

Die kleinen Unterschiede

1.000 Genome-Projekt veröffentlicht Analyse der abgeschlossenen Pilotphase

Kleine genetische Unterschiede zwischen einzelnen Personen helfen zu erklären, warum einige Menschen eher an Krankheiten wie Diabetes oder Krebs erkranken können als andere. Bislang mussten mehrere Millionen genetische Unterschiede in Tausenden von Patienten abgefragt und mit der Normalpopulation verglichen werden. Neue Sequenziertechnologien ermöglichen es nun, ganze Genome „Buchstabe für Buchstabe“ zu lesen. Diese Informationen nützen aber nur, wenn die Normalpopulation mit derselben Auflösung bekannt ist. Das internationale 1.000 Genome-Projekt veröffentlichte im Oktober 2010 die bis dahin umfangreichste Karte der genetischen Unterschiede – sie enthält etwa 95% der genetischen Varianten aller Menschen auf der Erde, schätzen die Autoren.

Unter genetischer Variation zwischen Menschen versteht man die Unterschiede in der Anordnung der Bausteine (Basen) des menschlichen Genoms. Sie können sehr klein sein und nur auf dem Austausch einzelner Basen beruhen; sie können aber auch aus großen Veränderungen wie Verdopplungen oder Umlagerungen ganzer Chromosomenregionen bestehen. Einige Unterschiede treten in weiten Teilen der Bevölkerung auf, andere sind sehr selten. Im internationalen 1.000 Genome-Projekt arbeiten Wissenschaftler aus öffentlich geförderten Instituten gemeinsam mit Technologiefirmen an der genauen Karte der genetischen Unterschiede der Menschen. Ihr Ziel ist eine für jedermann zugängliche Datenbank zur Verfügung zu stellen, mit der Forscher den Einfluss individueller genetischer Veränderungen auf verschiedene Erkrankungen besser einschätzen können. Dazu untersuchten die Wissenschaftler systematisch das Erbgut von 179 einzelnen Menschen aus verschiedenen Volksgruppen (Populationen) - Menschen europäischer, westafrikanischer und ostasiatischer Herkunft. Unter Anwendung von Sequenziertechnologien der zweiten Generation wurden neben den Genomen der 179 Personen zusätzlich die Protein-kodierenden Gene von 697 Personen sequenziert. Jeder Abschnitt der DNA wurde mehrmals sequenziert, so dass insgesamt mehr als 4,5 Terabasen (4,5 Billionen bzw. 4.500.000.000.000 einzelne Bausteine) an DNA-Sequenz gelesen wurden.

1.000 Genome von Tumorkontingenzen

Um die Daten verarbeiten und gemeinsam nutzen zu können, waren neben Entwicklungen im Sequenzierbereich zahlreiche Innovationen im Bereich der EDV erforderlich. Dies beinhaltete auch die Entwicklung standardisierter Verfahren zur Organisation, Aufbewahrung und Analyse der entstandenen Daten – Voraussetzung für eine effiziente Analyse von Einzelgenomen. Bei bisherigen Sequenzierprojekten wie dem Humangenomprojekt wurde das Erbmaterial mehrerer Personen vermischt, um ein sogenanntes Referenzgenom zu erzeugen. Diese Daten lieferten Informationen über das Erbmaterial aller Menschen, Aussagen über das Genom einer bestimmten Einzelperson waren daraus jedoch nicht abzuleiten. Der neue Ansatz wird nicht nur in der Hauptphase des 1.000 Genome-Projektes fort-

geführt, sondern inzwischen auch bei der Erforschung von Krankheiten angewendet. Die rasante technologische Entwicklung, gekoppelt mit den Erfahrungen aus dem 1.000 Genome-Projekt, erlaubt außerdem Initiativen wie das Treat1000-Projekt. Es soll neue Möglichkeiten für eine personalisierte Medizin schaffen, indem die Genome von tausend Tumorkontingenzen sowie das veränderte Genmaterial ihrer Tumore sequenziert wird.

15 Millionen Positionen

Die Karte der humanen genetischen Variationen, die in der ersten Phase des 1.000 Genome-Projektes erstellt wurde, enthält 15 Millionen Positionen, an denen einzelne Basen ausgetauscht sind, eine Million kürzerer Insertions- und Deletionsveränderungen und über 20.000 strukturelle Varianten. Weniger als die Hälfte der Varianten war vorher bekannt. Die Projektdatenbank umfasst mehr als 95% aller heutzutage zu messenden Varianten. Die Forscher gehen davon aus, dass sie bis zum Abschluss des Projektes 99% der Varianten identifiziert haben werden. Doch schon jetzt zeigte sich Überraschendes: Jeder Mensch trägt zwischen 250 und 300 genetische Abweichungen, die die normale Funktion der betroffenen Gene verhindern. Weiterhin besitzt jeder von uns zwischen 50 und 100 genetische Variationen, die mit verschiedenen Erbkrankheiten assoziiert sind. Da jeder Mensch aber zwei Kopien von jedem Gen besitzt, bleiben wir in der Regel gesund, solange nicht auch die zweite Kopie verändert ist.

60 neue Mutationen

Zusätzlich zu der Untersuchung der individuellen Genvarianten haben sich die Forscher die Genome von sechs Einzelpersonen sehr genau angeschaut. Die beiden sogenannten Kernfamilien bestanden aus jeweils einem Vater, einer Mutter und einer Tochter. Die Wissenschaftler fanden bei den Töchtern neue Varianten, die bei den Eltern nicht vorhanden waren. Sie vermuten, dass bei jedem Menschen ungefähr 60 neue Mutationen auftreten, die bei den Eltern noch nicht vorhanden sind.

2.500 Einzelpersonen

In der nun folgenden Hauptphase des 1.000 Genome-Projektes wollen die Forscher insgesamt 2.500 Einzelpersonen aus 27 verschiedenen Populationen untersuchen. Die deutsche Beteiligung am 1.000 Genome-Projekt wird durch die Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung ermöglicht, das die Beteiligung der Berliner Forscher im Rahmen des Programms der Medizinischen Genomforschung, NGFN-Plus, fördert. Weitere Informationen sind auf den Projektseiten des 1.000 Genome-Projektes (www.1000genomes.org) verfügbar.

Originalpublikation *The 1000 Genomes Project Consortium (2010) A map of human genome variation from population scale sequencing. Nature 2010, DOI: 10.1038/nature09534*