

GENOMXPRESS 1.04

Informationen aus der deutschen Genomforschung

März 2004

Erweitertes Redaktionskollegium beim GenomXPress bietet größeres Themenspektrum • Gennetzwerke steuern Wurzelknöllchen-Symbiose • **Genomik für die Pflanzenzüchtung – Roggen und das tägliche Brot** • Protease-Inhibitor bei Brustkrebs herunterreguliert • **Neue Krankheitsgene durch Sequenzanalyse identifiziert** • Was halten die Bürger von der PID? **Tagungsberichte aus Bonn, San Diego, Den Haag und Paris**

Editorial

Inhalt

Liebe Leserinnen und Leser,

mit Beginn des Jahres verändert sich der GenomXPress. Der Newsletter erhielt ein neues Cover, auf dem Sie weiterhin die Highlights der Ausgabe finden. Zusätzlich gibt es innen ein ausführliches Inhaltsverzeichnis. Wichtiger als die neue Gestaltung ist aber die Umstrukturierung bei Herausgebern und Redaktion. Das Mikrogenomprojekt (GenoMik) und das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) sind ab sofort Mitherausgeber und Teil der Redaktion. Damit repräsentiert der Newsletter die wichtigsten deutschen Initiativen in der Genomforschung und kann Sie zukünftig noch breiter informieren.

Gleichzeitig möchte sich das Team des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP) mit dieser Ausgabe von Ihnen verabschieden. Nach neun Jahren erfolgreicher Forschung endet das DHGP im Juni. Der erste Newsletter DHGP-Xpress erschien im Juli 1997 mit nur vier Seiten. Es folgten in unregelmäßigem Rhythmus und Umfang sieben weitere Ausgaben. Ab 2000 kam der Newsletter dann viermal jährlich zu festen Terminen mit 28 Seiten heraus. Mit dem Einstieg des Pflanzengenomprojektes GABI als Herausgeber entstand 2001 der GenomXPress, der in den letzten zwei Jahren ein immer breiteres Interesse fand. Diese letzte Ausgabe unter Mitwirkung des DHGP möchten wir für einen kurzen Rückblick nutzen und einige aktuelle Highlights der Forschung vorstellen.

Über die Erforschung von Erkrankungen des Nervensystems informiert Sie der Beitrag des NeuroNetzes im NGFN. Der Beitrag des GenoMik-Kompetenznetzes Bielefeld widmet sich dem komplexen Zusammenspiel der Gene bei der Wurzelknöllchen-Symbiose. Wie wichtig die Genomforschung am Roggen für die praktische Pflanzenzüchtung ist, erfahren Sie in dem Beitrag des Verbundprojektes GABI-RYE. Menschen in der Genomforschung stellt die neue Rubrik »Portrait« vor. Den Anfang macht ein Portrait der Wissenschaftlerin Anke Hinney.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen!

Mit fröhlichen Grüßen
Die Redaktion

GABI-Roggen – Genomik für die Pflanzenzüchtung	3
Nahrung aus der Luft – Ein komplexes Zusammenspiel von Regulatoren steuert die Wurzelknöllchensymbiose zwischen Leguminosen und Stickstoff-fixierenden Bodenbakterien	5
Ein enttarnter Jäger – der Lebenszyklus von <i>Bdellovibrio bacteriovorus</i> aus einer genomischen Perspektive.....	9
Das NeuroNetz im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)	10
Das war's! Das Deutsche Humangenomprojekt endet erfolgreich im Juni – ein kurzer Rückblick.....	13
Das Internationale »H-invitational« Projekt zur funktionellen Annotation humaner cDNAs	15
Vergleichende Sequenzierung von Kandidatengen: Die Resequencing-Plattform am MPI-MG.....	17
ITIH5, ein neuer Protease-Inhibitor aus der ITI Familie, ist in Mammakarzinomen herabreguliert	19
Leukämie: Der Weg zur maßgeschneiderten Therapie – Chip als Entscheidungshilfe	21
Kollektionen rekombinanter Proteine für die funktionelle und strukturelle Analyse	22
Erste erfolgreiche Zertifizierung eines biologischen Ressourcenzentrums: RZPD erfüllt den internationalen Qualitätsstandard DIN EN ISO 9001:2000.....	23
Die Einstellung der Deutschen zur Präimplantationsdiagnostik	23
Recht und Realität des informed consent Rechtliche Rahmenbedingungen des informationellen Konsensprinzips unter den Bedingungen der Molekularen Medizin.....	25
Hermann Barth in den Nationalen Ethikrat berufen	26
»Patente und Lizenzen« Die Rubrik zum Technologietransfer.....	27
Zukünftig gemeinsamer Technologietransfer in DHGP und NGFN Fusion der Technologietransfer Agenturen TT-NGFN (NGFN) und PLA (DHGP)	27
Firmenportrait: PIERIS Proteolab AG	28
Gen-Revolution im Stall – BMBF startet Förderprogramm FUGATO	30
Förderverein mit neuem Namen und neuer Satzung	31
Das neue Gentechnik-Gesetz: Kritik von allen Seiten	32
Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zum Entwurf des novellierten Gentechnikgesetzes	34
Anke Hinney – Portrait	36
Bagels, Soft Drinks und Grilletten Plant & Animal Genome XII in San Diego.....	37
ERA Net Plant Genomics Kick Off Meeting in Den Haag, Januar 2004.....	39
Bonner Frühlingsgefühle Das vierte GABI Statusseminar.....	40
Ponts de Paris GMOs im Aufbruch? – Das 12. AgroGene (EUROFINS) Seminar	43
Ein tierisches Vergnügen Der FUGATO Partnering Day in Bonn – ein beeindruckender Erfolg.....	44
Science Digest	45
Jobbörse	49
Impressum	52

GABI-Roggen – Genomik für die Pflanzenzüchtung

Im Rahmen des BMBF-Förderprogramms GABI wurden im Verbundprojekt GABI-RYE Grundlagen für die Roggen-Genomforschung erarbeitet. Die Verbundpartner sind:

BAZ-Groß Lüsewitz Grundlagen für die Suche nach Resistenzgenen und neue Ansätze für die Entwicklung von SSRs im Roggen

Universität Hohenheim Marker gestützte Erstellung von Introgressionsbibliotheken aus genetischen Ressourcen

Hybro Saatzucht GmbH & CoKG* und

Lochow-Petkus GmbH als Wirtschaftspartner: Introgressionen aus teildaptierten genetischen Ressourcen in Elitezuchtmaterial

Deutschland ist international führend auf dem Gebiet der Hybridroggenzüchtung und -forschung. Rund 60% des in Deutschland angebauten Roggens sind Hybridsorten. Der hohe Polymorphismus des Fremdbefruchteters Roggen, seine Bedeutung als Elter von Triticale und spezifische Werteeigenschaften, die an verwandten Modellpflanzen nicht erfassbar sind, lassen genomanalytische Untersuchungen als erfolgversprechend erscheinen. Bei der Genomanalyse des Roggens können aufgrund der engen evolutionären Verwandtschaft mit Weizen, Gerste und Hafer erfolgreich Syntänie-Effekte genutzt werden. Das Projekt soll das Instrumentarium für molekulare Analysen bei Roggen erweitern und dieses zur funktionellen Charakterisierung ökonomisch relevanter Genbereiche einsetzen, so dass die praktische Pflanzenzüchtung unmittelbar von der Umsetzung profitiert.

Suche nach Resistenzgenen

Krankheitsresistenz bleibt ein Hauptaspekt in Roggenzuchtprogrammen, insbesondere im Rahmen der Züchtung von Hybridsorten. Zusätzlich hat Roggen eine große Bedeutung als genetische Ressource für die Züchtung von Weizen und Triticale. Resistenzen gegen Braunrost, Schwarzrost, Gelbrost, Mehltau und Blattläuse wurden bereits vom Roggen auf den Weizen übertragen. Eine T1BL_1RS-Translokation mit einer Reihe von Resistenzgenen des Roggens erlangte weltweit Bedeutung in der

Weizenzüchtung. In dem Vorhaben sollten für weitere, neue Resistenzgene in Roggen und anderen Vertretern der Poaceae, nämlich Weidelgras und Gerste, in einem gezielten Ansatz Marker entwickelt werden. Hierzu wurde die Kenntnis über konservierte Sequenzmotive verschiedener, bereits klonierter pflanzlicher Resistenzgene sowie Sequenzinformation von kartierten Resistenzgen-Analoga (RGA) aus der genreichen 150.8-Chromosomenregion in *Triticum aestivum*, *T. monococcum*, *Aegilops tauschii*, *Hordeum vulgare* und *Oryza sativa* genutzt. Insgesamt konnten für neun bis dato nicht beschriebene Resistenzgene, welche Resistenz gegenüber BaMMV, Kronenrost, Braunrost bzw. Mehltau in Gerste, Weidelgras bzw. Roggen bedingen, 46 molekulare Marker entwickelt werden. Die Nutzung von spezifischen RGA-Sequenzen aus der genreichen 150.8-Chromosomenregion erwies sich als der effizienteste Ansatz zur Gewinnung von Resistenzmarkern. Für fünf Resistenzgene gegen Braunrost bzw. Mehltau, die auf dem Roggenchromosom 1R lokalisiert sind, wurde eine integrierte, ca. 100 cM umfassende Kopplungskarte erstellt, welche neben den Resistenzgenen 18 durch RGA-Ansätze gewonnene sowie 11 Ankermarker umfasst (Abb. 1). Die entwickelten Marker erlauben es, züchterisch interessante Resistenzgene besser als bisher anzusprechen. Die Verankerung eines Teils der auf Roggenchromosom 1R lokalisierten Marker dürfte die weitere Charakterisierung dieser genomischen, resistenzgen-reichen Region mit Markern erleichtern. In deutschem Weidelgras erlaubten die mit Hilfe konservierter Resistenzgen-Sequenzmotive entwickelten Marker erstmals die Differenzierung zweier neuer Kronenrostresistenzgene.

Neue molekulare Marker

Ziel des Vorhabens war die Entwicklung einer größeren Zahl von Mikrosatelliten-Markern für das Roggen-genom zur Bearbeitung züchterischer und genetischer Fragestellungen und zur Charakterisierung einer Introgressionsbibliothek durch die beteiligten Projektpartner. In Zusammenarbeit mit dem GSF-Bioinformatik-Ressourcenzentrum (GABI-INFO, Dr. Ste-

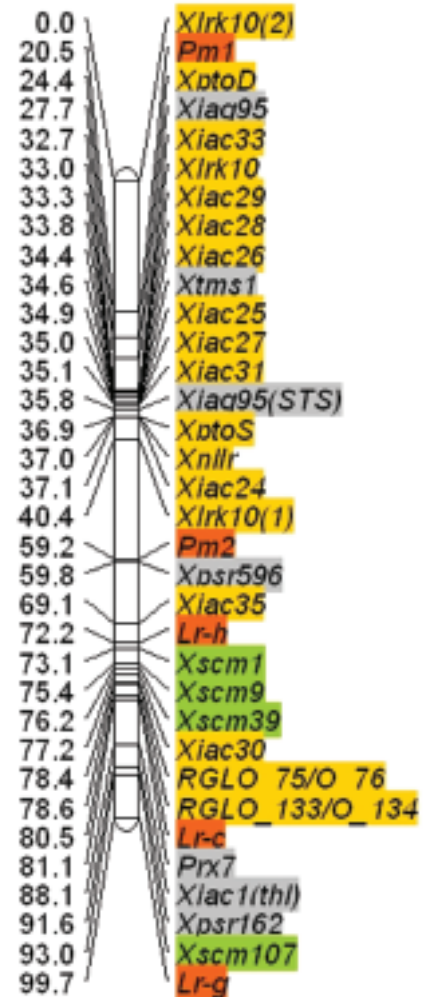


Abb. 1: Integrierte Genomkarte für 5 Resistenzgene (orange) gegen Braunrost (Lr) bzw. Mehltau (Pm); mit RGA-basierten Markern (gelb), EST-basierten Mikrosatellitenmarkern (grün) und sonstigen Ankermarkern (grau).

phen Rudd) wurde der ursprüngliche Datensatz von ca. 8.100 EST-Rohsequenzen auf einen nicht-redundanten Cluster-Satz eingengt und dieser mit einer auf neuentwickelten Algorithmen beruhenden EST-Clustering-Pipeline charakterisiert bzw. annotiert. Auf diese Weise wurden ca. 1.300 ESTs mit perfekten, imperfekten, zusammengesetzten oder unterbroche-

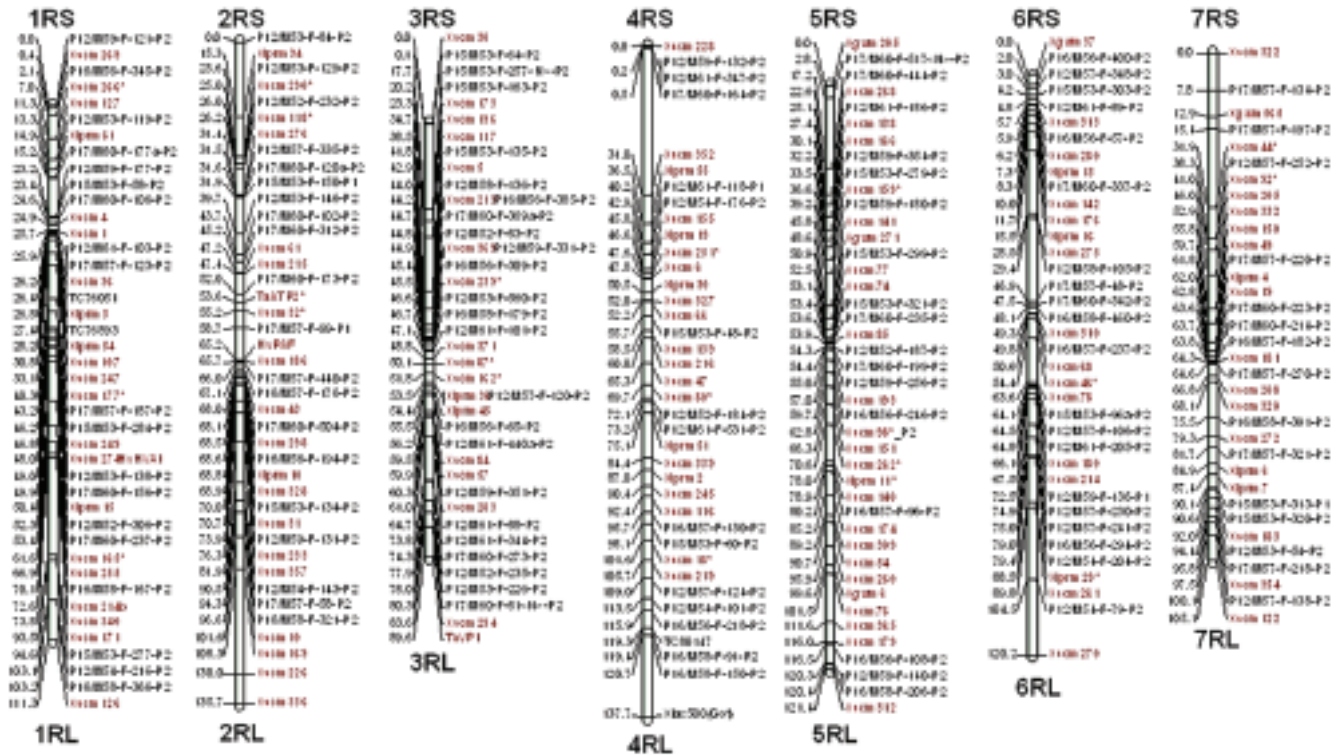


Abb. 2: Eine Genomkarte der zweiten Generation für den Roggen

nen Di-, Tri-, Tetra- oder Pentanukleotid-Repeat-Mikrosatellitenmotiven als potentielle Ressource für die SSR-Markerentwicklung bei Roggen identifiziert. Auf der Grundlage von ca. 9.000 EST-Sequenzen aus verschiedenen pflanzlichen Geweben des Roggens wurden von 290 ESTs funktionelle PCR-Primerpaare abgeleitet. Von diesen resultierten 178 in auswertbaren PCR-Assays. Die sich daraus ergebenden Marker werden als SCM (*Secale-cereale*-Mikrosatellitenmarker) bezeichnet. Zusammen mit 157 bereits zuvor entwickelten SCM stehen damit mehr als 300 genspezifische Marker für das Roggen genom zur Verfügung. Unter Verwendung einer unter züchterischen Gesichtspunkten ausgewählten BC1-Kartierungspopulation wurde eine Genomkarte der zweiten Generation für den Roggen erstellt, die insgesamt ca. 280 PCR-gestützte Marker, darunter 144 Mikrosatellitenmarker, enthält, alle sieben Roggenchromosomen abdeckt und ca. 790 cM umfasst (Abb. 2). Durch Einbeziehung einer F2-Kartierungspopulation konnten weitere SCM-Marker kartiert werden. Insgesamt sind somit die Genompositionen von mehr als 200 SSR-Markern im Roggen bekannt.

In weiteren Untersuchungen wurden 153 von 452 (33,8%) analysierten, SSR-tragenden Roggen-ESTs durch Abgleich mit den Reis-

genomdaten den vermutlich orthologen Reis-BACs bzw. -PACs zugeordnet. Diese nunmehr auch im Reisgenom verankerten ESTs sind wertvolle Ausgangspunkte für die gezielte Anreicherung ausgewählter Genomregionen des Roggens auf der Grundlage anderer Modellgenome wie Reis, Gerste oder Weizen.

Markergestützte Entwicklung von Introgressionsbibliotheken

Jede züchterische Maßnahme mit dem Ziel der Sortenentwicklung führt zwangsläufig zu einer Einschränkung der genetischen Diversität. Diese kann durch eine markergestützte Einkreuzung von genetischen Ressourcen gezielt wieder erweitert werden. Ziele des Projektes sind deshalb die systematische Introgression einzelner Donorchromosomen (DC)-Segmente aus genetischen Ressourcen (Primitivroggen) in Elitezuchtmaterial (= Rekurrenter Elter) mittels Rückkreuzung und die phänotypische Erfassung ihrer Effekte im Vergleich zum Rekurrenten Elter sowie die merkmalsorientierte Entwicklung von züchterisch relevanten Introgressionslinien mittels phänotypischer Selektion und nachfolgender Markeranalyse.

Ausgangspunkt der Entwicklung von Introgressionsbibliotheken waren drei F1-Pflanzen der Kreuzung zwischen einer Elitelinie

(L2053-N) und einer iranischen Donorpopulation (Alte-vogt 14160). Die Nachkommen der ersten Kreuzungspflanze wurden zur F-Bibliothek, die der zweiten und dritten Pflanze zur G-Bibliothek weiterentwickelt. Dazu erfolgte eine Rückkreuzung bis zur BC2-Generation und eine dreimalige Selbstung. Alle spaltenden Generationen wurden jeweils mit AFLP- oder SSR-Markern analysiert und brauchbare Nachkommen selektiert. Ausgangsbasis der Selektion waren zwei dichte Markerkarten, die während des Projektes in Zusammenarbeit mit BAZ, Groß-Lüsewitz, erstellt wurden. Dabei wurde bei der Introgressionsbibliothek F mit Hilfe von 196 Markern eine durchschnittliche Auflösung von 3,48 cM und eine Kartenlänge von 683 cM erreicht, bei der Introgressionsbibliothek G eine Auflösung von 2,74 cM und mit 250 Markern eine Kartenlänge von 685 cM. Diese Marker dienten dazu, gezielt DC-Segmente des iranischen Roggens zu detektieren und für die weitere Rückkreuzung bzw. Selbstung brauchbare Genotypen zu selektieren. Selektionskriterium war die Anzahl und chromosomale Lokalisation der DC-Segmente und der Genomanteil des Rekurrenten Elters. So entstanden bis zur BC2S3 je Bibliothek 40 Introgressionslinien (Abb. 3). Sie decken zusammen rund 70% des gesamten Genoms der iranischen Donorpopulation ab

und enthalten jeweils ein bis drei, in seltenen Fällen mehr, DC-Segmente mit einer durchschnittlichen Länge von 17,2 cM. In einzelnen Linien variiert diese Länge von 1,5 bis 71,3 cM, das Genom des Rekurrenten Elters ist zu >89% in den Linien enthalten. Die meisten Introgressionslinien zeigen eine Überlappung bei einem oder mehreren DC-Segmenten, was eine genauere Schätzung ihrer phänotypischen Effekte erlaubt.

In einem züchterisch orientierten Teilprojekt wurden durch zweimalige Rückkreuzung und dreimalige Selbstung mit einem Populationsumfang von 1.000 Linien je Generation je 90 BC2S3-Linien aus den Roggenpopulationen ‚Gloria‘ und ‚NEM1‘ erstellt.

Durch Computersimulationen wird gerade ein optimiertes Schema zur raschen und kosteneffizienten Erstellung von Introgressionsbibliotheken bei Roggen erarbeitet, das nach entsprechender Anpassung auch für andere Fruchtarten nutzbar ist.

In vorstehenden Arbeiten wurde weltweit erstmalig eine systematisch aufgebaute, marker-markierte Introgressionsbibliothek für Roggen entwickelt und zwei weitere Introgressionspopulationen geschaffen. Diese sind ein hocheffizientes Werkzeug, um genetische Res-

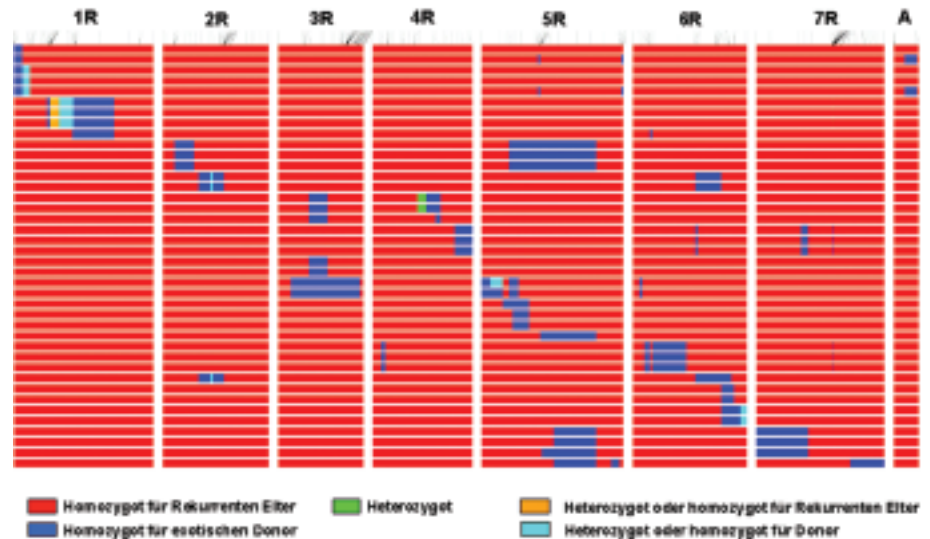


Abb. 3. Grafische Genotypen der F-Introgressionsbibliothek bei Roggen; jede Zeile repräsentiert einen Genotyp, 1R-7R stellen die Chromosomen dar.

ourcen gezielt der Praxis zugänglich zu machen. In der zweiten Phase (GABI 2) kommt es nun darauf an, die phänotypischen Effekte der DC-Segmente in umfangreichen Feldversuchen im Vergleich mit der rekurrenten Elterlinie möglichst genau zu schätzen. Dadurch wird es erstmals möglich, bei der Identifizierung und

Klonierung von Kandidatengenen für züchterisch wichtige Merkmale von funktionell charakterisierten und zuverlässig kartierten Chromosomensegmenten auszugehen.

Heinrich Wortmann – Koordinator*

Nahrung aus der Luft

Ein komplexes Zusammenspiel von Regulatoren steuert die Wurzelknöllchensymbiose zwischen Leguminosen und Stickstoff-fixierenden Bodenbakterien

**Anke Becker, Alfred Pühler und Helge Küster
Lehrstuhl für Genetik, Fakultät für Biologie, Universität Bielefeld**

Zusammenfassung: Anhand von 6k cDNA-basierten Makro- und Mikroarrays (*Medicago truncatula*) sowie mit Hilfe von genomweiten cDNA- und Oligonukleotid-basierten Mikroarrays (*Sinorhizobium meliloti*) wurde die pflanzliche und bakterielle Genexpression in der Wurzelknöllchen-Symbiose analysiert. Die Ergebnisse lieferten einige hundert pflanzliche und bakterielle Gene, die noch nie in Zusammenhang mit der Wurzelknöllchensymbiose beschrieben wurden und identifizierten potentielle Regulatoren der Symbiose-Entwicklung.

Leguminosen gehen eine Stickstoff fixierende Knöllchensymbiose ein

Leguminosen zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, im Wurzelbereich verschiedene Symbiosen sowohl mit Prokaryonten (Wurzelknöllchensymbiose) als auch mit eukaryontischen Pilzen (arbuskuläre Mykorrhiza) einzugehen. Beide Symbiosen optimieren die Versorgung der Leguminosen mit essentiellen Nährstoffen: Stickstoff im Fall der Knöllchensymbiose und Phosphat im Fall der arbuskulären My-

korrhiza. Die symbiontische Interaktion mit Bodenbakterien aus der Familie der Rhizobiaceae ist spezifisch für Leguminosen. In dieser Symbiose kommt es zur Induktion eines neuen pflanzlichen Organs, des Wurzelknöllchens. Nach der Besiedlung des Knöllchens durch Infektionsschläuche werden die Rhizobien durch Endocytose aufgenommen und differenzieren zu Bakteroiden. Die Gesamtheit aus Bakteroid und der umschließenden pflanzlichen Membran kann als transientes Organell definiert werden, das als Symbiosom bezeichnet wird. Im Bak-

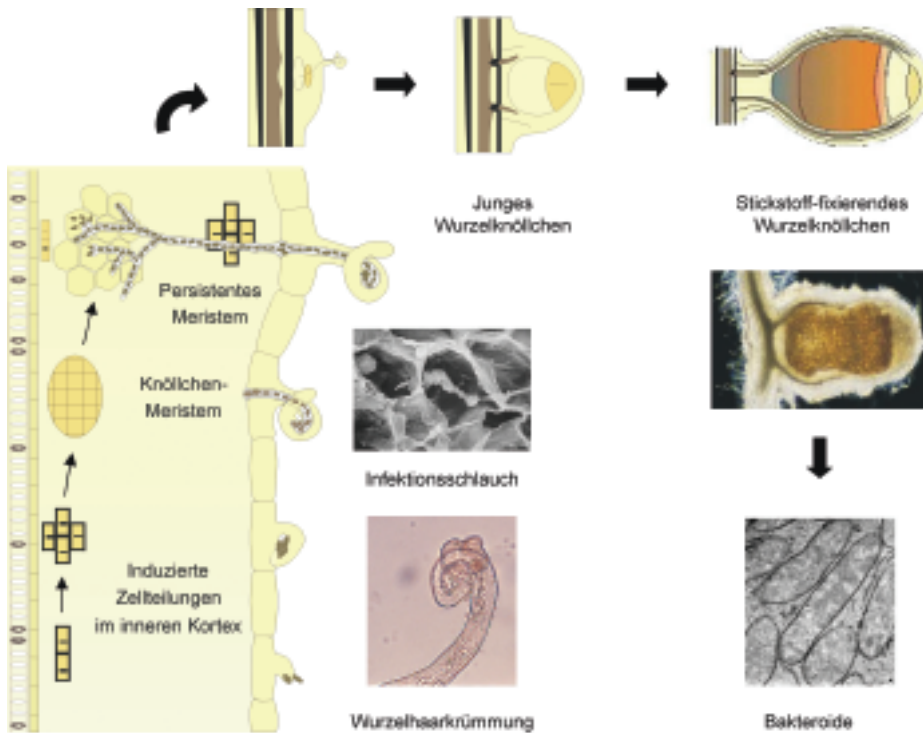


Abb. 1: **Entwicklung indeterminierter Wurzelknöllchen.** Dargestellt ist die Entwicklung indeterminierter Wurzelknöllchen von *Medicago truncatula* in einer Interaktion mit *Sinorhizobium meliloti*. Charakteristische Stufen der Knöllchenentwicklung sind angegeben. Im ausdifferenzierten Wurzelknöllchen liegen die Rhizobien als Stickstoff-fixierende Bakterioide vor.

teroidstadium reduzieren Rhizobien molekularen Stickstoff (N₂), der mit ca. 79% den größten Anteil unserer Atmosphäre ausmacht, zu Ammonium. Ammonium wird sofort ins pflanzliche Cytoplasma exportiert, dort in Aminosäuren eingebaut und der Pflanze so zur Verfügung gestellt. Die nötigen Energie- und Reduktionsäquivalente erfordern einen hochaktiven bakteriellen Stoffwechsel, der von der Pflanze durch die Zufuhr von Dicarbonsäuren unterstützt wird. Letztlich entstammen diese Kohlenstoffverbindungen der pflanzlichen Photosynthese. Jährlich werden durch die symbiontische Stickstoff-Fixierung über 100 Millionen Tonnen Stickstoff in organische Verbindungen überführt. Die Fähigkeit zur symbiontischen Stickstoff-Fixierung ermöglicht es Leguminosen, auf nitratarmen Böden zu wachsen und erleichtert es ihnen, ungewöhnlich proteinreiche Gewebe auszubilden. Dies begründet die große Bedeutung dieser Pflanzen als Gründünger sowie als Futter- (z.B. Luzerne) und Körnerleguminosen (z.B. Erbsen) in der Landwirtschaft. Langfristiges Ziel ist es, die Züchtung von solchen Linien zu unterstützen, welche als Quelle hochwertiger pflanzlicher Proteine dienen können. Es liegt auf der Hand, dass es im

Rahmen des Aufbaus einer nachhaltigen Landwirtschaft darüber hinaus zunehmend wichtiger wird, die Züchtung von Pflanzen zu fördern, die ohne Nitratdüngung auskommen. Ein wichtiger Aspekt liegt hier in einem besseren molekularen Verständnis der genetischen Prozesse im Mikro- und Makrosymbionten, deren koordinierter Ablauf zu einer effizienten Wurzelknöllchensymbiose führt.

Modell-Organismen für die Transkriptom-Analyse der Knöllchensymbiose

Moderne Verfahren der Transkriptomforschung ermöglichen es, Netzwerke von rhizobiellen und pflanzlichen Gene zu identifizieren, deren Expression von Bedeutung für die Ausbildung der Wurzelknöllchensymbiose ist. In den letzten Jahren wurde mit der im Mittelmeerraum beheimateten Leguminose *Medicago truncatula*, einer nahen Verwandten der Luzerne, eine Pflanze identifiziert, die alle notwendigen Eigenschaften für eine Modell-Leguminose aufwies: *M. truncatula* ist diploid, strikt autogam, hat ein vergleichsweise kleines Genom von ca. 500 Mb und kann effizient transformiert werden. Ein entscheidender

Punkt bei der Auswahl dieser Pflanze war allerdings, dass sie Wurzelknöllchen in Symbiose mit dem sehr gut charakterisierten Bodenbakterium *Sinorhizobium meliloti* ausbildet. Neben dem Vorhandensein aller essentiellen Werkzeuge der Bakteriengenetik ist vor allem das Genom dieses Bakteriums bereits seit einigen Jahren bekannt (Galibert *et al.* 2001). Somit war die Basis für die Konstruktion von genomweiten Mikroarrays gegeben, mit deren Hilfe die Genexpression des Mikrosymbionten im freilebenden Zustand und im Wurzelknöllchen untersucht werden konnte. Mittlerweile haben sich in den USA und in Europa eine Reihe von Netzwerken formiert, die verschiedene Aspekte der Biologie der Wurzelknöllchensymbiose anhand des Modellsystems *M. truncatula* – *S. meliloti* analysieren (Tabelle 1).

Transkriptomforschung mit Hilfe von Makro- und Mikroarrays

In der Array-Technologie werden Hybridisierungsverfahren für eine große Anzahl von Genen parallelisiert. Hierbei werden markierte RNA- oder cDNA-Moleküle gegen einen Array der Proben-DNA-Moleküle hybridisiert (Abb. 2). Zur Herstellung der Arrays werden einzelsträngige DNA-Moleküle bekannter Sequenz (cDNAs oder Oligonukleotide) als Proben für die Target-mRNA in einem geordneten Raster auf einem Träger fixiert (Becker 2004). Von der Dichte der Proben hängt es ab, ob von Makroarrays (niedrige Dichte) oder Mikroarrays (hohe Dichte) gesprochen wird. Die Stärke der Transkriptomforschung liegt in der Analyse der Aktivität einiger tausend Gene in einem einzigen Experiment. Untersuchungen mit Hilfe der Transkriptomforschung führen zu einer enormen Datenfülle. Diese zeichnen sich durch einen hohen Bedarf an Speicherkapazität aus und erfordern Systeme, die in der Lage sind, die Ergebnisse effizient auszuwerten. Ein solches System ist die EMMA Software, welche die Verwaltung, Normalisierung und statistische Auswertung von Mikroarray-Daten ermöglicht (Dondrup *et al.* 2003).

Die normalisierten Expressionsprofile erlauben einen globalen Vergleich von verschiedenen Pflanzengeweben oder Bakterien unter verschiedenen Kultivierungsbedingungen. Mit Hilfe von Cluster-Algorithmen können verschiedene Experimente miteinander verglichen werden, um co-regulierte Gene zu identifizieren und zu global gültigen Aussagen zu kommen.

Identifizierung von knöllcheninduzierten *Sinorhizobium meliloti* Genen

Das 6.7 Mb umfassende *S. meliloti* Genom besteht aus drei Replikons, dem Chromosom sowie den beiden Megaplasmiden pSymA und pSymB (Galibert *et al.* 2001). Für die Analyse der Genexpression in *Sinorhizobium meliloti* wurden auf PCR-Fragmenten und auf Oligonukleotiden basierende Mikroarrays hergestellt, die alle vorhergesagten 6208 proteincodierenden Gene dieses Bakteriums repräsentieren (Rüberg *et al.* 2003, Becker und deBruijn 2004, Becker *et al.* 2004). Während die erste Generation von Mikroarrays auf internen Genfragmenten einer Länge von zumeist 300 bis 350 bp basierte, die durch PCR amplifiziert wurden, trägt die zweite Generation 70mer Oligonukleotide als genspezifische Proben. Diese Mikroarrays werden im Rahmen des vom BMBF geförderten Kompetenznetzwerks »Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie« (Genomik) im Cluster »Pflanzenwuchsfördernde Bakterien« für die Erforschung des Transkriptom von *S. meliloti* eingesetzt.

Ein besonders interessantes Stadium in der symbiotischen Interaktion zwischen Rhizobien und Leguminosen ist das nicht mehr teilungsfähige Bakteroidstadium, in dem die Bakterien Stickstoff fixieren. Die Differenzierung sowie die Aufrechterhaltung dieses Stadiums ist noch wenig verstanden. Durch die Erforschung der Genaktivität in Pflanze und Bakterium während der Symbiose können Gene identifiziert werden, die für diese Prozesse von Bedeutung sind. Hierbei ist die Mikroarray-Technik von großem Nutzen, da sie eine globale Analyse der Genaktivitäten erlaubt. Es wurden Mikroarrayexperimente durchgeführt, um die Expressionsprofile von Bakteroiden und kultivierten *S. meliloti* Zellen zu vergleichen (Becker *et al.* 2004). Da ein niedriger Sauerstoff-Partialdruck im Wurzelknöllchen für die Fixierung von Stickstoff notwendig ist, stellen microaerobe Bedingungen ein wichtiges Kriterium für die Genregulation im Wurzelknöllchen dar. Aus diesem Grund wurden auch unter microaeroben und aeroben Bedingungen kultivierte *S. meliloti* Zellen verglichen (Becker *et al.* 2004). Die Experimente haben gezeigt, dass sich die Genaktivität von freilebenden Bakterien und Bakteroiden stark unterscheidet. Insgesamt 16% der Gene zeigten eine veränderte Expression (Abb. 3). Die Ergebnisse weisen auf eine geringere Transkriptionsrate von House-

keeping-Genen und die Induktion der Transkription von Genen, die für die Stickstoff-Fixierung von Bedeutung sind, hin. Die geringere Transkription von Housekeeping-Genen deutet darauf hin, dass eine hohe Neusyntheserate der kodierten Proteine im nicht mehr teilungsfähigen Bakteroidstadium nicht benötigt wird. Unter den induzierten Genen befand sich ein verhältnismäßig hoher Anteil an Genen, die auf dem pSymA Megaplasmid lokalisiert sind (Abb. 3). Dies unterstreicht die Bedeutung dieses Megaplasmids für die Symbiose. Microaerobe Bedingungen führten dagegen nur zu einer veränderten Expression von 5% der Gene. Ein Großteil dieser Gene ist ebenfalls auf dem pSymA Megaplasmid lokalisiert. Eine geringe Überlappung der unter microaeroben und symbiotischen Bedingungen induzierten Gene weist jedoch darauf hin, dass zusätzlich zu der Sauerstoff abhängigen Regulation weitere Faktoren für die Genregulation im Wurzelknöllchen von Bedeutung sind. Sowohl unter microaeroben als auch symbiotischen Bedingungen wurde eine hohe Anzahl induzierter Gene identifiziert, die bisher noch nicht mit diesen Bedingungen in Verbindung gebracht wurden. In der Gruppe der Symbiose-induzierten Gene sind besonders 138 Gene unbekannter Funktion und 14 stark induzierte potentielle regulatorische Gene interessant. Letztere waren vorher nicht in Zusammenhang mit dem Bakteroidstadium beschrieben. Diese Studie zeigte, dass durch genomweite Expressionsanalysen unser Verständnis der Symbiose erweitert werden kann und vielversprechende neue Ansatzpunkte für weitere detaillierte Analysen gefunden werden können.

Identifizierung von knöllcheninduzierten *Medicago truncatula* Genen

Im Gegensatz zu *S. meliloti* liegen bei der Modellpflanze *M. truncatula* erst ca. 20% des Genoms sequenziert vor. Allerdings sind im Rahmen verschiedener cDNA-Sequenzierprojekte (Tabelle 1) mittlerweile etwa 190.000 sogenannte expressed sequence tags (ESTs) generiert worden. Mit Hilfe bioinformatischer Verfahren konnten die bisher generierten ESTs zu ca. 17.500 Clustern assembliert werden, die exprimierte *M. truncatula* Gene repräsentieren (Weidner *et al.* 2003). Besonders populär waren in den letzten Jahren *in silico* Verfahren zur Vorhersage von in Wurzelknöllchen induzierten Genen. Diese Verfahren nutzen die Tatsache, dass insgesamt 47 verschiedene cDNA-

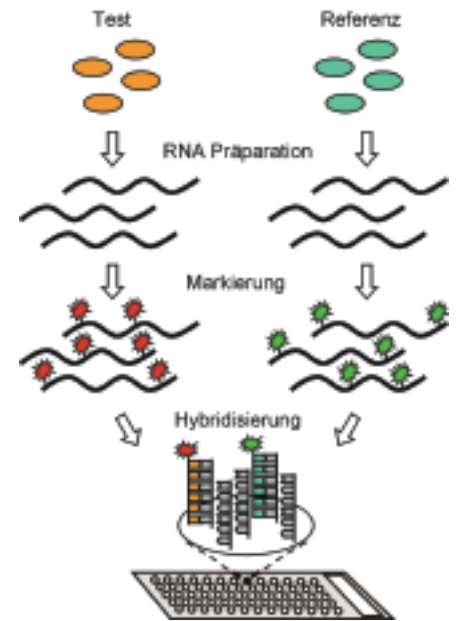


Abb. 2: **Prinzip einer Mikroarray-Hybridisierung mit fluoreszenzmarkierten Sonden, die eine Test- und eine Referenz-Bedingung repräsentieren.**

Gewebe oder Bakterienkultur in einer Test- (rot) und einer Referenz-Bedingung (grün). Gesamt-RNA aus diesem Material wird durch reverse Transkription mit unterschiedlichen Fluoreszenz-Farbstoffen markiert und zusammen zur Hybridisierung von Mikroarrays eingesetzt, die genspezifische Oligonukleotid- oder PCR-Produkt-Proben (schwarze Kreise) tragen. Das Verhältnis der pro Probe gebundenen roten und grünen Fluoreszenz-Farbstoffe ist proportional zum Verhältnis der entsprechenden Transkripte in den eingesetzten Ausgangsgeweben bzw. -kulturen.

Genbanken sequenziert und öffentlich zugänglich gemacht wurden, die verschiedene Gewebe repräsentieren. Es ist somit möglich, solche EST-Cluster zu identifizieren, die ausschließlich oder überwiegend aus Wurzelknöllchen-ESTs assembliert wurden. Obwohl *in silico* Analysen einen schnellen Zugriff auf potentiell knöllcheninduzierte Gene erlauben, sind sie vor allem in ihrer Auflösung prinzipiell limitiert, da Fragestellungen, die über das Spektrum der sequenzierten cDNA-Genbanken hinausgehen, nicht möglich sind. Es war also wichtig, die Möglichkeit für experimentelle Expressionsanalysen zu schaffen, um Netzwerke von Genen identifizieren zu können, die in Wurzelknöllchen differentiell exprimiert sind. Hierfür haben wir im Rahmen des EU-FP5 Projekts MEDICAGO (Tabelle 1) und des DFG-Schwerpunktprogramms SPP 1084 »Mykorrhiza« (<http://MolMyk.Genetik.Uni-Bielefeld.DE>)

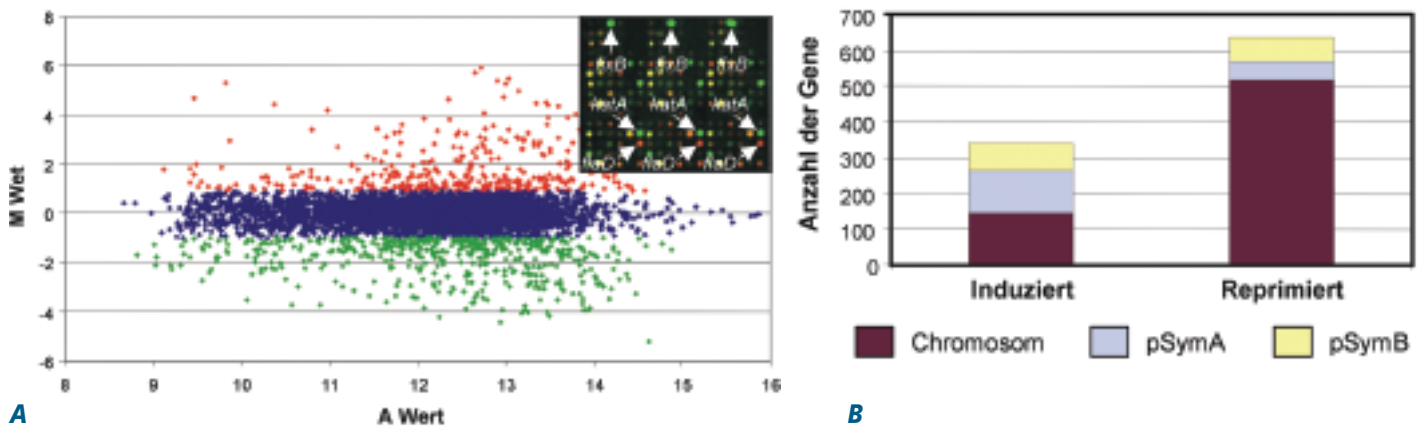


Abb. 3: **Mikroarray-Experiment zum Vergleich der Genexpression in Bakteroiden und freilebenden *S. meliloti* Zellen.** A. Auswertung einer Hybridisierung, in der der PCR-Fragment basierte *S. meliloti* Mikroarray mit Cy5-markierter cDNA aus Bakteroiden und Cy3-markierter cDNA aus freilebenden in Minimalmedium kultivierten Zellen hybridisiert wurde. Die kombinierten Fluoreszenzintensitäten beider Kanäle (A-Wert) wurden auf einer logarithmischen Skala (\log_2) gegen den Logarithmus (\log_2) des Verhältnisses der Intensitäten in beiden Kanälen (M-Wert) aufgetragen. Rot markiert sind Gene, die in Bakteroiden induziert wurden; grün markiert sind Gene, die in freilebenden Zellen induziert wurden. Rechts oben ist ein Ausschnitt aus einem Microarray-Fluoreszenzbild in Falschfarben gezeigt. Einige Gene mit verändertem Expressionsprofil sind markiert. B. Verteilung der induzierten und reprimierten Gene auf den drei Replikons.

PCR-Produkt basierte Makro- und Mikroarrays konstruiert, die ca. 25.000 ESTs aus Wurzelknöllchen, mykorrhizierten Wurzeln und nicht infizierten Wurzeln repräsentieren und als Mt6k-RIT (*M. truncatula* 6k root interaction transcriptome) bezeichnet wurden (Küster *et al.* 2004). Wie im System *S. meliloti* sind in unserem Labor mittlerweile auch für *M. truncatula* umfangreichere Mikroarrays verfügbar, die auf 16.086 genspezifischen Oligonukleotiden basieren und so ca. 50% des Genoms abdecken.

Wir haben bisher vor allem anhand der Mt6k-RIT cDNA-Arrays Expressionsstudien durchgeführt, wobei sowohl Wildtyp-Wurzelknöllchen verschiedenen Alters als auch Wurzelknöllchen von hypernodulierenden und nodulations-defekten *M. truncatula* Mutanten eingesetzt wurden. Noduliert wurden diese

Pflanzen sowohl mit Wildtyp-Rhizobien als auch mit nodulationsdefekten Stämmen. Hiermit sollten sowohl frühe Prozesse der Knöllchenorganogenese als auch die Reaktion der Pflanze auf verschiedene Mikrosymbionten analysiert und die erhaltenen Datensätze durch Clusteranalysen auf interessante Expressionsprofile hin ausgewertet werden. Insgesamt konnten wir fast 1000 *M. truncatula* Gene identifizieren, die im Verlauf der symbiontischen Interaktion differentiell exprimiert sind. Unter diesen waren neben klassischen knöllchenspezifischen Markergenen verschiedene Gene des C- und N-Metabolismus von Wurzelknöllchen, die Rückschlüsse auf metabolische Flüsse im Knöllchen erlauben. Wichtigstes Ergebnis der Untersuchungen war aber die Identifizierung einer Vielzahl von bisher nicht charakterierten

M. truncatula Genen, die mit Prozessen der Signaltransduktion und der Steuerung der Knöllchenbildung in Verbindung gebracht werden können. Diese als knöllcheninduziert gefundenen Proteinkinasen und Transkriptionsfaktoren stellen naheliegende Kandidaten für solche Gene dar, die das symbiontische Programm in Leguminosen initiieren und regulieren. Zukünftige Experimente werden die Analyse von transgenen Linien umfassen, in denen die Expression dieser Kandidatengene durch RNA-Interferenz reprimiert ist. Als Alternative zur Analyse pflanzlicher Mutanten, die kürzlich in der Identifizierung von Rezeptoren für Nodulationsfaktoren gipfelten, zeigen unsere Ergebnisse die Stärke globaler Expressionsanalysen zur Identifizierung von Genen, die Entwicklungsprozesse steuern können.

Projekt	Webseite
National Science Foundation project »Medicago truncatula as the Nodal Species for comparative and functional legume genomics«	http://www.medicago.org
Samuel Roberts Noble Foundation »Center for Medicago Genomics«	http://www.noble.org/medicago
EU FP5 Projekt »MEDICAGO«	http://medicago.toulouse.inra.fr/EU
EU FP6 Projekt »GRAIN LEGUMES«	http://www.eugrainlegumes.org
EU FP5 Projekt »BACDIVERS«	http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/cell-factory/volume2/projects/qlk3-2002-02097_en.html
BMBF Kompetenznetzwerk »Genomik«	http://www.genetik.uni-bielefeld.de/GenoMik/

Tab 1. Zusammenstellung von Genomprojekten, die sich mit der Wurzelknöllchensymbiose zwischen *Medicago truncatula* und *Sinorhizobium meliloti* befassen.

Auf dem Weg zur Systembiologie der Wurzelknöllchen

Die Verfügbarkeit von umfassenden Expressionsanalyse-Werkzeugen sowohl in *S. meliloti* als auch *M. truncatula* erlaubt es, die Expression von Genen des Mikro- und Makrosymbionten anhand von identischen Gewebeproben zu untersuchen. In Kombination mit Analysen auf den Ebenen des Proteoms und Metaboloms eröffnet sich die Perspektive, das Interaktionssystem Wurzelknöllchen als Ganzes zu verstehen und molekulare Prozesse der Organentwicklung kausal zu verknüpfen.

Danksagung

Wir danken Dieter Kapp und Karsten Niehaus (Universität Bielefeld) für die Überlassung von Bildmaterial. Die beschriebenen Arbeiten wurden durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie (0311752 und 031U213D), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (BIZ 7 und SPP 1084) und die Europäische Union (QLG2-CT-2000-00676) gefördert.

Kontakt

Lehrstuhl für Genetik, Fakultät für Biologie,
Centrum für Biotechnologie
Universität Bielefeld

Postfach 100131, D-33501 Bielefeld
Tel.: +49 521 106 4824 (Becker)
Tel.: +49 521 106 5607 (Pühler)
Tel.: +49 521 106 4819 (Küster)

Fax: +49 521 106 5626

Email:
Vorname.Nachname@Genetik.Uni-
Bielefeld.DE
www.Genetik.Uni-Bielefeld.DE
www.CeBiTec.Uni-Bielefeld.DE

Literatur

1. Becker A: **Design of microarrays for genome-wide expression profiling.** In Akkermans A, de Bruijn FJ, Kowaltchuk G, van Elsas J (eds). *Molecular Microbial Ecology Manual Second Edition*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers: in press (2004).
2. Becker A, de Bruijn FJ: **Transcriptomics in *Sinorhizobium meliloti*.** In Newton WE, Palacios R (eds.). *Nitrogen Fixation: 1888-2001. Volume VI: Genomes and genomics of nitrogen-fixing organisms*. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers: in press (2004).
3. Becker A, Bergès H, Krol E et al.: **Global changes in gene expression of *Sinorhizobium meliloti* 1021 under microoxic and symbiotic conditions.** *Mol Plant-Microbe Interact* 17: in press (2004).
4. Dondrup M, Goesmann A, Bartels D et al.: **EMMA: a platform for consistent storage and efficient analysis of microarray data.** *J Biotechnol* 106: 135-146 (2003).
5. Galibert F, Finan TM, Long SR et al.: **The composite genome of the legume symbiont *Sinorhizobium meliloti*.** *Science* 293: 668-672 (2001).
6. Küster H, Hohnjec N, Krajinski F et al.: **Construction and validation of cDNA-based Mt6k-RIT macro- and microarrays to explore root endosymbioses in the model legume *Medicago truncatula*.** *J Biotechnol* 108: 95-113 (2004).
7. Weidner S, Pühler A, Küster H: **Genomics insights into symbiotic nitrogen fixation.** *Curr Opin Bio-*

Ein enttarnter Jäger – der Lebenszyklus von *Bdellovibrio bacteriovorus* aus einer genomischen Perspektive

Michael Kuhn, Würzburg

Mit diesem Titel beginnt eine kürzlich in *Science* erschienene Arbeit über ein erfolgreich abgeschlossenes und weitgehend deutsches Genomprojekt. Die Gruppe von Stephan Schuster vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen hat, zusammen mit Kollegen von der Universität Bielefeld – die mit dem dort entwickelten Softwarepaket GenDB an der bioinformatischen Bearbeitung der Daten beteiligt waren – und der Universität Nottingham die komplette Genomsequenz des Bakteriums *Bdellovibrio bacteriovorus* entschlüsselt und daraus wichtige Erkenntnisse über den ungewöhnlichen Lebenszyklus dieses Bakteriums abgeleitet. *B. bacteriovorus*, ein Bakterium das in aquatischen wie terrestrischen Lebensräumen weit verbreitet ist, jagt und zerstört andere Gram-negative Bakterien indem es in diese eindringt, sie auflöst und sich von den freigesetzten Biomolekülen ernährt. Diese kleinen bakteriellen Jäger besitzen ein erstaunlich großes Genom, dessen 3782950 Basenpaare laut Vorhersage für nicht weniger als 3584 Proteine kodieren wobei für ein Drittel dieser Proteine keinerlei mögliche Funktion angegeben werden kann. Obwohl *B. bacteriovorus* ständig in engem Kontakt mit der DNA seiner Beute ist, zeigten sich überraschenderweise keine Anzeichen dafür, dass in der jüngeren Vergangenheit ein Gentransfer von den Beutebakterien auf *B. bacteriovorus* stattgefunden hat.

In ihrer Arbeit stellen die Autoren die aus der Genomsequenz abgeleiteten Daten dem Lebenszyklus von *B. bacteriovorus* gegenüber und dabei gelingt es ihnen auf eindrucksvolle Weise darzustellen, wie sich dieser in der genomischen Ausstattung des Bakteriums widerspiegelt. Für alle acht verschiedenen Phasen des Lebenszyklus (Wahrnehmung der Beute – Anheftung – Eindringen – sich Einrichten – Bildung

des Bdelloplasten – Zellteilung – Reifung – Freisetzung) konnten Gene bzw. Proteine identifiziert werden, die vermutlich in der jeweiligen Phase eine entscheidende Rolle spielen. So wurden Gene für die Bildung der Flagelle und verschiedener Haftstrukturen identifiziert, die an den ersten beiden Phasen beteiligt sein dürften. Um in das Beutebakterium einzudringen schüttet *B. bacteriovorus* vermutlich einen Cocktail von hydrolytischen Enzymen aus, die lokal begrenzt die Zellwand öffnen und es dem Eindringling erlauben in das Periplasma der Beute zu schlüpfen. Dieses Loch wird dann wieder sorgfältig verschlossen. Die sich im Periplasma etablierenden Jäger beginnen, wiederum mit Hilfe vieler hydrolytischer Enzyme und einer großen Zahl verschiedener Transportkomplexe, die Makromoleküle im Zytoplasma der Beute abzubauen und als Substrat für das eigene Wachstum zu benutzen. Nach erfolgter Zellteilung und Reifung kommt es durch einen letzten Angriff der hydrolytischen Enzyme zur völligen Zerstörung der Beutebakterien und gleichzeitig zur Freisetzung von einer meist ungeraden Zahl von neuen Jägern.

Diese Arbeit ist nicht nur für die an der Grundlagenforschung interessierten Mikrobiologen von Bedeutung. Zu den typischen Gram-negativen Beutebakterien von *B. bacteriovorus* gehören auch viele bekannte pflanzen-, tier- und humanpathogene Bakterien. Die jetzt bekannte Genomsequenz von *B. bacteriovorus* und eine genaue Kenntnis der Mechanismen, die dieses Bakterium für seinen antibakteriellen Angriff benutzt, könnten in Zukunft auch Hinweise auf neue Zielstrukturen für neue antimikrobielle Agenzien liefern.

Quelle: *Science*, 30. Januar 2004, Band 303, Nr 5658, Seite 689-692.

Das NeuroNetz im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)

Peter Propping¹, Andreas Gal², Thomas Gasser³, Armin Heils¹, Thomas Jentsch⁴, Christian Kubisch¹, Matthias Riemenschneider⁵, Rainer Spanagel⁶, Andreas Zimmer¹

¹Universitätsklinikum Bonn,

²Universitätsklinikum Hamburg,

³Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen,

⁴Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg,

⁵Klinikum Rechts der Isar der TU München,

⁶Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim



Krankheiten des Zentralnervensystems (ZNS) tragen in einem erheblichen Ausmaß zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Allgemeinbevölkerung bei. Diese Krankheiten sind nicht nur häufig (Abb.1), sie können schwer und chronisch verlaufen und sind oft tödlich. Das Maß der Beeinträchtigung wird vielfach als »disability-adjusted life years« (DALYs) quantifiziert. Die Höhe der »DALYs« infolge zentralnervöser Krankheiten wird auf mehr als ein Drittel aller gesundheitlichen Beeinträchtigungen veranschlagt. Man schätzt, dass 5 der 10 wichtigsten Gründe für DALYs im Jahre 2020 neuropsychiatrische Krankheiten sein werden. Dabei spielt einerseits die begrenzte Behandelbarkeit eine wesentliche Rolle, andererseits die zu erwartende Änderung der Altersstruktur der Bevölkerung.

Ziele und Methoden im NeuroNetz

Die Ursachen der meisten Krankheiten des ZNS sind weitgehend unbekannt. Auf Grund von Zwillings- und Familienuntersuchungen weiß man jedoch, dass genetische

Faktoren an der Mehrzahl der Krankheiten ursächlich beteiligt sind, ihre Entstehung aber allein nicht erklären können. Es muss noch andere Einflussfaktoren geben, die das Auftreten einer Krankheit begünstigen. Man nimmt eine (meist beträchtliche) genetische Disposition an, die in Abhängigkeit von den Lebensbedingungen in Krankheit umschlagen kann. Die Aufklärung der genetischen Disposition für eine Krankheit erlaubt Einblicke in ihre Pathophysiologie und eröffnet damit Möglichkeiten für neue therapeutische Strategien. Ein Verständnis für die Krankheitsmechanismen wird auch die Erforschung der äußeren Krankheitsbedingungen erleichtern.

Als Bestandteil des NGFN-1 wird das NeuroNetz seit 2001 gefördert. Hier wird exemplarisch auf die 7 Themenkomplexe eingegangen, die auch Gegenstand des gegenwärtig in Begutachtung befindlichen Fortsetzungsantrages sind.

Bei den monogen erblichen Merkmalen hat sich der »positionelle« Klonierungs-Ansatz für die ätiologische Forschung als außerordentlich effektiv erwiesen. Auch bei den »genetisch

komplexen« Krankheiten ist diese Strategie aussichtsreich, wenn auch der logistische, klinische, molekulargenetische und genetisch-epidemiologische Aufwand wesentlich höher ist (Abb. 2). Dieser vom Phänotyp ausgehende Ansatz wird in allen 7 Themenbereichen angewandt. Das NeuroNetz kooperiert eng und erfolgreich mit den genetisch-epidemiologischen Methodenzentren (GEMs, Sprecher Max P. Baur, Bonn).

Daneben wird im NeuroNetz ein breites Spektrum genetischer, sowie zell- und molekularbiologischer Methoden eingesetzt. Dazu gehören z. B. Tiermodelle, sowohl in Form von knock-out (k.o.)-Mäusen als auch primär Phänotyp-abhängigen Modellen, sowie Expressionsstudien an pathologischem Gewebe. Die Vergleichbarkeit und Komplementarität der angewandten Methoden macht vielfältige Kooperationen möglich.

Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist die häufigste neurodegenerative ZNS Erkrankung, die durch Ablagerungen zweier posttranslational modifizierter Proteine, Tau (Neurofibrillen) und beta-Amyloid (Plaques), im Hirngewebe gekennzeichnet ist. Bis zu 40% der über 85-Jährigen ist von der Krankheit betroffen.

Die molekularen Veränderungen bei AD werden an den Standorten Bonn, München und Heidelberg untersucht, genetische Ursachen in München, ergänzt durch eine bundesweite Fallsammlung.

Genomweite Kopplungsanalysen haben mehrere Suszeptibilitäts-Loci ergeben, z. B. in Regionen der Chromosomen 9p, 9q und 10q (AD 6). In der AD 6-Region liegen mehrere Kandidatengene; die Untersuchung verschiedener

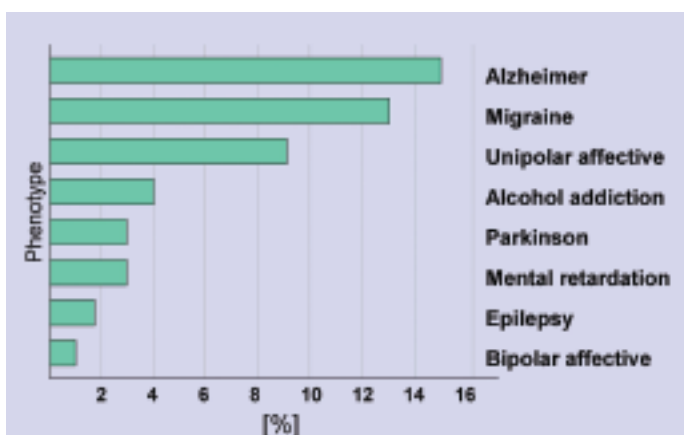


Abb. 1: Lebenszeitprävalenz der im NeuroNetz untersuchten Krankheiten

Varianten konnte signifikant assoziierte Risikoallele bei mehreren dieser Gene identifizieren. Für den 9q-Locus wurden signifikante Assoziationen mehrerer Varianten innerhalb eines Gens identifiziert.

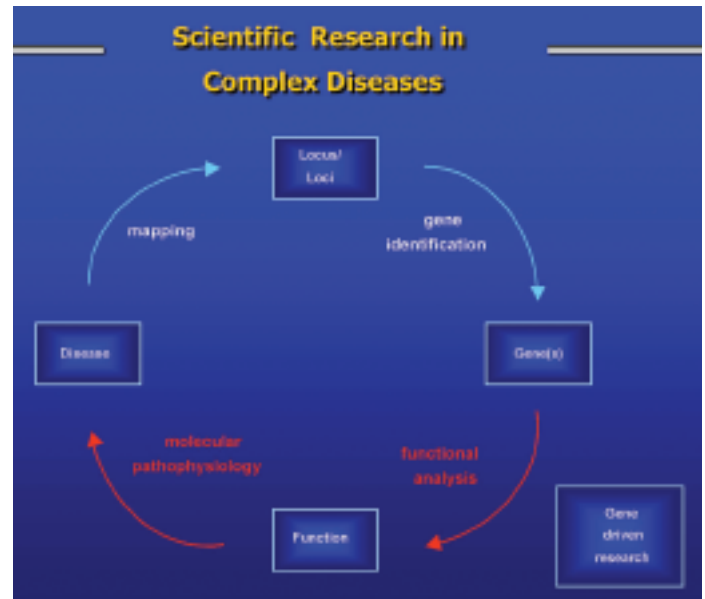
Der funktionelle Ansatz in Bonn untersucht Modifikationsgene der Plaque-Pathologie durch Kreuzung von transgenen AD-Mäusen mit durch ENU mutagenisierten Tieren. In Heidelberg wird erfolgreich in mutagenisierten zellulären Systemen nach Genen gesucht, die eine Veränderung der beta-Amyloid-Produktion zur Folge haben. Die funktionellen Arbeiten in München führten zur erfolgreichen Aufklärung wesentlicher Prozesse, die an der beta-Amyloid-Bildung beteiligt sind. Insbesondere konnte der zelluläre Transportmechanismus der beta-Sekretase (BACE1), die den N-Terminus des beta-Amyloid-Proteins generiert, in polaren Zellen charakterisiert werden. Ein neu entwickelter Assay zur Aktivitätsbestimmung von BACE identifizierte unterschiedliche enzymatische Eigenschaften für BACE1 und dessen Homolog BACE2, die möglicherweise therapeutisch nutzbar sind. Weiterhin konnte erstmals die Gamma-Sekretase, ein Multi-Enzymkomplex, das den C-Terminus des beta-Amyloid generiert, mit den vier Komponenten Präsenilin, Nicastrin, APH-1 und PEN-2, in der Hefe rekonstituiert werden.

Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist – nach der Alzheimer-Demenz – die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Über 2 Prozent der über 60-Jährigen sind von der Erkrankung betroffen. In Deutschland leben rund 200.000 Parkinson-Patienten. Obwohl die Parkinson-Krankheit meist sporadisch auftritt, konnten durch die Entdeckung von mehreren seltenen monogen erblichen Varianten der Erkrankung wichtige Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen der Krankheitsentstehung gewonnen werden. So nimmt man heute an, dass die pathologische Ablagerung von Proteinen wie alpha-Synuklein und ihr ungenügender Abbau durch das Proteasom im Zentrum der pathogenetischen Kaskade stehen.

Im NeuroNetz des NGFN-1 wurde untersucht, inwieweit Gene wie alpha-Synuklein, die bei den erblichen Varianten der Parkinson-Krankheit entdeckt wurden, auch für die häufige sporadische Form der Erkrankung eine Rolle spielen. Dabei konnte einerseits die genetische Epidemiologie der monogenen Parkinson-Formen genauer definiert werden, andererseits wurden bestimmte Genvarianten (Hap-

Abb. 2: Forschungsansatz bei genetisch komplexen Krankheiten



lotypen) gefunden, die das Erkrankungsrisiko modifizieren können. Daneben wurden Tiernodelle für die Parkinson-Krankheit und für atypische Parkinson-Syndrome, wie die Multisystematrophie etabliert, die es erlauben, die molekularen Konsequenzen der veränderten Genexpression zu untersuchen.

Diese Untersuchungen sollen im Rahmen von NGFN-2 ausgeweitet werden. Neue diagnostische Methoden, wie die transkranielle Sonographie des Hirnparenchyms werden zur Anwendung kommen, um Risikopersonen für die Erkrankung zu identifizieren. Die Methoden der Hochdurchsatzgenotypisierung werden es erlauben, in einer größeren Anzahl von Patienten nach genetischen Varianten zu suchen. Durch die parallele Untersuchung der Genexpression mit Hilfe der Chip-Technologie in Patientenmaterial und in Tier- und Zellkulturmodellen sollen die zellulären Netzwerke identifiziert werden, die spezifisch am Untergang der dopaminergen Neurone beteiligt sind.

Affektive Störungen

Auf dem Gebiet der bipolar affektiven Störungen konnten durch die molekulargenetischen Forschungsarbeiten der jüngsten Vergangenheit große Fortschritte erzielt werden. Genomweite Kopplungsuntersuchungen mehrerer unabhängiger Arbeitsgruppen ergaben zum Teil starke und replizierte Hinweise auf Kopplung in den chromosomalen Regionen 4p16, 4q27-q32, 6q21-q23, 8q24, 10q25-q26 und 12q23-q24. In den chromosomalen Regionen 13q32-q33, 18p11-q11 und 22q12-q13 konnten nicht nur Kopplungshinweise für bipolar affektive,

sondern auch für schizophrene Störungen gefunden werden. An der Identifizierung der Kopplungsregionen 4q27-q32, 6q21-q23, 8q24 und 10q25-q26 war die im Rahmen des NeuroNetz des NGFN-1 geförderte Bonner Arbeitsgruppe maßgeblich beteiligt. An insgesamt vier unabhängigen Familienkollektiven deutscher, andalusischer, bulgarischer und Roma-Herkunft ergaben sich in diesen chromosomalen Regionen überlappende Kopplungshinweise.

In Zukunft sollen die Regionen durch Untersuchungen auf Kopplungsungleichgewicht (Linkage Disequilibrium, LD) eingeeengt und die zugrundeliegenden Dispositionsgene identifiziert werden. In der Kopplungsregion auf 13q32-q33 scheint zudem die Identifikation des ersten Dispositionsgens für bipolar affektive Störungen gelungen: SNPs im Gen G72, das durch ein systematisches LD-Mapping identifiziert wurde, zeigten in 4 unabhängigen Kollektiven mit bipolar affektiver Störung starke Assoziationshinweise. Für die psychiatrische Forschung ist von großem Interesse, dass sich in drei unabhängigen Kollektiven auch für schizophrene Störungen Assoziationshinweise mit SNPs im G72-Gen ergaben. Die Bonner Arbeitsgruppe trug entscheidend zu diesen Befunden bei. Noch unveröffentlichte Untersuchungsergebnisse der Bonner Gruppe deuten zudem auf einen möglichen Beitrag von G72 bei der Entstehung unipolar affektiver Störungen. G72 scheint am glutamatergen Neurotransmittersystem beteiligt zu sein, so dass sich hier auch neue pharmakologische Ansatzpunkte ergeben könnten.



Abb. 3: Mausmodell für Epilepsie (Jentsch, Hamburg)

Alkoholismus

Bei dieser Krankheit haben Tiermodelle den Vorteil, dass bei gleichzeitiger Parallelität zur Humansituation und experimenteller Kontrollierbarkeit einfache und abgrenzbare Verhaltensmuster gewählt werden können. In den letzten Jahren wurden neue Tiermodelle entwickelt, die verschiedene Aspekte einer Abhängigkeit darstellen: Kontrollverlust, Toleranzentwicklung, Entzug, Craving oder Rückfallverhalten - nach DSM-IV und ICD-10 typische Merkmale einer Abhängigkeit – lassen sich heute verlässlich im Tierversuch abbilden. Ausgehend von Tiermodellen werden im NeuroNetz deshalb Kandidatengene identifiziert. Hierzu werden drei Ansätze gewählt: (1) Erstellen differenzieller Genexpressionsmuster mit Hilfe von Biochips bei alkoholabhängigen Tieren, (2) QTL-Analysen und (3) ungerichtete chemische Mutagenese (ENU) in Verbindung mit spezifischen Phänotypen (z.B. Alkoholsensitivität und Präferenz). Kandidatengene werden anschließend in transgenen Rattenmodellen bzw. mit RNAi-Applikation verifiziert und dann anhand einer Kohorte der Allgemeinbevölkerung bzw. an großen Kohorten von alkoholabhängigen Patienten überprüft. Hierzu werden SNPs auf Assoziation überprüft. Die Gangbarkeit dieses Weges konnte im Rahmen von NGFN-1 eindrucksvoll gezeigt werden: Anhand von k.o.-Mausmodellen konnten die essentielle Rolle des CRHR1-Rezeptors bei Stress-induziertem Trinken und der Cannabinoidezeptor 1 als ein interessantes Target für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit aufgedeckt werden. Auch *Per Gene*, die an der Regulation der inneren Uhr beteiligt sind, scheinen eine entscheidende Rolle in der Ätiologie von Suchterkrankungen zu spielen: Tiere mit einer Deletion von *Per2*

haben eine hohe Vulnerabilität für freiwilligen Alkoholkonsum, ein Befund der bei alkoholabhängigen Patienten bestätigt worden ist. Im Rahmen von NGFN-2 werden weitere Kandidatengene hinzukommen. Dies wird zu Fortschritten in Diagnose und Prävention des Alkoholismus beitragen und die Entwicklung von Medikamenten erleichtern.

Epilepsie

Mit einer Lebenszeit-Prävalenz von ca. 3% gehört die Epilepsie zu den häufigsten Erkrankungen des ZNS. Mehr als die Hälfte aller Epilepsien wird durch genetische Faktoren (mit) verursacht. Hierzu gehören insbesondere die »idiopathischen generalisierten Epilepsien« (IGE). Bislang waren keine Krankheits-Gene für die unterschiedlichen IGE-Syndrome bekannt. Im Rahmen von NGFN-1 gelang mit einem systematischen genomischen Ansatz die Identifikation eines ersten Gens, das in der Ätiologie dieser Erkrankungen eine Rolle spielt. Ausgehend von den Ergebnissen einer großen Kopplungsstudie und den während des Förderzeitraumes gesammelten Familien konnte gezeigt werden, dass Sequenzvarianten innerhalb von *CLCN2*, welches für den Chloridkanal *CLCN2* kodiert, mit den häufigen IGE-Syndromen assoziiert sind. Diese erfolgreiche Arbeit soll im Rahmen von NGFN-2 fortgeführt werden.

Der wachsenden Zahl identifizierter Krankheitsgene stehen bescheidene Erfolge bei der Entwicklung neuer Therapien im Hinblick auf Anfalls-Prävention und der Resistenz gegen antiepileptische Pharmakotherapie gegenüber. Die Hauptgründe hierfür sind das Fehlen experimenteller Modelle und die mangelnden Kenntnisse der pathophysiologischen Mechanismen von Epileptogenese und Pharmakoresistenz. Die Entwicklung von Tiermodellen war daher im NGFN-1 ein Schwerpunkt der Hamburger Gruppe (Abb. 3). Die in Hamburg hergestellten Mausmodelle haben bereits wichtige Beiträge zum Verständnis der physiologischen Funktionen von Kalium- und Chloridkanälen (z. B. *CLCN2* und *KCNQ2*) sowie Kalium/Chlorid-Kotransportern geleistet.

Die erfolgreiche Kombination human-genetischer Studien, genomweiter Transkriptomanalysen in Mausgeweben und funktionaler Analysen soll im NGFN-2 fortgeführt werden und nicht nur das Spektrum von mit Epilepsien assoziierten Genen erweitern, sondern zu einem verbesserten Verständnis der Epileptogenese und damit zur Erweiterung der Therapieoptionen führen.

Migräne

Die Migräne ist eine chronische ZNS Erkrankung unbekannter Ursache mit einer Häufigkeit von über 10%. Zu den Hauptsymptomen gehören der periodische halbseitige Kopfschmerz, eine Licht- und Lärmempfindlichkeit und – im Falle der Migräne mit Aura – das Auftreten von reversiblen neurologischen Störungen vor der Kopfschmerzattacke. Der Betroffene ist durch den Schmerz stark eingeschränkt. Auch volkswirtschaftlich stellt die Migräne ein Problem dar. So ist bekannt, dass die Migräne zu den sieben häufigsten Ursachen eines Arztbesuches gehört. Weiterhin kommt es durch krankheitsbedingte Fehlzeiten zu einem erheblichen Verlust an Produktivität. Wenngleich es Medikamente gegen die Migräne gibt, so ist eine Beschwerdefreiheit oder akzeptable Schmerzinderung oft nicht zu erreichen. Es besteht also ein Bedarf an hochwirksamen und möglichst nebenwirkungsfreien Medikamenten.

Es ist lange bekannt, dass die Migräne in Familien gehäuft auftritt. Systematische Untersuchungen haben bewiesen, dass die häufigen Formen der Migräne in erheblichem Masse genetisch bedingt sind. Die Identität dieser genetischen Faktoren ist jedoch unbekannt. Das Ziel des durch das NGFN-1 geförderten Projektes ist deshalb die Aufklärung von genetischen Faktoren, die für die Entstehung der häufigen Migräneformen verantwortlich sind. Unter Mitarbeit von Hunderten von Patienten und Familien wird durch Kopplungs- und Assoziationsstudien sowie Mutationsverfahren versucht, die Bereiche bzw. Varianten in der Erbinformation zu identifizieren, die nur oder deutlich häufiger bei Erkrankten zu finden sind. Diese Varianten sind ursächlich an der Krankheitsentstehung beteiligt und attraktive »Ziele« für eine medikamentöse Intervention. Auch funktionelle Studien dieser Varianten sollen zukünftig durchgeführt werden, um ein möglichst genaues Bild der genetischen Ursachen der Migräne zu erhalten. Im Rahmen des Projektes ist es bereits gelungen, ein Gen, das an der Entstehung der häufigen Migräneformen beteiligt ist, zu identifizieren.

Geistige Behinderung

Bei etwa 3% der Bevölkerung liegt eine geistige Behinderung (mentale Retardierung, MR) vor. Auch wenn die meisten Betroffenen in ihren Familien Einzelfälle sind, ist die MR in 60-80% der Fälle genetisch bedingt. Verschiedene Veränderungen in einer großen Anzahl von

Genen können zu MR führen. So sind mittlerweile allein auf dem X-Chromosom 16 MR-Gene bekannt. Auch für die autosomal vererbte MR wurden bereits einige Kandidatengene identifiziert. Über die zellulären Mechanismen und die beteiligten Signalmoleküle, die für die normale Entwicklung des ZNS wichtig sind, ist noch wenig bekannt. Die durch die bisher identifizierten MR-Gene gewonnenen Erkenntnisse bringen jedoch etwas Licht in das Dunkel: Bemerkenswerterweise spielen Genprodukte von (mindestens) drei MR-Genen, *ARHGEF6*, *OPHN1* und *PAK3*, eine Rolle im Rho-GTPase-Zyklus, dessen Aktivität u.a. die Reorganisation des Aktinzytoskeletts wie auch die Differenzierung von Neuronen reguliert.

Die Untersuchungen im Rahmen von NGFN-1 haben wesentlich zur Aufklärung des Signalweges beigetragen, in den das ebenfalls von Untersuchern des NGFN-1 beschriebene

ARHGEF6-Protein involviert ist. Durch die Analyse der Gehirn-(Mikro)-Morphologie von *Arhgef6*-Knock-out-Mäusen konnte ferner gezeigt werden, dass diese eine Abnahme an reifen dendritischen Dornen sowie eine verringerte Dicke der Dendriten aufweisen, was zu einer verminderten neuronalen Konnektivität und damit einer eingeschränkten Informationsverarbeitung führen kann.

In NGFN-2 sollen weitere MR-Gene identifiziert, Signalwege aufgeklärt sowie k.o.-Modelle hergestellt und charakterisiert werden. Mit der Entwicklung eines DNA-Chips wird ein erster Schritt in Richtung einer effektiven Mutationsdiagnostik bei Patienten mit MR getan. Das Interesse an Sequenzvarianten, die zusammen mit anderen genetischen und/oder nicht-genetischen Faktoren den MR-Phänotyp modifizieren, stellt eine wichtige Verknüpfung dieses Bereiches zu den komplex-genetisch

bedingten Phänotypen des NeuroNetzes her.

Fazit

Wie kein anderer Ansatz können Methoden der Genetik und Genomanalyse zur Aufklärung der Ätiologie von Krankheiten des ZNS beitragen. Das erkrankte Organ ist zwar immer das Gehirn, die Erscheinungsformen der Krankheiten sind jedoch denkbar vielfältig, ebenso wie die benötigten Methoden. Dies macht die interdisziplinäre Zusammenarbeit unverzichtbar, wie sie im NeuroNetz des NGFN hervorragend praktiziert wird.

Kontakt

Dr. Ruth Raff
Wiss. Koordinatorin des NeuroNetz
Institut für Humangenetik
Universität Bonn
Wilhelmstraße 31
53111 Bonn

Das war's! Das Deutsche Humangenomprojekt endet erfolgreich im Juni – ein kurzer Rückblick

Jörg Wadzack



Nach neun Jahren erfolgreicher Forschung endet das Deutsche Humangenomprojekt (DHGP) offiziell Ende Juni. In einer gemeinsamen Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie einem Zusammenschluss in Deutschland forschender pharmazeutischer Unternehmen wurde das Deutsche Humangenomprojekt 1995 etabliert. Anfang 1996 starteten 38 Forschungsverbände in die erste Förderphase.

Der Start des DHGP erfolgte zu einer Zeit, als ein gesellschaftlicher Konsens zur Gentechnologie noch zur Diskussion stand. Trotzdem wurde mit dem DHGP, in Bezug auf seine Größe und seine Struktur, ein Mitte der neunziger Jahre in jeder Hinsicht exemplarisches und wegweisendes deutsches Forschungsprogramm in den Lebenswissenschaften auf den Weg gebracht. Die Strukturen des DHGP wur-

den in den vergangenen Jahren national wie international mehrfach für andere Programme adaptiert.

Die Struktur

Das DHGP wird durch seine zentralen Einrichtungen charakterisiert, die allen Forschungsverbänden zur Verfügung stehen und maßgeblich zum Erfolg des Forschungsprogramms beitragen.

Als erste Einrichtung des DHGP startete bereits Ende 1995 das **Ressourcenzentrum (RZPD)** am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin. Im Juli 2000 gründete sich das RZPD – Ressourcenzentrum für Genomforschung als gemeinnützige GmbH aus. Es versorgt die Genomforscher mit standardisierten biologischen Materialien wie beispielsweise Klone, DNA-Filter oder DNA-Chips und führt gleichzeitig die Primärdatenbank, die

die Daten und Ergebnisse aus dem Deutschen Humangenomprojekt zentral speichert und öffentlich zugänglich macht.

Da die wirtschaftliche Verwertung von Ergebnissen aus dem DHGP ein zentrales Ziel ist, wurde die **Patent- und Lizenzagentur (PLA)** an der Fraunhofer-Patentstelle eingerichtet. Die PLA kümmert sich vor einer Publikation um die systematische Prüfung der wissenschaftlichen Ergebnisse auf wirtschaftliche Verwertbarkeit. Sie organisiert die Patentanmeldungen und moderiert die Lizenzverhandlungen. Die PLA wurde bis September 2003 vom **Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie e.V. (FV)** getragen. Für dieses finanziellen Engagement erhielt die Interessenvertretung der deutschen pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie Erst-Lese- und Erst-Verhandlungsrechte für die Ergebnisse aus dem DHGP. Im Laufe des DHGP

fürten diese Regelungen zunehmend zum Disens vor allem bei direkten Firmenausgründungen aus dem Projekt. Der Förderverein hat dann in der 2. Phase des DHGP sukzessive auf seine Rechte verzichtet.

Als exekutives Leitungsgremium koordiniert das **wissenschaftliche Koordinierungskomitee** bestehend aus vier gewählten Projektleitern die Kommunikation innerhalb des Gesamtprojektes. Es erarbeitet strategische Konzepte und Planungen für die zukünftige Genomforschung und repräsentiert das Deutsche Humangenomprojekt nach außen.

Die Wissenschaft

Mit dem deutschen **Sequenzierkonsortium**, dem das Institut für Molekularbiologische Forschung (IMB) in Jena, das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin sowie die Gesellschaft für biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig angehören, beteiligte sich Deutschland an den internationalen Anstrengungen, das menschliche Genom vollständig zu sequenzieren. Der wichtigste deutsche Beitrag und zugleich auch der größte Erfolg des Deutschen Humangenomprojektes war die Sequenzanalyse von Chromosom 21. Zusammen mit japanischen Kollegen wurde diese Arbeit im Mai 2000 als zweites komplettes Chromosom publiziert. Darüber hinaus hat das deutsche Sequenzierkonsortium kleinere Abschnitte auf den Chromosomen 7, 8, 11 sowie X analysiert und zur Gesamtsequenz des menschlichen Genoms beigesteuert.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt in der ersten Phase des DHGP, die von 1996 – 1999 reichte, war die Technologieentwicklung und die Automatisierung von Routineprozessen im Labor. Aus diesem Arbeitsfeld sind über 20 Patente entstanden. Aber auch die funktionelle Analyse von Genen und ihren Produkten sowohl mit molekularbiologischen Methoden als auch in Modellorganismen wie Maus, Zebrafisch und Ratte waren inhaltliche Schwerpunkte dieser ersten Phase.

Mit Beginn der zweiten Phase im Jahr 2000, in der 52 Forschungsverbände arbeiten, fokussierte sich das DHGP noch stärker auf die funktionelle Analyse von Genen. Die groß angelegten, systematischen Projekte wie das **cDNA-Konsortium**, der **ENU-Maus-Mutagenese-Screen** oder das **Gene-trap-Konsortium**, um nur einige zu nennen, wurden verstärkt weitergeführt. Neue an medizinischen Fragestellungen ausgerichtete Projekte, ergänzten die systematischen Ansätze. Dazu gehörten beispielsweise Projekte zu **Brustkrebs**,



Ende Februar kam das Wissenschaftliche Koordinierungskomitee zu seiner letzten ordentlichen Sitzung zusammen (von links nach rechts: F. Laplace, A. Weller, A. Reis, H. Blöcker, M. Hrabě de Angelis, Th. Meitinger, L. Grimm, J. Wadzack, A. Haese)

gynäkologischen Tumoren, Leukämie, Hä-mophilie und Fettleibigkeit. Zur Synchronisation des DHGP mit dem 2001 begonnenen NGFN wurde die zweite Phase, die eigentlich von 2000 bis 2003 reichen sollte, bis Mitte 2004 verlängert.

Neben den naturwissenschaftlichen Projekten wurden im DHGP kontinuierlich auch **Fragestellungen zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen der Humangenomforschung** in Projekten bearbeitet. Im Mittelpunkt standen vor allem Fragen zu Gentests, zur Präimplantations-Diagnostik sowie zum *informed consent* der Betroffenen. Ergebnisse dieser Arbeiten sind zum Teil in die politische Debatte in Deutschland eingeflossen.

Was am Ende übrig bleibt!

Resultate sind vielfältig und fassbar. Eine qualitative wie quantitative abschließende Evaluation braucht das DHGP daher nicht zu scheuen! Nicht nur, dass sich das Deutsche Humangenomprojekt national und international als Marke etabliert hat und als solches für hochwertige Forschung steht, auch die zahllosen Publikationen in wissenschaftlichen Top-Zeitschriften sprechen für sich.

In Bezug auf die wirtschaftliche Verwertung von Forschungsergebnissen hat das DHGP in der Wissenschaft ein Umdenken bewirkt und kann stattliche Ergebnisse vorweisen. So wurden seit 1997 von der Patent- und Lizenzagentur 42 Patentanmeldungen vorgenommen und sechs Lizenzverträge abgeschlossen. Weitere Verträge werden gegenwärtig noch verhandelt. Nicht zu unterschätzen sind auch die Ausgründungen von Unternehmen aus wissenschaftlichen Einrichtungen. Mindestens

acht Unternehmen können aus unserer Sicht direkt Projekten des Deutschen Humangenomprojektes zugerechnet werden. Diese haben über 300 qualifizierte Arbeitsplätze geschaffen und die Firmen sind auch trotz allgemeiner Wirtschaftslaute in den allermeisten Fällen noch am Markt. Der direkte Rückfluss aus den Lizenzverträgen ist gegenwärtig mit über 600.000 Euro bezifferbar. Die meist meilensteinabhängigen Lizenzverträge können in der Zukunft noch bis zu 10 Mio. Euro an die Erfinder und die Forschungseinrichtungen fließen lassen.

Vielleicht wichtiger noch als die materiellen Erfolge, sind die Strukturveränderungen, die das Deutsche Humangenomprojekt in Deutschland zweifellos mit initiiert hat. Aufgrund der großen wissenschaftlichen Herausforderung des Humangenomprojektes ist es erforderlich in Verbänden mit verschiedenartigen technologischen Kompetenzen zusammenzuarbeiten. Große Projekte wie etwa das cDNA-Konsortium oder das ENU-Maus-Mutagenese-Projekt haben gezeigt, dass vernetzte Arbeiten zwischen Universitäten, Großforschungseinrichtungen sowie kleinen und mittleren Unternehmen der Biotechnologie erfolgreich möglich und für alle Seiten von Vorteil ist. Diese inzwischen etablierten Infrastrukturen haben u.a. dazu beigetragen, dass deutsche Wissenschaftler bei den großen durch die Europäische Union finanzierten Projekten des 5. und 6. Forschungsrahmenprogramm ganz vorn mit dabei sind.

Erfreulich für das DHGP und seine Wissenschaftler ist nicht zuletzt, dass viele seiner erfolgreichen Projekte im NGFN eine Fortsetzung gefunden haben.

Das Internationale »H-invitational« Projekt zur funktionellen Annotation humaner cDNAs

Stefan Wiemann · Abteilung Molekulare Genomanalyse, Deutsches Krebsforschungszentrum

Mit dem Beginn des Humangenomprojekts kamen die systematische Isolierung und die Funktionsanalyse der menschlichen Gene ins Blickfeld. Hochdurchsatz-Entwicklungen blieben hierbei weitgehend auf das Gebiet der genomischen Sequenzierung beschränkt, während die Bedeutung der systematischen Analyse von cDNAs längere Zeit unbemerkt blieb. Über die Sequenzierung zunächst von ESTs – Expressed Sequence Tags (Adams *et al.*, 1992) und später auch von Volle-Länge cDNAs – FL-cDNAs (Nomura *et al.*, 1994) wurde schließlich auch die experimentelle Analyse der mRNA auf eine systematische Ebene gestellt. Das Deutsche cDNA-Konsortium wurde 1996 im DHGP als weltweit zweites Projekt seiner Art gegründet, mit dem Ziel, im hohen Durchsatz neue Gene zu identifizieren und zu analysieren. Nicht zuletzt durch dieses Konsortium, das bisher über 12.300 cDNAs mit zusammen 40 Megabasen Sequenz analysiert hat, wurde der wissenschaftlichen Öffentlichkeit die Bedeutung der cDNA-Analyse verdeutlicht (Abbott 2001, Penisi 2001). Derzeit gibt es drei große cDNA-Projekte weltweit, das Deutsche cDNA-Konsortium (Wiemann *et al.*, 2001), die US-amerikanische Mammalian Gene Collection (Strausberg *et al.*, 2002) und das vereinte Japanische FLJ-Projekt (Ota *et al.*, 2004), die gemeinsam die Identifizierung sämtlicher humaner Gene sowie die Bereitstellung von physikalischen Klon-Ressourcen zum Ziel haben. Diese Ressourcen sind insbesondere für die aufkommenden Hoch-

durchsatz-Applikationen der »Functional Genomics« und »Proteomics« unentbehrlich (Wiemann *et al.*, 2003).

Seit 1996 treffen sich die Leiter der drei großen cDNA-Projekte in regelmäßigen Abständen zu »Workshops on Complete cDNA Sequencing – WCCS«, um neue Entwicklungen in der Technologie zu erörtern und die Aktivitäten der Projekte zu koordinieren. Neben diesen Workshops hat sich die Serie von »Transcriptome« Konferenzen etabliert, die in den Jahren 2000 (Paris), 2002 (Seattle) und 2003 (Tokyo) Wissenschaftler aus aller Welt zusammenbrachte, um neueste Entwicklungen von cDNA-basierter Hochdurchsatz-Forschung bis zur Systembiologie zu kommunizieren und zu diskutieren.

In den WCCS Workshops wurde die Idee entwickelt, in einer gemeinsamen Anstrengung sämtliche in Hochdurchsatz-Projekten sequenzierten humanen cDNAs gemeinsam funktionell zu annotieren und so eine bis dato einmalige internationale Zusammenarbeit zu initiieren.

Die Organisation eines ersten Annotations-Jamborees in diesem internationalen Projekt wurde von den japanischen Kollegen übernommen. 150 Wissenschaftler von 60 Institutionen aus fünf Kontinenten trafen sich im Sommer 2002 für zehn Tage zum 1. »H-invitational« cDNA Annotations-Workshop in Tokyo, Japan (Cyranoski 2002). Das Deutsche cDNA-Konsortium war mit fünf eingeladenen Wissenschaftlern vertreten. Basis der Annotationsar-

beit waren 1. die Sequenzen der Hochdurchsatz cDNA-Projekte aus Japan, Deutschland, den USA und China (Abbildung 2), 2. die an mehreren Bioinformatik-Instituten (z.B. DDBJ, NCBI, EBI, MIPS, SANBI) durchgeführte Vorarbeit mit automatischen Analysen und 3. die Expertise der beteiligten Wissenschaftler aus Institutionen, die systematische Analyse und Annotation von Sequenzen betreiben. Speziell für dieses Projekt wurde ein web-basiertes Annotationssystem entwickelt, das unmittelbar an eine Datenbank gekoppelt ist, in der die Annotationen abgelegt und abfragbar zugänglich sind. Im »H-Invitational« Workshop wurden insgesamt 41.118 cDNA-Sequenzen aus den Hochdurchsatz-Projekten geclustert, um letztlich 20.899 Gen-Loci zu definieren, die sämtlich während des Workshops manuell annotiert wurden. Die Ergebnisse des Workshops werden in diesen Tagen veröffentlicht (Imanishi *et al.*, 2004).

Als Ziele des Projekts wurden definiert:

1. Die Identifizierung humaner Gene mittels hoch-qualitativer cDNA Ressourcen.
2. Die Durchführung einer manuellen, funktionellen Annotation experimentell validierter Gene und repräsentativer cDNAs.
3. Die Identifizierung von Spleißvarianten, mit denen ein Teil der Komplexität des Transkriptoms und Proteoms erklärt werden kann.
4. Die Identifizierung und Annotation funktioneller RNAs.



Abb. 1: 150 Wissenschaftler aus 60 Instituten trafen sich in Tokyo zur systematischen manuellen Annotation humaner Gene und cDNAs.



Abb. 2: Die Sequenzen aus den internationalen Hochdurchsatz Projekten wurden gemeinsam annotiert und bilden damit die größte Ressource menschlicher FL-cDNAs weltweit.

5. Die Verknüpfung von Krankheits-Informationen mit Genen und repräsentativen cDNAs, nicht zuletzt durch die systematische Analyse von SNPs.

Sämtliche Annotationen wurden in die »H-Invitational«-Datenbank eingegeben und werden mit dem Erscheinen der gemeinsamen Publikation (Imanishi et al., 2004) im Internet über www.h-invitational.jp/ verfügbar gemacht. Damit ist diese in der wissenschaftlichen Gemeinschaft größte humane cDNA-Sequenzdatenbank mit manueller Annotation weltweit frei zugänglich.

Im November 2003 fand, wieder in Tokyo, ein zweiter H-invitational Workshop statt, in dessen Verlauf weitere 15.000 cDNAs annotiert wurden, die im vergangenen Jahr neu sequenziert worden waren. Die Reihe der Annotations-Workshops, wie auch der »Transcriptome« Konferenzen, werden weiter fortgesetzt, um letztlich umfassende Daten der

menschlichen Gene und Genprodukte in Händen zu haben und der Öffentlichkeit zu präsentieren. Durch die Verknüpfung der großen systematischen cDNA Projekte weltweit ist eine Ressource von manuell annotierten cDNA-Klonen geschaffen, die für die Funktionsanalyse von Genen und Genprodukten und weiter für die Analyse von Krankheitsassoziationen sowie die Identifizierung von diagnostischen Markern und therapeutischen Targets unverzichtbar ist. H-invitational ist eine bisher einmalige Initiative zur funktionellen Annotation des menschlichen Transkriptoms.

Kontakt

Stefan Wiemann

Abteilung Molekulare Genomanalyse
Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 580 · 69120 Heidelberg
s.wiemann@dkfz.de

Literatur

- Abbott, A. (2001). **Free access to cDNA provides impetus for gene function work.** *Nature* 410, 289-290.
- Adams, M. D., Dubnick, M., Kerlavage et al. (1992). **Sequence identification of 2,375 human brain genes.** *Nature* 355, 632-634.
- Cyranoski, D. (2002). **Geneticists lay foundations for human transcriptome database.** *Nature* 419, 3-4.
- Imanishi, T., Itoh, T., Suzuki, Y. et al. (2004). **Integrative Annotation of 20,899 Human Genes Validated by Full-Length cDNA Clones.** *PLoS Biol im Druck.*
- Nomura, N., Miyajima, N., Sazuka, T. et al. (1994). **Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. I. The coding sequences of 40 new genes (KIAA0001-KIAA0040) deduced by analysis of randomly sampled cDNA clones from human immature myeloid cell line KG-1.** *DNA Res* 1, 47-56.
- Ota, T., Suzuki, Y., Nishikawa, T., et al. (2004). **Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs.** *Nat Genet* 36, 40-45.
- Pennisi, E. (2001). **So many choices, so little money.** *Science* 294, 82-85.
- Strausberg, R. L., Feingold, E. A., Grouse, L. H. et al. (2002). **Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 16899-16903.
- Wiemann, S., Bechtel, S., Bannasch, D. et al. (2003). **The German cDNA Network: cDNAs, functional genomics and proteomics.** *Journal of Structural and Functional Genomics* 4, 87-96.
- Wiemann, S., Weil, B., Wellenreuther, R. et al. (2001). **Toward a Catalog of Human Genes and Proteins: Sequencing and Analysis of 500 Novel Complete Protein Coding Human cDNAs.** *Genome Res* 11, 422-435.

Autoren der Publikation: **Integrative Annotation of 20,899 Human Genes Validated by Full-Length cDNA Clones.** *PLoS Biol im Druck.* (2004) Imanishi, T., Itoh, T., Suzuki, Y., O'Donovan, C., Fukuchi, S., Koyanagi, K. O., Barrero, R. A., Tamura, T., Yamaguchi-Kabata, Y., Tanino, M., Yura, K., Miyazaki, S., Ikey, K., Homma, K., Kasprzyk, A., Nishikawa, T., Hirakawa, M., Thierry-Mieg, J., Thierry-Mieg, D., Ashurst, J., Jia, L., Nakao, M., Thomas, M. M., Mulder, N., Karavidopoulou, Y., Jin, L., Kim, S., Yasuda, T., Lenhard, B., Eveno, E., Suzuki, Y., Yamasaki, C., Takeda, J., Gough, C., **Amid, C.**, Bellgard, M., de Fatima Bonaldo, M., Bono, H., Bromberg, S. K., Brookes, A., Bruford, E., Carninci, P., Chelala, C., Couillault, C., de Souza, S., Debily, M., Devignes, M., Dubchak, I., Endo, T., Estreicher, A., Eyra, E., Fukami-Kobayashi, K., Gopinathrao, G., Graudens, E., Hahn, Y., **Han, M.**, Han, Z., Hanada, K., Hashimoto, K., Hinz, U., Hirai, M., Hishiki, T., Hopkinson, I., Imbeaud, S., Inoko, H., Kanapin, A., Kasukawa, T., Kelso, J., Kersey, P., Kikuno, R., Kimura, K., Korn, B., **Kuryshv, V.**, Makalowska, I., Makalowski, W., Makino, T., Mano, S., Mariage-Samson, R., Mashima, J., Matsuda, H., **Mewes, H. W.**, Minoshima, S., Nagai, K., Nagasaki, H., Nigam, R., Ogasawara, O., Ohara, O., Ohtsubo, M., Okada, N., Okido, T., Oota, S., Ota, M., Ota, T., Otsuki, T., Piatier-Tonneau, D., **Poustka, A.**, Ren, S., Saitou, N., Sakai, K., Sakamoto, S., Sakate, R., **Schupp, I.**, Servant, F., Sherry, S., Shimizu, N., Shimoyama, M., Simpson, A. J., Soares, B., Steward, C., Suwa, M., Suzuki, M., Takahashi, A., Tamiya, G., Tanaka, H., Taylor, T., Terwilliger, J. D., Unneberg, P., Watanabe, S., Wilming, L., Yasuda, N., Yoo, H., Veeramachaneni, V., Stodolsky, M., Go, M., Nakai, K., Takagi, T., Kanehisa, M., Sakaki, Y., Quackenbush, J., Okazaki, Y., Hayashizaki, Y., Hide, W., Chakraborty, R., Nishikawa, K., Sugawara, H., Tateno, Y., Chen, Z., Oishi, M., Tonellato, P., Apweiler, R., Okubo, K., Wagner, L., **Wiemann, S.**, Strausberg, R. L., Isogai, T., Auffray, C., Nomura, N., Gojobori, T. and Sugano, S. (**Wissenschaftler des Deutschen cDNA Konsortiums sind hervorgehoben**)

Vergleichende Sequenzierung von Kandidatengenen: Die Resequencing-Plattform am MPI-MG

Bernd Timmermann¹, Sascha Sauer¹, Heymut Omran², Ralf Sudbrak¹ und Richard Reinhardt¹

¹MPI-MG, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin; ²Universitäts-Kinderklinik, Freiburg

Einleitung

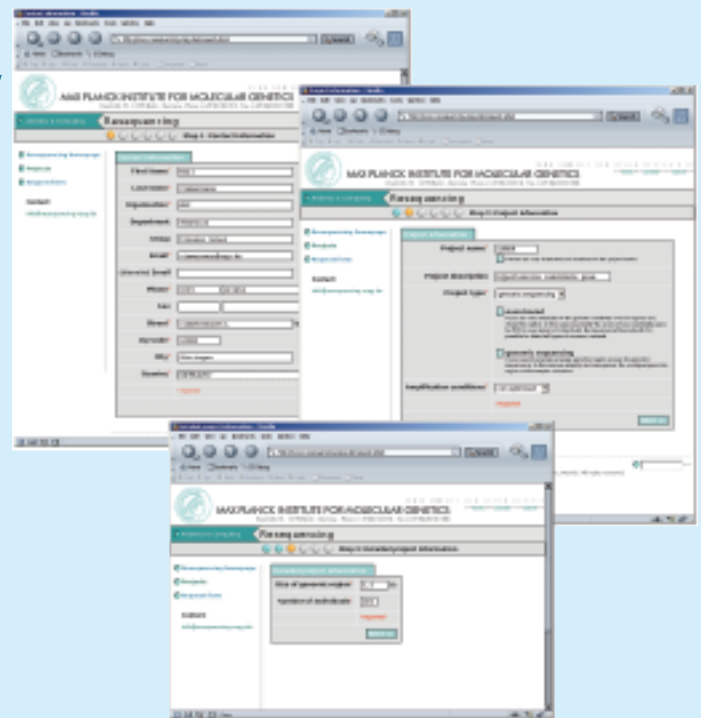
Das Wissen um die individuelle genetische Variabilität des Menschen ist die entscheidende Grundlage für das Verständnis einer Vielzahl von komplexen Erkrankungen, wie Hypertonie, Obesitas oder Krebs. Individuelle Genotyp-Profile schaffen die Grundlage für eine frühzeitige Behandlung von Personen mit einem erhöhten Risiko für eine bestimmte Erkrankung (genetische Früherkennung). Außerdem wird eine Medikamentenbehandlung ermöglicht, bei der sowohl die Art des Wirkstoffes als auch dessen Dosierung genau dem Patienten angepasst werden kann (Pharmakogenomik). Reduzierte Sequenzierkosten und verbesserte Hochdurchsatztechniken haben den sequenzbasierten Ansatz zur Bestimmung von genetischen Varianten zum »Goldstandard« gemacht. Die vergleichende Resequenzierung von Kandidatengenen für unterschiedlichste Erkrankungen, als auch generell von genomischen Regionen, stellt oft die einzig mögliche und zudem eine sehr schnelle und kosteneffektive Methode dar.

Am MPI-MG wurde in den letzten Jahren, auch mit Hilfe der NGFN- und DHGP-Projektförderung, eine Service-Plattform aufgebaut, die die Analyse von individuellen Gensequenzen im Hochdurchsatz ermöglicht. Diese Plattform besteht aus einer automatisierten Sequenzier-Pipeline und einer Bioinformatik-Komponente, die eine umfassende Datenanalyse ermöglicht. Eine einfache Kontaktaufnahme ist über unsere Internetseite (<http://www.resequencing.mpg.de/>) möglich, bei der bereits der Projektumfang genauer definiert werden kann (Abb.1).

Vergleichende Sequenzierung

Das Rückgrat der Sequenzier-Pipeline bildet die neueste Generation der Applied Biosystems (ABI) Sequenzierautomaten 3730-XL, mit denen ein hoher täglicher Durchsatz ohne

Abb. 1: Internetseite für Sequenzierungsanfragen www.resequencing.mpg.de/



manuelles Eingreifen ermöglicht wird. Um dafür eine reibungslose Probenvorbereitung zu gewährleisten, wurde die gesamte Labortätigkeit mit Hilfe von Robotern weitestgehend automatisiert, was sowohl die PCR-Amplifikation der Zielregionen, die Template Aufreinigung und die Durchführung der Sequenzierreaktionen umfasst (Abb 2). Es hat sich gezeigt, dass die Engpässe der Projektdurchführung häufig in der PCR-Optimierung und auch in der Quantität und Qualität der bereitgestellten DNA zu finden sind.

Datenauswertung

Die Datenaufbereitung aus der vergleichenden Sequenzierung erfolgt in erster Stufe mit selbst entwickelten bioinformatischen Skripten, die automatisierte Basenbestimmung

mit Hilfe der öffentlich zugänglichen Phred-Software. Der eigentliche Vergleich der individuellen Sequenzabschnitte wird mittels des Polyphred/Consed-Paketes durchgeführt, wobei sämtliche Variationen der doppelsträngig sequenzierten Bereiche sicher detektiert und mit einem Qualitätswert versehen werden (Abb. 3). Der Vorteil der vergleichenden Sequenzierung gegenüber allen anderen Detektionsmethoden liegt, neben der unübertroffenen Genauigkeit, in der sicheren Bestimmung sämtlicher genetischer Variationen, wie SNPs (single nucleotide polymorphisms), Deletionen, Insertionen etc.

Die Ergebnisse der Resequenzierung können sehr unterschiedlich ausfallen. So zeigen einige Kandidatengene eine sehr geringe Variabilität, während andere hochpolymorph

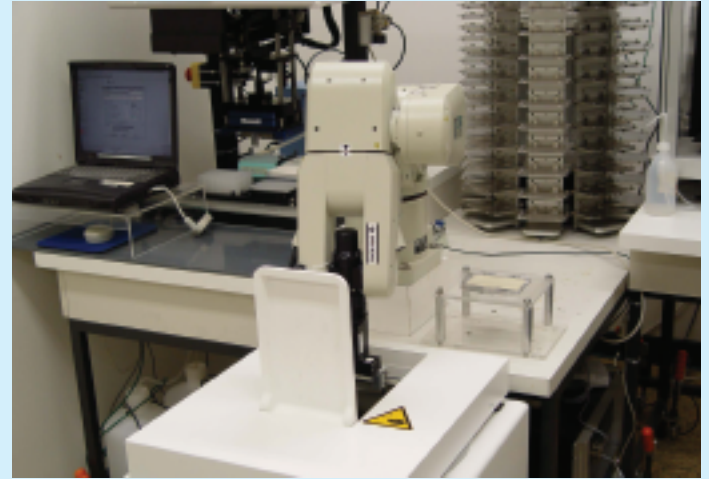


Abb. 2: a) Vollautomatisierte Robotikanlage zur Durchführung der PCR- und Sequenzierungsreaktionen; b) zur Aufreinigung der PCR-Produkte.

sind. Durch die vergleichende Sequenzierung kann aber ein individuelles genetisches Profil bestimmt werden. Ob die detektierten Varianten in Form eines Haplotyps, d.h. der jeweils spezifischen Kombination der Genvarianten auf einem Chromosom, in Wechselwirkung zueinander stehen, kann durch entsprechende Software wie Phase oder SNPHap berechnet werden. Diese Programme bestimmen mit einer maximalen Wahrscheinlichkeit aus den gegebenen Genotypen die zu erwartenden Haplotypen. Wenn einer dieser berechneten Haplotypen in der Gruppe der Patienten (oder in der Kontrollgruppe) signifikant häufiger auftritt, liegt unter Umständen eine Assoziation mit dem betrachteten Phänotyp vor.

Bei einer hohen Heterozygotie der Genotypen stoßen diese Programme allerdings an ihre Grenzen, weshalb wir eine hocheffiziente Methode zur direkten, experimentellen Bestimmung molekularer Haplotypen ent-

wickelt und zur Anwendung gebracht haben (Burgtorf et al. 2003).

Projekte

Die Gruppe am MPI-MG besitzt eine langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der genomischen Sequenzierung, z.B. im Rahmen des Internationalen Humanen Genomprojektes (Nature 2000, 2001) und des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP) bei der Analyse der Sequenz des humanen Chromosoms 21. Des weiteren gelang uns in einer Vielzahl von Projekten die Identifizierung von unterschiedlichsten Krankheitsgenen.

Es konnte z.B. eine Assoziation zwischen Varianten des DNAH5-Gens auf Chromosom 5 mit der Primären Ciliären Dyskinesie (PCD) bzw. dem Kartagener Syndrom nachgewiesen werden. Die PCD ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die ca. eine von 20.000 Personen betrifft. Die Cilien des respi-

ratorischen Epithels (Lunge, Bronchien, Nasenschleimhaut) sind bei dieser Erkrankung in ihrer Beweglichkeit gestört. Die Folge ist eine mangelhafte mukociliäre Reinigung der Atemwege und daraus resultierende chronische Entzündungen der Nasennebenhöhlen, des Mittelohres und der Lunge. Andere Erkrankungsmanifestationen sind eine reduzierte Fertilität aufgrund einer Spermienimmotilität. Des weiteren zeigt die Hälfte der Betroffenen einen Situs inversus (spiegelverkehrte Lage der inneren Organe), welcher durch eine Randomisierung der Links/Rechts-Körperasymmetrie verursacht wird. Das assoziierte Auftreten von PCD und Situs inversus wird auch als Kartagener Syndrom bezeichnet (Abb. 4).

Weitere erfolgreiche Projekte mit einer hohen medizinischen Relevanz waren z.B. die Identifizierung von TM4SF2 (Nat. Genet., 2000), HHD (Hum. Mol. Genet., 2000, J. Invest. Dermatol., 2002), BSND (Nat. Genet., 2001), NPHP4 (Am. J. Hum. Genet., 2002), NPHP3 (Nat. Genet., 2003), ZNF41 (Am. J. Hum. Genet. 2003) und des Polyglutamine-binding protein I (Nat. Genet. 2003) als Krankheitsgene.

Kooperationen mit einer Vielzahl unterschiedlicher Partner wurden im Rahmen der ersten NGFN-Phase etabliert, hierbei werden zur Zeit eine Vielzahl von unterschiedlichen Kandidatengenen, bzw. genomischer Regionen, vergleichend sequenziert.

Ausblick

Gegenwärtig zeugt ein hohes Interesse an der vergleichenden Sequenzierung unterschiedlichster genomischer Regionen, dass die genetische Variabilität des Menschen im Fokus der aktuellen Genomforschung liegt. Um dieser Nachfrage gerecht zu werden befindet sich

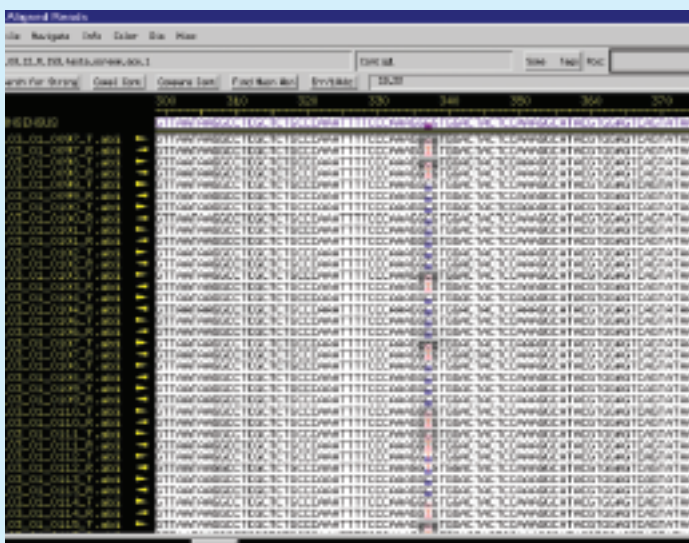


Abb. 3: Consed-Fenster. Detektierte Varianten sind farblich unterlegt.

unsere Resequenzierungs-Plattform in einer ständigen Weiterentwicklung, sodass wir auch über verschiedene Detektionsmethoden wie d-HPLC und MALDI-basierende Assays zur Genotypisierung von SNPs und der Mutationsanalyse verfügen. Insbesondere der im Haus entwickelte GOOD-Assay bietet hierbei in seiner weiter vereinfachten Anwendungsform die Möglichkeit, SNPs, die aus der Sequenzierung detektiert wurden, in größeren Kohorten kostengünstig zu typisieren. Der Vorteil liegt dabei eindeutig im hohen Durchsatz, sodass wir ca. 10.000 Genotypisierungen pro Tag durchführen können. Als weitere Methode werden wir den neuen SNPlex-Assay von Applied Biosystems integrieren, für den wir aufgrund der vorhandenen Sequenzier- und Robotikkapazitäten sämtliche Voraussetzungen in unserem Labor heute schon im erprobten Einsatz haben. Mit SNPlex können künftig bis zu 96 SNPs in einer einzelnen Probe gleichzeitig analysiert werden. Mit nur einem 96er Kapillarsystem 3730-XL können ca. 9.000 SNPs in 15 Minuten oder 800.000 in 24 Stunden analysiert werden. Bei einer weiteren Steigerung des Plexfaktors wären über eine Millionen Genotypisierungen pro Tag möglich, so dass dieser Durchsatz erstmals genomweite Untersuchungen am Patienten in kurzer Zeit und mit überschaubarem technischen Aufwand ermöglichen wird.

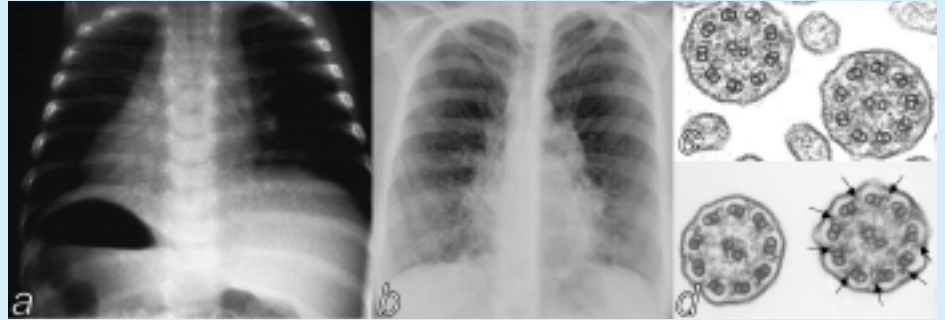


Abb. 4: a) Die Hälfte der Betroffenen mit PCD zeigt einen Situs inversus (spiegelverkehrte Lage der inneren Organe), b) Bronchiectasis, c) Elektronenmikroskopische Aufnahme der respiratorischen Cilien einer Person aus einer PCD-Familie: Die Abwesenheit von äußeren Dyneinarmen kann hier im Gegensatz zu d) gesunden Personen mit normalen Dyneinarmen beobachtet werden.

Förderung

NGFN und DHGP Projekte,
Max-Planck-Gesellschaft

Kontakt

Dr. Richard Reinhardt
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik,
Ihnestraße 63-73 · D-14195 Berlin
Tel: 49(0)30 8413 1226
Fax: 49(0)30 8413 1365
Email: rr@molgen.mpg.de
<http://www.resequencing.mpg.de/>

Literatur

International Human Genome Sequencing Consortium (MPI contributors: Ramser, J., Lehrach, H. and Reinhardt R.) (2001) **Initial sequencing and analysis of the human genome** *Nature* 409: 860-921

Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. (2002) **Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry.** *Nature Genetics* 30: 143-144

Olbrich H., Fliegau M., Hoefele J. et al. (2003) **Mutations in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis.** *Nature Genetics* 34: 455-459
Sauer, S., Lehrach, H. and Reinhardt, R. (2003)

»MALDI mass spectrometry analysis of single nucleotide polymorphisms by photocleavage and charge-tagging« *Nucleic Acids Res.*, 31: e63
Burgdorf, C., Kepper, P., Hoehe, M. et al. (2003)

Clone-Based Systematic Haplotyping (CSH): A Procedure for Physical Haplotyping of Whole Genomes. *Genome Research* 13: 2717-2724

ITI5, ein neuer Protease-Inhibitor aus der ITI Familie, ist in Mammakarzinomen herabreguliert

Marina Chorovicer¹, Eva Klopocki², Susanne Grube³, Matthias Dürst³, Edgar Dahl^{1*}

¹Institut für Pathologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Aachen; ²Institut für Medizinische Genetik, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin; ³Frauenklinik der FSU Jena, Jena

ITIs – Protease-Inhibitoren mit metastasierungs-hemmenden Eigenschaften

Die Mitglieder der Inter-alpha-Trypsin Inhibitor Proteinfamilie (ITI) sind Protease-Inhibitoren in der extrazellulären Matrix (ECM), die durch Veresterung kovalent und damit sehr fest an Hyaluronsäure (HA) gebunden sind [1] (Abb. 1). Hyaluronsäure ist ein Hauptbestandteil der ECM, aber auch in vielen Körperflüssigkeiten

wie Blut und Lymphe vorhanden. Die Interaktion von Hyaluronsäure und daran bindenden Proteinen (HABPs) (ITIs und anderen) spielt eine wichtige Rolle bei zellulären und pathologischen Prozessen wie Proliferation, Migration, Inflammation und Tumordinvasion [2].

ITIs werden aus zwei unterschiedlichen, jeweils prozessierten Vorläufer-Proteinen assembliert: Einer leichten Kette, dem Bikunin und zwei schweren Ketten, den ITIHs (H für

heavy chain) [2]. Schwere und leichte Ketten sind ebenfalls kovalent miteinander verknüpft. Insbesondere der leichten Kette wurden kürzlich metastasierungs-hemmende Eigenschaften zugeschrieben [3]. Diese stellt die eigentliche inhibitorische Komponente für Plasmaproteasen wie Trypsin und Plasmin dar. Es konnte gezeigt werden, daß Bikunin die Tumorzell-Invasion und Metastasierung beim Ovarialkarzinom hemmt. Dieser Effekt wird wahrschein-

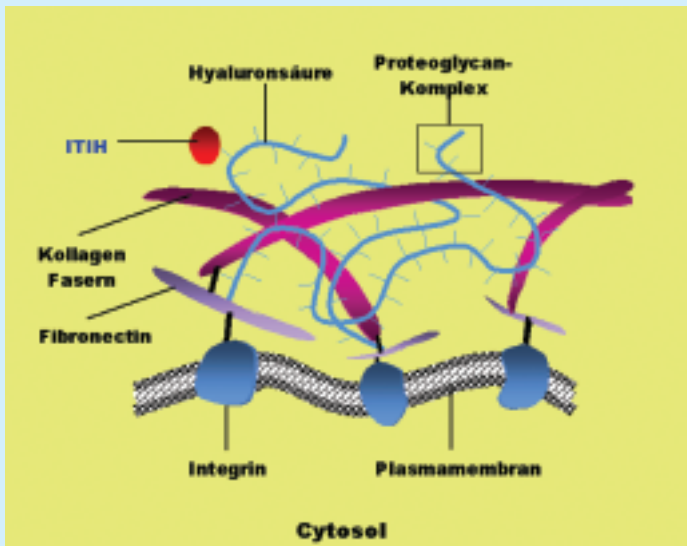


Abb. 1.: Lokalisation der ITIH-Proteine in der extrazellulären Matrix. ITIHs werden durch Esterbildung zwischen dem N-Acetyl-Glycosamin-Rest der Hyaluronsäure (HA) und dem Carboxyl-Rest eines Aspartats der ITIHs an HA gebunden [1].

lich durch die direkte Inhibierung von zellassoziierter Plasmin-Aktivität und Suppression von Metastasierungs-assoziierten Molekülen wie Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA) und dessen Rezeptor (uPAR) vermittelt [3].

Hingegen ist die Funktion der schweren Ketten noch wenig verstanden. Ihre Fähigkeit, ECM-Moleküle durch kovalente Bindung an Hyaluronsäure (HA) stabil zu vernetzen, wird als Basis der matrixstabilisierenden und möglicherweise auch metastasierungs-hemmenden Eigenschaften angesehen. So konnte gezeigt werden, daß eine Überexpression von bestimmten schweren Ketten die Anzahl der Metastasen in einem Lungenkarzinom-Mausmodell reduziert und die Zelladhäsion *in vitro* erhöht [4].

Bisher sind vier homologe Mitglieder für die Familie der schweren Ketten bekannt, ITIH1, ITIH2, ITIH3 und ITIH4 [2]. Sie werden von vier Genen auf zwei unterschiedlichen Chromosomen kodiert. ITIH1, ITIH3 und ITIH4 kartieren auf Chromosom 3p2.11-12, während ITIH2 auf dem Chromosom 10p15 lokalisiert ist.

ITIH5 – Verlust der Expression in Mammakarzinomen und mögliche Bedeutung für die Tumorentwicklung

Wir haben kürzlich ITIH5, ein neues Mitglied der ITI-Familie identifiziert und bisher dessen Klonierung, phylogenetischen Stammbaum und Expressionsanalyse beschrieben [5]. ITIH5 wurde von uns mittels eines bioinformatischen Verfahrens zur Analyse von EST-Datenbanken gefunden [6], da es signifikant häufiger in EST-Banken von Brustnormalgewebe als solchen von Brusttumorgewebe auftritt. Wir haben eine ITIH5 cDNA von 2828bp Länge aus

humanem Brustgewebe kloniert. Das ITIH5 Gen kartiert wie ITIH2 auf Chromosom 10p15 und hat eine Größe von 82,7 Kilobasen (kb). Die Entfernung zu ITIH2 beträgt lediglich 36,4 kb, jedoch spricht die entgegengesetzte Leserichtung der beiden Gene gegen eine gemeinsame Regulation auf Transkriptionsebene. Das ITIH5-Protein besteht aus 942 Aminosäuren. Es enthält als ITIH-typische Proteindomäne eine »Vault Protein Inter-alpha-Trypsin« (VIT) Domäne sowie weiterhin eine »von Willebrand type-A« (vWA) Domäne und eine »Multicopper oxidase« Domäne. Die Funktion der 135 Aminosäurereste (AS) großen VIT-Domäne ist noch nicht verstanden; sie weist N-terminal ein Muster von hydrophoben AS auf, C-terminal besitzt sie viele konservierte aromatische AS. Diese AS-Gruppen sind vermutlich für die strukturelle Integrität der VIT Domäne verantwortlich.

Um die Ähnlichkeit von ITIH5 zu anderen ITIH Proteinen zu bestimmen, haben wir die Sequenzinformation von allen bekannten humanen ITIH Proteinen verglichen und eine phylogenetische Analyse durchgeführt. Danach hat sich ITIH5 früh von einem gemeinsamen Vorläufermolekül abgeleitet und bildet im Stammbaum der ITIH-Moleküle heute eine eigene Subfamilie (Abb. 2).

Die Expression der ITIH5-mRNA wurde im normalen und tumorigenen Brustgewebe analysiert. Dazu wurden Northern Blot Analysen, Echtzeit PCR und die RNA *in situ* Hybridisierungstechnik verwendet. Ein 3,6 kb großes ITIH5 Transkript wird ubiquitär exprimiert, jedoch ist die Expression besonders prominent in Plazentagewebe. Mit Hilfe eines Tumor/Normal Arrays (Clontech) wurde die ITIH5-mRNA-

Expression in invasiv duktalem Mammakarzinomen und den dazu gehörigen Mamma-Normalgeweben untersucht. Wir fanden einen starken Verlust der ITIH5 Expression in acht von neun analysierten Tumor/Normal Gewebepaaren. Der Verlust der ITIH5 Expression im Mammakarzinom wurde mittels Echtzeit-PCR Analyse bestätigt. Um die zelluläre Expression von ITIH5 im Brustgewebe zu untersuchen, wurden nicht-radioaktive RNA *in situ* Hybridisierungen an Tumor/Normal Gewebeproben durchgeführt (Abb. 3). Ein deutliches Expressionssignal ist in den Epithelzellen der Lobuli und Dukti des Normalgewebes zu erkennen (Abb. 3A). Im Gegensatz dazu wurde keine, bzw. nur sehr wenig ITIH5 mRNA in Tumorzellen von invasiv duktalem Mammakarzinomen detektiert (Abb. 3D). Wir interpretieren diese Beobachtung als Hinweis für eine mögliche Rolle von ITIH5 bei der Tumorgenese des Mammakarzinoms. Zu Zeit analysieren wir die Funktion des ITIH5 in Zellkultur-basierten Assays. Aufgrund der bisher publizierten Eigenschaften der ITIHs stehen dabei Experimente zur Zelladhäsion und Metastasierung im Vordergrund. Sollte ITIH5 die erwartete ECM-Matrix stabilisierende Funktion in der Brustdrüse und anderen Geweben aufweisen, könnte ITIH5 ein für die Tumorforschung diagnostisch und therapeutisch interessantes Molekül werden.

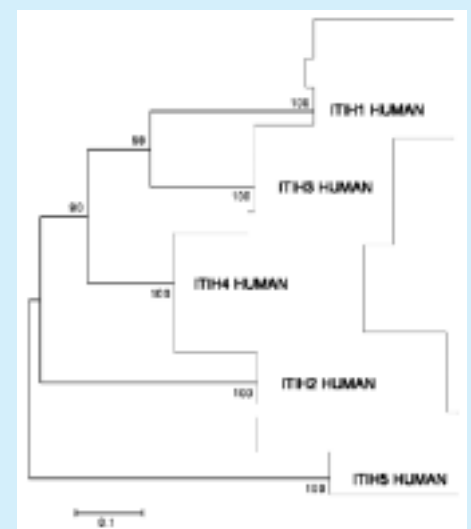


Abb. 2.: Stammbaum der humanen ITIH-Familie. Die Länge eines Astes ist proportional zum evolutionären Abstand zwischen zwei Knotenpunkten. Der eingezeichnete Maßstab entspricht einem Abstand von 0.1 basierend auf dem Poisson Modell [7].

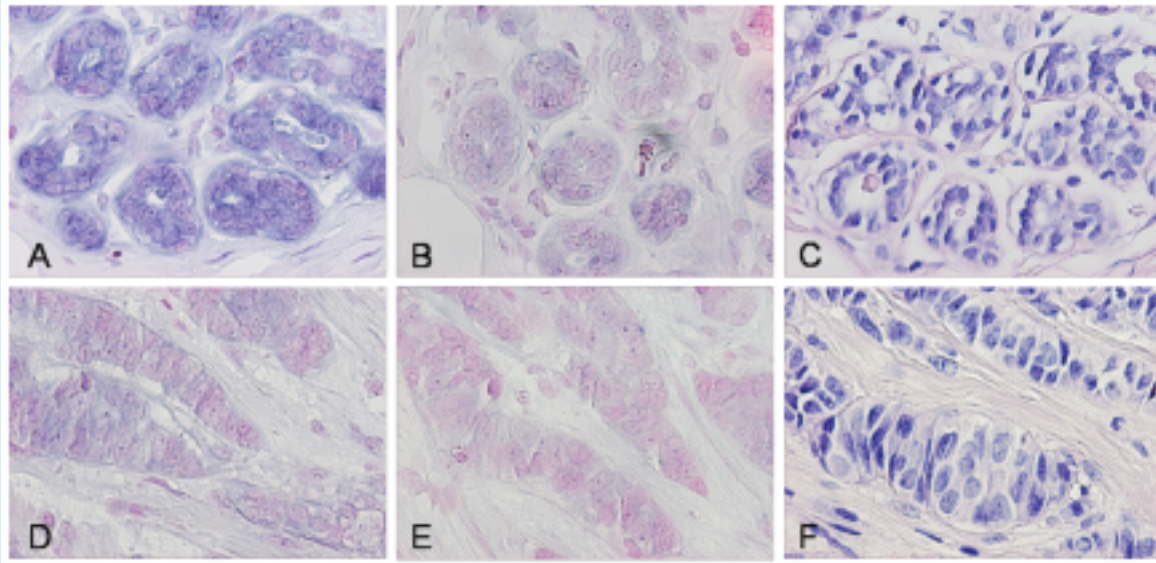


Abb. 3.: In situ Hybridisierung von ITIH5-mRNA an Brustnormal- (A-C) und Brusttumorgewebe (D-F) (Vergrößerung: 400x). A+D: Antisense Sonde; B+E: Sense Sonde (Negativ-Kontrolle); C+F: HE-Färbung. Epithelzellen der normalen Lobuli zeigen ein positives ITIH5-Signal (A), Tumorzellen des invasiv duktales Mammakarzinoms hingegen nicht (D).

Anmerkung

Diese Studie ist Teil des BMBF-geförderten DHGP-Verbundprojekts »Genetische Basis Gynäkologischer Karzinome« (siehe www.dhgp.de). Das ursprünglich bei der metaGen Pharmaceuticals (Berlin) begonnene Projekt wurde nach der Fusion der metaGen mit der britischen Astex Technology vom Verbundkoordinator zur RWTH Aachen übertragen.

Koordinator und Korrespondenzschrift

Dr. Edgar Dahl
 Institut für Pathologie
 Universitätsklinikum der RWTH Aachen
 Pauwelsstrasse 30 · 52074 Aachen
 Tel.: 0241-8088431 · edahl@ukaachen.de

Literatur

- [1] Zhao M, Yoneda M, Ohashi Y et al. **Evidence for the covalent binding of SHAP, heavy chains of inter-alpha-trypsin inhibitor, to hyaluronan.** *J Biol Chem.* 1995;270:26657-63.
- [2] Bost F, Diarra-Mehrpour M, Martin JP. **Inter-alpha-trypsin inhibitor proteoglycan family--a group of proteins binding and stabilizing the extracellular matrix.** *Eur J Biochem.* 1998;252:339-46.
- [3] Kobayashi H, Suzuki M, Kanayama N et al. **Genetic Down-regulation of Phosphoinositide 3-Kinase by Bikunin Correlates with Suppression of Invasion and Metastasis in Human Ovarian Cancer HRA Cells.** *J Biol Chem.* 2004;279:6371-9.

- [4] Paris S, Sesboue R, Delpach B et al. **Inhibition of tumor growth and metastatic spreading by over-expression of inter-alpha-trypsin inhibitor family chains.** *Int. J. Cancer* 2002;97:615-620
- [5] Himmelfarb M, Klopocki E, Grube S et al. **ITIH5, a novel member of the inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain family is downregulated in breast cancer.** *Cancer Lett.* 2004;204:69-77.
- [6] Schmitt AO, Specht T, Beckmann G et al. **Exhaustive mining of EST libraries for genes differentially expressed in normal and tumour tissues.** *Nucleic Acids Res.* 1999;27:4251-60.
- [7] S. Kumar, K. Tamura, M. Nei. **MEGA2: molecular evolutionary genetics analysis software.** *Bioinformatics.* 2001;17:1244-5.

Leukämie: Der Weg zur maßgeschneiderten Therapie – Chip als Entscheidungshilfe

Bei Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) unterscheidet sich der Krankheitsverlauf oft erheblich. Für den behandelnden Arzt ist die Verlaufsprognose ein wichtiges Kriterium für die Therapieentscheidung. Typische genetische Veränderungen in den Tumorzellen geben Hinweise auf die Prognose. In der Klinik ist es daher sinnvoll, routinemäßig nach entsprechenden Chromosomendefekten zu fahnden. Eine wertvolle Hilfe bei der Suche bietet ein Chip, der im Deutschen Krebsforschungszentrum in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der Universitäten Heidelberg und Ulm entwickelt wurde.

Das Forscherteam um Dr. Carsten Schwänen und Prof. Peter Lichter beschreibt in der kürzlich erschienenen Ausgabe der Fachzeitschrift

»Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA« (PNAS), (Carsten Schwänen et al., PNAS, January 27, 2004, vol. 101, no. 4, 1039-1044.), wie sich typische Fehler im Erbgut von Leukämiezellen mit Hilfe des Chip-Werkzeugs identifizieren lassen. Leukämien – wie auch andere bösartige Tumoren – weisen häufig typische Veränderungen des Genoms auf. Chromosomenbruchstücke gehen verloren oder werden vervielfältigt. Mehrere typische Gendefekte der B-CLL-Krebszellen sind bereits bekannt. Die Gruppe von Prof. Hartmut Döhner, Universität Ulm, hatte bereits gezeigt, dass Verluste von Erbsubstanz in den Chromosomen 11 und 17 mit einer schlechten Prognose einhergehen. Auf der Basis dieser Kenntnisse entwickelten Carsten Schwänen und Kollegen einen

Chip, der den Vergleich des Erbguts, der DNS, von Leukämiezellen mit dem von gesunden Zellen in großem Maßstab ermöglicht. Bei diesem Matrix-CGH genannten Verfahren lassen sich in einem einzigen Testdurchgang gleichzeitig mehrere tausend verschiedenen DNS-Verluste oder -Zugewinne im Genom einer Tumorzelle identifizieren. Das besondere daran: Das Testsystem ist sehr empfindlich für die typischen Chromosomenveränderungen und weist diese mit großer Zuverlässigkeit nach. Zugleich lässt sich die Analyse rasch und ohne großen Aufwand durchführen – ideale Voraussetzungen für den klinischen Einsatz.

Die Aussagekraft des neu entwickelten Chips überprüften die Wissenschaftler mit Hilfe einer verwandten, aber aufwändigeren Methode, der Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH), mit der sich Chromosomenveränderungen in der intakten Zelle nachweisen lassen. Die Ergebnisse sprechen für sich: Die Erbgutverluste bzw. -zugewinne stimmen zu 100 Prozent bei beiden Analysemethoden überein. Und noch

einen Erfolg konnten die Genomforscher verbuchen: Sie entdeckten zwei weitere Erbgutveränderungen, die typisch für eine B-CLL zu sein scheinen: eine Vervielfältigung des Krebsgens MYCN und eine Verdreifachung des Chromosoms 19. Letztere ist offenbar mit einem günstigeren Krankheitsverlauf verbunden.

Die große Zuverlässigkeit bei der Charakterisierung von Leukämiezellen und die unkomplizierte Handhabung machen den Chip zu einer aussichtsreichen Entscheidungshilfe für die Therapieplanung. Den praktischen Eignungstest muss der Chip noch bestehen: Er soll in klinischen Studien zum Einsatz kommen, in denen überprüft wird, ob ein Patient bei einer B-CLL mit einer bestimmten Chromosomenveränderung mit einer mildereren Chemotherapie auskommt oder ob alternativ eine Stammzelltransplantation in Erwägung zu ziehen ist, die zwar höhere Heilungschancen, aber auch bedeutend höhere Risiken birgt.

Pressemitteilung DKFZ 2. 2. 2004

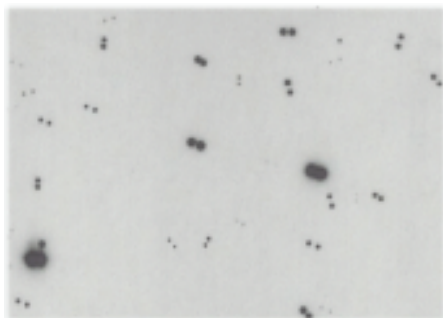
Kollektionen rekombinanter Proteine für die funktionelle und strukturelle Analyse



Uwe Radelof, Bernhard Korn, Johannes Maurer

RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung, Berlin

Die Funktionsweise der Prozesse einer Zelle wird bestimmt durch das kontrollierte Zusammenspiel einer Vielfalt von Proteinen (und weiterer zellulärer und extrazellulärer Bestandteile). Wird dieses Zusammenspiel nachhaltig gestört können in der Konsequenz Krankheiten, im schlimmsten Fall Krebs entstehen. Die funktionelle und strukturelle Untersuchung der wechselwirkenden Proteine ist notwendig, um die Entstehung von Krankheiten zu verstehen und letztlich auch wirksam behandeln zu können. Für diesen Zweck ist ein Zugang zu allen Proteinen einer Zelle, eines



Ausschnitt aus einem Protein-Macroarray, das 27,648 unterschiedliche Proteine des Menschen trägt, die in Duplikaten angeordnet sind. Das Protein-Macroarray wurde mit dem Serum eines Krebspatienten inkubiert. Ein sekundärer humaner Antikörper wurde für die chemolumineszente Detektion verwendet (Kooperation W. Rudy, MTM Laboratories).

Gewebes und schließlich eines ganzen Organismus erforderlich. Das RZPD (www.rzpd.de) bietet die momentan umfangreichste Kollektion expressions-verifizierter cDNA Klone an. Die ca. 37.000 Klone haben ihren Ursprung im fötalen Hirngewebe des Menschen. Die Bibliothek wurde von Dr. Konrad Büssow am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik hergestellt. Einzelheiten zum Herstellungsverfahren finden sich unter www.proteinstrukturfabrik.de/hex1 (Büssow *et al.*, 1998). RZPD verfügt über eine Lizenz zur Nutzung dieser Technologie. In Kooperation mit der Protagen AG, Dortmund, entwickelt und vertreibt das RZPD eine kontinuierlich steigende Anzahl von Proteinexpressions-Bibliotheken verschiedener Gewebe. Ab sofort sind Klonkollektionen für das menschliche Lungen- und Dickdarmgewebe (je ca. 25.000 Expressionsklone) und ab Juli 2004 auch für Testis und Leukozyten verfügbar.

Die Proteinexpressions-Bibliotheken sind besonders geeignet für Hochdurchsatzanalysen mit dem Ziel der Identifizierung von Targetproteinen (mit Hilfe von Antikörpern und Seren, Abb. 1), für funktionelle Assays (z.B. Phosphorylierung, Methylierung) und für die Identifizierung von DNA/RNA-Bindungsproteinen (Mahlknecht *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2002). Für diesen Zweck werden die exprimierten Proteine in Form von Protein-Macroarrays, die bis zu 27.648 verschiedene Proteine je Macroarray tragen, angeboten. Diese Pro-

tein-Macroarrays werden von verschiedenen Forschungsgruppen und kommerziellen Unternehmen sehr erfolgreich eingesetzt.

Proteine, die in der Hochdurchsatzanalyse (z.B. mit Hilfe eines Antikörpers) für eine weitergehende funktionelle oder strukturelle Analyse identifiziert wurden, können z.B. in Kooperation mit der Proteinstrukturfabrik (www.proteinstrukturfabrik.de) bezüglich Größe, Ausbeute, Homogenität und Löslichkeit per SDS-PAGE und auch durch Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS) charakterisiert werden. Ausgehend von dieser fundamentalen Charakterisierung sind weiterführende Untersuchungen wie NMR oder Röntgenstrukturanalyse möglich. Nähere Informationen sind unter www.rzpd.de oder auf Anfrage (protein@rzpd.de) verfügbar.

Literatur

- Büssow K, Nordhoff E, Lübbert C, Lehrach H and Walter G. **A human cDNA library for high-throughput protein expression screening.** *Genomics* 2000; 65:1-8.
- Mahlknecht U, Ottmann OG, Hoelzer D. **Far-Western based protein-protein interaction screening of high-density protein filter arrays.** *J Biotechnol* 2001; 88 (2): 89-94.
- Lee J, Bedford MT. **PABP1 identified as an arginine methyltransferase substrate using high-density protein arrays.** *EMBO Rep* 2002; 3 (3): 268-273.

Erste erfolgreiche Zertifizierung eines biologischen Ressourcenzentrums: RZPD erfüllt den internationalen Qualitätsstandard DIN EN ISO 9001:2000

Das RZPD – Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH, international größter Anbieter von klonbasierten Produkten und Dienstleistungen für die funktionelle Genomforschung, ist seit kurzem das einzige biologische Ressourcenzentrum weltweit, dem die Zertifizierung nach der neuen Norm DIN EN ISO 9001:2000 gelungen ist. Das weltweit operierende Zertifizierungsunternehmen DQS Deutsche Gesellschaft zur Zertifizierung von Managementsystemen mbH attestierte dem Qualitätsmanagement-System des RZPD nach einem dreitägigen Audit die Erfüllung der Forderungen und Qualitätsstandards der internationalen Norm.

Das Qualitätsmanagement-System am RZPD wurde seit Frühjahr 2001 aufgebaut und vom Sommer 2002 an mit der beratenden Unterstützung der Firma Innexum konsequent an die Norm DIN EN ISO 9001:2000 adaptiert. Im Rahmen der Zertifizierung wurden in erster Linie Produktion, Vertrieb, Aftersales sowie die Geschäftsführung am Standort Berlin untersucht. Das RZPD ist nunmehr als Entwickler, Hersteller und Vertrieber von Produkten und Dienstleistungen für die funktionelle Genomforschung sowie als Integrationsplattform für Genomdaten zertifiziert.

»In einem Unternehmen trägt jeder Mitarbeiter die Verantwortung für Qualität. Das eingerichtete Qualitätsmanagement-System des RZPD ist durchgängig dokumentiert und wird erfolgreich umgesetzt«, kommentiert Dr. Rudolf Gallien, verantwortlicher Auditor der DQS für das RZPD mit langjähriger Erfahrung in der pharmazeutischen und diagnostischen Division bei der Hoffmann-La Roche AG. »Das bestehende Qualitätsmanagement-System ist unser Instrument für eine effiziente Unternehmensführung. Dieses stellt sicher, dass die sich in einem solch dynamischen Forschungsfeld schnell wandelnden Kundenanforderungen zuverlässig und permanent ermittelt und realisiert werden. Die Zertifizierung ist um so wichtiger, da das RZPD in zunehmenden Maße Kunden aus der klinisch angewandten Forschung und der Medizin versorgt. Diese kontinuierliche Qualitätsoffensive bietet auch in Zukunft unseren Kunden ein höchstmögliches Maß an Sicherheit und eine gleichbleibend hohe Qualität unserer Dienstleistungen«, ergänzt Martin Stock, administrativer Geschäftsführer des RZPD in Berlin.

Pressemitteilung RZPD vom 19. 1. 2004

Die Einstellung der Deutschen zur Präimplantationsdiagnostik

Yve Stöbel-Richter, Carolyn Finck, Ulrike Meister und Elmar Brähler

Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Abt. für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Die Diskussionen über die rasanten Entwicklungen im Bereich der Gentechnologie und in der Reproduktionsmedizin sind national wie international durch starke Ambivalenzen geprägt. In Deutschland zeigte sich dies in den Debatten vor der Verabschiedung des Stammzellgesetzes im März 2002 sowie in der aktuellen Diskussion um die Zulassung der Präimplantationsdiagnostik (PID). Den Vorteilen, die die Anwendung der PID und der reproduktionsmedizinischen Verfahren mit sich bringen, müssen die Nachteile und Folgen, die in ihrer Tragweite noch nicht absehbar sind, gegenübergestellt werden. Diese z. T. widersprüchlichen Perspektiven finden sich auch in der Stellungnahme des Nationalen Ethikrates vom 23.01.2003 zur »Genetischen Diagnostik vor

und während der Schwangerschaft« wieder, in welcher sich der Nationale Ethikrat für eine eingeschränkte Zulassung der Präimplantationsdiagnostik ausspricht.

Repräsentative Studien in der deutschen Allgemeinbevölkerung zu Akzeptanz, Einstellungen und Informationsverhalten bezüglich moderner reproduktionsmedizinischer Verfahren, insbesondere PID, liegen bis dato nicht vor.

Die Studie ist Teil des vom BMBF geförderten Forschungsverbundes »Einstellungen und Wissen zu kontroversen medizinischen Fragen der Reproduktionsmedizin und Präimplantationsdiagnostik«. Sie wurde im Auftrag der Universität Leipzig durch das Markt- und Meinungsforschungsinstitut USUMA (Berlin) im November 2003 durchgeführt.

Im Rahmen einer Mehrthemenumfrage wurden 416 Ostdeutsche und 1694 Westdeutsche im Alter von 18 bis 50 Jahren zu Hause durch geschulte Interviewer befragt. Die Stichprobe bestand aus 929 Männern und 1181 Frauen. In der repräsentativen Befragung wurden u.a. das Wissen und die Einstellungen zur Präimplantationsdiagnostik erhoben.

Im Folgenden werden erste Ergebnisse dieser Studie vorgestellt.

Wann beginnt menschliches Leben?

Mit der Diskussion über die Zulassung der Präimplantationsdiagnostik verbindet sich aufs engste die Frage nach dem Beginn menschlichen Lebens. 30% der Befragten sind

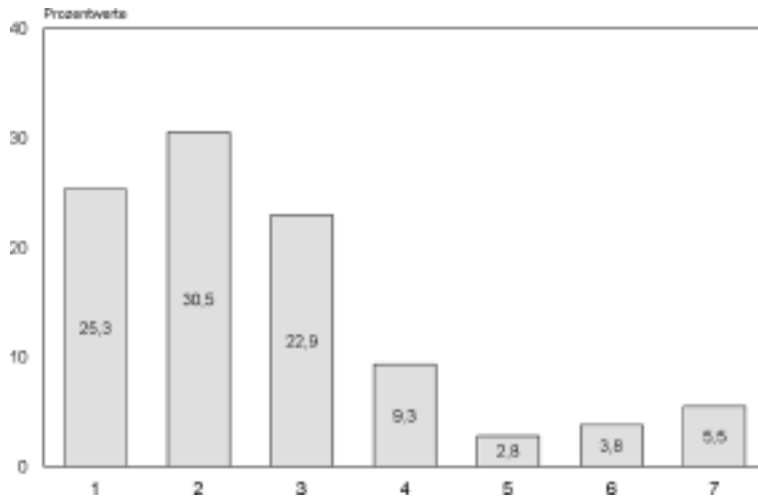


Abb. 1: Wann beginnt menschliches Leben? Legende: **1** mit der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle, **2** mit der Einnistung der befruchteten Eizelle in die Gebärmutter, **3** wenn beim Embryo wesentliche Organe ausgebildet sind, **4** Ende des 3. Schwangerschaftsmonats, **5** wenn man Kindsbewegungen spürt, **6** mit der Geburt, **7** weiß nicht

der Meinung, dass menschliches Leben mit der Einnistung der befruchteten Eizelle in die Gebärmutter beginnt. 25% geben die Verschmelzung von Ei- und Samenzelle, 23 % den zweiten Schwangerschaftsmonat, wenn beim Embryo die wesentlichen Organe ausgebildet sind, als entsprechenden Zeitpunkt an. Für knapp 4% beginnt menschliches Leben erst mit der Geburt.

Bei der Beantwortung der Frage sind sowohl Geschlechts- als auch regionale Unterschiede erkennbar: Frauen (35%) betrachten als Beginn des menschlichen Lebens häufiger als Männer (29%) die Einnistung der befruchteten Eizelle in die Gebärmutter. Männer (26%) setzen den Zeitpunkt des Lebensbeginns häufiger als Frauen (23%) auf den zweiten Schwangerschaftsmonat fest, »wenn beim Embryo wesentliche Organe ausgebildet sind«.

Mehr Ostdeutsche (19%) als Westdeutsche (8%) geben an, dass menschliches Leben mit dem Ende des dritten Schwangerschaftsmonats beginnt.

Wissen über Präimplantationsdiagnostik

Es zeigt sich, dass 30% bereits etwas über die PID erfahren haben. 60% haben noch nie etwas über die Thematik vernommen. 10% können hierzu keine Angaben machen.

Im Vergleich haben Frauen häufiger als Männer bereits von der PID erfahren. Befragten der mittleren Altersgruppe (31 bis 40 Jahre) ist

die Thematik häufiger bekannt als Befragten von 18 bis 30 und 41 bis 50 Jahren. Personen mit Studienabschluss haben häufiger bereits von der PID gehört als Personen ohne Studienabschluss. Darüber hinaus zeigte sich, dass mit zunehmender Stärke des aktuellen Kinderwunsches auch der Grad des Informationsverhaltens bzgl. PID steigt. Am intensivsten haben sich Frauen zwischen 31 und 40 Jahren mit Studienabschluss mit der Thematik befasst.

Als wichtigste Informationsquelle für die Thematik wurde das Fernsehen genannt (51%), gefolgt von Zeitschriften und Wochenzeitungen (25%). Auf die Frage, welche Informationsquellen die Befragten vorrangig nutzen würden, um mehr über die PID zu erfahren, wurde vorrangig das Gespräch mit Experten genannt (53 %).

13% der Personen, die bereits von der PID erfahren haben, schätzen ihr Wissen darüber als eher gut bis sehr gut ein, 47% schätzen es mittelmäßig, 40% eher schlecht bis sehr schlecht ein.

Die überwiegende Zahl der Befragten (69 %) hat wenig bzw. gar kein Interesse an der Thematik. 25% der Personen geben ein mittelmäßiges Interesse an, 6% haben ein starkes bzw. sehr starkes Interesse an der Thematik.

Wissen zu diagnostischen Möglichkeiten von PID

Um Einstellungen zur PID zu erfassen, sollten die Befragten einschätzen, welche Krankheiten und Eigenschaften mit dem Verfahren diagnostiziert werden können.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Verfahren in seinen Möglichkeiten überschätzt wird. Andererseits ist jedoch kein exaktes Wissen darüber vorhanden, welche Merkmale des Menschen eindeutig genetisch bestimmbar sind und somit durch PID diagnostizierbar wären. 79% der Befragten meinen, dass die PID zur Diagnose von schwersten geistigen und körperlichen Behinderung eingesetzt werden kann. 54% der Befragten geben an, dass die PID zur Feststellung von allen Arten von Krankheiten und Beeinträchtigungen dienen kann. 23% halten zukünftige Körpermerkmale, wie Größe, Augen- und Haarfarbe für feststellbar, 16% denken mit der PID könnten Charaktereigenschaften z.B. Aggressivität diagnostiziert werden. 41% der Befragten nehmen an, dass die PID zur Feststellung des Geschlechts einsetzbar ist.

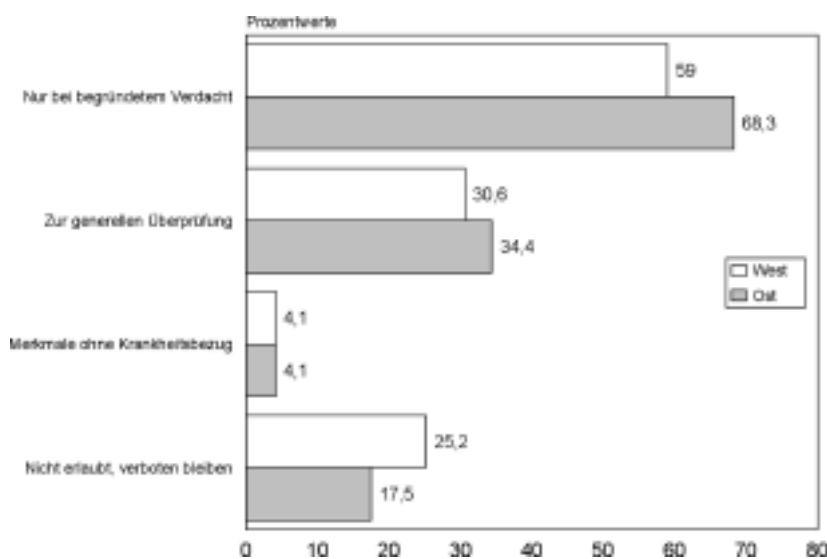


Abb. 2 Wozu sollte Ihrer Meinung nach die PID in Deutschland angewandt werden dürfen?

Eigene Inanspruchnahme von Präimplantationsdiagnostik

Bei der Frage, welche Indikationen die Befragten selbst mittels PID testen lassen würden, zeigt sich, dass 63% der Befragten eine Krankheit, bei der das Kind im ersten Lebensjahr verstirbt, mittels PID ausschließen würden. 50% würden das Verfahren zum Ausschluss einer chronisch beeinträchtigenden Krankheit nutzen und 59% zum Ausschluss eines Downsyndroms. 32% der Befragten würden die PID in Anspruch nehmen, um eine mögliche Krebserkrankung im Erwachsenenalter zu diagnostizieren. Ferner würden 10% der Befragten eine PID nutzen, um das Risiko für starkes Übergewicht zu diagnostizieren, 12% um eine unterdurchschnittliche Intelligenz festzustellen.

Die Präimplantationsdiagnostik zu nutzen, um damit eine Geschlechtswahl durchzuführen, wird von den Befragten allerdings mehrheitlich (94%) abgelehnt.

Zulassungskriterien von PID

Bei der Frage nach einer allgemeinen Anwendungsindikation für die PID in Deutschland, zeigt sich, dass 6% der Befragten die Anwendung der PID bei einem Verdacht auf spezifische Erkrankungen befürworten. 31% der Be-

fragten sprechen sich für eine generelle Überprüfung von genetischen Störungen aus, 4% würden die Auswahl von anderen Merkmalen, auch ohne Krankheitsbezug, befürworten. 24% der Befragten sind generell gegen eine Anwendung der PID.

Mit der PID assoziierte Gedanken und Gefühle

Nach den Gedanken und Gefühlen befragt, die die Befragten mit der PID verbinden, geben 45% der Befragten »Ambivalenz« (Zwiespältige Gefühle) an. Des Weiteren werden genannt: »Unsicherheit« (44%), »Hoffnung« (31%), »Angst« (29%), und »Zuversicht« (22%). Am seltensten werden von den Befragten »Bevormundung« (9%) und »Freude« (6,4%) angegeben.

Ausblick

Die Ergebnisse stellen eine erste Annäherung für ein Meinungsbild in der Bevölkerung zu teilweise kontroversen reproduktionsmedizinischen Verfahren dar und liefern damit einen wichtigen Beitrag innerhalb der derzeit stattfindenden Diskussionen.

Darüber hinaus offenbaren sie große Wissensdefizite innerhalb der Bevölkerung zu diesen Verfahren, nicht nur hinsichtlich der

Kenntnisse zu PID, sondern auch zur Fortpflanzungsmedizin allgemein. Hier bieten sich für die Reproduktionsmediziner wichtige Anknüpfungspunkte bei der Behandlung von ungewollt kinderlosen Paaren, vor allem bezogen auf die Aufklärung über die Erfolgsraten, an.

Schließlich bilden die Ergebnisse die unverzichtbare Grundlage für den Vergleich mit spezifischen Teilgruppen (Kinderwunschpaare, Eltern mit behindertem Kind, Personen ohne Kinderwunsch, Experten – z. B. Mediziner, Berater), welche in den beiden Teilprojekten in Berlin und Jena befragt werden. Die Zielstellung des Verbundes der drei Projekte ist ein breites Meinungs- und Kenntnisbild, sowohl von der Allgemeinbevölkerung, als auch von spezifischen Teilgruppen, aus welchem sich konkrete Handlungsoptionen für die entsprechenden Kontexte ableiten lassen.

Kontakt

Dr. Yve Stöbel-Richter
 Medizinische Fakultät der Universität Leipzig,
 Abt. für Medizinische Psychologie
 und Medizinische Soziologie
 Liebigstr. 27 · 04103 Leipzig
 Telefon: 0341-97 18803
 Yve.Stoebel-Richter@medizin.uni-leipzig.de

Recht und Realität des *informed consent*

Rechtliche Rahmenbedingungen des informationellen Konsensprinzips unter den Bedingungen der Molekularen Medizin

Reinhard Damm, Universität Bremen, Fachbereich Rechtswissenschaft, Institut für Gesundheits- und Medizinrecht

Das Projekt wird im Rahmen des Instituts für Gesundheits- und Medizinrecht am Fachbereich Rechtswissenschaft der Universität Bremen durchgeführt. Ziel des im Rahmen der BMBF-Förderrichtlinien für Forschung zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der Molekularen Medizin geförderten Projekts ist die Entwicklung einer Rechtsverfassung für das medizinethische und -rechtliche Basiskonzept des *informed consent* in der humangenetischen Praxis und der forschungsorientierten Molekularen Medizin. Zentraler konzeptioneller Ansatz ist die Zusammenführung einer Normbestands- und Norminhaltsanalyse mit der normativen Kriteriendiskussion zum *informed consent* und seiner empirischen Rahmenbedingungen in interdisziplinärer Perspektive.

Ergebnis des Projekts soll die Formulierung und, gemessen am derzeitigen Stand, gegebenenfalls Reformulierung eines normativen Gesamtkonzepts des *informed consent* sein. Dabei sind die bereichsspezifischen Differenzierungen (traditionelle Patientenaufklärung und Einwilligung, individuelle humangenetische Beratungssituationen in unterschiedlichen Konstellationen, Aufklärung und Beratung in Forschungszusammenhängen) in Rechnung zu stellen. Insgesamt geht es um Autonomie und Autonomiekonflikte in der Molekularen Medizin und speziell um Spannungsverhältnisse und Abstimmungsbedarf zwischen real praktizierter Normalität und Normativität des *informed consent*. Seine besondere Berechtigung bezieht das Projekt nicht nur bereits aus dem heraus-

ragenden Stellenwert des *informed consent* als Norm- und Rechtskonzept in der aktuellen medizinethischen, -rechtlichen und -politischen Diskussion. Der entscheidende Gesichtspunkt einer Neubefassung ist vielmehr die bislang jedenfalls in der rechtlichen Problembehandlung kaum angemessen zur Kenntnis genommene Gleichzeitigkeit von Bedeutungszuwachs und Problemzuwachs des Normativkonzepts *informed consent*.

Im einzelnen geht es um die Bearbeitung folgender Forschungsgegenstände:

- Verhältnis der herkömmlichen Rechtsgrundsätze der Patientenaufklärung zur Spezifik der Diagnostik und Beratung in der modernen Biomedizin, namentlich Humangenetik (Konsistenz bzw. Differenz von »Aufklärung«

und »Beratung«).

- Verhältnis empirischer und normativer Kontexte der Molekularen Medizin/Humangenetik/Prädiktiven Medizin (Konsistenz bzw. Differenz praktizierter und normativer Beratungskonzepte).
- Verhältnis von Individual- und Allgemeininteressen (Konkordanz oder Konflikt zwischen Autonomiepostulaten und gesellschaftlichen und professionellen Systemansprüchen; Selbstbestimmung als notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung medizinischer Intervention?).
- Verhältnis von Individualmedizin, Individualisierter Medizin und Public Health (Normkonkordanzen oder Normkonflikte zwischen kurativer, prädiktiver und präventiver Medizin?).
- *Informed consent* im Spannungsverhältnis einer Individualisierung von Gesundheitsrisiken und Selbstbestimmung des Individuums: Ambivalenz des Autonomiekonzepts (Autonomiezuwachs als auch rechtlicher Verantwortungs- und Entscheidungslastenzuwachs auf Seiten des Patienten/Klienten? Patientenautonomie versus »medical deresponsibilization« auf Seiten des Arztes/Beraters?).
- Verhältnis von Patienten- und Drittinteressen, Datenschutz und Schweigepflicht (Konkordanz oder Konflikt zwischen Patienten-, Klienten-, Probandeninteressen, Verwandtschaftsbeziehungen, Familienverbänden, interessierten Akteuren auf gesundheitsrelevanten Märkten, z.B. Produktanbietern, Versicherungs- und Arbeitgebern). Dieser Gesichtspunkt informationeller Konfliktlagen spielt bereits in der gendiagnostischen Pra-

xis, aber auch in aktuellen rechtlichen Normsetzungsprozessen eine herausragende Rolle.

- *Informed consent* und Forschungsinteresse (bereichsspezifische Differenzierung: individuelle Beratungspraxis, molekulargenetische Forschung; informationeller Probandenschutz; Bestimmung über eigentumsrechtliche Positionen an Körpersubstanzen/Proben). Auch diesem Aspekt kommt angesichts des prognostizierten Entwicklungspotentials der Forschung auf der Grundlage genetischer Daten große Bedeutung zu. Ungeachtet des gerade in Deutschland hervorgehobenen Gewichts von Persönlichkeits- und Datenschutz als Grundlage informationeller Selbstbestimmung von Probanden verbleiben unterschiedliche Gewichtungen im häufig erörterten Spannungsverhältnis zwischen Forschungsfreiheit und Datenschutz.
- Normbestandsanalyse: Bestandsaufnahme zu Existenz, Bereichsspezifik und Normebenen professioneller Regeln (Guidelines, Leitlinien, Richtlinien, Empfehlungen) und rechtlicher Regelungen (internationale Konventionen, Gesetze, Gesetzentwürfe). Insofern ist mittlerweile auch ein aktueller Zusammenhang mit der Gesetzgebungsarbeit an einem Gentestgesetz zu berücksichtigen.
- Norminhaltsanalyse: Bestandsaufnahme zum Normgehalt professionsinterner Regeln und rechtlicher Regelungen des informationellen Konsensprinzips. Ein wesentliches Analyse-kriterium bezieht sich auf den unterschiedlichen Stellenwert informationeller Autonomie zwischen medizinischer Objektivierung und personbezogener Subjektivierung. Dies

schließt den bislang nicht hinreichend differenzierten Status einzelner Behandlungs- und Beratungsschritte ein, insbesondere in der Abfolge der auch rechtlich unterschiedlich zu beurteilenden gendiagnostischen Sequenzen (Indikation, Test/Befunderhebung, Interpretation des Befundergebnisses, Beratung i.e.S.: vor/nach Diagnostik, Informationsgehalte fachwissenschaftlicher und entscheidungsbezogener Qualität).

- Vertrags- und haftungsrechtliche Konsequenzen fehlerhafter Beratung. Auch für die rechtliche Verantwortlichkeit für Pflichtverstöße ist, deutlicher als bislang in Rechtsprechung, Literatur und Professionen aufgenommen, die unterschiedliche Norm- und Pflichten-spezifika der genannten gendiagnostischen Sequenzen zwischen professioneller Objektivierung und entscheidungsbezogener Subjektivierung herauszuarbeiten. Wie stets darf auch hier rechtliche Verantwortlichkeit nicht isoliert unter dem Aspekt bloßer Sanktionierung im Einzelfall, sondern muß auch unter dem Blickwinkel eines rechtlichen Beitrags zur Qualitätssicherung in Betracht gezogen werden.

Kontakt

Prof. Dr. Reinhard Damm

[Universität Bremen](#)

[Fachbereich Rechtswissenschaft](#)

[Institut für Gesundheits- und Medizinrecht](#)

GW1, Universitätsallee · 28359 Bremen

Tel. 0421-218-3596/ -3784 (Sekr.)

Email: rdamm@uni-bremen.de

Hermann Barth in den Nationalen Ethikrat berufen

Der promovierte evangelische Theologe Hermann Barth tritt die Nachfolge von Bischof Wolfgang Huber an, der im November 2003 nach seiner Wahl zum Ratsvorsitzenden der Evangelischen Kirche in Deutschland seine Mitgliedschaft im Nationalen Ethikrat aufgegeben hat. Barth ist seit 1993 Vizepräsident des Kirchenamtes der Evangelischen Kirche in Deutschland und Leiter der Hauptabteilung »Theologie und öffentliche Verantwortung«. Hermann Barth beschäftigt sich seit 1986 intensiv mit bioethischen Fragen. Er war beteiligt an der Erarbeitung der gemeinsa-

men Erklärung der Kirchen »Gott ist ein Freund des Lebens« (1989), der Gentechnik-Studie der EKD »Einverständnis mit der Schöpfung« (1991) und der Argumentationshilfe für aktuelle medizin- und bioethische Fragen »Im Geist der Liebe mit dem Leben umgehen« (2002). Er ist Autor des Bandes »Wie wollen wir leben? Beiträge zur Bioethik aus evangelischer Sicht« (2003).

Quelle: [idw 28.1.2004](#)

»Patente und Lizenzen«

Die Rubrik zum Technologietransfer

Dr. Florian Becke, TT-NGFN

Seit Anfang des Jahres 2004 hat sich in der Redaktion des GenomXPress vieles geändert. So übernimmt mit Jahresbeginn 2004 die TT-NGFN (Technologietransferstelle für das Nationale Genomforschungsnetz) den redaktionellen Teil der Rubrik »Patente und Lizenzen« im GenomXPress. Ziel dieser Seiten ist es der wissenschaftlichen Community im Bereich Genomforschung eine Informationsplattform zu bieten, die insbesondere die relevanten Themen zum Technologietransfer für die Forschungsprojekte NGFN, DHGP, GenoMIK und GABI behandelt. Inhaltlicher Schwerpunkt von »Patente und Lizenzen« sollen u.a. folgende Themengebiete sein:

- Firmenportraits: Damit soll die Integration von Biotech-Unternehmen und der Pharmaindustrie in die Forschungsprogramme unterstützt werden
 - News zu erfolgreichen Lizenzabschlüssen und Kooperationsabkommen zwischen Industrie- und/oder akademischen Partnern
 - Berichte über Ausgründungen aus dem akademischen Umfeld
 - Informationen zu rechtlichen Aspekten z.B. zu Patenten, Lizenzen, Richtlinien etc.
 - Informationen zum Technologietransfer im Bereich von z.B. Datenbanken, Patientenkollektiven auf internationaler Ebene
- Der im NGFN etablierte TT-NGFN Newsletter

wird ein regelmäßiger Bestandteil der Rubrik »Patente und Lizenzen« werden und über aktuelle Themen des Technologietransfers berichten. Die TT-NGFN freut sich, als zentrale Einrichtung für den Technologietransfer im NGFN die redaktionelle Verantwortung für die Rubrik »Patente und Lizenzen« zu übernehmen. Die TT-NGFN will damit einen Beitrag zur Unterstützung der Forschungsprojekte NGFN, DHGP, GenoMIK und GABI, aber auch für die über die Projekte hinaus für die Genomforschung in Deutschland zu leisten. Insbesondere wollen wir die Zusammenarbeit der akademischen und industriellen Forschung durch die »Technologietransferseiten« im GenomXPress fördern.

Zukünftig gemeinsamer Technologietransfer in DHGP und NGFN

Fusion der Technologietransfer Agenturen TT-NGFN (NGFN) und PLA (DHGP)
TT-NGFN



Zum Jahresbeginn 2004 wird der Technologietransfer in NGFN und DHGP zusammengeführt. Dies geschieht durch die Fusion der beiden zentralen Agenturen TT-NGFN (NGFN) und PLA (DHGP).

Diese Zusammenführung gewährleistet eine intensive Weiterbetreuung der DHGP Arbeitsgruppen bis zum Projektende DHGP (Jahresmitte 2004). Das Know-how und die über die Jahre etablierten Netzwerke können durch die Weiterbeschäftigung der PLA-Mitarbeiter für den Technologietransfer in der Genomforschung gesichert werden.

Die enge Kooperation von PLA und TT-NGFN wurde bereits in der Vergangenheit durch gemeinsame Veranstaltungen (Round-Table, Partnering Veranstaltungen, Messen) und gemeinsame Verwertungsaktivitäten demonstriert. Die enge Zusammenarbeit der bei-

den Technologietransfer-Agenturen ist essentiell, auch weil viele Arbeitsgruppen sowohl im DHGP als auch im NGFN gefördert werden. Somit stellt eine Fusion von PLA und TT-NGFN die konsequente Umsetzung der in der Vergangenheit praktizierten engen Zusammenarbeit der beiden Transfereinrichtungen dar. Die Kontinuität in der Betreuung der DHGP-Arbeitsgruppen wird dadurch gewahrt und ein Zeichen an Wissenschaftler und Industrievertreter gesetzt, dass der Technologietransfer im DHGP weiterhin aktiv betrieben wird.

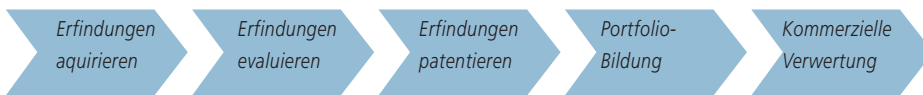
Die Fusion soll insbesondere auch durch ein Logo zum Ausdruck gebracht werden. Zukünftig soll die Technologietransferstelle für DHGP und NGFN unter dem Namen TT-NGFN in Erscheinung treten. Damit die Ursprünge beider Transferagenturen zum Ausdruck kommen, sollen beide Seiten zum neuen Logo beitragen.

Daher wurde die grafische Komponente des PLA-Logos mit dem Namen von TT-NGFN kombiniert.

Das Leistungsspektrum von TT-NGFN und PLA als themenfokussierte Verwertungsagenturen (»sektorale Verwertungseinrichtungen«) weist insbesondere im Betreuungsumfang im Vorfeld von Erfindungen wichtige Betreuungsfunktionen auf. Es umfasst zudem die gesamte Prozesskette eines für öffentliche Forschungseinrichtungen optimierten IP-Managements.

Die Prozesskette umfasst einige Dienstleistungen, die primär keine Einnahmen generieren. Diese sind jedoch insbesondere im Vorfeld von entscheidender Bedeutung für einen erfolgreichen Technologietransfer zum Nutzen der Wissenschaftler und Forschungsinstitute.

Insbesondere im Bereich der Genom-



Prozesskette IP-Management

- Motivation, das Patentsystem zu nutzen
- Projektbegleitung unter Berücksichtigung der Patentliteratur
- Unterstützung bei Kooperationsverträgen (Industrie und Akademia)
- Publication Screen
- Beurteilung wissenschaftlicher Ergebnisse nach patentrechtlichen und marktrelevanten Gesichtspunkten (Wert am Markt)
- Patentanmeldungen zu evaluierten Ergebnissen
- Zusammenführung von Einzelschutzrechten zu funktionellen, einen Mehrwert generierenden Patentportfolien
- Anbieten von Schutzrechten aus einer Hand an Industrieunternehmen
- Kommerzielle Verwertung der Schutzrechte

forschung ist ein frühzeitiges IP-Management essentiell, da die Entwicklung von Produkten (Therapeutika, Diagnostika) sehr zeit- und kostenintensiv ist. Nur eine frühzeitig ent-

wickelte Vertrags- und Schutzrechtsstrategie eröffnet kommerzielle Verwertungschancen der Erfindungen zum Nutzen der Forschungsinstitute und Wissenschaftler.

Das gesamte Team der TT-NGFN freut sich auf die gute Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlern aus NGFN und DHGP und wünscht allen Projekten ein erfolgreiches Jahr 2004.

Kontakt

Dr. Florian Becke
Dr. Lena Grimm
Oliver Kemper, Ph. D.
Roswitha Schleicher-Schwarz

Fraunhofer Patentstelle für die
Deutsche Forschung TT-NGFN
Leonrodstrasse 68 · 80636 München
Telefon +49(0)89/1205-6601
Fax +49(0)89/1205-6802
E-mail ngfn@pst.fraunhofer.de
www.tt-ngfn.de

DHGPINGFN Round Table 13 at the EUROPEAN HUMAN GENETICS CONFERENCE 2004:

»Patenting and Licensing of Genes for Diagnostic Purposes in Europe« 14 June 2004 in Munich



Organized by the Technology Transfer Agency of National Genome Research Network (TT-NGFN) in collaboration with the European Society of Human Genetics (ESHG) (www.eshg.org/munich_2004.htm)

Contact: pla@pst.fraunhofer.de · ngfn@pst.fraunhofer.de · www.pst.fraunhofer.de/ngfn · Tel : 089-1205-6601 · Fax : 089-1205-6802

Firmenportrait: PIERIS Proteolab AG

Oliver Kemper, München



Was haben eine gefräßige Schmetterlingsraupe und eine neugegründete, expandierende Biotech-Firma gemein? Nein, es ist nicht das Geschäftsmodell, sondern in dem hier vorgestellten Fall der Name: *Pieris brassicae* ist der lateinische Name des großen Kohlweißlings, eines Schmetterlings, der aufgrund seiner Häufigkeit und der Fresslust seiner Raupe als Schädling für Nutzpflanzen wie Kohl angesehen wird. Aus dem Erbmateriale dieses Schmetterlings isolierte der Proteinstrukturexperte Arne Skerra das Gen für das Lipocalin Bilin-Bindungsprotein (BBP), ein Pro-

tein, dessen Kern eine konservierte und äußerst stabile beta-Fass Struktur aufweist. Die variablen Bereiche des Proteins, die aus vier Schleifen, sog. Loops bestehen, sind für die Bindung an den Liganden des Lipocalins verantwortlich. In den Neunzigern konnte Skerra zeigen, dass die Mutation dieser variablen Bereiche es ermöglichte, die Ligandenspezifität des Lipocalins zu ändern. Durch Herstellung einer Bibliothek aus Lipocalinen, die in den variablen Bereichen mutiert waren und der Etablierung einer Screening-Methode stellte Skerra Mitte der Neunziger

Jahre ein Lipocalin her, das spezifisch an Fluoreszein, ein künstliches Farbstoffmolekül, bindet (PNAS 96, 1898-1903, 1999). Der Name für das neue Molekül war schnell gefunden: Da es einerseits wie ein Antikörper spezifisch einen fremden Liganden bindet, andererseits die Kernstruktur des Lipocalins aufweist, wurde das neue Protein kurzerhand Anticalin getauft.

Neuartige Proteine

Die Eigenschaften von Antikörpern, zudem von monoklonalen Antikörpern, an ande-

re Strukturen hochspezifisch und hochaffin zu binden, versprechen großes Potential in der Behandlung von Krankheiten, die sich durch das Abfangen von bestimmten Zielmolekülen behandeln oder zumindest in ihrem Verlauf günstig beeinflussen lassen. Ein Beispiel dafür ist TNF, ein körpereigenes Protein, das als Mediator bei Autoimmunkrankheiten wie Arthritis eine Rolle spielt. So werden z.B. gegen TNF gerichtete Antikörper zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis verwendet (Remicade, Etanercept). Medikamente zur Behandlung solcher Krankheiten können Umsätze von mehreren Milliarden Euro jährlich erreichen. Die Behandlung mit derartigen Antikörpern ist allerdings sehr teuer (12000 US\$ pro Jahr), was nicht zuletzt auf die hohen Kosten für die Herstellung größerer Mengen an Antikörpern zurückzuführen ist. Skerra erkannte daher frühzeitig, welches Potential in seinen Anticalinen lag und meldete im September 1997 ein Patent auf die vielversprechenden Moleküle an. Zur Umsetzung dieser grundlegenden Technologie gründete Skerra zusammen mit Steffen Schleuber, Claus Schalper und Karsten Schürle ein Spin-off der Technischen Universität München, die PIERIS Proteolab AG.

Aktivitäten und Strategie

Was sind nun die Aktivitäten der Firma und wie sieht ihre Strategie aus? PIERIS verfügt über eine solide Alleinstellungsgrundlage, denn das erste von Skerra angemeldete Patent wurde im Oktober 2002 vom europäischen Patentamt mit breiten Ansprüchen auf Anticalin-Strukturen erteilt. Die Gründung der Firma wurde von der Seed-Kapital Firma Transconnect und der BioM AG finanziert, nachdem PIERIS im Münchner Business-Plan Wettbewerb 2000 den ersten Preis gewonnen hatte. Die zweite Runde wurde im Oktober 2002 mit beachtlichen 12 Millionen Euro abgeschlossen. Investoren waren neben Transconnect und BioM Venture Capital die Global Life Science Ventures als Lead Investor, die Gilde Investment Management B.V. als Co-Lead, BayTech Venture Capital und ABN AMRO Capital.

Anticaline können, ähnlich wie Antikörper, gegen nahezu jedes Zielmolekül hergestellt werden. Dazu werden per PCR Bibliotheken mutierter Anticaline hergestellt, aus denen mittels der modernen Phagen Display Technologie die Anticaline isoliert werden, die das gewünschte Zielmolekül binden. Die so isolierten Anticaline haben eine Größe von nur ca. 160-180 Aminosäuren und sind zudem natürlicherweise einkettig. Zudem sind sie von ihrer Struktur her sehr

stabil und müssen nicht glykosyliert werden. Daher können sie in großen Mengen kostengünstig in Bakterien produziert werden. Antikörper dagegen bestehen in ihrer natürlichen Form aus mehreren Proteinketten, sind erheblich größer und weniger stabil, und müssen in Säugetierzellen wie CHO (Chinese Hamster Ovary) Zellen hergestellt werden. Die Produktion ist daher erheblich aufwändiger und teurer. Zudem muss aufgrund der größeren Molekularmasse bei gleicher Affinität eine größere Menge eines Antikörpers verwendet werden, um das gleiche Resultat zu erzielen. Sogar die hohe Affinität, ein Charakteristikum von guten Antikörpern, ließ sich mit Anticalinen erreichen: Wie von PIERIS im November 2003 bekannt gegeben wurde, konnte gegen eine Reihe von therapeutisch wichtigen Zielmolekülen Anticaline mit Affinitäten im niederen nanomolaren Bereich bis zu 130 Picomol hergestellt werden.

Erste Toxizitätsstudien in Mäusen lassen zudem eine sehr gute Verträglichkeit erwarten. Nach Angaben von Herbert Schwarz, ehemaliger Forschungsleiter bei PIERIS, gibt es bei Dosen bis zu 25 mg/kg keinerlei Toxizität. »Diese Daten stimmen vollständig überein mit dem Toxizitätsprofil von Lipocalinen selbst, die bereits für topische Applikation in ersten klinischen Phasen getestet wurden«, so Schwarz weiter. Die Stabilität und geringe Molekularmasse der Anticaline könnte es zudem möglich machen, Anwendungsformen zur nasalen oder topischen Applikation zu entwickeln. Dies könnte die bei biologischen Therapeutika im Regelfall immer noch notwendige intravenöse Applikation ersetzen – ein weiterer klarer Vorteil gegenüber größeren Molekülen.

Daher ist es die Strategie von PIERIS, neuartige, hochaffine und hochstabile Antikörper-ähnliche Moleküle zu entwickeln, die gegen gut validierte Zielmoleküle gerichtet sind. Die Validierung solcher Moleküle ist natürlich eine essentielle Voraussetzung für die erfolgreiche Entwicklung eines Therapeutikums oder Diagnostikums. Dies wurde bereits im PLA/NGFN Round Table 12 detailliert erörtert (s.a. www.tt-ngfn.de unter »Veranstaltungen«).

Kooperationspartner sind wichtig

Eine erste Kooperation mit der Technischen Universität München, an der Skerra als Ordinarius einen Lehrstuhl innehat, wurde von PIERIS bereits abgeschlossen. Diese strategisch ausgerichtete Kooperation, die für die Universität von ihrer Verwertungsagentur »Bayern



Pieris Brassicae L., (großer Kohlweißling)

Foto: J. Langstein, München

Patent« ausgehandelt wurde, erlaubt es PIERIS, Forschungsergebnisse der Universität auf dem Gebiet der Anticaline im Rahmen einer Art von Pipeline-Deal zu nutzen. Die Universität erhält von PIERIS Forschungsgelder und wird an Einnahmen von PIERIS aus der kommerziellen Verwertung der Anticaline beteiligt (s.a. www.chemlin.de/service/news/2003090302.htm).

PIERIS ist sehr daran interessiert, im Bereich Forschungs- und Entwicklung auch mit Arbeitsgruppen von Universitäten und Forschungsinstituten zusammenzuarbeiten. In diesem Zusammenhang sollen idealerweise präklinisch validierte, neue biologische Zielmoleküle einlizenzieren werden. Außerdem ist PIERIS an Technologien und Produkten interessiert, die das Screening oder die Validierung von Anticalinen verbessern können. Der Schwerpunkt der Firma liegt momentan auf der Entwicklung vollständig humanisierter Anticalin-Kernstrukturen. Diese humanisierten Strukturen sollen dann in der Entwicklung von Anticalin-basierten Therapeutika und Diagnostika zum Einsatz kommen, insbesondere bei Krebs und entzündlichen Erkrankungen. Eine Zusammenarbeit könnte sich gerade für die öffentlich geförderte Genomforschung sehr lohnen – denn gerade das Auffinden neuartiger Zielmoleküle ist eine häufige Fragestellung der Genomforschung. Wenn diese Moleküle dann auch noch validiert werden können, sollte einer erfolgreichen Zusammenarbeit eigentlich nichts mehr im Wege stehen.

Kontakt

Volker Lang

PIERIS Proteolab AG

Lise-Meitner-Str. 30 · 85354 Freising

Phone: ++49 (0) 8161 14 11-400

Fax: ++49 (0) 8161 14 11-444

E-mail: lang@pieris.biz

Internet: www.pieris.biz

Gen-Revolution im Stall

BMBF startet Förderprogramm FUGATO

Sascha Karberg, Journalistenbüro Schnittstelle, Berlin



Seit der Mensch vor etwa 10000 Jahren begann, Rinder, Schafe und Ziegen zu züchten, versucht er, diese eine Frage zu beantworten: Wie sieht man einem Vieh an, dass es mehr Potenzial in sich trägt, als der oberflächliche Anschein glauben macht? Heute zapfen Züchter und Forscher die Quelle der Erkenntnis, das Erbgut der Tiere, an: »Funktionelle Genomanalyse tierischer Organismen«, Fugato, heißt das Projekt, mit dem eine neue Ära der Zucht in Deutschland anbrechen soll. »Fugato soll den Züchtern die Erkenntnisse der Genomforschung zugänglich machen, um ihre Zuchtmethoden zu optimieren«, sagt Jürgen Roemer-Mähler vom Bundesministerium für Bildung und Forschung in Bonn. Die Erkenntnisse der funktionellen Genomanalyse sollen für eine sichere, erfolgreiche und konventionelle Tierzucht genutzt werden, heißt es im Positionspapier des BMBF für die 15. Legislaturperiode.

»Fugato wird sich auf Tiergesundheit, Tierschutz, Produktqualität und Nachhaltigkeit konzentrieren«, sagt Jens Ingwersen vom Zentralverband der Deutschen Schweineproduktion, »denn mit den konventionellen Zuchtmethoden kommen wir bei diesen Punkten nicht

weiter.« Per Gentest sollen die Züchter in Zukunft erkrankte Tiere von der Zucht ausschließen und Träger besonders wertvoller Gene erkennen können. Durch die Anwendung von Ergebnissen der Genomforschung könne damit vor allem die Gesundheit der Nutztiere auf »eine ganz neue Basis« gestellt werden.

Das Paradebeispiel für diese Strategie ist der Test zur Erkennung eines Stresssyndroms bei Schweinen, dem Malignen Hyperthermie-Syndrom MHS. In Belastungssituationen können betroffene Tiere an Kreislaufversagen verenden. Als 1991 das verantwortliche Gen entdeckt worden war, bemerkte man rasch, dass der gleiche Gendefekt auch dafür verantwortlich war, dass die Tiere überdurchschnittlich viel mageres Fleisch ansetzen. Durch die Selektion auf eine höhere Fleischleistung hin, hatten die Züchter unwissentlich einer Erbkrankheit Vorschub geleistet.

Bevor man das Gen kannte und die Mutation nachweisen konnte, war der einzige Diagnose-Weg der so genannte Halothan-Test. »Die Ferkel wurden mit Halothan narkotisiert«, erzählt Ingwersen. Normalerweise sacken die Schweine danach schlaff zusammen. »Die

Tiere, die verkrampften, waren MHS-belastet. »Umständlich und teuer«, stöhnt Ingwersen. »Der Gentest erspart uns das.« Klaus Olek von der Firma Biopsytec bietet auch den MHS-Test an. »Gentests werden die Zucht grundlegend verändern«, meint der Molekulargenetiker, der auch an der Universität Bonn lehrt. »Man kann nicht mehr so weitermachen wie in den letzten 50 Jahren«, sagt Olek, denn im Schleptau der konventionellen Zucht seien viele negative Effekte mitgezüchtet worden.

Allein beim Schwein verursachen genetisch bedingte Erkrankungen pro Jahr etwa 30 Millionen Euro Verlust, schätzt Ingwersen. Dabei stehe der ökonomische Vorteil von Gentests für die Züchter gar nicht im Vordergrund, meint Henner Simianer, Tierzuchtexperte von der Universität Göttingen: »Der MHS-Test ist ökonomisch gesehen in etwa neutral. Zwar verliert der Landwirt weniger Schweine, aber MHS-freie Tiere setzen eben auch nicht so viel Fleisch an«. Beim Schlachter entscheide nun mal das Gewicht und nicht die verbesserte Fleischqualität über die Entlohnung. Eine wichtige Motivation für die genbasierte Zucht sei viel eher der Paragraph 11b des Tierschutzgesetzes, der



Die Zuchtmethoden für Nutztiere sollen mit Hilfe der Genomforschung verbessert werden. In einem Vorläuferprojekt von Fugato suchten Forscher gezielt nach den genetischen Ursachen von Krankheiten bei Schweinen.



Vom Stall in das Labor. Mit modernen Methoden soll auch die Qualität der Lebensmittel verbessert werden.

seit 1986 so genannte Qualzuchten verbietet. Das trifft zu, wenn bei der Verpaarung von Elterntieren in Kauf genommen wird, dass die Folgegeneration unter schweren Erbkrankheiten oder Missbildungen leiden wird. »Ohne Genforschung ist eine Umsetzung dieses Gesetzes praktisch unmöglich«, meint Simianer. Bisher haben Züchter kaum eine Möglichkeit, die genetische Veranlagung zu Erbkrankheiten zu erkennen. Deshalb sei die Möglichkeit, eine Erbkrankheit per Gentest aus der Zucht ausschließen zu können, ökonomisch vor allem ein »Qualitätsargument für die Vermarktung«, sagt Simianer.

Der Tierschutz habe über den Schwerpunkt Tiergesundheit in Fugato einen extrem hohen Stellenwert, sagt Eckhard Wolf, Tierzuchtexperte von der Münchener Ludwig-Maximilians-Universität. Dazu gehöre zum Beispiel die Identifizierung von Genvarianten, die die Widerstandskraft bei Infektionen beeinflussen. Die Forscher hoffen, so gezielt resistente oder weniger anfällige Tiere züchten zu können. »Hier ergeben sich Synergien mit infektiionsbiologischen Forschungsprojekten im Nationalen Genomforschungsnetz und mit GenoMik, dem Projekt zur Analyse des Erbguts von Mikroorganismen«, sagt Wolf. Durch die Integration von Fugato in die deutsche Genomforschung bieten sich auch für die Untersuchung menschlicher Erkrankungen neue Möglichkeiten.

Aber momentan ist es eher so, dass die Nutztiere von den Datenmengen profitieren,

Fugato, dessen Schwerpunkt die Analyse der Nutztiergenome etwa von Schweinen, Rindern, Schafen, Geflügel und Honigbienen sind, ergänzt die anderen Fördermaßnahmen des BMBF in der Genomforschung. Fugato hat eine Laufzeit von acht Jahren. Bewerbungen sind seit 10. 2. 2004 möglich, die Förderung beginnt im November 2004. Ein Budget von rund zwei Millionen Euro pro Jahr ist zunächst geplant. Gefördert werden Vorhaben in Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen sowie in Unternehmen. Weitere Informationen unter: www.fugato-forschung.de

die das Humangenomprojekt generiert. Da die Gene der Säugetiere sich im Großen und Ganzen sehr ähnlich sind, können Informationen über die genetische Ursache menschlicher Erkrankungen die Suche nach den Genmutationen für Nutztierkrankheiten erleichtern. Auch das Ryanodin-Rezeptor-Gen, dessen Mutation für MHS verantwortlich gemacht wird, wurde zuerst beim Menschen entdeckt. Der Defekt beeinflusst den Transport von Kalzium-Ionen durch die Zellmembran und damit die Muskelkontraktion. Deshalb ist im Rahmen von Fugato auch keine Entschlüsselung des Erbguts irgendeines Nutztieres vorgesehen, zumal Unternehmen in den USA bereits damit beschäftigt sind.

Während es kurzfristig vor allem um die Identifizierung und Selektion erkrankter Tiere geht, wird die Suche nach wirtschaftlich interessanten Genen langfristig immer mehr an Bedeutung gewinnen. In den Fugato-Arbeitschwerpunkten Lebensmittelqualität und Nachhaltigkeit sollen Gene identifiziert werden, die mit einer verbesserten Fleisch-, Fett-

und Milchqualität in Zusammenhang stehen. In der Regel sind solche Leistungsmerkmale auf die Veränderung nicht eines Gens sondern ganzer Gengruppen zurückzuführen. Tiergenetiker nennen diese komplexen Merkmale »Quantitative Traits« und Chromosomenregionen, in denen sie die Gene vermuten, die an ihrer Ausprägung beteiligt sind, »Quantitative Trait Loci, QTL«. Um hier schnell zu Erfolgen zu gelangen, ist eine Zusammenarbeit mit Teilen des Nationalen Genomforschungsnetzwerks NGFN von Nöten. Fugato – ein Wunsch nach Synergien, den Klassik-Fan Eckhard Wolf in der Namensgebung aufgegriffen hat: »Ein Fugato ist ein Musikstück mit fugenartigem Anfang, in dem alle verfügbaren Stimmen zusammenkommen. In diesem Sinne sollten sich Genetiker, Physiologen, Tierernährer und Züchter zusammenfinden, um ein wissenschaftliches Gesamtkunstwerk zu schaffen.«

Dieser Beitrag wurde in der Januar Ausgabe des Technologiemaßmagazins Technology Review publiziert und für den GenomXPress gekürzt.

Förderverein mit neuem Namen und neuer Satzung



Förderverein Humangenomforschung
und Biotechnologie e.V.

»Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie e.V.« lautet der neue Name des vormaligen Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V.. Er wurde am 11. Februar 2004 zusammen mit der neu gefassten Satzung, die sich der Verein im Mai 2003 gegeben hat, im Frankfurter Vereinsregister eingetragen.

Mit der neuen Satzung schafft der gemeinnützige Verein günstigere Voraussetzungen für die Mitarbeit weiterer Biotech-Unternehmen und ermöglicht die assoziierte Mitgliedschaft weiterer stakeholders der Branche wie z.B. Risikokapitalgeber, Förderinstitutionen oder Patentanwälte. 1996 von acht großen

Pharmaunternehmen (ASTA Medica AG, BASF AG, Bayer AG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Boehringer Mannheim GmbH, Hoechst AG, Merck KGaA, Schering AG) ins Leben gerufen, hat der »Förderverein« – wie er im Kreis der molekularmedizinischen Forscher häufig kurz genannt wird – seit 1999 bisher zusätzlich 9 kleine und mittlere Unternehmen aufgenommen (ARTEMIS Pharmaceuticals GmbH, B.R.A.I.N. AG, Definiens AG, Develogen AG, Europroteome AG, LION Bioscience AG, Morphochem AG, MorphoSys AG, Xantos Biomedicine AG) und wird mit seiner neuen Beitragsstruktur weiteren Biotech-Unternehmen

den Beitritt wesentlich erleichtern.

Mit dem Ziel, die Zukunft der forschenden deutschen Biotechnologie-Industrie zu sichern und insbesondere Ergebnisse der Humangenomforschung in medizinische Innovationen umzusetzen, wird der Förderverein

- Förderpolitik mitgestalten
- Die Branche u.a. durch Networking- und Partnering-Veranstaltungen fördern und formieren
- Den Technologie-Transfer aus der öffentlich geförderten Forschung unterstützen. Erfolge und Erfahrungen aus der Zusammenarbeit mit dem Deutschen Humangenompro-

jekt und dem Nationalen Genomforschungsnetz werden Grundlage und erster inhaltlicher Schwerpunkt der künftigen Vereinsarbeit sein, z.B. bei der Förderung des Technologie-Transfers und der Öffentlichkeitsarbeit. Darüber hinaus bringen Wissenschaftler aus den Mitgliedsunternehmen des Fördervereins ihre Erfahrungen bei der Gestaltung von Forschungsprojek-

ten wie BioFutur, ELSI der Molekularen Medizin, GenoMik und Proteomics ein und regen die Aufnahme neuer Forschungsrichtungen und Förderprogramme an, um Deutschland auf dem Gebiet der Biotechnologie international wettbewerbsfähig zu erhalten.

Pressemitteilung 18. 2. 2004

Information

Dr. Christina Schröder
Förderverein Humangenomforschung
und Biotechnologie e.V.

Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt
Tel. 069/907 459 40; Fax 069/907 459 55
e-Mail: ch.schroeder@fvdhgp.de
<http://www.fvdhgp.de>

Das neue Gentechnik-Gesetz: Kritik von allen Seiten

Gerd Spelsberg (www.transgen.de)

Am 11. Februar 2003 hat das Bundeskabinett das von Verbraucherschutzministerin Renate Künast ausgearbeitete neue deutsche Gentechnik-Gesetz beschlossen. Nun beginnen die Beratungen in Bundestag und Bundesrat. Ob das Gesetz in der vorgelegten Form am Ende Bestand haben wird, ist völlig offen. Heftige Kritik am Gesetz-Entwurf gab es von allen Seiten. Die einen beklagen, er verhindere eine Nutzung der Grünen Gentechnik in Deutschland, andere befürchten das Gegenteil.

Dem Kabinettsbeschluss vorausgegangen war ein monatelanger Streit zwischen den zuständigen Ministerien. Erst auf Druck des Bundeskanzleramtes konnten sich die SPD-geführten Ministerien für Forschung und Wirtschaft mit den grünen Ministerien für Umwelt und Verbraucherschutz auf einen Kompromiss verständigen. In den Koalitionsverhandlungen 2002 hatte Verbraucherschutzministerin Renate Künast die Federführung bei der anstehenden Novellierung des Gentechnik-Gesetzes erhalten.

Bereits im Oktober 2002 war die Frist abgelaufen, bis zu der die neue, Anfang 2001 beschlossene EU-Freisetzung-Richtlinie (2001/18) in nationales Recht hätte umgesetzt werden müssen. Wie einige andere EU-Mit-

gliedsstaaten kam auch Deutschland dieser Pflicht nicht nach. Die Kommission hatte deswegen inzwischen ein Vertragsverletzungsverfahren vor dem Europäischen Gerichtshof eingeleitet. Das Gentechnik-Gesetz ist also längst überfällig.

Doch die Verzögerungen sind hausgemacht. Statt die europäischen Vorgaben der beiden Verordnungen zur »absichtlichen Freisetzung« und über »die Anwendung gentechnisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen« rasch und pragmatisch umzusetzen, wollte Renate Künast die seit 1990 bestehende Grundausrichtung des Gesetzes ändern. Die Wahlfreiheit für Verbraucher und Landwirte sowie die Sicherung der Koexistenz von landwirtschaftlichen Produktionsformen mit und ohne Gentechnik sollten neben dem Schutz vor schädlichen Auswirkungen als »Zweck des Gesetzes« vorangestellt werden. Die Förderung und Erforschung der wissenschaftlichen, technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Gentechnik, so sah es der erste BMVEL-Entwurf vor, sollte als Gesetzeszweck hingegen gestrichen werden.

Am Ende des Streits blieb zwar der Förderzweck, doch Koexistenz, Wahlfreiheit und Haftung bei der Nutzung der Grünen Gentechnik werden künftig durch das Gentechnik-Gesetz geregelt. Dieses sind die letzten wichti-



gen Themenfelder, bei denen noch ein nationaler Gestaltungsspielraum besteht. Während die politische Grundsatzentscheidung, den kommerziellen Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen in der EU und ihre Verarbeitung zu Lebens- und Futtermitteln zu erlauben, längst gefallen ist, hat die Kommission darauf verzichtet, die brisanten, öffentlich heftig umstrittenen Fragen von Koexistenz und Haftung verbindlich zu regeln und den Mitgliedsstaaten dafür lediglich Leitlinien vorgegeben.

Grundsatzentscheidung für die Grüne Gentechnik ist gefallen

Viele der neu ins deutsche Gentechnik-Gesetz eingefügten Passagen setzen beschlossene europäische Vorgaben um, etwa die eingeschränkte Verwendung von Antibiotikaresistenz-Markern in transgenen Pflanzen, die Pflicht zu einem Nachzulassungs-Monitoring, auf zehn Jahre begrenzte Zulassungen beim Inverkehrbringen von GVOs sowie erweiterte Transparenz und Mitwirkungsmöglichkeiten

der Öffentlichkeit. Auch die Zulassung, Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit von GVO-Lebens- und Futtermitteln sind ebenso längst EU-weit einheitlich geregelt wie der 0,9% Schwellenwert für zufällige, technisch unvermeidbare GVO-Beimischungen, die in Lebens- und Futtermitteln ohne Kennzeichnung toleriert werden. Am 19. April 2004 werden die dazu beschlossenen Verordnungen wirksam, eine Umsetzung in nationales Recht ist nicht erforderlich.

Anders als im Bereich der Lebensmittelproduktion ist die Anwendung der Gentechnik in der Forschung, Diagnostik und bei der Produktion von Arzneimitteln weitgehend akzeptiert. Ohne großen Streit und abseits des öffentlichen Interesses reduziert das Gentechnik-Gesetz bisher vorgeschriebene Anzeige- und Genehmigungspflichten für gentechnische Labor- und Produktionsanlagen der Sicherheitsstufen 1 und 2 (kein oder geringes Risiko) und setzt hier den in der EU eingeschlagenen Kurs der Deregulierung weiter fort.

Diese und viele andere neuen Bestimmungen des Gentechnik-Gesetzes sind in ihren Grundaussagen nicht mehr verhandelbar. Sie überführen lediglich gültige, von den EU-Institutionen mehrheitlich beschlossene Regelungen in deutsches Recht. Weder Bundestag noch Bundesrat können bei den bevorstehenden Beratungen des Gentechnik-Gesetzes daran etwas ändern.

Koexistenz und Haftung: Streit ohne Ende

Anders ist das bei den Fragen, an denen sich der gesellschaftliche Grundkonflikt um die Grüne Gentechnik derzeit auskristallisiert: Koexistenz, Wahlfreiheit und Haftung. Dabei geht es um Regeln und Vorschriften, wie verschiedene landwirtschaftliche Anbausysteme mit und ohne Gentechnik auf Dauer nebeneinander bestehen können. Da verbindliche europäische Vorschriften fehlen, können die Mitgliedsstaaten unterschiedliche Koexistenz-Regeln festlegen, sofern sie im Rahmen der von der Kommission beschlossenen Leitlinien bleiben.

Das von der Bundesregierung beschlossene Gentechnik-Gesetz formuliert lediglich Eckpunkte für ein Koexistenz-Konzept und behält eine genauere Festlegung späteren Verordnungen vor.

- Wer gentechnisch veränderte Pflanzen anbaut oder verarbeitet, soll künftig dafür sorgen, dass durch Auskreuzung oder Vermischungen Schutzgüter – Umwelt oder

menschliche Gesundheit – »nicht wesentlich beeinträchtigt werden«. Dazu soll es für Anbau und Umgang mit GVOs »Regeln guter fachlicher Praxis« geben, in denen etwa Abstandsflächen, Pufferzonen oder Pollenbarrieren vorgeschrieben werden oder die Reinigung von Transportbehältern und Maschinen. Außerdem sollen Personen, die erwerbsmäßig mit GVOs umgehen, ihre Befähigung und Zuverlässigkeit dazu nachweisen.

- Wie die »gute fachliche Praxis« für den Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen im einzelnen aussehen soll, will die Bundesregierung in einer eigenen Verordnung festlegen. Das Gesetz enthält keine Hinweise, welche konkreten Maßnahmen kulturartenspezifisch als angemessen angesehen werden, um Auskreuzung und Vermischung zu minimieren.
- Landwirte, die gv-Pflanzen anbauen, müssen die Mehrkosten tragen, die zur Einhaltung der Regeln der guten fachlichen Praxis anfallen.
- Zu der ebenfalls strittigen Frage der Haftung für Schäden durch Auskreuzung oder GVO-Vermischungen in konventionellen Produkten enthält das Gentechnik-Gesetz keine grundsätzlich neuen Vorschriften. Konflikte sollen im Rahmen des bestehenden Nachbarschaftsrechts geregelt werden. Danach liegt ein entschädigungspflichtiger Schaden nur dann vor, wenn als Folge von GVO-Auskreuzungen oder Vermischungen wirtschaftliche Verluste entstehen. Muss ein »gentechnikfrei« produzierender Landwirt seine Produkte als »gentechnisch verändert« kennzeichnen und damit zu einem geringeren Preis verkaufen, kann er für die entgangenen Einnahmen beim Verursacher Entschädigung verlangen. Gibt es zwar einen Schaden, jedoch mehrere mögliche Verursacher in der Nachbarschaft, haften alle gesamtschuldnerisch.
- Das Gentechnik-Gesetz trifft keine Regelungen für gentechnikfreie Zonen. Diese sind nur auf Basis freiwilliger Vereinbarungen möglich. Rechtlich verbindliche Vorgaben, die Landwirte einer Region zu bestimmten Anbauformen zwingen, verstoßen gegen die Koexistenz-Leitlinien der EU-Kommission und sind daher nicht rechtmäßig.

Zudem führt das Gentechnik-Gesetz ein Standortregister ein, in dem alle Anbauflächen mit gv-Pflanzen verzeichnet sind. Ein Teil der dort gesammelten Daten soll allgemein öffentlich zugänglich sein. Genaue Auskünfte über die jeweiligen Flurstücke sollen jedoch nur

dann erteilt werden, wenn ein »berechtigtes Interesse« vorliegt. Dies ist der Fall bei möglichen Nutzungs- und Nachbarschaftskonflikten.

In »ökologisch sensiblen Gebieten« – etwa Naturschutzflächen – soll der Anbau von gv-Pflanzen der zuständigen Behörde angezeigt werden. Die ursprünglich geplante zusätzlich naturschutzrechtliche Genehmigung wurde gestrichen.

Neu geordnet werden auch die Zuständigkeiten beim Vollzug des Gentechnik-Gesetzes. Zuständige Bundesoberbehörde wird das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Einvernehmensbehörden bei Freisetzung und bei Inverkehrbringen von GVOs das Robert-Koch-Institut und das Bundesamt für Naturschutz (BfN). Die Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS), das wissenschaftliche Beratungsgremium, soll künftig aus zwei Kommissionen bestehen: eine für gentechnische Anlagen und eine weitere für Freisetzung und Inverkehrbringen.

Das von Künast verantwortete Gentechnik-Gesetz erhält Kritik von allen Seiten. Den einen geht es zu weit, den anderen nicht weit genug. Züchter und Unternehmen beklagen die »abschreckende Wirkung« der Haftungsregelungen, welche den GVO-Anbau verhindern; Umwelt- und Verbraucherverbände beschwören das Ende der »gentechnikfreien« Landwirtschaft.

Der Deutsche Bauernverband lehnt vor allem die im Gentechnik-Gesetz festgeschriebene gesamtschuldnerische Haftung ab. Jeder Landwirt, der gv-Pflanzen anbaut, könne auch ohne Verschulden und bei Einhaltung der Koexistenz-Regeln haftbar gemacht werden, wenn es zu GVO-Einträgen in Produkten »gentechnik-frei« wirtschaftender Betriebe komme. Der Bauernverband schlägt die Einrichtung eines Fonds vor, aus dem GVO-bedingte Vermarktungsverluste beglichen werden könnten. Für eine ähnliche Lösung hat sich Dänemark entschieden.

Noch hat das neue Gentechnik-Gesetz einen langen Weg vor sich. Im Bundesrat liegen die Positionen der Bundesländer weit auseinander. Schon zeichnet sich ein langwieriges Vermittlungsverfahren ab. Dennoch gibt sich Verbraucherministerin Künast optimistisch, dass das Gesetz nach der Sommerpause verabschiedet wird.

Weitere Information

www.transgen.de · www.biosicherheit.de

tet, z.B. die Reduzierung des Eintrages von toxischen Wirkstoffen in das Ökosystem oder die Effizienzsteigerung in der landwirtschaftlichen Produktion, werden nicht tatkräftig aufgegriffen, sondern vertan, indem die Fortschritte blockiert werden.

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina mit ihrem nationalen und internationalen Ansehen kann angesichts ihres jahrhundertalten Leitspruchs »Die Natur erforschen zum Wohle der Menschen« solche forschungs-, erkenntnis- und verwertungshindernden Verord-

nungen nur bedauern. Die vorgelegte Fassung des Gentechnikgesetzes entspricht keineswegs den Leitlinien »Innovation« der Bundesregierung vom Januar dieses Jahres. Sie beschneidet die nationalen Chancen einer Technologie mit einem hohen Innovationspotential, die von mehr als sieben Millionen Landwirten in etwa 20 Ländern bereits genutzt wird.

Um die ersichtlich werdenden Nachteile für Deutschlands Wissenschaft und (Land) Wirtschaft abzuwenden, ist es aus der Sicht der Leopoldina essentiell, in den Gesetzesentwurf

der Bundesregierung die auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse beruhenden Vorstellungen der Experten zu integrieren und diesen entsprechend zu korrigieren. Was mit den Regularien für die medizinisch so erfolgreich angewendete Rote Gentechnik möglich ist, sollte auch für die nicht minder wichtige Grüne Gentechnik möglich werden.

Gez. Prof. Dr. Volker ter Meulen
(Präsident der Leopoldina)
Halle (Saale) im März 2004

Zur Akademie Leopoldina

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (gegründet 1652 in Schweinfurt) mit Sitz in Halle an der Saale (seit 1878) ist eine überregionale Gelehrten-Gesellschaft mit gemeinnützigen Aufgaben und Zielen. Sie ist die älteste naturwissenschaftliche Akademie in Deutschland und zugleich älter als die beiden ebenfalls im 17. Jahrhundert gegründeten europäischen Akademien, die Royal Society, London, und die Académie des Sciences, Paris. Die Leopoldina trägt durch die Jahresversammlungen, fachspezifische Meetings und Symposien, monatliche Vortrags-sitzungen und die vielfältigen persönlichen Kontakte der Mitglieder »zum

Wohle des Menschen und der Natur« bei. Ihr gehören 1000 Mitglieder in aller Welt an. Drei Viertel der Mitglieder kommen aus den Stammländern Deutschland, Schweiz und Österreich, ein Viertel aus weiteren ca. 30 Ländern. Zu Mitgliedern werden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus naturwissenschaftlichen und medizinischen Disziplinen gewählt, die sich durch bedeutende Leistungen ausgezeichnet haben.

Weitere Informationen

www.leopoldina-halle.de

BIOPERSPECTIVES 2004 – Dreizehn Partner, ein Ziel

BioPerspectives 2004

Arbeitsgemeinschaft Genomik • GGU - Deutsche Bundesanstalt Umwelt • DECEMA - Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie • DGP - Gesellschaft für Naturwissenschaften • DGF - Deutsche Gesellschaft für Pflanzenforschung • DB - Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie • Posterverein Kurangewöhnliche Forschung und Biotechnologie • GBR - Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie • STB - Gesellschaft für Biologische Technologie und Systemanalyse • GVC-MSI Gesellschaft Verfahrenstechnik und Chemingenieurwesen • UKM - Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie • VBU - Vereinigung Deutscher Biotechnologiemanager • VDBI - Verband deutscher Biologen

Unter dem Namen BioPerspectives führen dreizehn deutsche Fachgesellschaften und Organisationen vom 4. bis 6. Mai 2004 in den Rhein-Main-Hallen Wiesbaden erstmals eine gemeinsame Biotechnologie-Konferenz durch und stellen neueste Forschungstrends vor. Wichtiges Ziel der Zusammenarbeit ist neben der Präsentation von akademischer und industrieller Spitzenforschung die Förderung des Technologietransfers. Daher ist die aktive Beteiligung von Biotechnologie-Unternehmen an der BIOPERSPECTIVES 2004 besonders hervorzuheben. Die DECHEMA hat als Weiterentwicklung ihrer Jahrestagung der Biotechnologen die Organisation der BIOPERSPECTIVES übernommen. Die hochkarätig besetzten Vortragssessions der BIOPERSPECTIVES widmen sich u.a. folgenden Themen: Bioinformatik, Biologische Datenbanken, Bioproszess-technik, **Genomics & Postgenomics**, **GenoMik-Netzwerke**, Grüne Gentechnik, Lebensmittelbiotechnologie, Lipidforschung,

Medizinische Biotechnologie, Nachhaltige Biokatalyse, Naturstoff-Forschung, Pflanzenbiotechnologie, Protein Engineering, RNA Engineering, Umweltbiotechnologie (Integrated Bioprocessing) ...

Die Plenarvorträge

- Thomas Eschenhagen (Hamburg): »Tissue Engineering von Herzgewebe«
- Matthias Mann (Odense): »From Genomics to Proteomics: New tools for systems biology«
- Rolf Müller (Saarbrücken): »The impact of bacterial genomics on natural product research: Myxobacteria as metabolite factories«
- Andreas Plückthun (Zürich): »New proteins from combinatorial and evolutionary approaches«
- Dieter Oesterhelt (München): »Perspectives of nanobiotechnology«
- Urs von Stockar (Lausanne): »Thermodynamische Analyse des mikrobiellen Wachstums«

Im Zukunftsforum »Biotechnologie 2020« werden jüngere Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen einen Blick in die Zukunft der verschiedenen Teilgebiete der Lebenswissenschaften wagen. Sie werden ihre Ergebnisse nicht nur in Vorträgen, sondern auch in einer Studie gleichen Titels vorstellen. Die Vereinigung deutscher Biotechnologie-Unternehmen wird sich in ihrem VBU-Tag das Thema individualisierte Medizin behandseln. Biotechnologie-Unternehmen haben die Möglichkeit, dem Fachpublikum ihre Leistungsfähigkeit im Rahmen einer Ausstellung zu präsentieren.

Tagungssprachen der in den Rhein-Main-Hallen in Wiesbaden stattfindenden Veranstaltung sind Deutsch und Englisch. Posterbeiträge für alle Themengebiete können noch bis zum 5. April eingereicht werden.

Das Programm und weitere Informationen zur Tagung finden Sie unter www.bioperspectives.org.

Gene: Die wahren Dickmacher

Anke Hinney arbeitet mit daran, die genetischen Mechanismen der Adipositas aufzuklären und therapeutisch zu nutzen. Sie möchte extrem übergewichtigen Kindern und Jugendlichen, die durch Ihre Krankheit in unserer Gesellschaft stigmatisiert und benachteiligt sind, helfen. · Von Helga Frankenstein

Essen dicke Kinder zu viel? Bewegen sie sich zu wenig? Oder liegt es am Stoffwechsel? »Wahrscheinlich ist es eine Mischung aus allen drei Faktoren, die genetisch mitbedingt sind. Die genauen Mechanismen kennen wir erst zum Teil. Genetische Faktoren haben den stärksten Einfluss auf das Körpergewicht«, sagt Dr. Anke Hinney von der Klinischen Forschergruppe (Leiter Prof. Johannes Hebebrand), die in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Philipps-Universität Marburg die Molekularen Grundlagen der Adipositas erforscht. »Sicher ist, dass die Waage zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch bei der Adipositas aus dem Gleichgewicht geraten ist«. Adipositas ist durch eine erhöhte Fettmasse definiert. Als adipös gilt, wer einen ‚Body-Mass-Index‘ (BMI, gemessen in kg/m^3) über $30 \text{ kg}/\text{m}^3$ hat. Steigt der BMI über 35, spricht man bei Erwachsenen von extremer Adipositas. Der BMI-Schwellenwert ist nicht ganz perfekt, da er keinen genauen Aufschluss über die Fettmasse zulässt. So kann ein Sportler einen BMI von $30 \text{ kg}/\text{m}^3$ haben, aber nur eine geringe Fettmasse aufweisen, er wäre demnach nicht adipös. »Für Kinder ist es zudem unfair, den BMI-Maßstab der Erwachsenen anzuwenden. Deshalb verwenden wir bei Kindern BMI-Perzentilen, die eine Einschätzung des Gewichts im Vergleich zu alters- und geschlechts-spezifischen Kontrollen zulassen. Ist ein Kind schwerer als 97% der Vergleichskinder, gehört es zur Gruppe der Adipösen« so Anke Hinney. ‚Fettsucht‘ als den volkstümlichen Namen für diese Erkrankung will sie aber so nicht stehen lassen, weil er stigmatisierend ist und daher wenig hilfreich; ausserdem kann von einer ‚Sucht nach Fett‘ keine Rede sein.

Einige Mutationen verursachen Übergewicht, andere halten dünn

»Zu etwa 70 Prozent sind die Erbanlagen dafür verantwortlich, dass jemand Übergewicht entwickelt«, meint die Wissenschaftlerin. Mehrere Gene, die das Gewicht beeinflussen, sind bereits bekannt. Aktuell interessieren die Wissenschaftler besonders die Veränderungen des so genannten MC4R-Gens. Etwa zwei Prozent der Menschen mit extremem Übergewicht zeigen Mutationen in diesem Gen. Es liefert den Bauplan für den Melanocortin-4 Rezeptor (MC4R). Dieser Rezeptor kommt vor allem im Hypothalamus vor, einer Struktur im Gehirn. Der MC4R beeinflusst den Energiehaushalt des Organismus und reguliert das Körpergewicht. Die Marburger Forscher haben im MC4R-Gen einige Funktionsverlust-Mutationen identifiziert, die zu Übergewicht prädisponieren; ein Polymorphismus im selben Gen jedoch führt zu einem niedrigeren Gewicht.

»Die Kinder und Jugendlichen mit Mutationen im MC4R-Gen sind mutmasslich deswegen adipös, weil sie mehr Hunger haben und vielleicht auch noch gleichzeitig weniger Kalorien verbrennen als andere«, so Anke Hinney. Das war in vergangenen Zeiten ein Evolutionsvorteil. Menschen, die aufgrund ihrer genetischen Veranlagung gut Energie speichern konnten, also ‚sparsame Gene‘ hatten, waren im Vorteil. Denn wer in guten Zeiten ausreichende Fettreserven bildete, überstand auch Hungerperioden. In den Industrienationen kehrt sich dies aber nun um: Die modernen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten (hochkalorische Nahrung an jeder Strassenecke,

Fernsehkonsument, Bewegungsarmut) begünstigen Übergewicht. Daher nehmen Menschen mit der entsprechenden erblichen Veranlagung oft extrem zu. Übergewicht ist beispielsweise ein entscheidender Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Zuckerkrankheit (Diabetes Typ 2) und verschiedene Krebsformen.

Eine Vielzahl von Erbanlagen spielt eine Rolle

»Neben dem MC4R und Umweltfaktoren müssen noch eine Vielzahl weiterer Erbanlagen eine Rolle spielen«, meint Anke Hinney. »Daran arbeiten derzeit die Genforscher.« Sie ist überzeugt: »Für die Ausprägung des Gewichts gilt, wie für die Körpergröße, dass die erhebliche Streubreite zu einem großen Teil durch die Gene beeinflusst wird. Zu selten wird zur Kenntnis genommen, dass es stark Übergewichtige wegen ihrer genetischen Veranlagung kaum oder nur sehr schwer schaffen können, dauerhaft deutlich abzunehmen. Wichtiger ist, dass auch stark Übergewichtige lernen, sich selbst zu akzeptieren.«

Stark übergewichtige Kinder sind benachteiligt

Da ist zum Beispiel das extrem adipöse Mädchen, das Anke Hinney aus einer Familienuntersuchung zum MC4R-Gen kennt und das, ebenso wie sein adipöser Zwillingsbruder, genetisch ‚vorbelastet‘ ist. Eine dauerhafte Gewichtsreduktion konnte bislang, trotz intensiver Therapien, nicht erzielt werden. Kinder, in deren Fettgewebe das Hormon Leptin nicht produziert wird, sind extrem adipös. Das Gehirn erhält bei diesen Kindern kein Sätti-



Anke Hinney



Klinische Forschergruppe Marburg - 2003

gungssignal von den Fettzellen. Diese Kinder sind deshalb ständig hungrig, sie können kein Essen stehen lassen. Erst nach der Gabe des fehlenden Hormons kann der Appetit und die Nahrungsaufnahme reguliert werden. Bei diesen Kindern ist fast das gesamte Verhalten (beispielsweise auch Spielen und Schlafen) von dem Fehlen des wichtigen Botenstoffs beeinträchtigt »Da hilft kein Gerede vom ungesunden Eßverhalten, die genetischen Mechanismen gilt es aufzuklären und therapeutisch zu nutzen«, wünscht sich die engagierte Wissenschaftlerin. »Das ist allerdings schwieriger als wir bei Beginn unserer Forschungsarbeiten dachten«.

Lieblingsfach Biologie schon in der Schule

Die Biologie, speziell die Genetik, war schon im Kursunterricht der Schule das interessanteste Fach für sie. Wieviel am Verhalten ist genetisch vorher bestimmt? Diese Frage faszinierte sie von Anfang an. Ihr Studium der Biologie in Bielefeld, Tübingen und Brighton beendete die 39-jährige Wissenschaftlerin mit der Promotion in der Humangenetik. In der Düsseldorfer Knochenmark-Spenderzentrale sammelte sie wichtige praktische Erfahrungen. Marburg wurde für die geborene Bielefelderin schließlich die Stadt ihrer Wahl – beruflich und persönlich.

Sie führt den Besucher gern ins Dachgeschoss und genießt den tollen Blick vom Klinik-Balkon auf Marburg, die Oberstadt, in die man sogar per Fahrstuhl gelangen kann (was

eine Adipositasforscherin natürlich nur selten nutzt...), das Landgrafenschloss und die Elisabethkirche. Irgendwo dazwischen liegt auch ihr zu Hause. Weder Wind noch Wetter können sie davon abhalten den täglichen Arbeitsweg (auf dem Rückweg inclusive Steigung) mit dem Fahrrad zurückzulegen. Die Arbeit im Garten gleich am Haus bereitet ihr große Freude. Die erste Ernte vom gelben Kirschbaum hat sie allerdings über das Warten auf ein leuchtendes Rot der reifen Früchte fast verpaßt. »Eigentlich ein bisschen peinlich für eine Biologin«, Anke Hinney lacht herrlich offen. Humor ist eine von ihren Stärken.

Die zierliche Wissenschaftlerin arbeitet gemeinsam mit Ihren Mitarbeitern täglich oft zehn Stunden und mehr an der Aufklärung von genetischen Ursachen der Adipositas. Im Labor überlässt sie das Feld allerdings gern den LaborantInnen. »Die Routinearbeit machen sie viel besser und schneller« sagt sie. Bei der Einführung von neuen Methoden sieht man sie dann aber schon mal im Labor stehen. Meistens sitzt sie jedoch am Computer, arbeitet an den Auswertungen der Laboruntersuchungen, schreibt Veröffentlichungen, treibt die Projekte voran oder kümmert sich um neue Anträge. Ein reger fachlicher Austausch mit den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe gehört ebenfalls zum täglichen Programm.

Ein neues großes Forschungsvorhaben ist bereits angedacht: »Ein kooperatives Netzwerk aus vielen Teilprojekten, in denen Mediziner verschiedenster Fachrichtungen, Genetiker, Tierphysiologen, Zellbiologen, Psychologen

und andere Wissenschaftler zusammenarbeiten«, schaut Anke Hinney schon voraus. »Es gibt viele gewichtsrelevante Facetten, die bei der Adipositas zu berücksichtigen sind und verschiedene Varianten, die noch zu erforschen sind. Wir brauchen große Fallzahlen.« Und die Adipositas braucht Vernetzung.

Persönlicher Steckbrief

Berufliche Ziele:

Ich wüsste gern alles über Gene, die an der Adipositas beteiligt sind und wie sie sich therapeutisch nutzen lassen.

Was sie an ihren Mitmenschen besonders schätzt:
Toleranz und Offenheit.

Was sie an ihren Mitmenschen ärgert:
*Arroganz und Überheblichkeit.
Vor allem Miesepetrigkeit
kann sie nicht ausstehen.*

Liebste Freizeitbeschäftigung:
Gartenarbeit, Lesen, Kino, Radfahren.

Lieblingsbücher:
*Krimis, gern von Henning Mankell,
die sie extrem spannend aber manchmal
zu brutal findet.*

Lieblingsmusik:
Ganz bunt, Pop und Klassik.

Traumziel:
Einmal in der Antarktis Pinguine beobachten.

Bagels, Soft Drinks und Grilletten

Plant & Animal Genome XII in San Diego

Januar ist Reisezeit für Genomforscher. Zum nunmehr zwölften Mal traf man sich in San Diego abseits allen Trubels im Hotelreservoir des »Town and Country Hotels« und tauschte sich über Fortschritte, Trends und neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der Nutztier- und Pflanzengenomforschung aus. Zur Klarstellung: Die Nutztiergenomforschung kommt in diesem Artikel leider zu kurz. Und zur Grillette im Titel. Diese war das Pendant eines untergegangenen Landes zum Hamburger. Wie dieser einer spezifischen Fanschar vorbehalten und geschmacklich, na ja, kommen wir lieber zum Thema.

Zum XII. PAG Meeting angereist waren 1400 Wissenschaftler aus aller Welt. Auf einige Vorträge, wie auf jenen zur Reisgenomforschung in China von QiFa Zhang wartete man leider vergebens. Ungefähr 10% der angemeldeten Teilnehmer hatten Probleme mit den Einreisebestimmungen. Wie in der Vergangenheit gab es mehr Abstracts und Poster als Teilnehmer. Insgesamt über 1500. In insgesamt über 400 Vorträgen, die in 80 Workshops organisiert waren, präsentierte man seine Forschung. Erstmals gab es keinen eigenen Arabidopsis Workshop während des »Plant and Animal Genome

Meetings«. Was auf den einen oder anderen zuerst befremdlich wirkte, entpuppte sich schnell als logische Konsequenz der Entwicklung. Vorträge über die Forschung am Modellsystem Arabidopsis gab es zahlreiche. Diese waren jedoch eingebettet in den pflanzen- oder themenspezifischen Workshops. Bei diesem reichhaltigen Angebot war auch klar, dass die Qual der Wahl Alltags wurde. Hier wäre eine zukünftig bessere Abstimmung durch die Veranstalter wünschenswert. Der Trend auch in diesem Jahr ging in Richtung automatisierte Hochdurchsatztechnologien gekoppelt mit



Hotelreservoir des Town and Country Hotels in San Diego. Frühlingshafte Temperaturen luden ein zu Spaziergängen oder zum Gedankenaustausch am Pool.

einer automatisierten Datenauswertung und Interpretation.

Ein besonderes Interesse galt

den am Horizont bereits schimmernden neuen internationalen Sequenzierungsaktivitäten. Ende des vergangenen Jahres fanden in Washington diverse Workshops hierzu statt. Über die anstehende Sequenzierung von Mais wurde hinter vorgehaltenen Händen bereits viel getuschelt. Konkret wurde ein solches Vorhaben aber während des PAG Meetings noch nicht. Im Plenarvortrag von Scott Tingey von DuPont/Pioneer zur Maisgenomorganisation und der Nutzung dieser Daten in der Pflanzenzüchtung gab es eine klare Kehrtwende zu seinen Vorträgen anderer Jahre. Die Sequenzierung von Mais, so Tingey, ist absolut notwendig und muss jetzt kommen. Die Kosten für eine BAC Endensequenzierung und Annotation schätzte er auf 2 Mio. und die Erstellung einer Arbeitsversion der Sequenz des Maisgenoms auf 40 Millionen US Dollar. Ebenfalls viel geredet wurde über eine mögliche Sequenzierung von Tomate. Tomate ist ein hervorragendes Modell für alle Nachtschattengewächse (z.B. Kartoffel) und durch die weltweit existierende biochemische Expertise perfekt zur Genfunktionsaufklärung geeignet. Zukünftige internationale Sequenzierkonsortien werden, das wurde in Gesprächen deutlich, Sequenzierung und funktionale Genomforschung verbinden müssen. Aus diesen Gründen ist eine Beteiligung an solchen Verbänden lohnenswert, falls man etwas vom Kuchen abbekommen möchte. Leider steht Deutschland bei diesen Aktivitäten traditionell etwas außen vor. Für das Humangenom wurden von Deutschland 4% der Sequenzdaten der internationalen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt. Kopfschüttelnd bestaunt wurden die konkreter werdenden Ideen, das Weizen genom zu sequenzieren. Durch die Hexaploidie des Weizens und die

geschätzte Genomgröße von 16.000 Megabasen (Mb) eine immense finanzielle und logistische Aufgabe. Das menschliche Genom als Vergleichsmaßstab oder jenes von Mais besitzen 3.200 bzw. 3.000 Megabasen.

Immer größere Bedeutung erlangen Projekte zur komparativen, also der vergleichenden Genomforschung. Durch den Vergleich von den Getreidegenomen, z.B. Reis, Gerste und Weizen, lassen sich immer bessere Rückschlüsse auf evolutionäre Prozesse ziehen und Genombereiche eingrenzen, in welchen über Artgrenzen hinweg, z.B. Resistenzgene, konserviert sind. Tim Sutton aus Australien beschäftigt sich mit Genen, die einen Einfluss auf die Meiose besitzen. Er verglich Genombereiche des 3D Genoms von Weizen mit denen des Chromosom 1 von Reis. Jeweils ca. 1/10 der Chromosomen von Reis und Weizen studierte er genauer. Über 1.000 Gene wurden für die fast 7 Mb große Region in Reis mit Hilfe der Bioinformatik vorhergesagt. Diese zeigen wiederum Ähnlichkeit zu insgesamt 280 Weizen ESTs und 80% dieser konnten durch DNA Blots bereits bestätigt werden.

Eine neuere Methode zur Genfunktionsaufklärung

ist das TILLING. David Caldwell vom Scottish Crop Research Institute hat eine Plattform zum TILLING von Gerste aufgebaut. Mit Hilfe dieser Methode erzeugte Phänotypen können auf einer Webseite eingesehen werden. Zurzeit ist Caldwell in der Lage, 50 Tilling Gerstenlinien im Jahr zu erzeugen, durch weitere Investitionen kann diese Plattform aber auch entsprechend erweitert werden. Die Frage nach Koordination solcher Aktivitäten tut sich auf. Alleine in Europa existieren größere TILLING Plattformen in U.K., Frankreich und Spanien. Für Deutschland ist deren Aufbau in GABI 2 geplant. Transparenz und Koordination können hier helfen, unfruchtbare Dopplungen zu vermeiden und Erfahrungen auszutauschen. So

soll in Frankreich das für das TILLING benötigte Restriktionsenzym CEL 1 bereits kloniert worden sein und könnte dessen mühsame Isolation aus Sellerie in Zukunft hinfällig machen. Der lange Atem, den gute Forschung benötigt, wurde im Vortrag von Steve Tanksley von der Cornell University deutlich. Ein Advanced Backcross (AB) – QTL Programm an Tomate begann dort bereits 1995. Heute hat man über dieses Programm perfekte fast isogene Linien (NILs) von Kulturtomaten mit Chromosomenstücken weit entfernt liegender Tomaten vorliegen. Eine Ressource, die die Züchtung von neuen, verbesserten Kultursorten erleichtert. Dass auch bei der Markerentwicklung Hochdurchsatz und Multiparallelität immer mehr zum Tragen kommen, bewies Alexander Wittenberg aus Wageningen. Eine DArT genannte chipbasierende Methode für ein genetisches Fingerprinting könnte die Kosten reduzieren helfen und die Anwendung molekularer Marker in der Pflanzenzüchtung auch für kleinere Firmen lohnender machen. In eine ähnliche, wenn auch nicht von der Gelelektrophorese unabhängige Richtung geht die TRAP Technik. TRAP steht für »Target Region Amplification Polymorphism« und nutzt die derzeit über 20 Mio. verfügbaren ESTs für Analysen.

Über zahlreiche weitere Highlights wurde auf dem PAG Meeting in San Diego berichtet. Der Besuch in San Diego hat sich gelohnt um Trends aufzuschnappen und vor allem, um mit Kollegen aus aller Welt zu diskutieren und um zukünftige gemeinsame Aktivitäten zu planen. Damit sich die Klammer zum Anfang des Artikels schließt, eine Anmerkung zur Versorgungssituation beim PAG Meeting. Diese war wie jedes Jahr gewöhnungsbedürftig, aber verhungert ist auch beim 12. Plant Animal Genomics niemand. Das hervorragende Frühlingswetter weckte die Vorfreude auf den Sommer 2004.

ERA Net Plant Genomics



Kick-off Meeting in Den Haag, Januar 2004

Seit Januar läuft das EU Projekt »European Research Area Network Plant Genomics« (ERA Net PG) und verbindet 13 Pflanzengenomprogramme aus 11 Ländern. Insgesamt stehen dem Netzwerk 2,2 Mio. Euro EU Fördermittel für eine Laufzeit von 4 Jahren zur Verfügung. GenomXPress berichtete regelmäßig über diese in die Zukunft Europas weisende Aktivität. Damit leistet die Pflanzengenomforschung abermals Pionierarbeit par excellence. Dieses Netzwerk ist die konsequente Weiterentwicklung der seit zwei Jahren laufenden Kooperation zwischen Génoplante und GABI und eröffnet eine neue Dimension hin zu paneuropäischen Programmen. Von den Netzwerken erwartet man Impulse für den Aufbau eines europäischen Forschungsraums und das 7. Forschungsrahmenprogramm ab 2007. Insgesamt 19 Netzwerke werden derzeit durch die EU gefördert und deren Themenspektren sind so vielfältig wie die Forschungslandschaft Europas. Eine bereits erschienene Broschüre zu diesen Netzwerken fasst alle geförderten Aktivitäten zusammen. Informationen und die Broschüre finden Sie auf den EU Webseiten unter http://europa.eu.int/comm/research/fp6/coordination/era-net_en.html. Das Verfahren ist für den Aufbau weiterer Netzwerke nach wie vor offen.

Frau Carmelita Stoffels betreut das ERA Net PG in der europäischen Kommission. Sie nutzte die Gelegenheit, die Visionen des 6. Rahmenprogramms erneut herauszustellen. Frau Stoffels betonte auch, dass das ERA Net neben dem Artikel 169 die einzige Möglichkeit ist, auf der Programmebene die Forschung in Europa besser zu koordinieren.

Das ERA Net PG hat für die EU Modellcharakter

beim Aufbau neuer Netzwerke. Bei der Evaluierung erzielte das ERA Net PG exzellente Noten. Mit dem Wissen um die zahlreichen, in der Warteschleife stehenden, nationalen Programme, die sich um eine Mitgliedschaft im

ERA Net PG bewerben, interessierte die Teilnehmer des Kick-off Meetings vor allem die Möglichkeiten der Erweiterung des Netzwerks. Mit Aufnahmeanträgen aus Ungarn, Portugal, Schweden und der belgischen Provinz Wallonien ist in naher Zukunft zu rechnen oder diese liegen bereits vor. Aber auch Polen, Estland, Bulgarien und Rumänien haben ihr Interesse am ERA Net PG bekundet. Betont wurde auch die Bedeutung der Transparenz des ERA Net PG zu allen Partnern, Kandidatenländern aber auch zu anderen Aktivitäten im 6. Forschungsrahmenprogramm. Die Technologie Plattform Pflanzengenomforschung und Biotechnologie, aber auch die Aktivitäten um die Schaffung eines European Research Councils gehören hierzu. Beim Durchblättern der ERA Net Broschüre offenbaren sich auch Anknüpfungspunkte zu bereits geförderten Aktivitäten. Ein Netzwerk zu sozialen Aspekten der Genomforschung lädt genau wie Netzwerke zur Lebensmittelsicherheit zur Kooperation und Synergiebildung ein. Für die nächste Antragsrunde liegen darüber hinaus Anträge anderer Genomforschungsprogramme vor und können das Potential des eigenen Netzwerkes stärken.

Bereits begonnen wurde mit einer Befragung zu den Erfahrungen aus gemeinsamen Projekten zwischen Deutschland, Frankreich, Spanien und den USA. Handlungsbedarf sehen die befragten wissenschaftlichen Koordinatoren und involvierten Politiker vor allem bei der Nachhaltigkeit der Förderung, der Schaffung transparenter und einheitlicher Strukturen, bei der gemeinsamen Verwertung von Ergebnissen und beim gemeinsamen Projektmanagement. Jährliche und zu definierten Zeiten stattfindende Ausschreibungen und einheitliche Begutachtungsregeln stehen ebenso auf der »to do« bzw. Wunschliste der Befragten.

Herr Micha, der Betreuer des ERA Net PG auf deutscher Seite von der PTJ GmbH begann mit der Erarbeitung eines Glossars. Mit Hilfe dieses Glossars soll die Kommunikation erleichtert und Schlüsselwörter identifiziert und



Arbeitsatmosphäre beim Kick-off Meeting

erläutert werden. Dieses Glossar soll der Identifizierung der so genannten »Best Practice« nach Analyse der einzelnen nationalen Programme dienen. Könnte also Richtschnur für zukünftige gemeinsame Pflanzengenomprogramme werden.

Jedes Netzwerk bedarf einer formalen Struktur. Aber...

Es darf nicht vergessen werden, dass eine verbesserte und schlagkräftigere europäische Wissenschaft die zentrale Aufgabe der ERA Net Initiative bleibt. Die Administration soll transparenter werden und einheitliche Regelungen finden. Nur so können zukünftige, gemeinsame Programme zur Pflanzengenomforschung und Pflanzensystembiologie gestartet und finanziert werden. Zuviel hängt vom Erfolg dieser Initiative ab.

Für viele Wissenschaftler wird das ERA Net PG beim diesjährigen Plant Genomics European Meeting in Lyon erstmals in Erscheinung treten und seine Ideen und die bis dahin geleistete Arbeit vorstellen. Plant-GEMs wird damit auch zur Drehscheibe zwischen Wissenschaftlern, Projektmanagern, Politikern und den Projektträgern und damit zu einem weiteren Grund, Forschungsergebnisse dort vorzustellen.

Erste Informationen zum ERA Net PG finden Sie unter der im Aufbau befindlichen Webseite:

www.erapg.org

Bonner Frühlingsgefühle

Das vierte GABI Statusseminar

Wissenschaft lebt durch Ideen, innovatives Handeln, den Gedankenaustausch und Investitionen in die Zukunft. All dies vereint das deutsche Pflanzengenomprogramm GABI. Zum vierten Mal trafen sich die im BMBF Forschungsprogramm GABI organisierten Wissenschaftler zu ihrem jährlichen Statusseminar in Bonn. Die erste GABI Programmphase wurde Ende 2003 größtenteils abgeschlossen. Das diesjährige Statusseminar gab somit auch den Startschuss für die zweite Programmphase. GABI 2 wird die deutsche Pflanzengenomforschung bis über das Jahr 2007 bündeln und strukturieren. Während es in der ersten Programmphase vor allem um die Schaffung der für die Pflanzengenomforschung notwendigen Technologien, Plattformen und Ressourcen ging, wird der Fokus in GABI 2 die Anwendung und Verwertung dieser Erkenntnisse und Technologien stärker betonen. Grundlagenforschung und deren Anwendung gehen Hand in Hand. Die funktionale Genomforschung, das wurde in den letzten Jahren klar, ist kein Strohhalm sondern eine Vision mit langem Atem und bedarf der politischen Unterstützung. In GABI 2 geprägt wird der Begriff der Brückenprojekte. Diese kombinieren Forschungsarbeiten an Modellsystemen (Arabidopsis und Gerste) und den Kulturpflanzen. Damit dokumentiert das deutsche Pflanzengenomprogramm GABI auch, dass es in der zweiten Programmphase nicht mehr nur darum geht, international verloren gegangenes Terrain zurück zu gewinnen. Mit GABI 2 wird Zukunft gestaltet und werden neue Wege beschritten.

In der Eröffnungsrede ging

Peter Lange vom Bundesministerium für Bildung und Forschung auf die Exzellenz der in GABI1 erzielten Forschungsergebnisse ein. Das Ziel, durch GABI nationale Kompetenzcluster zu schaffen, wurde erreicht.

Die GABI zugrunde liegende »Public-Private« Partnerschaft hat sich bewährt und garantiert auch in Zukunft den Erfolg des Pro-

gramms. GABI wurde und bleibt ein attraktiver Partner für andere Genomprogramme in Europa. Durch die aktive Mitarbeit am »ERA Net Plant Genomics« gestaltet GABI aktiv Forschungsstrukturen in Europa und für Europa mit. Trotz aller Schwierigkeiten in der Haushaltslage der vergangenen Jahre gelang es und wird es auch in Zukunft gelingen, GABI bis 2007 mit mindestens 10 Mio. Euro pro Jahr zu fördern, so Lange. Eine Investition in die Zukunft Deutschlands und Europas. Die guten Erfahrungen der Zusammenarbeit mit anderen Ländern sollen genutzt werden, um transatlantische Kooperationen mit Nordamerika aufzubauen.

Neben dieser stärkeren Internationalisierung der Genomforschung ist die Vernetzung mit nationalen Genomprogrammen essentiell und momentan noch nicht an den Erfordernissen orientiert. Die Teilnahme von Vertretern des Netzwerkes zur strukturellen und funktionellen Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik) und des NGFN beweisen aber den Willen der GABI Community, diesen Weg aktiv und als treibende Kraft zu beschreiten, betonte Lange.

Globale Forschung und ein deutscher Hürdenlauf

Dieter Berg von der Bayer Crop Science AG setzte sehr ähnliche Akzente. Er sprach als Vertreter des Wirtschaftsverbandes zur Förderung der Pflanzengenomforschung GABI e.V. (WPG). Der Besuch des GABI Statusseminars ist zur Routine geworden und dessen Wandel in eine mehr und mehr internationale Veranstaltung wird von allen WPG Mitgliedern begrüßt, sagte Berg. Neben der Bestandsaufnahme der erreichten Forschung soll das diesjährige Seminar Anknüpfungspunkte zu GenoMik, dem Genomprogramm zur Erforschung von bakteriellen Genomen, sichtbar machen. Damit legt GABI den Grundstein für zukünftige, gemeinsame Projekte. Neben der Genomforschung verfolgt die Industrie in diesem Jahr vor allem die Umsetzung der europäischen Richtlinien zum

Anbau genetisch veränderter Kulturpflanzen. Jetzt ist die Zeit auf Konsequenzen hinzuweisen, wenn die Gesetzesvorlage der Bundesregierung in ihrer jetzigen Form den Bundesrat passiert. Obwohl grundlagenorientierte Forschung durch das Gesetz nicht direkt berührt wird, wird die Rückkopplung auf diese massiv sein. Pflanzenzüchtung und die konkurrenzfähige landwirtschaftliche Produktion werden durch diese Gesetzesvorlage massiv beeinträchtigt (s. auch S. 32-35).

Thomas Altmann, Vertreter des wissenschaftlichen Koordinierungskomitees in GABI (SCC), fokussierte auf die erreichten wissenschaftlichen Ergebnisse der zurückliegenden Förderphase und betonte die Bedeutung von GABI 1b als Brücke zwischen der ersten und der zweiten Förderphase. GABI ist in Europa auch ein Paradebeispiel für die internationale Zusammenarbeit und die internationale Vernetzung nationaler Forschungsprogramme. Die Zusammenarbeit mit der französischen Partnerinitiative Génoplante war und bleibt die treibende Kraft beim Aufbau paneuropäischer Interaktionen. Diese Zusammenarbeit initiierte weiterführende Aktivitäten zur Schaffung eines europäischen Forschungsraums.

Bonner Visionen und die Zukunft von GABI?

Einen ersten Einblick in das Kommende gab Ralf-Michael Schmidt (BASF Plant Science) als Vorsitzender des internen Gutachtergremiums von GABI (SAC). Während der Ausschreibungsphase GABI 2 wurden 46 Projektideen eingereicht. Größtenteils handelt es sich um Verbundvorhaben. Das beantragte Fördervolumen übersteigt 67 Mio. Euro. Davon waren 56 Mio. Euro (ca. 80%) beantragte Zuwendungen durch das BMBF. Der Evaluierungsprozess war erstmalig ein zweistufiger (internationaler »Peer Reviewing« Prozess und interne Begutachtung durch das interne wissenschaftliche Beratergremium SAC). Die erste Stufe der wissenschaftlichen Begutachtung (Peer Reviewing)



Hundertzwanzig Teilnehmer aus In- und Ausland genossen die offene Atmosphäre beim 4. GABI Statusseminar in Bonn.

wing) war im Rücklauf sehr mangelhaft, sagte Schmidt. Dieser Prozess muss zukünftig intensiver begleitet werden. Von den 46 eingereichten Anträgen wurden 16 der Kategorie A = beste Begutachtungsnote zugeordnet. Das Gesamtbudget dieser zur Förderung empfohlenen Projekte umfasst knapp 23 Mio. Euro. Bei einem Anteil von 5 Mio. Euro als Eigenanteil der Industrie liegt die Förderquote bei über 20%. Eine Steigerung von über 10% im Vergleich zu GABI 1 und für einen visionären Forschungszweig wie die Genomforschung nicht von schlechten Eltern. Das Interesse an der Umsetzung der Forschungsergebnisse aus der funktionalen Pflanzengenomforschung ist gegeben.

Metastrukturen für die deutsche Genomforschung

Frank Laplace vom BMBF öffnete den Blick für den notwendigen Aufbau nationaler Metastrukturen. ZEUS 2020, die Zukunftsinitiative Ernährung, Umwelt und Gesundheit, zielt auf die Vernetzung bestehender Forschungsprogramme und Ressourcen ab. Fundament von ZEUS wäre eine explorative Grundlagenforschung. Auf diesem grundlegenden, neuen Wissen bauen können anwendungs- und wertungsorientierte Programme wie GABI, GenoMik etc. aufbauen. Laplace betonte, dass die Genomforschung auch in Zukunft ein zentrales Feld der Forschungsförderung im BMBF bleibt. Er unterstrich die Notwendigkeit der Vernetzung der in Deutschland existierenden Strukturen. Eine Synergie halten Sie mit dem GenomXpress in den Händen. Diese auf die wissenschaftlichen Arbeiten zu übertragen muss in der zweiten Programmphase gelingen.

Neben diesen nationalen Bemühungen bleibt die internationale Zusammenarbeit und hier vor allem das ERA Net Plant Genomics und die dieses Netzwerk treibende Kooperation zwischen Frankreich, Spanien und Deutschland essentiell für GABI, so Laplace. Inneuropäisch könnte die Zusammenarbeit durch die Einbe-

ziehung der Niederlande und Ungarns und transatlantisch durch Kooperationen mit den USA und Kanada mit dem Ziel wachsen, die Expertise und kritische Masse von GABI zu erhöhen. Für den Motor dieser Aktivitäten, der Génoplante – GABI Kooperation, schlug Laplace die Schaffung gemeinsamer Programmstrukturen vor.

Wissenschaftliche Schwerpunkte in Bonn

waren die Vorträge der drei neu berufenen Vertreter des GABI Gutachtergremiums SAC Inge Broer (Universität Rostock), Wilhelm Gruissem (ETH Zürich) und Beat Keller (Universität Zürich). Frau Broer schlug in ihrem Vortrag die Brücke von der Genomforschung zum Molecular Farming und der Nutzung der Biofabrik Pflanzenzelle zur Plastikproduktion.

Grundlagenorientierter aber mit immenser Bedeutung für Entwicklung und Ertrag von Pflanzen war der Forschungsbericht von Gruissem über das Retinoplastomprotein RBR. Dieses für die Zellteilung essentielle Protein in pflanzlichen Stammzellen (Meristemzellen) hat Einfluss auf andere, für die Zellteilung und Zelldifferenzierung essentielle Gene.

Beat Keller ging auf das notwendige Verständnis evolutionärer Prozesse für eine erleichterte Isolierung von Zielgenen in Kulturpflanzen ein. Einfache und übertragbare Modelle sind notwendig, um im Weizen Resistenzgene gegen z.B. pilzliche Erkrankungen zu finden. Für Weizen ist ein solches Modell Einkorn noch gut konserviert. Reis, das weltweite Modell der Getreidepflanzen, ist nur bedingt für diese Arbeiten nutzbar. Ungefähr 20% der Weizengene können im vollständig sequenzierten Genom (Arbeitsversion) von Reis lokalisiert werden. Ein anderes Modell für Weizen aus der Familie der Triticeae ist die GABI Modellpflanze Gerste.

Vertreter von GenoMik und NGFN als Novum

waren erstmals beim Statusseminar dabei und weiteten den Horizont. Überlappungen gibt es u.a. bei den technologischen Plattformen und den angewandten Methoden. Herr Schreiber vom Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) informierte über den Stand der Entwicklungen einer Genotypisierungsplattform zur Erforschung komplexer, menschlicher Erkrankungen. Beeindruckend hier der Durchsatz, mit dem man Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) mit Hilfe dieser Plattform aufspüren kann. Sicherlich ist diese Technologie für Fragestellungen in der Pflanzengenomforschung immer noch zu teuer, aber die Richtung ist damit vorgeschrieben und von den Erfahrungen können die Pflanzengenomforscher bereits lernen. Diese Ressourcen kostengünstig für GABI zu öffnen, war sicherlich der Wunsch vieler anwesender Wissenschaftler und Vertreter von Pflanzenzuchtfirmen. Für letztere rücken die SNPs immer mehr ins Blickfeld einer markerassistierten Pflanzenzüchtung. Momentan scheitert deren Anwendung in Deutschland an den noch zu hohen Kosten. Überlappungen mit GenoMik, dem Netzwerk für die Genomforschung an Mikroorganismen, wurden in insgesamt vier eingeladenen Vorträgen sichtbar. Das von der Universität Bielefeld koordinierte GenoMik-Netzwerk gliedert sich in die drei Verbände Umweltschutz, Biotechnologie und Landwirtschaft. Logisch, dass bei letzterem zahlreiche Anknüpfungspunkte ins Auge stechen müssen. Bakterielle Erkrankungen, der Fokus von GenoMik, sind trotz ihrer Bedeutung für die deutsche Landwirtschaft in GABI noch nicht berücksichtigt und auch wuchsfördernde Bakterien durch Symbiosen sind noch ausgeklammert. Das Momentum beim Statusseminar stimmte und das Interesse an einer Zusammenarbeit zwischen GenoMik und GABI war sichtbar. Packen wir es an, war in den Pausen oft zu hören.

GABI ein weltweites Markenzeichen

Durch die konsequente Konzentration auf internationale Zusammenarbeit und die Öffnung für multinationale Projekte konnte sich GABI in den zurückliegenden Jahren zum weltweiten Markenzeichen für die pflanzliche Genomforschung entwickeln. Bereits beim ersten GABI Statusseminar 2001 waren Kollegen aus England, Frankreich, Spanien, Niederlanden und den USA eingeladen, um über ihre Aktivitäten zu berichten. Seit dem letzten Jahr ist das Statusseminar Plattform für Projektfortschrittsberichte gemeinsamer französisch-deutscher Forschungsprojekte. In diesem Jahr konnte aber auch auf die trilateralen Aktivitäten zwischen Frankreich, Spanien und Deutschland und die zweite Phase Génoplante – GABI Kooperation verwiesen werden. In der zweiten Phase der Zusammenarbeit mit Génoplante werden insgesamt fünf neue Forschungsvorhaben mit klar angewandten Bezügen begonnen. Insgesamt sind sieben privatwirtschaftliche Unternehmen in diese Projekte integriert und garantieren einen zügigen Wissenstransfer von der Laborbank in die Anwendung. Ebenfalls mit GABI 2 werden erstmals in Europa trilaterale Projekte zwischen drei nationalen Forschungsprogrammen beginnen. Insgesamt neun For-

schungsvorhaben sind zur Förderung durch das BMBF, das Ministre de la Recherche in Frankreich und das MCyT in Spanien vorgeschlagen. Pablo Vera aus Valencia stellte die gemeinsamen Forschungsideen vor.

Willem Stiekema, Koordinator des pflanzlichen Parts in »Biosystems Genomics«, dem niederländischen Programm zur funktionalen Genomforschung, erläuterte dessen Schwerpunkte. Auch dieses ist wie Génoplante und GABI als »Public-Private« Partnerschaft konzipiert und fokussiert auf Arabidopsis als Modellorganismus, Kartoffel und Tomate als Kulturpflanzen. Des weiteren nutzte Stiekema die Möglichkeit als Koordinator des ERA Net Plant Genomics (ERA Net PG), dessen Struktur und Ziele den Anwesenden näher zu bringen. Ähnlich der europäischen Entwicklung bei der Schaffung eines Binnenmarktes ist es das Ziel, einen internen »Markt« für die Wissenschaft zu gestalten, um die derzeitige Fragmentierung zu überwinden und um Synergieeffekte zwischen den Mitgliedsländern zu entwickeln.

Wahl eines neuen SCC

Mit dem Ende der ersten GABI-Phase wurde auch die Wahl eines neuen wissenschaftlichen Koordinierungskomitees (SCC) notwendig. Bis auf Christian Jung aus Kiel stell-

ten sich alle Mitglieder für eine neue Amtszeit zur Verfügung und wurden gewählt. Für frischen Wind sorgt Christiane Gebhardt aus Köln. Zum Vorsitzenden des SCC für das erste Jahr wurde Bernd Weisshaar gewählt.

Quintessenz aus Bonn

Das vierte Statusseminar machte Mut für die kommende zweite Phase von GABI. GABI 1 ist ein solides Fundament für die anstehenden Aufgaben und die in GABI entwickelte »Public-Private« Partnerschaft hat sich bewährt und bleibt eine GABI Erfolgsgarantie. Die Grundlagen für die Genomforschung an Pflanzen in Deutschland sind gelegt. Nun gilt es, diese in neues Wissen und konkrete Anwendungen zu überführen. GABI ist ein Kompromiss aus Grundlagenforschung und anwendungsorientierter Forschung. Die Konflikte aus dieser Konstellation können durch ein gutes Management und durch gemeinsame Interessen innovativ und produktiv genutzt werden. Der eingeschlagene Weg der internationalen Kooperation ist eine logische Konsequenz aus den vor den Genomforschern stehenden Aufgaben. Diese internationale Arbeitsteilung wird zum Symbol in den modernen Biowissenschaften. GABI wird diesen Prozess auch zukünftig unterstützen und lenken.

15. International Conference on Arabidopsis Research September 10. – 16. 2003 · Berlin



This highlight of the model plant's molecular biology and functional genomics will be held in the Estrel Convention Centre in Berlin.

Call for registration and abstracts

Please visit our web page www.arabidopsis.de. Early bird registration (340,- Euro) deadline is May 15th 2004

Plenary lecture speakers Enrico Coen, Norwich, UK · Detlef Weigel, Tübingen, Germany · Jennifer Fletcher, Albany, USA · Gerd Jürgens, Tübingen, Germany · Jian-Kang Zhu, Riverside, USA · Jeff Dangl, Chapel Hill, USA · Thomas Mitchell-Olds, Jena, Germany · Gloria Coruzzi, New York, USA · Ottoline Leyser, York, UK · Marjori Matzke, Salzburg, Austria · Joe Ecker, San Diego, USA · Przemyslaw Prusinkiewicz, Calgary, Canada · Steve Tanksley, Ithaca, USA · Steve Briggs, San Diego, USA

Contact address Dr. Isabell Witt MASC coordinator · Max-Planck Institute of Molecular Plant Physiology, Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm phone +49 (0) 331-5678308; fax +49 (0) 331-56789-8308 · witt@mpimp-golm.mpg.de

Ponts de Paris

GMOs im Aufbruch? – Das 12. AgroGene Seminar

»Genetisch veränderte Organismen (GMO) nach Beendigung des EU Moratoriums – Aspekte der Sicherheit, Akzeptanz, Nachweisverfahren und die Möglichkeiten«, war der euphorische Titel des 12. AgroGene Workshops im Februar in Paris. Am Fuße eines technischen Denkmals des vorletzten Jahrhunderts, dem Eiffelturm, diskutierte man darüber, wie man in Europa mit einer Innovation des 20. Jahrhunderts umgehen wird. Um einige Antworten zum Ausgang des Workshops vorweg zu nehmen, nach einem Fall des EU weiten Moratoriums und der nationalen Umsetzung des europäischen Rechts kommen vor allem Analytik, Statistik, Standardisierung und Kalibrierung zum Zug. Innovationen und Visionen dieser Technologie wurden während des Pariser Workshops nur am Rande diskutiert. Bürokratie und Angst vor innovativen Veränderungen prägen die Debatte um die Nutzung der grünen Biotechnologie seit Jahren in Europa. Unberührt davon steigen die Anbauflächen gentechnisch verbesserter Nutzpflanzen weltweit Jahr für Jahr. Allein im letzten Jahr um abermals 15% zum Jahr 2002. Auf insgesamt 67 Mio. Hektar wurden im letzten Jahr massenhaft sechs gentechnisch verbesserte Kulturpflanzen angebaut. Dies entspricht 125% der Gesamtfläche Frankreichs betonte Clive James von ISAAA. Weltweit nutzten im letzten Jahr 7 Mio. Bauern diese Technologie. Vor allem Kleinbauern (6 Mio.) in Entwicklungsländern konnten ihre Ernteerträge durch eine entsprechende Sortenwahl stabilisieren und einen Mehrertrag erwirtschaften. Gesundheitliche Schäden oder negative Einflüsse auf die Umwelt konnten trotz weltweiten Massenanbaus mit wissenschaftlichen Methoden nicht nachgewiesen werden. Damit erscheint die Diskussion in Europa vor allem als Grabenkampf von Ideologen, um politische Ziele durchzusetzen. Einen Trost gibt es aber doch. In Europa werden die Analyselaboratorien an den genetisch veränderten Organismen kräftig verdienen.

Eröffnet wurde der Workshop von Guy

van den Eeden. Van den Eeden ist am Puls der Gesetzgebung in Brüssel bei der EU-Kommission tätig. Er machte deutlich, dass er den Optimismus des Workshopitels nicht teilen kann. Europa nach dem Moratorium ist laut van den Eeden noch nicht in Sicht. Der Weg in Europa bleibt holprig und ein sich schlängelnder Pfad. Der Hauptfokus der Lebensmittel- wie auch der Produktionspipeline muss die Analyse von potentiellen Risiken für Mensch und Umwelt sein, so van den Eeden. Die Umsetzung und Interpretation potentieller Risiken bleibt in den einzelnen europäischen Ländern sehr unterschiedlich. Die nebenstehende Übersicht fasst diese Szenarien für einige Länder beispielhaft zusammen.

Vom manchmal beneidenswerten Pragmatismus geprägt bleibt die Herangehensweise in den USA. Richard Crowder, Präsident der »American Seed Trade Association« (ASTA) betonte, dass Pflanzenzüchtung und Landwirtschaft nicht archaisch anmutende Wirtschaftszweige sind, sondern diese prägen auch in der heutigen, technologieorientierten Gesellschaft ihren Wohlstand. Die steigenden Ernteerträge in den letzten Jahrzehnten sind das stabile Fundament, auf welchem Amerika fußt. Forschung und technologische Investitionen bleiben Grundlagen dieser Entwicklungen. Die zukünftigen Aufgaben werden durch die sich reduzierenden globalen Ressourcen wie Wasser oder die pro Kopf der Weltbevölkerung zur Verfügung stehende landwirtschaftliche Nutzfläche geprägt sein. Eine Basis ist bereits heute die weltweite Implementierung der grünen Biotechnologien. Mit Hilfe dieser können Zeit, Kosten, chemischer Pflanzenschutz, Dünger, Wasser und Arbeitsaufwand eingespart werden, d.h. die Produktion unserer Nahrung wird stabiler, effizienter und kann auch in Zukunft im notwendigen Maße gesteigert werden. Ähnlich beeindruckend waren die Vorträge von Clive James und Sandy Thomas. Frau Thomas vertritt die Nuffield Foundation in Großbritannien, eine unabhängige Vereinigung, die sich seit Grün-



dung 1991 mit ethischen Fragen in Medizin und Biologie auseinander setzt. Diese Stiftung machte in den letzten Jahren durch zwei Berichte zu genetisch veränderten Pflanzen von sich reden. Diese können auf den Webseiten dieser Stiftung nachgelesen werden und liefern Argumente für den technologischen Fortschritt an Fallbeispielen, vor allem mit Blick auf die ärmeren Regionen unserer Welt (www.nuffield-bioethics.org).

Paul Vialle, Präsident der französischen AFSSA, betonte die Notwendigkeit, alle nationalen Organisationen in Frankreich in einer Vereinigung zusammenzufassen und mahnte die Europäisierung der Strukturen unter Beachtung der kulturellen Verschiedenheiten an. Lebensmittel sind Kulturgut und damit regional spezifisch. Bessere Absprachen zwischen nationalen und europäischen Behörden/Organisationen sind notwendig. Vialle betonte auch, dass verglichen mit den traditionellen Verhaltensweisen von Pflanzenzüchtern, Pflanzensorten voneinander getrennt zu halten und deren Reinheit zu garantieren, der Umgang mit GMOs nichts Neues ist. Das ist normales Handwerkzeug der Pflanzenzüchter seit Generationen.

Die meisten Vorträge während des Workshops setzten sich mit dem technisch Machbaren beim Nachweis von GMOs auseinander. Herr Wettach von der deutschen Stiftung Warentest geht unter perfekten Bedingungen von einer Nachweisfähigkeit von 0,05% GMO Anteilen in Nahrungsmitteln aus. Bis heute gibt es noch keine EU weiten Standards für deren Nachweis. Diese sollen 2005 spätestens aber 2006 existieren und nationale Standards erset-

National flavor of biosafety	
USA&Canada	Product is safe unless proven unsafe
UK	Product is unsafe unless proven safe
France	Product is unsafe even if proven safe
Austria	Product is unsafe especially if proven safe
India	Product is safe even if proven unsafe
Uganda	Product is safe especially if proven unsafe

zen. EUROFINS als eine europaweit aktive Firma schlug solche verbindlichen Standards vor. Lediglich autorisierte und anerkannte Laboratorien sollten mit den Tests beauftragt werden sollten. Die Unabhängigkeit dieser Laboratorien selbstverständlich vorausgesetzt. Die technischen Möglichkeiten, ein fast Nichts mit den heutigen, molekularen Methoden

nachzuweisen, sind faszinierend. Für die forensische Medizin, die Archäologie und andere Zweige der Forschung eröffnet dies völlig neue Möglichkeiten. Der Aufwand, mit welchem per Gesetz etwas nachgewiesen werden soll, dessen Gefahr wissenschaftlich nicht belegt ist und das keine gesundheitliche Relevanz für den Verbraucher besitzt, ist etwas ernüchternd. Die

Brücken von Paris schlugen noch keine Brücke zur Koexistenz unterschiedlicher Produktionsmethoden.

Weitere Informationen zum Seminar und die Präsentationen finden Sie unter:

www.formation-conseil.com/seminaires_clubs/agrogene_2004/

Ein tierisches Vergnügen

Der FUGATO Partnering Day in Bonn – ein beeindruckender Erfolg



Am 11. März trafen sich über einhundert deutsche Wissenschaftler zum FUGATO Partnering Workshop im Gustav Stresemann Institut in Bonn. Der gebuchte Raum platzte schier aus allen Nähten, und es verging einige Zeit, bis die Stuhlreihen erneut arrangiert waren und jeder Interessierte seinen Platz gefunden hatte. Mit dieser Resonanz haben die Veranstalter, die Züchterverbände und das BMBF/PTJ, nicht gerechnet. Dieses Interesse ist ein klarer Beweis, dass das BMBF mit der Ausschreibung zur »Funktionalen Genomforschung am tierischen Organismus – FUGATO« (s. S. 30) genau richtig liegt. Während des Partnering Days wurden erste Projektideen vor- und allen Anwesenden zur Diskussion gestellt. Nach weiteren Partnern konnte Ausschau gehalten und Verbände aus Einzelprojektideen geformt werden. Der Workshopcharakter ermöglichte es auch, direkt mit potentiellen Partnern aus der Wirtschaft in Kontakt zu treten, um die Projektideen im Anwendungsbereich besser zu verankern. Ähnlich dem deutschen Pflanzengenomprogramm ist FUGATO als »Public-Private« Partnerschaft konzipiert. Bereits heute sind 31 privatwirtschaftliche Zuchtbetriebe oder Züchterverbände an dieses entstehende Netzwerk assoziiert. Frank Laplace vom BMBF machte in seinen einleitenden Worten deutlich, dass die momentan zur Verfügung stehenden 2 Mio. Euro für das Programm eine erste Investition des BMBF darstellen, um FUGATO das Laufen zu ermöglichen. Dem BMBF ist klar, dass ein Genomprogramm mit den Ansprüchen von FUGATO einer nachhaltigen und intensiveren Förderung bedarf. Mit diesen Geldern könnten vorerst wahrscheinlich vier Verbundprojekte starten. Damit soll ein Zeichen in der deutschen und

europäischen Genomforschungslandschaft gesetzt werden, um das Programm weiter ausbauen zu können. Die Forschung in FUGATO wird sich vorerst auf Rinder, Schweine, Hühner und eventuell Bienen konzentrieren. FUGATO fokussiert auf die Aspekte Tiergesundheit, Tierernährung und Produktqualität. Gleichzeitig soll FUGATO die Basis für eine nachhaltige Wirtschaftsweise im Bereich der Tierzucht und der Lebensmittelproduktion, mit positiven Effekten für Verbraucher-, Umwelt- und Tierschutz, erweitern helfen. Bis spätestens zum 18. Juni 2004 können Projektskizzen in englischer Sprache zusammen mit einer maximal 3-seitigen Zusammenfassung in deutscher Sprache bei der PTJ GmbH eingereicht werden (s. Bekanntmachung auf den FUGATO Webseiten).

Die während des Partnering Workshops vorgestellten

und auf den FUGATO Webseiten hinterlegten Projektideen gliedern sich in 6 Themenkomplexe. Insgesamt 22 Projektideen wurden zu den Themen:

- funktionale Genomforschung für ein besseres Verständnis der Fruchtbarkeit von Nutztieren
- Infektionserkrankungen und Steigerung der Immunität
- Muskelwachstum und Fettstoffwechsel
- Knochen-, Fundamentstabilität und Konstitution von Nutztieren
- funktionelle Genomforschung an Honigbienen und
- Nutzung von Technologieplattformen vorgestellt.

Der volkswirtschaftliche Nutzen wurde in zahlreichen Vorträgen deutlich. Mastitis, eine Euter-

erkrankung am Rind, verursacht allein in Deutschland jährliche Verluste von 0,75 bis 1,0 Mia. Euro. Ungefähr 20% der Milchrinderbestände sind von dieser Erkrankung betroffen. Die Suche nach dem Stein der Weisen lohnt sich also. Impfstoffe, Immunochips und Resistenzzüchtung waren wiederkehrende Schlagworte unter dem Themenkomplex Infektionen und Immunität. Ähnlich verhält es sich mit Gentests und einer molekular assistierten Züchtung von Nutztieren. Als Zentren der funktionalen Genomforschung in FUGATO kristallisierten sich während des Partnering Workshops bereits Berlin, Dummerstorf (bei Rostock) und München heraus. Faszinierend war es mitzuerleben, wie sich einige der vorgestellten Projekte einem Puzzle ähnlich zusammen fügten. So wurde z.B. bei den Hühnern das Problem von *E.coli* Erkrankungen von der Lohmann Tierzucht GmbH umrissen. Die zwei folgenden Interessensbelegungen näherten sich genau diesem Problem von der veterinärimmunologischen und der mikrobiellen Seite. Ein perfektes Verbundvorhaben wäre somit möglich.

Die Frage bleibt,

wie man mit den zur Verfügung stehenden knappen finanziellen Mitteln derartige Verbundvorhaben aus der Taufe heben kann. Vielleicht ergeben sich für dieses Problem Lösungsansätze aus dem »Jahr der Technik« oder dem »Jahr der Innovation«. Die deutschen Forscher sind zumindest bereit, diese Aktivitäten mit Leben zu erfüllen.

Unter dem Themenkomplex Technologien und Ressourcen für FUGATO wurden bereits existierende Plattformen aus GenoMik, NGFN, aber auch von privaten Serviceanbietern vorge-

stellt. Das BMBF betonte, dass in FUGATO keine weiteren Technologieentwicklungen finanziert werden. Die Vernetzung mit bestehenden Plattformen ist logisch und konsequent für ein Land, dessen erstes Genomprogramm, das DHGP, bereits 1995 das Licht der Welt erblickte. Anknüpfungspunkte zu laufenden Projekten in existierenden Genomprogrammen waren in zahlreichen Projekten sichtbar. Gutachter, die auch einen Überblick über laufende Genomforschungsaktivitäten in Deutschland besitzen, könnten bei der Begutachtung der eingereichten FUGATO Projektskizzen sehr hilfreich sein,

um diese Synergien aufzuspüren und eine frühzeitige Vernetzung zu garantieren. Ebenfalls lohnen könnte sich ein Blick auf die Webseiten der National Science Foundation in den USA. Seit 2002 läuft in den USA das koordinierte Programm »Domestic Animal Genomics: A Federal Framework«. Ähnlich dem GABI Programm könnte sich FUGATO frühzeitig auf internationale Arbeitsteilung orientieren und externe Expertise in das eigene Programm integriert werden. Ein European Research Area Net zur Tiergesundheit und Lebensmittelproduktion existiert bereits (SSA-510193-ANIMAL WELFARE).

Übrigens, Ideenskizzen zur Partnersuche können nach wie vor auf den FUGATO Webseiten hinterlegt und Netzwerke geknüpft werden. Die Vertreter der Zuchtverbände, die treibenden Kräfte in FUGATO, Herr Ingwersen und Herr Schäfer stehen mit Sicherheit allen Interessierten gerne mit Rat und Tat zur Verfügung. Ebenso lohnt sich der frühzeitige Kontakt zum Projektträger Jülich GmbH. Ansprechpartner beim PTJ sind Herr Straub und Frau Boermans. Weitere Informationen finden Sie unter: www.fugato-forschung.de



Plant GEMs Lyon 2004 Plant Genomics European Meetings 22 – 25 September 2004

Plant GEMs is an annual meeting series focusing on plant genomics that is held in various European countries. The meeting will take place in the »Palais des Congrès« (Cité Internationale de Lyon).

Plants are essential to human life. Either directly or indirectly, plants produce all of the world's food. They also provide materials, pharmaceuticals and offer renewable sources of energy. Thereby, plants are assuming a central role in industry and agriculture. Studying their genomes is essential to drive innovation and stimulate commercial exploitation. Genomics holds enormous promises for improving health care, providing safer and healthier food and enabling sustainable production processes. Due to the importance of these areas for today's society, genomics will have a tremendous impact on society. We invite you to participate.

www.plant-gems.org

The meeting is supported by the European Union, the French Ministry of Research and New Technologies, the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the UK Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) and the Spanish Ministry of Science and Technology.

Science Digest

Neandertaler kein Vorfahr des modernen Menschen

Der Neandertaler hat sich wohl doch nicht mit dem modernen Menschen vermischt. Bei einer Analyse der so genannten mitochondrialen DNA (mtDNA) konnte ein internationales Forscherteam nun weitere Hinweise finden, die eine Abstammung des modernen Menschen vom Neandertaler widerlegen. Ihre Untersuchungen schildern Svante Pääbo vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig und seine Kollegen in der Fachzeitschrift Public Library of Science. Die mtDNA wird im Gegensatz zum gewöhnlichen Erbgut im Zellkern ausschließlich über die mütterliche Linie vererbt. Daher bleibt sie über Generationen hinweg konstant. Die Anthropologen

untersuchten die Überreste von 24 Neandertalern und 40 frühen modernen Menschen. Vier Neandertaler und fünf moderne Menschen waren gut genug erhalten, um das Genom der Individuen zu analysieren. Die mtDNA der vier Neandertaler glich der bereits früher untersuchter Neandertaler. Von den fünf modernen Menschen besaß jedoch kein einziger ähnliche mtDNA-Abschnitte. Das Genom des Neandertalers hat sich demnach kaum in relevantem Maße mit dem Genom früher moderner Menschen vermischt. Ein genetischer Beitrag des Neandertalers zum modernen Menschen in größerem Umfang sei somit auszuschließen, schreiben die Anthropologen. Eine geringfügige Vermischung sei jedoch denkbar. Der Neandertaler lebte etwa vor 150.000 bis vor 30.000

Jahren und besiedelte Europa, Teile Asiens und den Mittleren Osten. Der moderne Mensch betrat vor rund 200.000 bis 100.000 Jahren die Bildfläche. Experten sind sich bis heute nicht absolut sicher, ob sich beide in der Zeit vermischt, in der sie parallel lebten.

Quelle: *Public Library of Science/Biology (Online-Vorabveröffentlichung) e57 DOI: 10.1371/journal.pbio.0020057; 16.03.2004*

Deutsches Forscherteam findet ein Schlüsselprotein der Blutgerinnung

Ein Team von deutschen Forschergruppen unter Federführung des Biozentrums der Uni Würzburg hat ein Protein entdeckt, das Blutgerinnungsforscher auf der ganzen Welt

seit Jahren vergeblich suchen. Damit haben sie den Wettlauf gegen eine konkurrierende Forschungsgruppe aus den USA mit einigen Wochen Vorsprung gewonnen. Die übereinstimmenden Ergebnisse der zwei Gruppen wurden am 5. Februar als Titelstory in »Nature« veröffentlicht.

Die Blutgerinnung ist ein komplizierter Vorgang, an dem viele Faktoren mitwirken. Gleich mehrere dieser Gerinnungsfaktoren brauchen zur Entfaltung ihrer vollen Aktivität Vitamin K. Bei einigen seltenen Erbkrankheiten sind die von Vitamin K abhängigen Faktoren von Geburt an vermindert. Früher starben die betroffenen Kinder kurz nach der Geburt an Gehirnblutungen. Heute werden sie meistens durch eine rechtzeitige Behandlung mit Vitamin K gerettet.

Den Gendefekt, der in diesen Familien zur erhöhten Blutungsneigung führt, hat das Team aus Würzburg, Frankfurt/M (DRK-Blutspendedienst), München (GSF-Forschungszentrum) und Münster (Biologische Bundesanstalt) unter Leitung des Gerinnungsforschers Johannes Oldenburg jetzt aufgeklärt. Sie stießen nach jahrelanger Detektivarbeit auf ein bisher unbekanntes Protein, das eine zentrale Rolle im Vitamin-K-Stoffwechsel spielt: Es handelt sich um eine Hauptkomponente des seit langem gesuchten Proteinkomplexes Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKOR). Dessen Aufgabe besteht darin, verbrauchtes, inaktives Vitamin K wieder in seine aktive Form zu überführen. Bei den von den Würzburger Wissenschaftlern untersuchten Familien ist das VKOR-Gen mutiert. Daraus ergibt sich eine Störung im Vitamin-K-Stoffwechsel, die unweigerlich zur Blutungsneigung führt.

Gleichzeitig fanden die Forscher heraus, dass Mutationen in diesem Gen auch auf anderen Gebieten Bedeutung haben. So wirkt bei manchen Menschen das häufig verwendete Blutverflüssigungsmittel Marcumar deshalb nicht, weil ebenfalls Mutationen im VKOR-Gen vorliegen. Außerdem ist das Gen auch bei Ratten mutiert, die gegen das Schädlingsbekämpfungsmittel Warfarin resistent sind. Dieses Präparat hat dieselbe Wirkungsweise wie Marcumar.

Quelle: PM Uni Würzburg 05.02.2004

Erstmals Erbgut eines Vogels entziffert – Datensatz des Huhns

Amerikanische Forscher haben das Erbgut des Huhns entziffert. Diesen ersten Entwurf eines Vogel-Erbguts überhaupt stellt das Team allen Forschern weltweit als Datensatz frei zur

Verfügung. Das Erbgut umfasse rund eine Milliarde Bausteine (Basen), teilte das National Human Genome Research Institute (NHGRI) in Bethesda (US-Bundesstaat Maryland) auf seiner Webpage mit. Das entspricht einem Drittel des Umfangs des Menschengenoms.

Die Forscher um Richard Wilson von der Washington University School of Medicine in St. Louis (Missouri) hatten das Erbgut eines Vorfahren des heutigen Haushuhns (*Gallus gallus*) untersucht. Die Arbeit nahm weniger als ein Jahr Zeit in Anspruch. Das Interesse an dem Erbgut des Huhns war durch den Ausbruch der Vogelgrippe in den vergangenen Monaten stark gestiegen. Wissenschaftler hoffen, aus dem Erbgut ablesen zu können, welche genetischen Variationen das Risiko einer Infektion mit der Vogelgrippe fördern oder verhindern.

Basierend auf den Ergebnissen der US-Forscher arbeitete ein internationales Team unter Federführung des Pekinger Genomforschungsinstitutes (China) inzwischen die genetischen Unterschiede zwischen drei verschiedenen Stämmen des Haushuhns heraus, darunter ein Legehuhn aus Schweden und ein für sein Fleisch gezüchtetes Huhn aus Großbritannien. Dem Bericht zufolge werden auch diese zwei Millionen genetischen Varianten in der Genbank weltweit zur Verfügung gestellt.

Das Huhn ist laut NHGRI-Bericht auch in der Biomedizin ein beliebtes Forschungsobjekt. An ihm wird unter anderem die Verbindung zwischen Viren und verschiedenen Krebsarten untersucht. Mehr Infos:

www.nhgri.nih.gov/11510730

02.03.2004

Die Genomsequenz verrät den Nutzen des Bakteriums *B.floridanus* für den Wirt

Symbiosen zwischen Bakterien und Insekten sind weit verbreitet und stellen möglicherweise eine Schlüsselrolle für den evolutionären Erfolg der Insekten dar. Die Genomsequenz von *Blochmannia floridanus*, dem primären Endosymbionten von Rossameisen, wurde nun entschlüsselt. Das Genom gehört mit 705 kbp Länge und 583 proteinkodierenden Genen zu den kleinsten bisher bekannten Genomen. Eine weitere charakteristische Eigenschaft des Genoms ist der extrem hohe AT Gehalt von 73%, was typisch für endosymbiotische Genome ist, wie die bereits bekannten Genome von *Wigglesworthia brevipalpis* und *Buchnera aphidicola*, den Endosymbionten von Blattläusen bzw Tsetse Fliegen, zeigten.

In beiden Fällen beruht die Symbiose auf Nahrungsergänzung, die Symbionten stellen für den Wirt Metabolite her, die in seiner Nahrung nicht oder nur in geringen Mengen vorkommen. Im Gegensatz zu diesen Nahrungsspezialisten sind Rossameisen jedoch Allesfresser, was zunächst die Frage nach der Bedeutung der Symbiose vollkommen offen lässt. Aus dem Genrepertoire der Bakterien lassen sich jedoch Rückschlüsse auf die Natur der Symbiose ableiten. So verfügt *Blochmannia* über die meisten Stoffwechselwege, um für den Wirt essentielle Aminosäuren herzustellen. Lediglich der Argininsyntheseweg fehlt den Bakterien. Eine überraschende Entdeckung im bakteriellen Genom war das Vorhandensein von Genen, die für eine Urease kodieren. Damit können die Bakterien aus Harnstoff Ammonium freisetzen, das sie wiederum in die Aminosäuresynthese einspeisen können. Damit könnte Arginin, aus dem Harnstoff freigesetzt werden kann, als endogener Stickstoffspeicher genutzt werden, was den Ameisen ermöglichen könnte, bei hoher Stoffwechselaktivität aber niedriger oder fehlender Nahrungsaufnahme, wie zum Beispiel während der Puppenruhe, ihre Stoffwechselbedürfnisse zu decken.

Quelle: PNAS 100 (16): 9388-9393 (2004)

Antikörper bremst Nervenschäden nach einer akuten Rückenverletzung

Deutsche Forscher haben einen neuen Ansatz entdeckt, mit dem in Zukunft möglicherweise Lähmungen nach akuten Rückenmarksverletzungen behandelt werden können: Durch das Abfangen eines Botenstoffs, der von den verletzten Zellen produziert wird, verhindern sie die Zerstörung benachbarter Nervenzellen – unbehandelt eine direkte Folge der Verletzung. Dadurch gelang es ihnen bereits, bei Mäusen die Bewegungsfähigkeit nach einer Rückenmarksdurchtrennung wiederherzustellen. Die Folgen einer Verletzung der Nerven im Rückenmark hängen nicht nur davon ab, wie schlimm die eigentliche Nervenschädigung ist, sondern auch davon, wie viele Zellen anschließend als Folge dieser Verletzung absterben. Die verwundeten Nervenzellen produzieren nämlich direkt nach der Verletzung ein bestimmtes Botenprotein, das benachbarte Zellen dazu bringen kann, Selbstmord zu begehen. Das entdeckten die Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg bei Mäusen, deren Rückenmark sie durchtrennt hatten. Mithilfe eines Antikörpers, der sich ganz

speziell und ausschließlich an den Botenstoff anlagert, gelang es den Forschern, diesen Todes-Kurier aus dem Verkehr zu ziehen. Die Folge: Die verletzten Mäuse erholten sich und erlangten einen großen Teil ihrer Bewegungsfähigkeit zurück. Ihre Artgenossen, die nur mit einer Kontrollsubstanz behandelt worden waren, blieben dagegen weiterhin gelähmt. Eine Untersuchung des Rückenmarks der Nager zeigte den Wissenschaftlern, dass sich nach der Behandlung tatsächlich neue Nervenverbindungen gebildet hatten. Da sowohl die Folgen als auch die Behandlung von Rückenmarksverletzungen sehr komplex sind, könne der neue Ansatz nicht als Allheilmittel betrachtet werden, schreiben die Forscher. Möglicherweise könne er jedoch mit anderen Methoden kombiniert werden und so Patienten mit Lähmungen helfen, ihre Bewegungsfähigkeit zurück zu erhalten.

Quelle: *Nature Medicine*
(Online-Vorabveröffentlichung)
DOI: 10.1038/nm1007; 08.03.2004

Ein Schalter in der Muskelzelle für verschiedene genetische Programme

Prof. Alfred Nordheim und Dirk Hockemeyer vom Interfakultären Institut für Zellbiologie der Universität Tübingen haben die grundlegende Regulierung zwischen Wachstum einerseits und Zell-Spezialisierung andererseits an so genannten glatten Muskelzellen untersucht. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern von den US-amerikanischen Universitäten in Dallas, Texas, und in North Carolina haben die Tübinger Forscher eine Art molekulare Schalter entdeckt, dessen Einstellung über das in der Folge ablaufende genetische Programm in der Zelle entscheidet. Die Forschungsergebnisse wurden in *Nature* veröffentlicht (Wang *et al.*, 2004, *Nature* 428, 185-189).

Die glatte Muskulatur ist im Körper für die Bewegungen in Magen und Darm zuständig und baut Blut- und Lymphgefäße mit auf. Im Vergleich zu den quergestreiften Muskeln, die etwa in den Beinen Bewegungen ermöglichen, arbeitet die glatte Muskulatur langsamer, kann sich aber stärker zusammenziehen. Sie kann nicht willkürlich kontrolliert werden. Im Blutgefäß müssen die glatten Muskelzellen sich zum Weitertransport des Blutes elastisch verhalten und an unterschiedlichen Blutdruck anpassen. Wenn es zu einer Arteriosklerose, einer Arterienverkalkung kommt, kann daran auch eine Fehlfunktion der glatten Muskelzellen beteiligt

sein, andere Prozesse wie Entzündungen kommen hinzu. »Es kann passieren, dass die Glattmuskelzellen am falschen Ort weiterwachsen und das Gefäß zusätzlich verstopfen«, erklärt Alfred Nordheim. Seine Untersuchungen an den Regulierungsvorgängen in der Muskelzelle gehören noch zur Grundlagenforschung. Ist jedoch klar, welche Substanzen und Mechanismen das Zellwachstum regulieren, ließe sich auch an eine medizinische Anwendung denken.

Genaktivität in der Zelle wird streng reguliert; nur, was an Proteinen wirklich gerade gebraucht wird, wird in der Zelle hergestellt. Es war schon seit vielen Jahren bekannt, dass der so genannte Serum Response Factor (SRF) Gene aktiviert, die zur Differenzierung von glatten Muskelzellen führen. Alfred Nordheim hatte außerdem entdeckt, dass sich der Serum Response Factor mit einem weiteren Protein, einem Ternärkomplexfaktor (ternary complex factor, TCF), verbinden muss, um im Zellkern aktiv zu werden. Nun entdeckten die Forscher, dass die SRFs als weiteren Partner Myocardin benötigen, um die Ablesung der Gene zur Differenzierung in eine Muskelzelle auszulösen. Myocardin ist also ein solcher Ternärkomplexfaktor, ein anderer das von Nordheim entdeckte Elk-1 Protein.

Myocardin und Elk-1 haben sich jetzt als molekulare Gegenspieler herausgestellt: »Der SRF liegt wie eine Landeplattform im Regulationsbereich der DNA. Wenn Myocardin dort bindet, werden die Gene zur Differenzierung der Zelle abgelesen. Wird das Myocardin aber durch Elk-1 von seiner Bindungsstelle am SRF verdrängt, werden die Gene zum Wachstum und der späteren Teilung der Zelle aktiviert. Die beiden Proteine bilden zusammen eine Art Schalter«, erklärt Nordheim. Dieser komplizierte Schalter ist nur ein Teil einer ganzen Signalkaskade, die ausgelöst wird, wenn in der Embryonalentwicklung Differenzierungsfaktoren außen an der Zelle andocken oder - bei stärker differenzierten Zellen - Wachstumsfaktoren.

Quelle: *idw* 11.3.2004

Brustkrebsfrüherkennung mit dem Mikroskop

Mithilfe eines einfachen und preiswerten Tests wollen amerikanische Mediziner künftig bereits früheste Anzeichen von Brustkrebs erkennen: Wie bei einem Abstrich von der Gebärmutter Schleimhaut werden bei dem neuen Test Zellen aus dem Brustgewebe unter dem Mikroskop auf Veränderungen untersucht.

Die Methode soll es Ärzten außerdem erleichtern, die Effektivität vorbeugender Behandlungen zu verfolgen. In drei amerikanischen Klinikzentren soll die Technik nun bei Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko klinisch getestet werden, berichtet die Duke-Universität in Durham. Mit einer feinen Nadel, die unter örtlicher Betäubung mehrfach an verschiedenen Stellen in die Brust eingeführt wird, sammeln die Ärzte Zellen aus dem gesamten Brustgewebe. Bei diesen suchen die Mediziner nach Veränderungen in der Form und nach Anzeichen darauf, ob ein bestimmtes Gen einwandfrei arbeiten kann. Dieses Gen namens RAR beta spielt eine entscheidende Rolle bei der körpereigenen Krebsabwehr und ist bei Brustkrebspatientinnen häufig blockiert, so dass sich ein Tumor ungehindert entwickeln kann. Erkennen die Ärzte Anzeichen von Krebs, können sie frühzeitig mit vorbeugenden Behandlungen beginnen. So kann zum Beispiel Vitamin A die Blockierung von RAR beta wieder aufheben, so dass der körpereigene Prozess zur Tumorunterdrückung wieder funktioniert. Mit einem erneuten Test kann dann überprüft werden, ob die Behandlung anschlägt. Die neue Methode ist weitaus genauer als eine Mammographie, da jede einzelne Zelle auf Veränderungen untersucht wird. »Der Test wird aufzeigen, wie früheste Veränderungen in der Brust aussehen«, sagt Victoria Seewaldt von der Duke-Universität. »Darüber hinaus kann er frühzeitig zeigen, ob eine vorbeugende Behandlung bei einer Frau auch tatsächlich funktioniert.«

Quelle: *BdW (Online)* 06.03.2004

Granulozyten fangen Erreger in giftigen Netzen ein

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts in Berlin haben eine bislang unbekanntere Verteidigungsstrategie des Immunsystems entdeckt: Die Wächterzellen, die an vorderster Front eindringende Bakterien bekämpfen, können die Mikroben nicht nur auffressen, sondern werfen zusätzlich tödliche Netze nach ihnen aus. Einmal in einem solchen Netz gefangen, werden die Eindringlinge entworfen und getötet. Wenn irgendwo Bakterien in den Körper eindringen, sind die so genannten Granulozyten sofort zur Stelle: Die Zellen, die 50 bis 80 Prozent der weißen Blutkörperchen ausmachen, verschlingen die Eindringlinge und verdauen sie mithilfe eines ganzen Arsenal von Enzymen und antimikrobiellen Substanzen. Doch die Abwehrzellen können noch mehr: Die Berliner Wissenschaftler entdeckten im Elektro-

nenmikroskop, dass sich in der Anwesenheit von Krankheitserregern netzartige Strukturen außen an der Oberfläche der Immunzellen bilden. Diese Netze können Bakterien nicht nur festhalten, sondern enthalten offensichtlich auch Substanzen, um die Krankheitserreger zu entwaffnen und zu töten, zeigten weitere Untersuchungen. Eine Analyse der Zusammensetzung der Netzstrukturen brachte weitere Überraschungen zu Tage: Die Netze bestehen hauptsächlich aus so genanntem Chromatin, einer Mischung aus DNA und ganz bestimmten Proteinen, die eigentlich nur in den Chromosomen im Zellkern vorkommt. Zusätzlich sind die Netze noch mit Verdauungsenzymen ausgestattet, die krankmachende Eiweiße auf der Bakterienoberfläche unschädlich machen und die Zellwand der Mikroben durchlöchern können. Diese Strategie ist sehr effizient, konnten die Forscher im Labor nachweisen: Sowohl Shigella-Bakterien, die die Darmkrankheit Ruhr verursachen, als auch Salmonellen und die Entzündungserreger Staphylokokken wurden von den Netzen unschädlich gemacht. Die Forscher vermuten, dass die Netze den Abwehrzellen dazu dienen, die Bekämpfung von Krankheitserregern effektiver zu machen. Denn schon bevor die Granulozyten die Eindringlinge angreifen und fressen, entwaffnen die Netze die Mikroben. Außerdem halte das Netzgewebe die Krankheitserreger fest und verhindere so deren weitere Ausbreitung, schreiben die Wissenschaftler.

Quelle: *Science* Bd. 303, S. 1532; 05.03.2004

Bluttest soll Fruchtwasseruntersuchung ersetzen

Ein einfacher Bluttest bei der Mutter könnte in Zukunft Fruchtwasseruntersuchungen bei Risikoschwangerschaften ersetzen. Amerikanische Forscher haben ein Verfahren entwickelt, mit dem sie den Anteil des kindlichen Erbguts im mütterlichen Blut so weit erhöhen können, dass ausreichend Material für eine genetische Untersuchung vorhanden ist. Bislang können schwangere Frauen praktisch nur durch eine Fruchtwasseruntersuchung Sicherheit darüber erlangen, ob bei ihrem ungeborenen Kind eine Erbkrankheit oder eine Chromosomenveränderung wie beispielsweise Trisomie 21 vorliegt. Bei einer solchen Untersuchung wird eine lange Nadel durch die Bauchdecke gestoßen, um Fruchtwasser direkt aus der Fruchtblase zu entnehmen. Diese Methode ist jedoch nicht ungefährlich: In etwa einem

Prozent der Fälle löst die Fruchtwasserentnahme eine Fehlgeburt aus. Außerdem kann es zu Infektionen kommen, die den Fötus schädigen können. Eine mögliche Alternative ist die Gewinnung und Analyse von DNA des Fötus aus dem Blut der Mutter. Während der Schwangerschaft gelangen Zellen und auch Zellbruchstücke wie beispielsweise so genannte freie DNA über die Plazenta vom kindlichen Blutkreislauf in den der Mutter. Eine Untersuchung dieser freien fötalen DNA wird jedoch meistens dadurch erschwert oder sogar verhindert, dass nur ein sehr geringer Anteil des aus dem mütterlichen Blut isolierbaren Erbguts vom Kind stammt. Ravinder Dhallan und seine Kollegen von der Biotechnik-Firma Ravgen in Columbia (USA) haben jetzt jedoch eine Methode entwickelt, mit der sie den Anteil der kindlichen Erbsubstanz stark erhöhen können: Neben einer schonenderen Entnahme und Aufbereitung des Bluts setzen die Forscher die Probe zusätzlich Formaldehyd zu. Die Chemikalie stabilisiert die mütterlichen Blutzellen, so dass die darin enthaltene DNA eingeschlossen bleibt und bei der anschließenden Analyse nicht mit erfasst wird. Gleichzeitig stoppt das Formaldehyd bestimmte Verdauungs-Enzyme, die bei der herkömmlichen Aufarbeitung einen Teil der DNA des Fötus zersetzen. Mit dieser Methode gelang es den Wissenschaftlern, den Anteil der kindlichen Erbsubstanz von durchschnittlich 7 auf mehr als 25 Prozent zu erhöhen. Damit sei der Grundstock für die Entwicklung eines für Mutter und Kind völlig ungefährlichen Bluttests gelegt, schreiben die Wissenschaftler.

Quelle: *JAMA* Bd. 291, S. 1114; 03.03.2004

Mit DNA-Stückchen gegen Sonnenbrand und Hautkrebs

Ein neuartiger Typ von Sonnenschutzmittel soll mithilfe von DNA vor gefährlichen Hautveränderungen schützen. Eine äußerlich aufgetragene Lösung mit kurzen, sehr speziellen Erbgutstückchen namens pTT aktiviert den natürlichen Reparaturmechanismus der Hautzellen. Das zeigen Versuche mit Mäusen, berichtet ein niederländisch-amerikanisches Forscherteam in der Fachzeitschrift PNAS. David Goukassian von der Boston University School of Medicine und seine Kollegen behandelten die Haut haarloser Mäuse mit pTT in einem speziellen Lösungsmittel. Die Nager waren gentechnisch so verändert, dass bei ihnen der natürliche Reparaturmechanismus, der normalerweise bei einer Schädigung des Erbguts aktiv wird, nicht mehr funktionierte.

Nach der Behandlung bestrahlten die Forscher die Tiere mit UV-Licht: Trotz des Gendefekts konnten die DNA-Stückchen die Aktivität der hauteigenen Schutzmechanismen ankurbeln. Die Erbgutfragmente verstärken offenbar die Reparaturrate der Zellen, so dass durch schädliche UV-Strahlung entstehende Mutationen und die daraus resultierende Tumorbildung verringert wurden. Auch bei Menschen, deren Reparaturmaschinerie durch einen Gendefekt nicht einwandfrei funktioniert, könnte pTT den Schutzapparat in Gang setzen, hoffen die Forscher. So könnten die DNA-Fragmente bei gefährdeten Personen das Krebsrisiko durch die UV-Strahlung der Sonne deutlich reduzieren.

Quelle: *PNAS (Online-Vorabveröffentlichung)* doi/10.1073/pnas.0306389101; 02.03.

Richtungsweisender Besuch aus dem All

Aminosäuren, die Bausteine der Proteine, kommen in allen Lebewesen nur in einer von zwei möglichen spiegelsymmetrischen Formen vor. Interessanterweise ist genau diese »linkshändige« Form auch auf Meteoriten die vorherrschende. Nach einer These amerikanischer Wissenschaftler, die sie im *Journal Science* (Bd. 303, S. 1151) beschreiben, könnte sich diese Symmetrie der Moleküle aus dem All möglicherweise auf die irdischen Lebewesen übertragen haben. Von vielen biochemischen Molekülen gibt es zwei Formen, die sich wie eine rechte Hand und eine linke Hand gleichen. Bei Aminosäuren haben die Lebewesen der Erde die linkshändige Form bevorzugt, bei Zuckern dagegen die rechtshändige. Bei Versuchen, diese Vorliebe, die für die Entstehung des Lebens von großer Bedeutung ist, zu erklären, standen Biochemiker bislang immer vor dem Problem, dass sich die meisten Aminosäuren im Wasser schnell in eine Mischung aus rechtshändiger und linkshändiger Form verwandeln, auch wenn vorher nur eine vorhanden war. Sandra Pizzarello von der Arizona State University und Arthur Weber vom Nasa Ames Research Center haben jetzt herausgefunden, dass die Aminosäure Isovalin, die in Meteoriten häufig vorkommt, sich in einer wässrigen Lösung nicht verändert. In ihrem Experiment stellten die beiden Forscher fest, dass die linkshändige Form von Isovalin ein guter Katalysator ist, um rechtshändige Zuckermoleküle herzustellen. Wie sie schreiben, könnten Moleküle aus dem All auf diese Weise ihre Symmetrie auf das Leben auf der Erde übertragen haben.

Quelle: *BdW (Online)* 21.02. 2004

Jobbörse



MAX-PLANCK-GESSELLSCHAFT

The **Max Planck Institute for Infection Biology, Dept. Molecular Biology** is seeking an experienced

Scientist, PhD (m/f) (e.g. molecular biologist)

for the expansion of our existing RNA interference technology platform in the framework of third-party funded projects.

We will develop complex libraries for the large-scale, high-throughput knock down of gene expression. The libraries will be used in different screening projects, i.e. in the field of infection biology, apoptosis and cancer, and in the frame of national and international collaborative projects (www.eurit.org). Research will include the establishment of efficient delivery technologies (lenti- or adenoviral transfer, transfection, electroporation) and development of new assays and model systems (primary cells, tissue, animals).

Candidates are required to have experience in the field of RNA interference, the application of methods of transfection, quantitative PCR, and molecular biology techniques.

As a Ph.D. you should conceptually contribute to the design of experimental plans as well as to conducting research projects in a goal-oriented and competent manner. We offer you to participate in an innovative research program in a dynamic team and a pleasant city environment. Initially, the position is limited to a 2-years work contract. Salary will be according to BAT/BAT-O IIa depending on your qualification.

Female scientists are particularly encouraged to apply. MPI-IB is an equal opportunity employer. Please, send applications until 26. March 2004 to:

MPI für Infektionsbiologie

Personalverwaltung
Key word: Molekulare Biologie
Schumannstr. 21/22 · 10117 Berlin
Germany
email: job@mpiib-berlin.mpg.de
www.mpiib-berlin.mpg.de



UNIVERSITÉ DE GENÈVE

We are seeking enthusiastic and creative scientists for

postdoc and PhD student positions

that are currently available in the Laboratory of Plant Genetics at the University of Geneva, Switzerland.

www.unige.ch/sciences/biologie/plantsciences/grpaszkowski/

Our research concentrates on epigenetic mechanisms of gene regulation, with a primary focus on *Arabidopsis thaliana*, integrating the multi-disciplinary fields of genetics, genomics, biochemistry and cytology. We aim to elucidate and characterize multiple epigenetic mechanisms involved in gene regulation, plant development and environmental adaptation.

For further inquiry and for submission of applications please contact:

Prof. Jerzy Paszkowski
Université de Genève
Laboratoire de Génétique Végétale - Sciences III
30, Quai Ernest-Ansermet
CH-1211 Genève 4
Switzerland
Tel Office ++41-22-379 3021
Tel Lab ++41-22-379 3033
Fax ++41-22-379 3107
jerzy.paszowski@bioveg.unige.ch



PhD Position in Plant Molecular Genetics

A PhD position (BATIIa/2) is available from May 2004 in the research group of Dr. PD Christiane Gebhardt at the Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung in Köln/Cologne. The thesis work will be carried out within a GABI project with the title "Identification and characterization of genes controlling quantitative agronomic characters in potato by a candidate gene approach".

RESEARCH AREA: Association mapping in potato with SNP and other DNA-based markers of QTL for pathogen resistance. Structural and functional characterization of a "hot spot" for pathogen resistance in potato.

QUALIFICATION: University degree (masters/diploma) in agriculture/biology/biotechnology/chemistry, a strong interest in applied plant genome research, DNA marker technology, quantitative genetics, bioinformatics. Experience in molecular biology techniques is advantageous but not essential.

Send your application including CV, copies of your degrees (School, university) and address of one referee to:

Dr. PD Christiane Gebhardt
MPI für Züchtungsforschung
Carl von Linne Weg 10,
50829 Köln/Cologne, Germany
e-mail: gebhardt@mpiz-koeln.mpg.de

Postdoc Position in Plant Molecular Genetics

A postdoctoral position (BATIIa) is available from May 2004 until December 2006 at the Max-Planck Institut für Züchtungsforschung

(Köln, Germany) in the research group of Christiane Gebhardt, to work on a project funded by the European Union.

Research topics: Integration of genetic and physical maps of potato, structural and functional characterization of the Gro1 locus for resistance to the root cyst nematode *Globodera rostochiensis*.

Qualification: A PhD in biology, chemistry or agriculture; experience in molecular genetics. Advantageous would be additional experience in phytopathology.

Send CV including copies of your academic qualifications, list of publications and addresses of two referees to

Dr. Christiane Gebhardt
(gebhardt@mpiz-koeln.mpg.de)
MPI for Plant Breeding Research
Carl von Linne Weg 10
50829 Cologne, Germany



University of Rostock

Cell biologist Biochemist Mass Spectrometrists

at the Proteome Center Rostock

New research competence is sought for conducting the proteome analysis of higher organisms including man. Biochemical and cell biological methods are combined with modern methods for proteome analysis (Proteomics).

Applicants should have a PhD in biochemistry, cell biology or associated fields. The candidate should preferably provide methods for growing and maintaining cell cultures. She/he should be familiar with the techniques for protein preparation from cell cultures and tissue, protein purification techniques and protein structure characterization methods. Key areas in this research project are

the identification of functional protein structures involved in developmental processes and

the characterization of interacting molecules regulating differentiation processes. Additionally, characterization of protein-protein and/or protein-DNA interactions shall be carried out by utilizing Surface Plasmon Resonance Spectroscopy combined with mass spectroscopy.

Nationals of the European Union or associated states are encouraged to apply. Nationals of Germany are excluded as are other EU citizens who have resided in Germany for 12 months during the last two years.

Qualified applicants should email or mail a current CV, a list of publications and contact information for three references to:

Prof. Dr. Michael O. Glocker
Proteome Center Rostock
University of Rostock

Joachim-Jungius Str. 9 · 18059 Rostock
 Germany
 phone: +49-381-4059 770
 fax: +49-381-4059 686
 michael.glocker@med.uni-rostock.de
 www.pzr.uni-rostock.de



GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH

Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in
 (# 38/04)

für die Mitarbeit in einem nationalen Verbundvorhaben zur Analyse von Genexpressionsprofilen in Mausmodellen für humane Erkrankungen sucht das Institut für Experimentelle Genetik ab sofort (Arbeitsgruppe Hr. Dr. Beckers)

In dem Forschungsprojekt werden unter anderem eigene und kommerzielle (Affymetrix) DNA-Chip Technologien (RNA-Expression Profiling) angewendet um molekulare Grundlagen von humanen Krankheiten zu untersuchen. Dazu steht eine Vielzahl interessanter Mausmodelle aus den wichtigsten deutschen Genetik Zentren zur Verfügung. Kenntnisse grundlegender molekularbiologischer Techniken und der molekularen Genetik, Bereitschaft zur Teamarbeit und zur Koordinierung des Ver-

bundes sind wichtige Voraussetzungen. Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben.

Wir bieten eine Vergütung nach BAT. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt. Das Arbeitsverhältnis ist zunächst bis 12/2004 befristet. Eine Verlängerung bis 12/2006 wird in Aussicht gestellt.

GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH
Institut für Experimentelle Genetik

Dr. Johannes Beckers
 Postfach 11 29 · 85764 Neuherberg
 beckers@gsf.de · www.gsf.de
 Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an Hr. Dr. Beckers, Telefon 089/3187-3513



GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Referent/in

des wissenschaftlich-technischen Geschäftsführers
 (# 40/04)

Ihre Aufgabe wird es sein, den wissenschaftlich-technischen Geschäftsführer bei der Wahrnehmung sämtlicher Leitungsfunktionen durch vorbereitende und begleitende Arbeiten zu unterstützen. Die Position bietet Ihnen die Gelegenheit, die Managementaufgaben einer Großforschungseinrichtung aus der Perspektive einer interessanten und vielseitigen Stabsfunktion kennenzulernen.

Sie sind ein/e junge/r Akademiker/in am Anfang der beruflichen Laufbahn. Voraussetzung ist ein wissenschaftliches Hochschulstudium mit Promotion, vorzugsweise der Fachrichtungen Biologie, Medizin oder Chemie. Wir erwarten Selbständigkeit und Eigeninitiative, taktisches Gespür und ausgeprägte Kontaktbereitschaft sowie die Fähigkeit, Gedanken präzise und überzeugend schriftlich formulieren zu können. Ziel unserer Forschung ist es, Gesundheitsrisiken für Mensch und Umwelt frühzeitig zu erkennen, Mechanismen der Krankheitsentstehung zu entschlüsseln und Konzepte zur Prävention und Therapie von Erkrankungen zu entwickeln.

Als Forschungseinrichtung des Bundes und des Freistaats Bayern mit Sitz in Neuherberg, im Norden Münchens, sind wir Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der größten öffentlichen Forschungsorganisation Deutschlands. Unsere Arbeiten sind Teil der Forschungsbereiche 'Gesundheit' sowie 'Erde und Umwelt'.

Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben.

Die Stelle ist auf zwei Jahre befristet. Wir bieten eine Vergütung nach BAT. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt.

Ihre schriftliche Bewerbung mit den üblichen Unterlagen wird innerhalb von zwei Wochen erbeten an:

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH

Wissenschaftlich-technischer Geschäftsführer
 Prof. Dr. Dr. Ernst-Günter Afting
 Postfach 1129 · 85758 Neuherberg.
 dietz@gsf.de · www.gsf.de
 Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an Herrn Dr. Dietz, Telefon 089/3187-4271.



GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH

Mediziner/in
 (# 41/2004)

als wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in von der Wissenschaftlich-Technischen Abteilung für die Erarbeitung von Konzepten für die Gesamtplanung und -bewirtschaftung der GSF-Forschungsaktivitäten sowie die wissenschaftlich-technische Betreuung von Forschungs- und Entwicklungsprogrammen im Gesundheitsbereich gesucht.

Wir setzen ein abgeschlossenes Hochschulstudium der Fachrichtung Humanmedizin möglichst mit Promotion voraus. Erfahrung in molekularbiologischen Arbeiten, Kenntnisse und/oder Erfahrungen im Projektmanagement sowie gute Englischkenntnisse sind erwünscht.

Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben.

Wir bieten eine Vergütung nach BAT. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt. Das Arbeitsverhältnis ist zunächst auf 2 Jahre befristet.

Ihre schriftliche Bewerbung mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte innerhalb von drei Wochen an:

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH

Wissenschaftlich-Technische Abteilung
 Herrn Dr. C. Langebartels
 Postfach 1129 · 85758 Neuherberg.
 langebartels@gsf.de · www.gsf.de
 Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:
 Herrn Dr. C. Langebartels,
 Telefon 089-3187-3042.

Institut für Med. Biometrie und Epidemiologie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg

Am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg ist ab sofort die Stelle einer/eines

wissenschaftlichen Angestellten
 (Statistiker/in/Biometriker/in)

zu besetzen. Die Besetzung erfolgt zunächst befristet mit Verlängerungsmöglichkeit und ggf. Möglichkeit zur Entfristung.

Die Vergütung erfolgt nach BAT. Aufgabengebiet: Biometrische Betreuung medizinischer Forschungsvorhaben, Beteiligung an der statistischen Beratung und an der Lehre des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Entwicklung biostatistischer Methoden

Anforderungsprofil: Abgeschlossenes wissenschaftliches Hochschulstudium der Mathematik, Statistik, Epidemiologie oder Medizin, fundierte Kenntnisse mathematisch-statistischer Methoden, Erfahrung in der Anwendung statistischer Verfahren in der Medizin und in der Benutzung von statistischen Auswertungssystemen

Arbeitsschwerpunkte des Institutes: Klinische Studien, sequentielle und adaptive statistische Verfahren, Genetische Epidemiologie, statistische Methoden der Bioinformatik. Erfahrung in diesen Bereichen ist von Vorteil. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem BMBF-geförderten Koordinierungszentrum für Klinische Studien Marburg.

Schwerbehinderte Bewerberinnen/Bewer-

ber werden bei gleicher Eignung im Rahmen der geltenden Bestimmungen bevorzugt eingestellt.

Das Klinikum der Philipps-Universität strebt eine Erhöhung des Frauenanteils im wissenschaftlichen Bereich an und fordert deshalb insbesondere qualifizierte Wissenschaftlerinnen nachdrücklich zur Bewerbung auf.

Aufgrund gesetzlicher Verpflichtung weisen wir darauf hin, dass Vollzeitstellen grundsätzlich teilbar sind.

Wir bitten nur Kopien ohne aufwendige Bewerbungsmappen vorzulegen, da die Unterlagen nicht zurückgesandt werden; sie werden nach Abschluß des Auswahlverfahrens vernichtet.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen senden Sie bitte an:

Prof. Dr. H. Schäfer

**Institut für Med. Biometrie
und Epidemiologie
Philipps-Universität Marburg**
Bunsenstr. 3 · 35037 Marburg
Tel.: 06421/28-66208
hsmbe@med.uni-marburg.de
www.med.uni-marburg.de/medbiom

Für Fragen steht Ihnen Prof. Dr. Schäfer gerne zur Verfügung:
Tel.: 06421/28-66208



**Deutsches
Krebsforschungszentrum**

Postdoc/Ph. D. Student

For the EU project "MitoCheck" on the automatic multi-dimensional classification of several hundred RNAi-mediated knockouts of the mitotic process in mammalian cells, the group of "Imaging and Cellular Screening" is looking for an expert in image processing with biological background. Main focus of the work is 4D feature extraction, registration, and object tracking. Knowledge in programming C++ and microscopy is a plus. The screening will involve also state-of-art machine-learning algorithms, which were implemented at the "Intelligent Bio-Informatics Systems" (iBioS)-Group of the German Cancer Research Center (DKFZ). As a successful interdisciplinary group of bioinformaticians, biolo-

gists, biochemists, computer scientists, mathematicians, physicians and physicists, we are open to applicants with the described profile. We encourage anyone to apply for a position at iBioS group who is currently involved or is highly motivated to become involved in research and development of bioinformatics in molecular genetics, cell biology, and systems biology.

The duration of the positions is 2-3 years for Ph.D. students and 2 years up to long-term positions for Postdocs.

To apply for a research position please send your CV, references and a short description of your interest in this job. Direct your application to Roland Eils and Christian Conrad.

Deutsches Krebsforschungszentrum – TP3 Intelligent Bioinformatics Systems

Christian Conrad
Im Neuenheimer Feld 580
69120 Heidelberg
Tel +49-6221-422721
c.conrad@dkfz-heidelberg.de
http://www.dkfz.de/ibios/index.jsp



**GSF – Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit GmbH**

Dipl. Biologe/in promoviert (# 46/04)

(Teilzeit für 19,25 Stunden/Woche)

zur wissenschaftlichen und administrativen Unterstützung des Koordinationsteams der German Mouse Clinic (www.mouse-clinic.de) für die zentrale Auswertung der Untersuchungsergebnisse aus Primär- und Sekundärscreens der German Mouse Clinic, sowie zur Erstellung und Ausarbeitung der wissenschaftlichen Abschlußberichte an die externen Kollaborationspartner gesucht. Hochschulabschluß der Fachrichtung Biologie (bevorzugt mit Promotion), sehr gute PC-Kenntnisse, sehr gute Englischkenntnisse, Organisationstalent und hohe Teamfähigkeit erforderlich.

Ziel unserer Forschung ist es, Gesundheitsrisiken für Mensch und Umwelt frühzeitig zu erkennen, Mechanismen der Krankheitsentstehung zu entschlüsseln und Konzepte

zur Prävention und Therapie von Erkrankungen zu entwickeln.

Als Forschungseinrichtung des Bundes und des Freistaats Bayern mit Sitz in Neuherberg, im Norden Münchens, sind wir Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der größten öffentlichen Forschungsorganisation Deutschlands. Unsere Arbeiten sind Teil der Forschungsbereiche 'Gesundheit' sowie 'Erde und Umwelt'.

Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben.

Wir bieten eine Vergütung nach BAT. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt. Das Arbeitsverhältnis ist bis zum 31.10.04 befristet.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Frau Dr. Gailus-Durner
**GSF – Forschungszentrum
für Umwelt und Gesundheit
Institut für
Experimentelle Genetik**
Postfach 1129 · 85758 Neuherberg.
hopfenspirger@gsf.de · www.gsf.de

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Frau Dr. Gailus-Durner
Telefon 089-3187-3613.



**GSF – Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit GmbH**

Nachwuchsgruppen- leiter/in (# 29/04)

für hervorragende Grundlagenforschung an hämatopoietischen Stammzellen mit Schwerpunkt auf der Regulation der Zellteilungsmechanismen gesucht.

Wir erwarten ein abgeschlossenes Hochschulstudium der Fachrichtung Biologie mit ausgezeichneten Promotion; Erfahrung mit Videomikroskopie und FACS, molekular- und zellbiologischen Techniken; Führungsqualitäten zur Koordinierung einer Arbeitsgruppe.

Ziel unserer Forschung ist es, Gesundheitsrisiken für Mensch und Umwelt frühzeitig zu erkennen, Mechanismen der Krankheitsentstehung zu entschlüsseln und Konzepte

zur Prävention und Therapie von Erkrankungen zu entwickeln.

Als Forschungseinrichtung des Bundes und des Freistaats Bayern mit Sitz in Neuherberg, im Norden Münchens, sind wir Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der größten öffentlichen Forschungsorganisation Deutschlands. Unsere Arbeiten sind Teil der Forschungsbereiche »Gesundheit« sowie »Erde und Umwelt«.

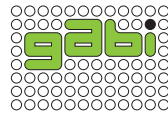
Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben.

Wir bieten eine Vergütung nach BAT. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt. Das Arbeitsverhältnis ist auf fünf Jahre befristet.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte schriftlich oder per e-mail an:

**GSF – Forschungszentrum
für Umwelt und Gesundheit**
Geschäftsführung, Herrn Dr. Dietz
Postfach 1129 · 85758 Neuherberg.
dietz@gsf.de · www.gsf.de

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte ebenfalls an Herrn Dr. Dietz
Tel.: 089/3187-4271



Deutsches
Humangenomprojekt

Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze

Genomforschung an
Mikroorganismen

Nationales
Genomforschungsnetz

Impressum

GenomXPress Nr. 1/04 · März 2004 · Newsletter des DHGP, GABI, GenoMik und NGFN mit Informationen aus der deutschen Genomforschung. Der GenomXPress erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 28.5.2004.

Herausgeber

Wissenschaftliches Koordinierungskomitee des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP)
Die wissenschaftliche Koordinierungsstelle des deutschen Pflanzengenomprogramms (GABI)
Die wissenschaftlichen Koordinierungsstellen des Genomprogramms Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik)
Projektkomitee des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)

Redaktion

Dr. Jörg Wadzack
Dr. Angela Haese
Geschäftsstelle des DHGP
Heubnerweg 6 · 14059 Berlin
Tel 030-32639-171
Fax 030-32639-262
dhgpinfo@dhgp.de

Dr. Jens Freitag
Valerie Jacob
GABI Geschäftsstelle
c/o Max Planck Institut für
Molekulare Pflanzenphysiologie
Am Mühlberg 1 · 14476 Golm
Tel 0331-567-8301
Fax 0331-56789-8301
freitag@mpimp-golm.mpg.de

Helga Frankenstein
PM NGFN
Postfach 240107
53154 Bonn
Tel 0228-3821-331
Fax 0228-3821-332
pm-ngfn@dlr.de

Dr. Werner Selbitschka (Genomik Bielefeld)
Dr. Dietrich Trzeciok (GenoMik Göttingen)
PD Dr. Michael Kuhn (PathoGenoMik Würzburg)
Universität Bielefeld
Postfach 100131
33501 Bielefeld
Tel 0521-1065604
Fax 0521-1065626
werner.selbitschka@genetik.uni-bielefeld.de

Der Inhalt des GenomXPress ist auch über die Internetseiten des DHGP, GABI und NGFN (www.dhgp.de · www.gabi.de · www.ngfn.de) abrufbar.

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

Layout & Satz: Dirk Biermann, biermann@potsdam.de · Druck: sd:k Satz & Druck, Teltow