Mäuse“ sind daher ein ideales Modell, um das Potential des Hemmstoffes nun für das pilozytische Astrozytom zu testen.

## Verbesserte Therapiechancen für Neuroblastompatienten durch individuelle Risikoabschätzung

Das Neuroblastom ist eine Krebserkrankung, die überwiegend Kleinkinder und Säuglinge betrifft. Ursache eines Neuroblastoms sind entartete Zellen des sogenannten autonomen Nervensystems, weshalb die Tumoren hauptsächlich im Bauch- und Brustraum auftreten. Eine individuelle Risikoabschätzung ist bei dieser Krebsart von enormer Bedeutung, denn die Erkrankung kann extrem unterschiedlich verlaufen. Während viele Patienten auch heute noch trotz intensiver Therapie versterben, tritt bei zahlreichen anderen Patienten eine spontane Heilung ganz ohne Medikamente ein. Um die Therapiebelastungen für die kleinen Patienten zu minimieren und damit auch mögliche Langzeitschäden zu verhindern, wird bei guten Heilungsaussichten zurückhaltend therapiert, in Fällen mit ungünstiger Prognose werden hingegen frühzeitig intensivste Maßnahmen eingeleitet.

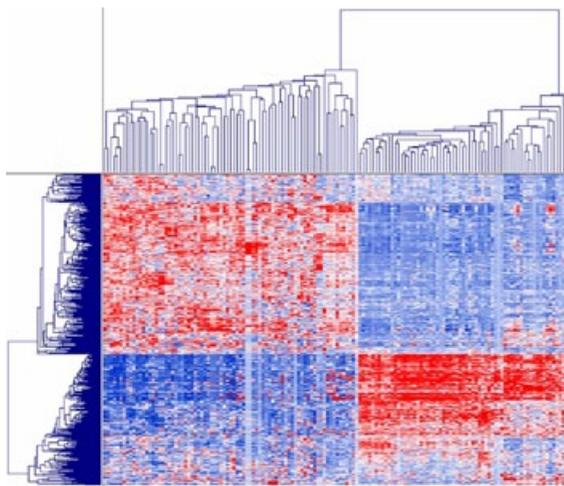
Privatdozent Dr. Matthias Fischer und Dr. André Oberthür von der Universitätsklinik Köln haben in Zusammenarbeit

mit Dr. Frank Westermann und Dr. Benedikt Brors vom Deutschen Krebsforschungszentrum einen Test entwickelt, der bereits zum Zeitpunkt der Krankheitsentdeckung eine exakte Risikovorhersage erlaubt. Der Test erfasst die Aktivität einer speziellen Auswahl von Genen im



**Feingewebliche Darstellung einer Gewebeprobe eines Neuroblastoms. Die neuronalen Zellen beginnen zu reifen (Bildquelle: Wikipedia.de, Urheber: Jensflorian).**

Tumorgewebe und bewertet diese Informationen durch einen bestimmten bioinformatischen Algorithmus. Mehr als 500 Tumoren haben die Wissenschaftler untersucht und dabei ihre Ergebnisse auch an über 100 unabhängigen Tumorproben bestätigt, die ihnen von internationalen Kooperationspartnern zur Verfügung gestellt wurden. Aktuell wird eine Aufnahme des Tests in die deutsche Neuroblastom-Studie angestrebt, damit möglichst alle Patienten profitieren können, die anhand der bisherigen Kriterien nicht der richtigen Risikogruppe zugeordnet und damit inadäquat therapiert würden. Dieses Beispiel demonstriert, dass moderne Hochdurchsatzverfahren der Molekularbiologie für eine Abschätzung des Krankheitsverlaufs unmittelbaren klinischen Nutzen haben können.



**Die „Heatmap“ visualisiert die Genexpression der 144 Gene (Spalten), die der neue Test umfasst, in einem Kollektiv von 476 Patienten (Zeilen). Rot bedeutet hohe Genexpression, blau hingegen niedrige Genexpression. Es zeigt sich ein deutlich unterschiedliches Genexpressionsmuster der Tumoren bei Patienten mit günstiger (oben) und ungünstiger Prognose (unten).**



## Wie Gene das Gewicht in der Waage halten

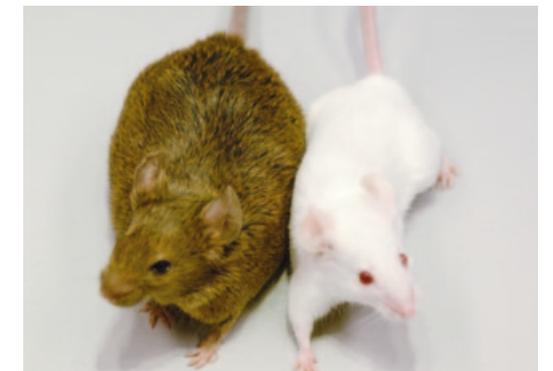
Als ein Hauptrisikofaktor für viele Erkrankungen wie Altersdiabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie unterschiedliche Krebsarten ist die Adipositas gesellschaftlich und gesundheitspolitisch hochrelevant. Knapp vierzig Gene sind bekannt, die Einfluss auf das Körpergewicht nehmen. Dabei können bestimmte seltene Mutationen besonders gravierende Folgen haben.

Die Arbeitsgruppe um Professor Dr. Johannes Hebebrand an der Universität Duisburg-Essen konnte zeigen, dass Mutationen im MC4R-Gen das Gewicht um 15 bis 30 kg nach oben schrauben können. Varianten in anderen Genen lassen das Gewicht hingegen nur um etwa 130 Gramm ansteigen. Das Wissen um diese Genvarianten ermöglicht es, die biologischen Mechanismen der Gewichtsregulation besser zu verstehen.

Eine Möglichkeit zur Aufdeckung physiologischer Zusammenhänge können Tiermodelle sein. Professor Dr. Ulrich Rüther und sein Team von der Universität Düsseldorf schalteten bei Mäusen das Gen FTO komplett aus, dessen verschiedene Varianten beim Menschen bekanntermaßen das Körpergewicht beeinflussen. Die Mäuse ohne FTO waren kleiner und schlanker als ihre Artgenossen, denn sie hatten einen größeren Energiebedarf und erhöhte Adrenalin-Blutspiegel, also eine Daueraktivierung des sympathischen Nervensystems.

Professor Dr. Hadi Al-Hasani und Professor Dr. Hans-Georg Joost vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam untersuchten hingegen im Mausmodell

eine natürliche Mutation im Gen TBC1D1. Beim Menschen waren bereits TBC1D1-Mutationen bekannt, die innerhalb von Familien extremem Übergewicht führen, die Funktion des Gens war dabei aber noch völlig unklar. Das Tiermodell zeigte, dass das mutierte Protein für eine



**Die weiße Maus hat eine natürliche Mutation im Gen TBC1D1, weshalb sie trotz fettreicher Nahrung nicht dick wird.**

besonders aktive Fettverbrennung in den Muskeln sorgt, weshalb die betroffenen Tiere schlank bleiben und zudem vor Altersdiabetes geschützt sind. Inzwischen haben die Potsdamer Wissenschaftler eine Patentanmeldung für TBC1D1 als Stoffwechselmarker eingereicht und suchen nach therapeutischen Möglichkeiten, die Genaktivität zu beeinflussen. Diese Beispiele machen deutlich, wie Modellorganismen in Verbindung mit Erkenntnissen aus Humanstudien zu neuen therapeutischen Ansatzpunkten verhelfen können.



## „Metabolomics meets Genomics“ – Früherkennung von Stoffwechsel- krankheiten verbessern

Die Sequenzierung des Humangenoms entsprang einem Urbestreben der Forschung, nämlich dem Verlangen, Dinge in ihrer Vollständigkeit zu erfassen. Dies zeigt sich auch an der großen Bedeutung, die „omics“-Technologien in der aktuellen Forschung zukommt. War man zuvor mit klassischen molekularbiologischen und biochemischen Methoden weitestgehend auf einzelne oder einige wenige Moleküle beschränkt, richtet sich der Blick bei



Genomics, Proteomics und Transkriptomics auf die Gesamtheit aller Gene, Proteine oder Transkripte. Metabolomics-Studien sind noch vergleichsweise jung. Sie drehen sich um das Metabolom, also die Gesamtheit der natürlichen Stoffwechselprodukte einer Zelle, eines Gewebes oder eines Organismus. Der Ansatz, auf Popu-

lationsebene zugleich sowohl nach genetischen Eigenschaften als auch nach dem individuellen Stoffwechselprofil einer Vielzahl von Personen zu schauen, ist sogar erst wenige Jahre alt.

Als allererste Arbeit in diesem Feld erschien 2008 ein Artikel von Dr. Christian Gieger, Professor Dr. Karsten Suhre und Professor Dr. Thomas Illig vom Helmholtz Zentrum München und ihren Kollegen. Sie griffen für die Untersuchungen auf Material der KORA Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) zurück. Diese Daten- und Biobank ist wichtiger Bestandteil vieler Projekte im NGFN. Aktuell können die Münchner Forscher in ihren Analysen parallel 400 verschiedene Stoffwechselprodukte erfassen. In einer brandneuen Studie, die in Kürze im Fachmagazin *Nature* erscheinen wird, entdeckten sie zahlreiche Zusammenhänge zwischen erblichen Risikofaktoren und dem Stoffwechselprofil im Blut. Dabei gewannen sie neue Informationen über eine Vielzahl von Erkrankungen, darunter Herz-Kreislauf-Defekte, Nierenerkrankungen und Gicht. Ein besonderes Augenmerk der Wissenschaftler liegt auf Typ 2 Diabetes, im Volksmund Zuckerkrankheit oder Altersdiabetes genannt. Die bisherigen Ergebnisse helfen bereits, mehr des komplexen Krankheitsgeschehens zu verstehen, und bringen eines der Forschungsziele in greifbare Nähe: Stoffwechselmarker zu identifizieren, die Typ 2 Diabetes und verwandte Erkrankungen in einem früheren Stadium anzeigen können, als es bislang möglich ist.



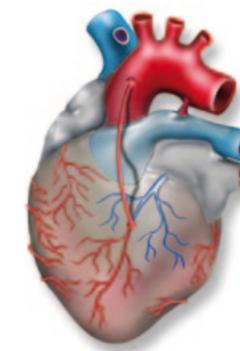
## Arterienverhärtung stoppen, um den Herzinfarkt zu verhindern

Ernährung, körperliche Bewegung und Alter gehören zu den Faktoren, die eine große Rolle spielen bei der Entstehung einer Atherosklerose, umgangssprachlich auch Arterienverhärtung genannt. Bei dieser Erkrankung lagern sich in den Wänden der Schlagadern Fette, Bindegewebe und Blutgerinnsel an, was letztlich zu einem kompletten Gefäßverschluss, also einem Infarkt führen kann. Das macht die Atherosklerose mit all ihren Folgeschäden in Deutschland zur Todesursache Nummer eins. Sind besonders jene Gefäße verhärtet, die die Blutzufuhr zum Herzen regeln, spricht man von einer koronaren Herzkrankheit. Neben dem Lebensstil haben zahlreiche Erbvarianten einen Einfluss auf deren Entstehung. Von den derzeit 32 bekannten Risikogenen wurden 28 unter Beteiligung von Professor Dr. Heribert Schunkert und Professor Dr. Jeanette Erdmann von der Universität zu

Lübeck in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Christian Hengstenberg von der Universitätsklinik Regensburg und weiteren NGFN-Kollegen entdeckt. Durch ihre Erfolge gelang es den Wissenschaftlern auch, in eine weltweit



führende Koordinationsrolle für das gesamte Arbeitsgebiet zu rücken. Dies zeigt sich unter anderem an den internationalen Großprojekten Cardiogenics und CARDIOGRAM, die in Lübeck koordiniert werden. Einige der bisher gewonnenen Erkenntnisse sind bereits in der Klinik angekommen. Zudem werden die Erkenntnisse über die genetischen Krankheits Hintergründe der Arterienverhärtung mittelfristig eine bessere Vorhersage des individuellen Herzinfarktrisikos erlauben. Von neuen Ansätzen zur Krankheitsvorhersage und -behandlung werden dann auch Herzpatienten profitieren können, bei denen kein erhöhtes erbliches Risiko zugrundeliegt.



**Sind die Herzkranzgefäße sehr stark verhärtet oder ist bereits ein Herzinfarkt aufgetreten, so kann in einem operativen Eingriff die Blutversorgung des Herzens über einen Bypass wiederhergestellt werden.**



## Von Zebrafischen lernen, was das Herz schwach macht

Zebrafisch-Embryonen eignen sich hervorragend zur Untersuchung von Störungen des Herzkreislaufsystems, denn die winzigen Fischchen können Durchblutungsstörungen tagelang überleben. Weil sie durchsichtig sind, lässt sich die Herzfunktion zudem sehr einfach von außen beurteilen. Einen herausragenden Erfolg erzielten 2009 Forscher um Professor Dr. Wolfgang Rottbauer (seit April 2010 Ärztlicher Direktor Universitätsklinik Ulm) an der Heidelberger Universitätsklinik (Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Hugo A. Katus), indem sie nach einem Zufallsprinzip Mutationen im Erbgut der Fische hervorriefen. Im Anschluss pickten sie Embryonen mit Herzdefekten heraus und gingen den molekularen Ursachen auf den Grund. Dabei zeigte sich, dass ein Verlust des Gens NEXN (kodiert das Protein Nexilin) eine Herzschwäche auslöst. Zuvor war völlig unbekannt gewesen, dass Nexilin ein Bestandteil der sogenannten Z-Scheiben ist. So werden die Strukturen genannt, an denen die kleinsten Muskeluntereinheiten aufgehängt sind. Fehlt Nexilin, werden die Z-Scheiben instabil, was letztlich zu einer Herzschwäche führt. Diese Ergebnisse der Grundlagenforschung sind auch für den Menschen relevant. Die Wissenschaftler entdeckten nämlich auch bei Menschen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen Mutationen im NEXN Gen und konnten somit erstmals eine neuartige Form der Herzschwäche ausmachen, die sie Nexilin-Dilatative-Kardiomyopathie taufte. Tatsächlich treten bei Betroffenen die gleichen Herzmuskelveränderungen auf, die zuvor im Tiermodell gefunden wurden.

Damit war klar: Nexilin schützt beim gesunden Menschen die Z-Scheiben vor mechanischer Überbeanspruchung. Bei Trägern der Mutation kann eine starke Belastung daher zu dauerhaften Schäden am Herzmuskel führen. Wie Menschen mit erblicher Vorbelastung von der Genomforschung profitieren können, belegt ein weiteres Erfolgsbeispiel der Heidelberger Wissenschaftler. Dr. Benjamin Meder, Professor Katus, Professor Rottbauer und Kollegen entwickelten in Zusammenarbeit mit der Firma febit GmbH kürzlich eine neuartige Methode zur Entdeckung von Genveränderungen, das sogenannte „Targeted Next-Generation Sequencing“. Mit diesem Verfahren lassen sich erstmals alle bekannten Krankheitsgene, die eine Kardiomyopathie hervorrufen können, auf einen Streich untersuchen. Dies ermöglicht es, Risikoträger frühzeitig zu erkennen, und ist damit ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur personalisierten Medizin.



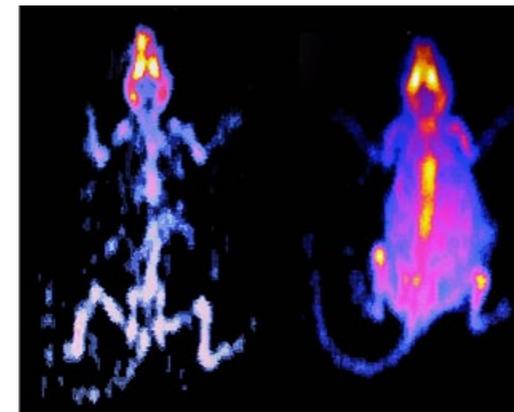
Weil Zebrafisch-Embryonen (s. Bild unten links) durchsichtig sind, kann man Herzdefekte gut erkennen und beobachten. (Foto: Universitätsklinik Heidelberg)

(Foto: B. Meder)



## Die Deutsche Mauslinik: Den Organismus als Ganzes im Blick

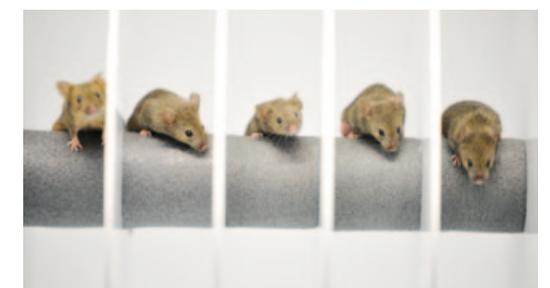
Eine Vielzahl medizinisch relevanter Forschungserkenntnisse wird am Modellorganismus Maus gewonnen. Dabei liegt der jeweilige Fokus forschender Arbeitsgruppen naturgemäß vorrangig auf jenen Organen, um die es in ihrem speziellen Fachgebiet geht. Doch machen viele Erkrankungen nicht an Organgrenzen halt. Deshalb gründeten Professor Dr. Martin Hrabě de Angelis vom Helmholtz Zentrum München und seine Kollegen mit Beginn



Die Untersuchung der Knochendichte zeigt: Die Behandlung der Aga2-Mäuse mit Medikamenten, die *Osteogenesis imperfecta*-Patienten erhalten, führt zu einer Stärkung der Knochensubstanz. Das Mausmodell deckt aber auch auf, dass von der Krankheit neben den Knochen noch andere Organe betroffen sind.

des NGFN die Deutsche Mauslinik. Hier werden seit nunmehr zehn Jahren genetisch veränderte Mäuse rundum durchgecheckt und mehr als 550 Parameter aus 14 Krankheitsbereichen erhoben. Wie das menschlichen Patienten helfen kann, zeigt als eines von vielen Beispielen die Münchner Mauslinie Aga2. Mäuse dieser Linie sind ein Krankheitsmodell für *Osteogenesis imperfecta*. Diese unter dem Namen Glasknochenkrankheit besser bekannte seltene Erbkrankheit wird durch Gendefekte verursacht, die die Bildung von Kollagen beeinträchtigen. Da Kollagen neben Mineralien der Hauptbestandteil von Knochen ist, haben Betroffene extrem

instabile Knochen, die schon bei geringster Belastung brechen können. Die Untersuchungen in der Mauslinik zeigten erstmals, dass nicht nur das fehlerhafte Kollagen die Knochenstruktur schwach macht, sondern dass die knochenbildenden Zellen darüber hinaus durch die Bildung des missgefalteten Proteins so gestresst werden, dass viele von ihnen sterben. Eine Erkenntnis, die ein völlig neues Fenster für Therapien öffnen kann. Aktuell beschränkt sich die Behandlung der Glasknochenkrankheit auf bestimmte Medikamente, die die Knochensubstanz stärken. Eine Behandlung der Aga2-Mäuse mit denselben Substanzen führte auch bei ihnen zu stärkeren Knochen, doch konnte zur Überraschung der Wissenschaftler dadurch die geringere Lebenserwartung der Tiere nicht normalisiert werden. Der systemische Screen in der Deutschen Mauslinik ergab: *Osteogenesis imperfecta* ist keine reine Knochenkrankheit, sondern auch Lunge, Herz und Stoffwechsel sind bei den Aga2-Mäusen betroffen. Weiterführende Studien laufen bereits, in denen die Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf den Menschen untersucht wird. Schon jetzt ist jedoch klar, dass zukünftig bei der Therapie von Patienten mit *Osteogenesis imperfecta* nicht nur die Knochen berücksichtigt werden sollten.



In der Deutschen Mauslinik werden genetisch veränderte Mäuse von Nasen- bis Schwanzspitze durchgecheckt. Schwächen bei dieser einfachen Koordinationsübung, bei der sich die Rolle immer schneller dreht, sind beispielsweise ein wichtiges Indiz für eine Muskel- oder Nervenerkrankung.

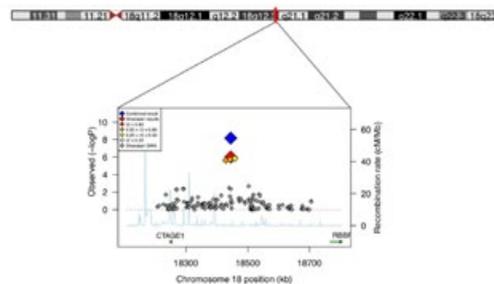


## Natürlicher Schutz als Wegweiser zur Überwindung tödlicher Infektionserkrankungen

© BNI/C. Meyer

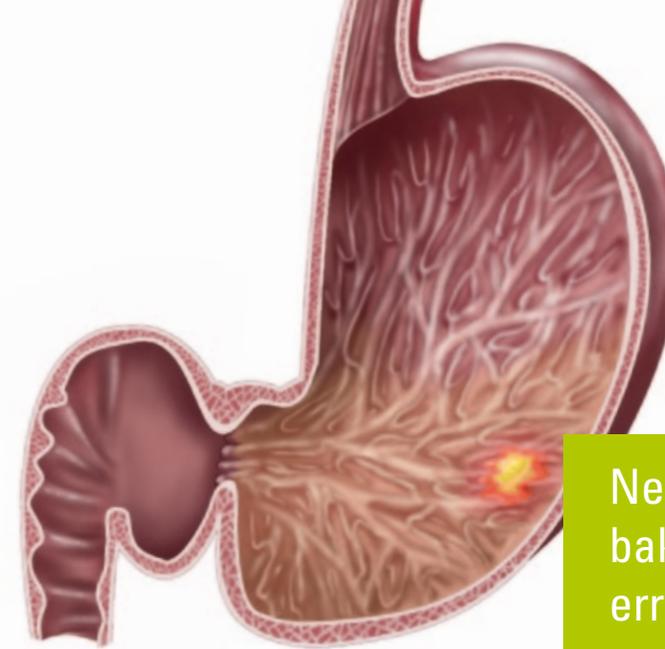
Tuberkulose und Malaria gehören zu den brisantesten Infektionskrankheiten unserer Zeit und verursachen jährlich jeweils mehr als eine Million Todesfälle. Gegen beide Erkrankungen steht aktuell kein wirksamer Impfstoff zur Verfügung. Wissenschaftler um Professor Dr. Rolf Horstmann vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg haben unter schwierigen Bedingungen tausende Blutproben von Malaria- und Tuberkulose-Patienten sowie von gesunden Kontrollpersonen in Afrika gesammelt und mittels verschiedener Untersuchungsverfahren sorgfältig charakterisiert. Von afrikanischer Seite waren Professor Dr. Tsiri Agbenyega und Dr. Ellis Owusu-Dabo sowie Professor Dr. John Gyapong aus Ghana beteiligt. Im gesammelten Material suchten die Forscher nach genetischen Variationen mit Einfluss auf die Anfälligkeit gegenüber Malaria bzw. Tuberkulose. Dabei untermauerten ihre Untersuchungen, dass die Blutgruppe 0 die Wahrscheinlichkeit einer Malaria-Infektion leicht verringern kann. Zudem wurden risikorelevante Veränderungen in zwei weiteren Genen entdeckt, deren Funktion jedoch noch nicht geklärt ist. Auch der schon lange bekannte Schutz, den die genetische Anlage zur Sichelzellanämie gegen Malaria verleiht, wurde in der Untersuchung bestätigt. Zuvor hatte die Gruppe um Professor Horstmann bereits in einem früheren Projekt herausgefunden, dass der Sichelzellanämie verwandte Erkrankungen der roten Blutkörperchen nur das Risiko

bestimmter Malaria-Formen verringern, während das für die Sichelzellanämie typische Hämoglobin S seinen Trägern einen einzigartigen Schutz gegen sämtliche Formen der schweren Malaria verleiht. Auch bei der Tuberkulose fanden die Forscher genetische Unterschiede zwischen



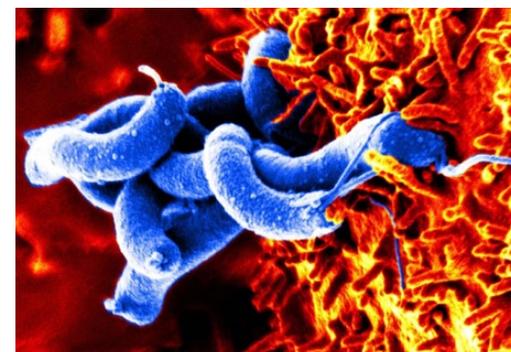
**Welcher DNA-Baustein an einer bestimmten Position auf Chromosom 18 sitzt, kann das individuelle Risiko, an einer Tuberkulose zu erkranken, beeinflussen. (Abbildung: *Nature Genetics*, 2010, 42(9):739-41)**

erkrankten und nicht erkrankten Personen. Eine gemeinsame Datenanalyse mit Kollegen aus Oxford ergab einen Treffer auf Chromosom 18. Jetzt müssen die funktionellen Zusammenhänge ermittelt werden, um ein neues Verständnis der Erkrankung zu gewinnen. Die Forscher sind sicher, dass das Wissen um die erblichen Eigenschaften, die manche Menschen weniger krankheitsanfällig machen als andere, bei der Entwicklung dringend benötigter Impfstoffe helfen kann.



## Neue Methode entlockt bakteriellen Krankheitserregern ihre Geheimnisse

In der Genomforschung sind Hochdurchsatz-Technologien von enormer Bedeutung, denn sie ermöglichen eine hohe Datenausbeute bei minimalem Zeit- und Materialaufwand. Wie innovative Methoden zu fundamentalen Entdeckungen führen können, belegt eine Zusammenarbeit von Professor Dr. Jörg Vogel und Dr. Cynthia Sharma von der Universität Würzburg mit Dr. Richard Reinhart vom Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungsforschung in Köln. Die Forscher entwickelten eine dRNA-seq genannte Technik, mit der in einem einzigen Experiment die Sequenz und das Reifestadium sämtlicher RNA-Moleküle einer Zelle bestimmt werden können. Dabei arbeiteten sie zunächst an dem Bakterium *Helicobacter pylori*, das sich trotz der stark sauren Verhältnisse im menschlichen Magen ansiedeln und dort zur Bildung



**Das Magenbakterium *Helicobacter pylori* (blau) auf Zellen der Magenschleimhaut (Bild: V. Brinkmann/MPIIB)**

von Magengeschwüren führen kann. Ihre Untersuchungen deckten eine völlig unerwartet hohe Zahl an kleinen, nicht für Proteine kodierenden RNAs auf. Solche sRNAs (= *small RNAs*) sind an der Regulation verschiedenster Zellprozesse beteiligt, indem sie die Aktivität von Genen spezifisch drosseln oder erhöhen. Neben generellen Einsichten, die sich durch eine bessere Kenntnis der regulatorischen Vorgänge ergeben, könnten sich die sRNAs auch als geeignete Marker für krankheitserregende Merkmale von Bakterien erweisen. Des Weiteren gelang es den Forschern mit ihrer Technologie, den genauen Startpunkt jedes einzelnen Gens des Bakteriums zu bestimmen, was eine völlig neue Interpretation des bereits 1997 vollständig sequenzierten Pathogens erlaubt. Obwohl die Veröffentlichung der neuen Methodik erst Anfang 2010 erfolgte, wird dRNA-seq inzwischen schon weltweit eingesetzt. Auch den Würzburger Forschern verhalf ihre Methode ganz aktuell zu weiteren Erfolgen. Sie entdeckten im Scharlach-Erreger *Streptococcus pyogenes* ein auf sRNAs basierendes Abwehrsystem, mit dem die Bakterien sich gegen Virenbefall schützen. Solche Grundlagenkenntnisse weisen den Weg für neue Behandlungsstrategien gegen bakterielle Krankheitserreger. Wie wichtig das ist, zeigen nicht zuletzt allein in Deutschland jährlich tausende Todesfälle aufgrund von Infektionen mit Antibiotikaresistenten Bakterien.



## Neue Strategien helfen, Darmentzündungen erfolgreich zu behandeln

Morbus Crohn und *Colitis ulcerosa* sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, die zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität führen. Zehn Jahre Forschungsförderung im Rahmen des NGFN ermöglichten Professor Dr. Stefan Schreiber und seinem Team vom Universitätsklinikum Kiel die Gewinnung neuer Erkenntnisse, die ein komplettes Umdenken im Verständnis dieser Krankheiten bewirkten. Während man früher in beiden Erkrankungen in erster Linie Autoimmunreaktionen sah, bei denen das Abwehrsystem körpereigene Strukturen attackiert, ist heute klar, dass das Spektrum der ursächlichen Veränderungen deutlich weiter reicht.

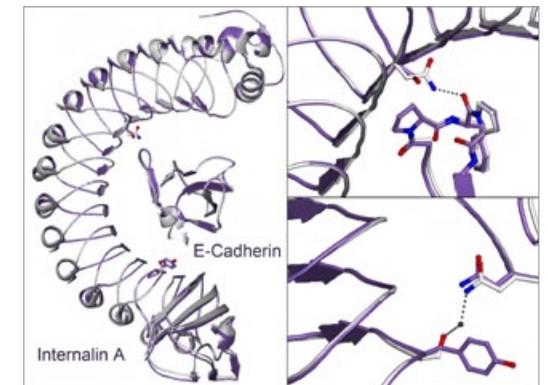
So stellte sich heraus, dass der Entzündungsprozess maßgeblich durch Darmbakterien angeheizt wird, weil das angeborene Immunsystem der Erkrankten Eindringlinge nicht effizient genug abwehren kann. Dass hierbei auch die individuelle „normale“ Darmflora relevant ist, belegen dabei neuste Arbeiten der Forscher. Mittlerweile haben sich die Kieler Wissenschaftler bei der Suche nach genetischen Risikofaktoren für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen international an der Spitze positioniert.

Dies ermöglichte ihnen die Organisation großangelegter Kooperationsprojekte, in denen alle international konkurrierenden Arbeitsgruppen des Feldes gemeinsam die Zahl der bekannten Risikogene für Morbus Crohn und *Colitis ulcerosa* auf weit über 100 erhöhen konnten. Wie sehr sich Einblicke in das individuelle Genom für Betroffene lohnen können, belegt das Beispiel einer ersten Patientin, deren Erbgut sequenziert wurde. Die Analyse zeigte, dass auf genetischer Ebene zahlreiche Abwehrmechanismen beeinträchtigt waren. Dies gab den Ausschlag, die Therapie trotz extremer Entzündungsproblematik von einer antientzündlichen auf eine breite antibiotische Behandlung umzustellen, was zu einer deutlichen Besserung führte. Auch die Zusammenarbeit mit der ausgegründeten Firma CONARIS und Professor Dr. Stefan Rose-John von der Universität Kiel ist ein vielversprechendes Erfolgsbeispiel: Die NGFN-finanzierten Arbeiten zur Rolle des Proteins Interleukin-6 bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen trugen mit dazu bei, dass voraussichtlich schon 2012 eine neuartige Anti-Interleukin-6-Therapie erstmalig beim Menschen erprobt werden kann.

## Warum es uns nützt, wenn Mäuse an Listeriose erkranken

Die meisten für den Menschen gefährlichen Krankheitserreger waren zunächst nur für Tiere schädlich. Im Laufe der Zeit veränderten sie sich jedoch und befielen auch den Menschen. Beispiele für solche Zoonosen der letzten Jahre sind SARS, Vogel- und Schweinegrippe sowie ganz aktuell die durch einen neuartigen Erregerstamm ausgelöste EHEC-Epidemie. Von einer Zoonose spricht man aber auch dann, wenn ein menschliches Pathogen ein Tier infiziert. Letzteres kann sogar einem guten Zweck dienen, nämlich dann, wenn es dadurch möglich wird, für den Menschen gefährliche Infektionskrankungen im Tiermodell zu untersuchen. Lange gab es keine Möglichkeit, den natürlichen Infektionsweg der Listeriose durch den Verdauungstrakt im Mausmodell zu studieren. Die Listeriose ist eine durch Bakterien hervorgerufene Infektionskrankheit und trifft vor allem Menschen mit geschwächtem Immunsystem. Gelangt der Erreger in den Blutkreislauf, kann das zu Hirnhautentzündungen und Blutvergiftungen führen, bei Schwangeren sogar zu einem Verlust des Fötus. Mäuse sind gegen das für Menschen infektiöse Bakterium *Listeria monocytogenes* geschützt. Ein winziger Unterschied in einem Protein

Eine Zusammenarbeit von Dr. Thomas Wollert und Professor Dr. Wolf-Dieter Schubert mit Dr. Andreas Lengeiling, die zu diesem Zeitpunkt alle am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig forschten, führte dazu, dass seit 2007 ein Mausmodell existiert, mit dessen Hilfe man nun neue Medikamente gegen die Listeriose testen kann. Dabei halfen ihnen frühere Ergebnisse über die dreidimensionale Struktur von E-Cadherin und Internalin A, dessen bakteriellem Bindepartner. Sie tauschten mittels molekularbiologischer Methoden gezielt zwei der 764 Aminosäurebausteine des Internalin



**Schematische Darstellung der dreidimensionalen Struktur des Internalin A/E-Cadherin Co-Komplexes (Abbildung: nach *Cell*, 2007, 129(5):891-902). Gut zu erkennen ist das Schlüssel-Schloss-Prinzip der Oberflächenbindung beider Proteine. Die Interaktion der Aminosäuren des Internalin A (lila: Wildtyp, grau: mutiert) mit E-Cadherin-Resten ist rechts vergrößert dargestellt.**



**Rohe Fleisch- und Milchprodukte können Listerien enthalten.**

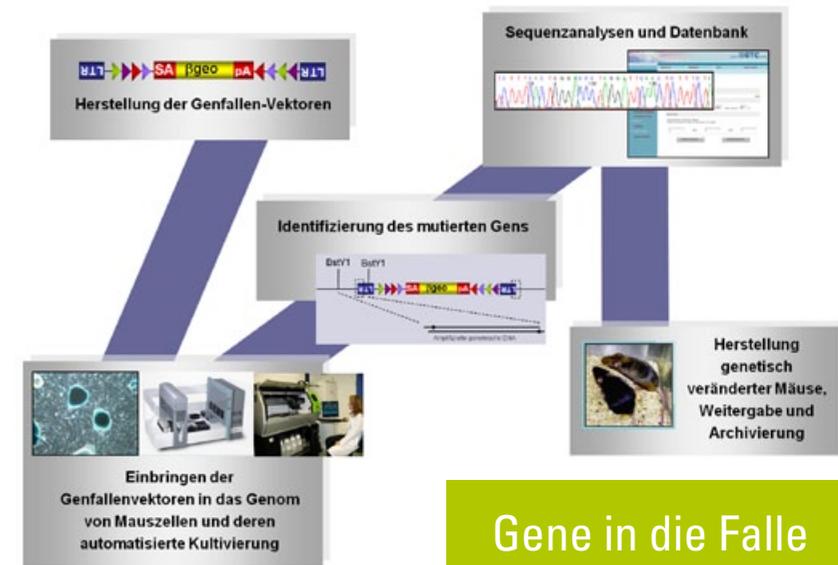
namens E-Cadherin bewirkt, dass dem Erreger diese Eintrittspforte in die Zellen der Darmschleimhaut versperrt bleibt.

A-Proteins aus. Diese als rationales Proteindesign bezeichnete Methode bewirkte, dass der veränderte Erreger sich an das mausspezifische E-Cadherin heften und so auch Mauszellen befallen kann. In ihrem Modell untersuchen die Forscher nun beispielsweise wie es die Listerien genau schaffen, die Darmschleimhaut zu überwinden und in den Körper einzudringen.

# Unsere Gene kennen und lernen was sie machen

Einige Teilnehmer einer internationalen Genom-Konferenz in New York dürften im Mai des Jahres 2000 überrascht gewesen sein, als man sie zu einer Wette darüber aufforderte, wie viele Gene der Mensch denn nun hat. Im Mittel ergab die Schätzung der Experten vor Ort etwa 50.000 und damit nur noch gut ein Drittel dessen, was man vor Beginn des Humangenomprojekts angenommen hatte. Doch verschätzten sich die Fachleute immer noch um die Hälfte nach oben. Wie kam das, obwohl man im Jahr 2000 doch schon die Sequenz ganzer Chromosomen des Menschen kannte? Der Grund ist, dass die reine Sequenz unseres Erbguts noch nicht verrät, was und wo die eigentlichen Gene sind. Um dies auszumachen, war die Arbeit mit cDNAs ganz wesentlich. Dahinter verbirgt sich die Umkehrung eines biologischen Prinzips. Normalerweise werden die Gene der DNA als RNA-Moleküle abgelesen. Diese RNAs sind selbst biologisch aktiv oder werden in Protein übersetzt. Die Entdeckung des bakteriellen Enzyms Reverse Transkriptase machte es möglich, den ersten Schritt umzukehren, also die RNAs in DNA-Stücke selber Länge und Sequenz zurückzuschreiben, die man cDNAs taufte. Schon im Zuge des Deutschen Humangenomprojekts begannen deutsche Genomforscher

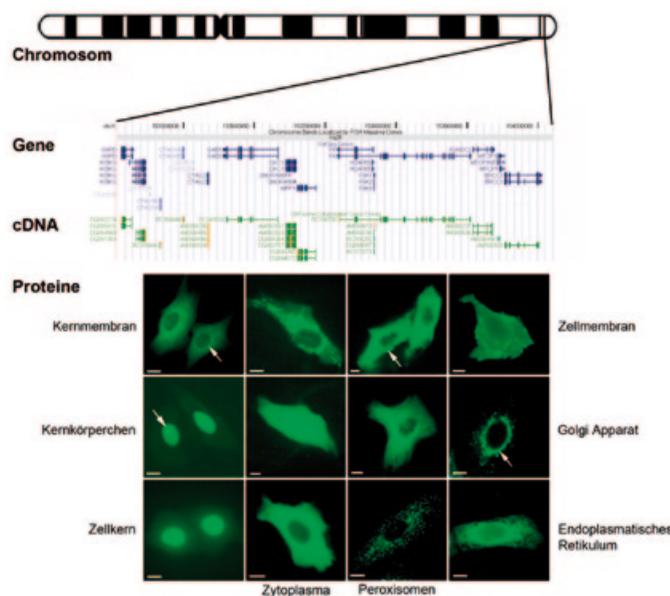
damit, systematisch aus menschlichen RNAs cDNAs herzustellen. Fortgesetzt im cDNA Konsortium des NGFN unter Koordination von Privatdozent Dr. Stefan Wiemann am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, gelang es den deutschen Wissenschaftlern gemeinsam mit internationalen Partnern die wertvollste auf cDNAs basierende Ressource zu erschaffen. Sie entstand im Rahmen der ORFeome Collaboration. Mit den auch im NGFN hergestellten cDNAs wurde es erstmals möglich, die in den Genen kodierten Proteine unmittelbar und in großem Umfang herzustellen. Die cDNAs der ORFeome Ressource liegen bereits so vor, dass sie direkt in kultivierte Zellen eingeschleust werden können, um z. B. den Wirkort der Proteine innerhalb der Zellen herauszufinden. Damit waren cDNAs nicht nur maßgeblich an der Identifizierung der heute bekannten ca. 22.000 Protein-kodierenden Gene beteiligt, sondern sie sind auch ein ideales Werkzeug, um die Funktion von Genen verstehen zu lernen. Hierzu hat das cDNA Konsortium wichtige Beiträge geleistet, unter anderem auch durch eine parallele (Weiter-)Entwicklung technologischer Plattformen, proteomischer Technologien und bioinformatischer Methoden.



# Gene in die Falle locken, um ihre Funktion zu verstehen

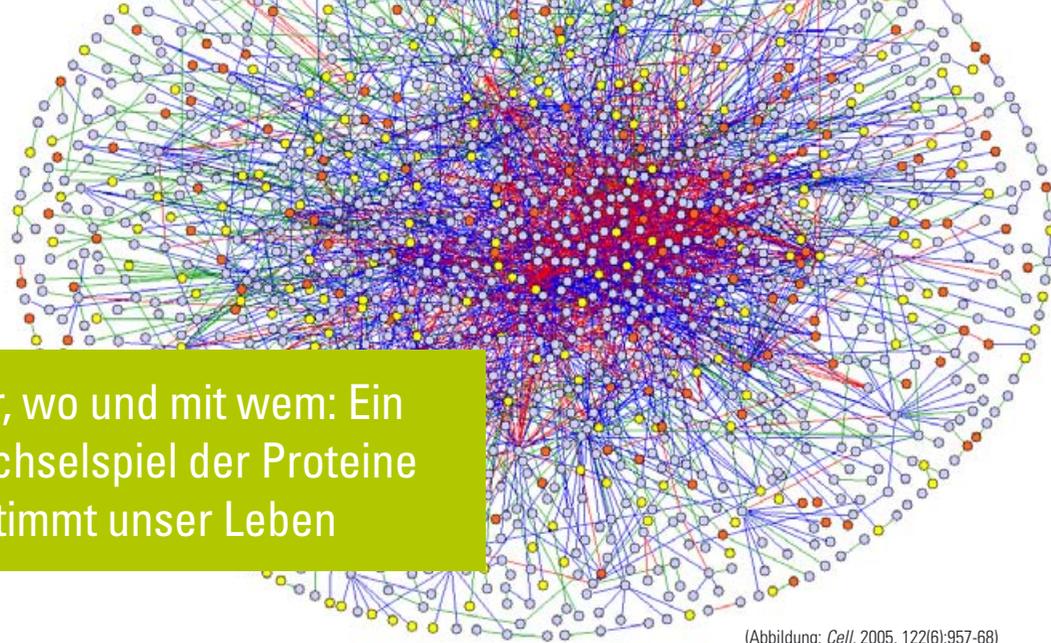
Sowohl das menschliche Genom als auch das Genom der Maus umfassen etwa 22.000 Protein-kodierende Gene sowie circa 3.000 Gene für regulatorische RNAs, darunter microRNAs. Die Genomforschung hat maßgeblich dazu beigetragen, dass wir heute schon sehr viel besser verstehen, wie z. B. aus einer befruchteten Eizelle ein erwachsener Organismus entsteht und wie Lebewesen in Gesund- und Krankheit funktionieren. Trotz der enormen Fortschritte ist die Funktion der meisten Gene jedoch noch nicht genau bekannt. Die Gene von Mensch und Maus ähneln einander stark, weshalb das Tiermodell Maus sehr gut geeignet ist, um Genfunktionen auf Ebene eines Gesamtorganismus auf den Grund zu gehen. Mit dem Deutschen Genfallenkonsortium wurde mit Beginn des NGFN unter Leitung von Professor Dr. Wolfgang Wurst vom Helmholtz Zentrum München in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Harald von Melchner (Universität Frankfurt) und Professor Dr. Patricia Ruiz (Charité Berlin) ein Projekt gestartet, das sich der systematischen Herstellung von Mutationen in Mausgenen widmet. Die Forscher optimierten dazu eine Methode, bei der sogenannte Genfallenvektoren in embryonale Stammzellen (ES-Zellen) von Mäusen eingebracht werden. Die Vektoren setzen sich in Gene und schalten sie dadurch spezifisch in einem Zelltyp oder potentiell im gesamten Organismus aus. Bis dato gingen dem Deut-

schen Genfallenkonsortium mehr als 7.000 Gene „in die Falle“ unter ihnen 540 krankheitsrelevante Gene, welche nun der Gegenstand weiterer Forschung sind. Aus den mutierten ES-Zellen züchten sie inzwischen Mäuse, die als Modellsystem ein besseres Verständnis der jeweiligen Krankheiten ermöglichen. Inner- und außerhalb Deutschlands wird bereits mit über 200 so entstandenen Mausmodellen geforscht. Die Erfolge des Deutschen Genfallenkonsortiums, zu denen auch die Erteilung von zehn Patenten gehört, fanden international so große Beachtung, dass sich weltweit akademische Gruppen zusammenschlossen, um gemeinsam eine frei verfügbare Bibliothek mutanter ES-Zellen zu erschaffen. Nach der Initiierung des Europäischen Konsortiums EUCOMM gründete Professor Wurst gemeinsam mit Professor Dr. Francis Collins und Professor Dr. Janet Rossant das Internationale Knockout-Maus Konsortium (IKMC). Solche globalen Großinitiativen bündeln Kompetenzen und vermeiden, dass mehr Mäuse als unbedingt erforderlich für verschiedenste Forschungsprojekte benötigt werden. Das große Ziel, alle Proteinkodierenden Gene im Maussystem auszuschalten wird vermutlich schon in etwa drei Jahren erreicht sein. Diese Ressource wird die Forschung im Hinblick auf ein Verständnis der Funktionen aller Gene in Gesund- und Krankheit entscheidend voranbringen.



**Ausgehend von einem ganzen Chromosom wird ein kleiner Abschnitt gezeigt, in dem einzelne Gene kodiert sind. Für die Mehrzahl dieser Gene liegen bereits cDNAs der ORFeome Collaboration vor. Diese wurden im NGFN eingesetzt, um die Fluoreszenz-markierten Proteine in lebenden Zellen zu exprimieren und so den Wirkort dieser Proteine aufzudecken.**

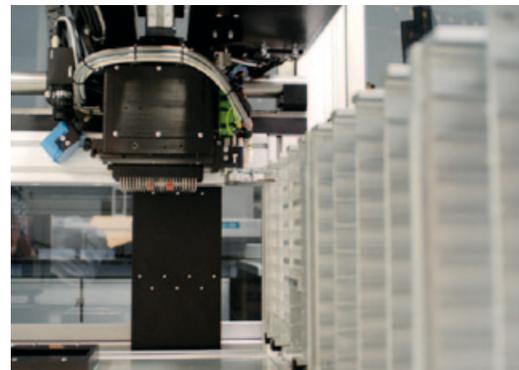
## Wer, wo und mit wem: Ein Wechselspiel der Proteine bestimmt unser Leben



(Abbildung: Cell, 2005, 122(6):957-68)

Unser Erbgut enthält die Bauanleitungen für sämtliche Proteine, die unsere Zellen produzieren. Dazu gehören beispielsweise Enzyme, Hormone, Rezeptoren, Antikörper, Proteine, die der Zelle Struktur geben, und natürlich Transkriptionsfaktoren, die wiederum mit dem Erbgut interagieren. Proteine sind an praktisch allen Vorgängen in einer Zelle beteiligt. Um zu verstehen, wie Zellen funktionieren, ist ein Begreifen der Wechselwirkungen von Proteinen untereinander daher unerlässlich. Gemeinsam mit Kollegen veröffentlichten Professor Dr. Erich Wanker und Dr. Ulrich Stelzl vom Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) im Jahr 2005 einen bis dahin in diesem Umfang nie dagewesenen Ansatz. Sie hatten dazu ein Verfahren automatisiert, bei dem der genetische Bausatz von je zwei menschlichen Proteinen in Hefezellen eingebracht wird. Mehr als 5.000 Proteine und damit über 25 Millionen verschiedene Protein-Pärchen testeten sie auf diese Weise systematisch auf Wechselwirkungen untereinander. Die Ergebnisse des Screenings ermöglichten es ihnen, eine 1.700 Proteine umfassende Karte zu erstellen, aus der 3.200 Interaktionen dieser Proteine hervorgingen. Auch wenn diese Karte damit nur einen Bruchteil des tatsächlich in Zellen ablaufenden Zusammenspiels enthielt, ermöglichte sie grundlegend neue Erkenntnisse. Beispielsweise wurden für 195 krankheitsrelevante Proteine zuvor unbekannte Interaktionspartner gefunden. Darüber hinaus konnten 342 Proteine, deren Funktion bis dahin nicht charakterisiert gewesen war, in bekannte Signalwege

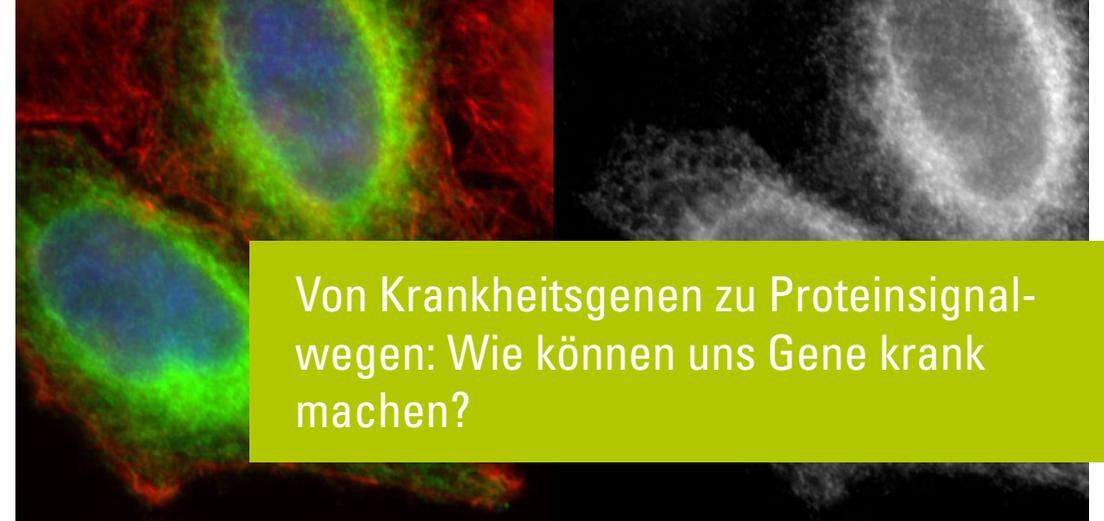
eingeorde net. Für komplexe Erkrankungen wie Krebs, Herz-Kreislauf- und neurodegenerative Leiden eröffnen solche Analysen ein neuartiges Verständnis funktioneller Zusammenhänge. Gemeinsam mit drei Kollegen erhielten Professor Wanker und Dr. Stelzl für „Das erste Protein-Interaktionsnetzwerk des Menschen“ 2008 den mit 50.000 Euro dotierten Erwin-Schrödinger-Preis.



**Arbeitsmodul eines Roboters. Nur automatisiert konnten die Forscher über 25 Millionen Experimente in kürzester Zeit durchführen, um festzustellen, welche Proteine miteinander in Wechselwirkung treten. (Foto: Christian Hänig/Copyright: MDC)**

Die Arbeiten der Forscher haben inzwischen zu vielen neuen Erkenntnissen geführt. Sie haben die auf experimentellen und theoretischen Untersuchungen basierende Datenbank UniHI angelegt, in der aktuell über 200.000 Interaktionen von 22.000 Proteinen gespeichert sind und die über das Internet der gesamten Forschergemeinde weltweit zugänglich ist.

## Von Krankheitsgenen zu Proteinsignalwegen: Wie können uns Gene krank machen?



Lokalisierung eines mit der Alzheimerschen Erkrankung assoziierten Gens (grün) in menschlichen Zellen (Abbildung: I.Poser/Dresden)

Das Proteom, also die Gesamtheit aller Proteine, ist im Gegensatz zum Genom hochdynamisch, denn je nach Einflüssen von inner- und außerhalb einer Zelle, werden ständig neue Proteine hergestellt und andere abgebaut. Diese Variabilität ist eine lebensnotwendige Leistung der Zelle. Doch haben auch die hochvariablen Proteome einen stabilen Anteil an Protein-Interaktionen, der für jeden Zelltyp bestimmt werden kann. Ein 2008 begonnenes NGFN-Projekt verfolgt die Strategie, das physiologische Proteom-Milieu von Krankheitsgenen in Zellkulturen bestimmter Zelltypen von Mensch und Maus zu bestimmen. Ziel ist, für zunächst etwa 500 Krankheitsgene, die von Partnern aus dem NGFN bestimmt wurden, die Protein-Bindungspartner auszumachen und so mehr über die jeweilige Funktion zu erfahren. Eine vergleichende Analyse zwischen menschlichen und murinen (von der Maus stammenden) Zellen ist deshalb besonders wichtig, weil in der biomedizinischen Forschung häufig Mausmodelle zum Einsatz kommen, sich aufgrund artspezifischer Unterschiede die am Tier gewonnen Erkenntnisse aber nicht immer eins zu eins auf den Menschen übertragen lassen. Deshalb ist die Bestimmung von Gemeinsamkeiten und Differenzen auf molekularer Ebene von besonderer Bedeutung. Für ihre Untersuchungen fusionieren die Forscher ein Gen für einen Fluoreszenzfarbstoff mit jedem der von ihnen ausgewählten Krankheitsgene. In Zellkultur kann damit die Aktivität dieses Fusionsproteins in einer einzelnen Zelle verfolgt werden und erste Aufschlüsse über die Funktion des fusionierten Proteins gezogen werden. Dann bestimmen die Forscher mittels Massenspektrometrie alle Proteine, die in den Zellen an den jeweiligen Kandi-

daten gebunden hatten, also dessen physiologische Interaktionspartner. Damit wird es möglich, einzelne Krankheitsgene, deren Funktionen zuvor unbekannt waren,



**Über ein Verfahren namens Massenspektrometrie lassen sich Proteine identifizieren. (Foto: MPI für Biochemie)**

in bekannte Signalwege oder Proteinnetzwerke auf Zellebene einzuordnen. Da parallel auch Mausmodelle, die ebenfalls diese Fusionsproteine tragen, analysiert werden, lassen sich zudem Aussagen auf Ebene von Gewebe bzw. Gesamtorganismus treffen. Diese Untersuchungen reichen über eine Beobachtung einzelner Gendefekte im Tiermodell hinaus, weil aus allen Daten gemeinsam eine Wissensdatenbank geschaffen wird, die ein systematisches Verständnis der molekularen Grundlagen von Krankheit und Gesundheit erlaubt und dauerhaft der gesamten Wissenschaftlergemeinschaft zur Verfügung stehen wird. Die Partner des von Professor Dr. Wolfgang Wurst am Helmholtz Zentrum München und Professor Dr. Francis Stewart, Universität Dresden, koordinierten Projekts sind sich sicher, dass ihre Forschungsergebnisse wesentlich zur Aufklärung darüber beitragen werden, wie genau Krankheitsgene uns krank machen können.

# Impressum

## Herausgeber

NGFN Geschäftsstelle  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum  
Dr. Silke Argo  
Dr. Anke Bentmann  
Dr. Johanna Lampert  
Dr. Tanja Jutzi  
Anita Miehle  
Im Neuenheimer Feld 280, V025  
D-69120 Heidelberg  
[www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)

## Layout

DER PUNKT gmbh  
Werbeagentur für Design & Lösung  
[www.derpunkt.de](http://www.derpunkt.de)

## Fotografien/Abbildungen/Grafiken

Einige Fotografien (S. 10+11 oben, S. 12, S. 26) wurden von Peter Sonnabend ([www.no-comment.de](http://www.no-comment.de)) im Auftrag des NGFN aufgenommen. Die Bildrechte aller Abbildungen liegen, sofern nicht anders angegeben, bei Wissenschaftlern des NGFN bzw. dem NGFN selbst. Zudem wurden Bildmaterialien der Agenturen Fotolia und Pitopia verwendet.

## Druck

Stober GmbH  
[www.stober.de](http://www.stober.de)

Diese Broschüre erscheint als Festschrift zur öffentlichen Veranstaltung „Tag der Genomforschung“ am 26.09.2011 aus Anlass des zehnjährigen Jubiläums des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN). Sie wird am Veranstaltungstag unentgeltlich abgegeben.

Das NGFN wird mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim NGFN.



## **NGFN Geschäftsstelle**

c/o DKFZ - Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280, V025, 69120 Heidelberg, Deutschland

[www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)