

Editorial	2
Das Problem der Fülle: Funktionelle Genomik von Kohlenhydrat- und Stickstoff-Stoffwechsel in Arabidopsis	2
Die Europäische Renale cDNA Bank (ERCB): Multizenterstudie zur molekularen Diagnostik von Nierenerkrankungen.....	6
Das Deutsche cDNA Netzwerk – Functional genomics und Proteomics	9
Humangenomforscher werfen ihre Netze aus Partnering Days für NGFN 2.....	10
Zukunft der Pflanzengenomforschung in Deutschland – Chancen und Notwendigkeiten für das Förderprogramm GABI II Thesenpapier.....	12
Genomweite, nicht-redundante cDNA Klonkollektionen für verschiedene Modellorganismen	14
RZPD entwickelt hoch-spezifische siRNA Produkte	16
Diagnostische Gentests bei Tumorpatienten	17
Wer sagt, was ethisch ist? Symposium „Molekulargenetische Forschung in der ethischen Kontroverse“.....	19
Jubilar mit besonderen Qualitäten: Berliner Firma AGOWA seit 10 Jahren international anerkannter Genomics-Partner Ein Firmenportrait.....	20
Zielmoleküle im Visier der akademischen und industriellen Humangenomforschung DHGP/NGFN-Round Table 12.....	22
News & Confuse Informationen, Treffen und Veranstaltungen.....	26
Science Digest Nachrichten und Kurzberichte.....	36
Jobbörse	46
Impressum	48

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

scheinbar ist die Genomforschung ein Forschungsgebiet, welches sich konträr zur allgemeinen Stimmung in Deutschland entwickelt. Deutschland konnte in den letzten Jahren durch die intensive Förderung des BMBF verloren gegangenes Terrain zurückgewinnen und steht heute in den Bereichen der Human-, Pflanzen- und Mikroorganismengenomforschung weltweit gut da und wurde sogar beispielgebend für andere Länder. In den letzten Jahren wurden die Investitionen für die Genomforschung in Deutschland gefestigt oder im Bereich der Humangenomforschung sogar massiv ausgebaut.

Genomforschung ist auch eine Investition in die Zukunft unseres Landes, denn sie ist die Grundlage für zahlreiche innovative Anwendungen von morgen. Ein langer Atem ist dabei erforderlich. Die aktuellen Entwicklungen in den USA oder auch in China zeigen deutlich, welches globale Interesse der Genomforschung beigemessen wird. Die Genomforschung ist bereits heute Arbeitsplatz für Tausende. In den laufenden Programmen werden

Jahr für Jahr Hunderte junger Wissenschaftler ausgebildet, die zu den tragenden Säulen akademischer und industrieller Forschung werden. Die „Ressource“ Mensch bleibt auf lange Sicht kostbarer als jedes Patent. Menschen sind das Potential für die Lösung der anstehenden Probleme.

Wie soll es also weitergehen mit dieser innovativen Wissenschaft in Deutschland? Im Bereich der Humangenomforschung sind die Vorbereitungen für die nächste Förderungsphase für das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) in vollem Gange. Im Juli wurde ein Konzept für das NGFN 2 veröffentlicht. Über 400 Wissenschaftler nutzten im Vorfeld der Antragsstellung die Partnering Days NGFN 2, eine Kontakt- und Informationsbörse, über die Sie in dieser Ausgabe einen Bericht finden. Wir informieren Sie auch über das Thesenpapier des GABI Lenkungsausschusses. Dieses Thesenpapier formuliert die Sicht des höchsten politischen Gremiums in GABI zur Zukunft der Pflanzengenomforschung in Deutschland.

Die Artikel über das GABI „Gauntlets“ Projekt (zu deutsch Spießbrutenlaufen) und der Beitrag des

Deutschen cDNA Netzwerks stellen hervorragende Projekte in unseren beiden Genomforschungsprogrammen vor. Wie sich mit Hilfe der Ressourcen der Europäischen Renale cDNA-Bank (ren=Niere) neue diagnostische Wege im Bereich der Nierenerkrankungen erschließen lassen, zeigt ein weiterer Bericht.

Darüber hinaus hatten Mitarbeiter der beiden Genomprogramme DHGP und GABI in diesem Sommer die Chance zum intensiven Dialog mit einer interessierten Öffentlichkeit und zahlreichen Politikern. Plattformen für diesen Dialog waren die Wissenschaftstage in München und der Brandenburgtag in Potsdam. Die „Fäden des Lebens“ und der 50. Jahrestag der DNA-Strukturaufklärung standen dabei im Mittelpunkt.

Viel Spaß beim Lesen und zahlreiche Aha-Effekte wünschen Ihnen

mit fröhlichen Grüßen
aus Berlin und Potsdam,
Jörg Wadzack und Jens Freitag

Das Problem der Fülle: Funktionelle Genomik von Kohlenhydrat- und Stickstoff-Stoffwechsel in Arabidopsis

Mark Stitt, Oliver Bläsing, Yves Gibon, Oliver Thimm und Wolf-Rüdiger Scheible

Pflanzen nutzen Lichtenergie, um Kohlenstoffdioxid und anorganische Nährstoffe in Kohlenhydrate, Proteine, Lipide und viele weitere Metaboliten umzuwandeln, die für Wachstum, Speicherung und Pathogen-Abwehr genutzt werden. Die Photosynthese und Aufnahme und die Nutzung von Nährstoffen wie Nitrat, Sulfat und Phosphat müssen reguliert werden, um die verschiedenen Metaboliten in den geforderten Mengen zu produzieren. Als standortfeste Lebewesen sind Pflanzen unvermeidbar den wechselnden Umweltbedingungen ausgesetzt. Die regulatorischen Systeme müssen daher ständig auf eine variierende Nährstoffversorgung reagieren. Ein Beispiel dafür ist der tägliche Wechsel von Licht und Dunkelheit, der die Pflanzen zwingt, einen Teil der tagsüber erworbenen Ressourcen für die Unterstützung des

nächtlichen Metabolismus und Wachstums abzuspeichern. Die Regulierung des Stoffwechsels erfolgt nicht nur zeitlich, sondern auch räumlich. Licht und Kohlenstoffdioxid werden für die Photosynthese von den Blättern aufgenommen, Wasser und anorganische Nährstoffe dagegen von den Wurzeln aus dem Boden gewonnen. Optimales Wachstum hängt daher von einer feinen Balance ab, d. h. der richtigen Verteilung der Ressourcen zwischen Spross- und Wurzelwachstum. Ähnliches gilt für das reproduktive Wachstum. Hier muss die Anzahl und Größe der reproduktiven Organe (z.B. Kartoffelnknollen und Samen) mit der Fähigkeit von Blättern und Wurzeln koordiniert werden, deren Wachstum und den Aufbau von Reserven zu unterstützen. Diese Prozesse für die Verteilung von Ressourcen beeinflussen die

Produktivität von Nutzpflanzen und stellen daher wichtige Merkmale für die Pflanzenzüchtung dar. Ebenso sind sie für die Konkurrenzfähigkeit von Wildpflanzen in verschiedenen Ökosystemen wichtig. Trotz jahrelanger intensiver Forschung ist das Verständnis über die Regulation der Verteilung von Ressourcen sehr lückenhaft.

In der letzten Zeit ist es zunehmend klar geworden, dass Metabolite wie Zucker, anorganische Nährstoffe und Stoffwechselintermediate selber von Sensoren als Information genutzt werden, um fundamentale Prozesse in Pflanzen zu regulieren. Das GABI-Projekt „Gauntlets: Carbon and Nutrient Signalling: Test Systems, and Metabolite and Transcript Profiles“ untersucht die molekularen Mechanismen, die den Metabolismus, das Wachstum und die Entwicklung der Pflanzen in Abhän-

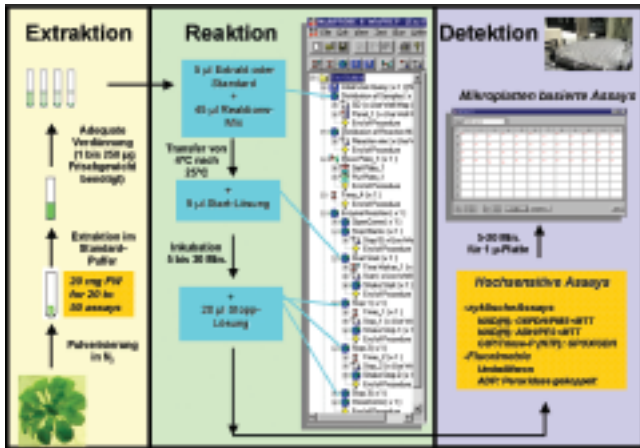


Abb. 1: Roboter-basierte Enzymtests

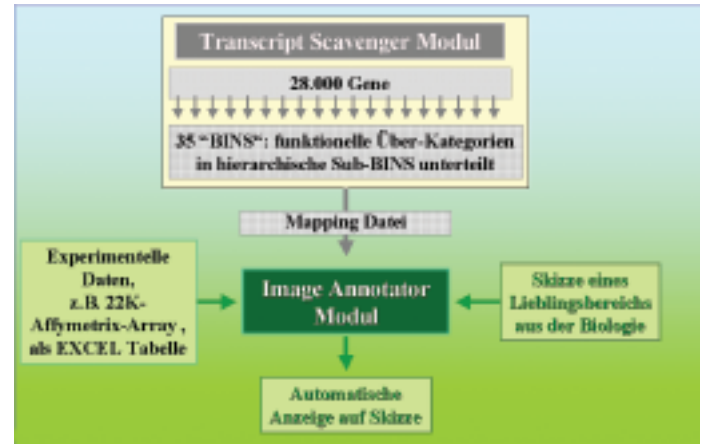


Abb. 2: Modularer Aufbau von MapMan

gigkeit von der Verfügbarkeit von Kohlenstoff und Nährstoffen regulieren. Als Modell-Untersuchungsobjekt dient die Kreuzifere *Arabidopsis thaliana*, die „Ackerschmalwand“. Die generelle Strategie ist es, eine Serie von definierten Wachstumsbedingungen, sogenannten „Gauntlets“ (deutsch: Spießbrutenlauf), zu erstellen. „Gauntlets“ werden als Screening-Verfahren für genetische Diversität und für die Entdeckung von Genen durch sog. „forward genetics“-Methoden eingesetzt. Sie bieten sich auch als experimentelle Systeme an, mit denen mehrschichtige Analysen zur Charakterisierung von Systemantworten durchgeführt werden. Mehrschichtige analytische Plattformen generieren zugleich Umengen an Daten. Um ein umfassendes Verständnis über komplexe Systeme erlangen zu können, wurden neuartige Visualisierungs-Softwaretools entwickelt, die solche Daten sinnvoll in den biologischen Kontext einbetten.

Bringen wir die Pflanzen zum Sprechen: Wachstum in „Gauntlets“

„Gauntlets“ sind standardisierte Wachstumsbedingungen im Hochdurchsatzverfahren, die eine klare phänotypische Veränderung erzwingen. Der Phänotyp sollte idealerweise quantifizierbar sein und sich möglicherweise visuell oder auch als Veränderung von Metabolitspiegeln bemerkbar machen, die über eine Hochdurchsatz-Plattform gemessen werden. „Gauntlets“ können einerseits in Mutanten-Screeningverfahren, für die Identifizierung natürlicher Variation in Ökotypen und für die Charakterisierung von mutanten *Arabidopsis*-Linien aus dem GABI-Verbund eingesetzt werden. Ferner definieren sie geeignete Bedingungen für die detaillierte Analyse der Antwort, zum Beispiel durch die Erstellung von Metabolit-, Transkript- und Enzymprofilen. Typischerweise wird für jeden „Challenge“ ein

Satz komplementärer „Gauntlets“ entwickelt. Einige stellen einfache aber künstliche Situationen dar. Ein Beispiel für eine einfache Behandlung ist die abrupte Veränderung der Wachstumsbedingungen durch Einführen von Nährstoffen in das Medium von Keimlingen in Flüssigkultur. Andere „Gauntlets“ bilden kompliziertere Situationen ab, zum Beispiel vertikale Platten mit Nährmedium, das beliebig zusammengesetzt sein kann, um zum Beispiel die Auswirkung des Nährstoffangebots auf die Wachstumsraten von Wurzeln und deren Architektur zu untersuchen. Andere „Gauntlets“ gehen die Einflüsse auf das reproduktive Wachstum der Pflanze an. Wenn möglich, werden komplementäre „Gauntlets“ entwickelt, die komplexe Antworten, z.B. auf Stickstoffmangel, in einfache Bestandteile zerlegen.

Der Weg zur Antwort: vielschichtige Analyse von Transkript-, Enzym- und Metabolitprofilen

Transkriptprofile werden mit kommerziellen Array-Chips erstellt (Fa. Affymetrix: > 22.000 Transkripte parallel), was Informationen über die Expression für ca. drei Viertel der Gene aus dem *Arabidopsis*-Genom liefert. Für einige Gene ist die Sensitivität der Array-Methode zu gering, z.B. für die Transkripte vieler Transkriptionsfaktoren, welche selbst die Expression anderer Proteine regulieren. Daher werden Transkriptanalysen durch die Methode der Realtime-PCR ergänzt. Eine instituteigene RT-PCR-Plattform wurde von Michael Udvardi, Wolf-Rüdiger Scheible und Mitarbeitern entwickelt, die 1.400 der ca. 1.600 annotierten Transkriptionsfaktoren aus *Arabidopsis* quantitativ detektiert.

Veränderungen von Transkriptspiegeln können schnell und umfassend gemessen werden, liefern allerdings nur indirekte Hinweise, ob die Spiegel der abgeleiteten Proteine sich ändern und, wenn

ja, ab wann und wie groß die Veränderungen sind. Zur Zeit liefert die Proteomik noch eher qualitative denn quantitative Informationen. Enzymaktivitäten können mit hoher Präzision gemessen werden und stellen momentan eine Alternative zur quantitativen Proteomik dar. Mehr als 40 Aktivitätstests für Enzyme wurden an das ELISA-Format angepasst und werden routinemäßig im Hochdurchsatz mit einem Pipettierroboter bearbeitet. Diese Tests umfassen Enzyme aus der Photosynthese, der Zucker- und Stärkesynthese, dem primären Stickstoffmetabolismus, aus dem Aufbau und Abbau von Aminosäuren, der Nukleotidsynthese und dem Lipidstoffwechsel. Enzymaktivitätsprofile werden zusätzlich als Strategie genutzt, um genetische Diversität in Ökotypen, F1-Hybriden, RILs und NILs (*Arabidopsis* Verbund I) festzustellen. Sie werden mit Transkriptprofilen zur Mehrschichtanalyse kombiniert. Enzymaktivitätsprofile unterstützen auch die Analytik für Kulturpflanzen ohne die Proteomik unterstützende Sequenzinformation.

Innerhalb der Zelle haben Proteine vielfältige Funktionen. Im Kontext unseres Projekts spielen Enzyme eine wichtige Rolle. Veränderungen in der Enzymexpression führen zu Veränderungen der Spiegel und Flüsse von Metaboliten. Die Erstellung von Metabolitprofilen stellt daher die dritte zentrale Komponente unserer Phänotypisierungsplattform dar (Abb. 1). Sie ist ein wichtiges Element unserer Strategie für das experimentelle Design (siehe unten). Die Komponenten der Plattform für Metabolitprofile besteht aus Testreaktionen für verschiedene Zucker, Stärke, Protein, Chlorophyll, Nitrat, wichtige phosphorylierte Intermediate und Aminosäuren. Die Tests im ELISA-Plattenformat werden von einem Pipettierroboter bedient, der im Hochdurchsatz auch die Entwicklung neuer Gauntlets ermöglicht. Die automatisierte HPLC-Analytik für Nukleotide, Aminosäuren

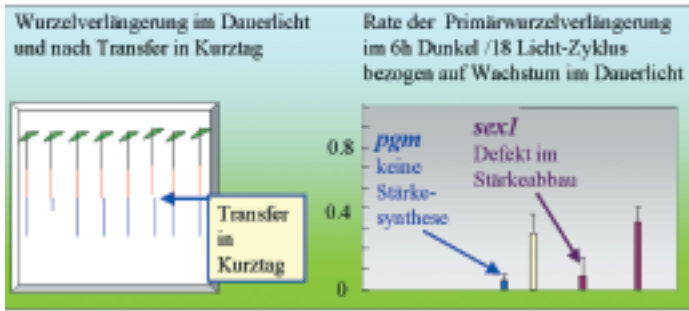


Abb. 3: Beispiel eines "Gauntlet" für Arabidopsis-Genotypen. Verzögerte Verlängerung der Primärwurzel im Kurztag dient als Merkmal, um Mutanten und Genotypen mit Problemen in der Verteilung von Kohlenhydratresourcen zu identifizieren.

und Phenylpropanoide bearbeitet viele Proben ebenfalls parallel. Wir benutzen gekoppelte zyklische Enzymreaktionen als hochempfindliches System zur Analyse wichtiger Metaboliten aus der Zucker-, Stärke- und Lipidbiosynthese aus extrem geringen Probenmengen, wie z.B. Samen von Arabidopsis. Bisher wurden zyklische Reaktionen für ATP, ADP, ADP-Glukose, UDP-Glukose, Pyrophosphat, glykolytische Intermediate, NAD(H), NADP(H) und Acetyl-CoA neu entwickelt. Metabolitanalysen sind unabhängig vom genetischen Hintergrund und daher als Plattform mit Kulturpflanzen beliebig kombinierbar. Darüber hinaus wird die GC/MS-Technik für die unverzerrte Analyse eines weiten Spektrums an Metaboliten genutzt.

Der Antwort einen Sinn geben: MapMan – Kontextbezogene Veranschaulichung großer Datenmengen

Moderne Messtechnologien generieren Unmengen an Datensätzen mit 1.000en von Messparametern. Deren Aufarbeitung wird durch unsere Interpretationsfähigkeit beschränkt. Oft nutzen Wissenschaftler nur die Information über das Verhalten ausgewählter sog. "Kandidatengene" als Ausgang für detaillierte Funktionsstudien. Die Profilverfahren müssen mit einem Portfolio von Interpretationswerkzeugen verknüpft werden, um ihr Potential für eine umfassende Analyse von Systemantworten auszunutzen. Den vielen Clustering-Verfahren und lernenden neuronalen Netzwerken fehlt jedoch die Möglichkeit, genomische Datensätze zu organisieren und sinnvoll im bekannten biologischen Kontext abzubilden. Zusätzlich wurden die meisten Werkzeuge bisher für mikrobielle Systeme entwickelt. Sie können nur aufwendig an ein Pflanzensystem angepasst werden.

In Kooperation mit dem RZPD haben wir daher das Softwaretool MapMan (Abb. 2) entwickelt. Es bildet Datensätze auf einem Diagramm in selbstdefinierten Bereichen ab, die symbolisch einer biologischen Funktion zugeordnet sind. Für jedes individuelle Gen zeigt MapMan ein diskretes Sig-

nal an. Gene sind zunächst in Blöcken und nicht in Stoffwechselwegen gruppiert, wobei Gene eingeordnet werden können, auch wenn ihre Funktion nur annäherungsweise bekannt ist. Der Abbildungsbereich kann ein Sektor eines Stoffwechselweges, eine bestimmte Funktion in der Zelle (z.B. Proteinsynthese) oder eine biologische Antwort darstellen, z.B. Gene, die im Metabolismus teilnehmen und/oder auf Hormone antworten. Er kann aber auch eine große Enzymfamilie mit vielen unbekanntem Mitgliedern darstellen, z.B. die Cytochrom-P450-Familie. Die Veränderung der Auflösung wird, abhängig vom Hintergrundwissen und der Fragestellung, durch den Gebrauch hierarchischer Kategorien und Diagramme mit zunehmender Detailtreue ermöglicht. Wir haben in der MapMan-Software der Flexibilität eine hohe Priorität gegeben, damit jeder Benutzer seine eigenen Datensätze auswählen und funktionelle Kategorien und Diagramme erstellen kann.

Enträtselung der pflanzlichen Antwort auf Kohlenhydratmangel

Zucker regulieren viele Prozesse des Metabolismus und der Entwicklung. Die beteiligten Signaltransduktionswege wurden bisher vor allem durch Applikation hoher externer Zuckerkonzentrationen untersucht. Unser Ziel war es, zu verstehen wie physiologische Veränderungen agronomisch relevante Eigenschaften der Pflanze verändern. Daher wurden "Gauntlets" etabliert, um Phänotypen zu generieren, die auf den Wechsel der endogenen Zuckerversorgung antworten. Ein Beispiel dafür ist der Transfer von Pflanzen aus Langtagbedingungen in den Kurztag. Die Pflanze häuft Kohlenhydrate, besonders Stärke, tagsüber an, remobilisiert sie in der Nacht und erhält so den Stoffwechsel. Am Ende einer „normalen“ Nacht ist nahezu der gesamte Anteil der tagsüber gespeicherten Stärke verbraucht. Verlängern wir die Nacht, wird der Stärkepool verbraucht, und die Zuckerpegel fallen innerhalb von 2-4 Stunden sehr tief. Ein komplementärer "Gauntlets" setzt stärke-defiziente Mutanten ein. Diese Mutanten

enthalten sehr hohe Zuckerkonzentrationen am Tagesende und sehr niedrige Zuckerkonzentrationen am Ende der Nacht.

Keimlinge, die auf vertikalen Platten wuchsen, wurden von Langtag in Kurztagbedingungen überführt und die Veränderung des Wurzelwachstums verschiedener Ökotypen auf diesen Stress ermittelt (Abb. 3). Wir haben dieses Testsystem auch für Gene genutzt, die als Teil eines Sensor- und Regelmechanismus für die Begleichung von Zuckerfehlbeträgen zuständig sind. Es gibt einen diagnostischen Abfall glykolytischer Intermediate während der ersten 4 Stunden einer verlängerten Nacht, der innerhalb von 8 Stunden revertiert wird, da eine Stoffwechsellumsteuerung der Pflanze den Abbau von alternativen Kohlenhydratquellen (z.B. Aminosäuren aus Proteinen) ermöglicht. Innerhalb von nur 2 Tag-Nacht-Zyklen korrigiert die Pflanze das temporäre Ungleichgewicht zwischen Kohlenstoff und Stickstoff, indem sie die Stärkesyntheserate im Kurztag erhöht und einen größeren Speicher für die Nacht bereitstellt.

Transkriptprofile für 5 Zeitpunkte im Bereich des Abfalls und der Erholung glykolytischer Intermediatekonzentrationen zeigen, dass die Expression von mind. 800 Genen verändert wird. Eine größere Reprogrammierung des Metabolismus dient der Umsteuerung des Energiestoffwechsels. Die Transkriptspiegel für Enzyme der Nitrat- und Sulfat-Assimilation als auch für die Synthese von Aminosäuren, Nucleotiden, Lipiden und der Zellwand fallen (Abb. 4). Gleichzeitig steigt die Expression vieler Gene, deren Enzyme am Abbau von Aminosäuren, Nucleotiden, Lipiden und der Zellwand beteiligt sind. Diese Expressionsänderungen sind von Veränderungen in den beteiligten Enzymaktivitäten und Metabolitpegeln begleitet. Die Hemmung der Synthese von Aminosäuren, der Zellwand und der Lipide wurde von einer globalen Repression der Gene begleitet, die an der Aminosäureaktivierung und der Proteinsynthese beteiligt sind (Abb. 5). Die Repression der Gene betrifft ebenfalls Proteine, die Zellwandeigenschaften modifizieren um damit Wachstum zu ermöglichen (Abb. 5). Die Transkriptspiegel für Gene aus großen Bereichen des Sekundärstoffwechsels ändern sich ebenfalls. Besonders wichtig sind die Veränderungen der Transkriptspiegel für Transkriptionsfaktoren, Proteinkinasen, Rezeptorkinasen und Komponenten der Signalkaskaden am Anfang der Umschaltung des Zuckerstoffwechsels. Demnach wird das regulierende Netzwerk umfassend neu verdrahtet. Mehrere Gene, die das Enzym Trehalosephosphat-Synthase kodieren, wurden schon zu einem frühen Zeitpunkt unter der Niedrigzuckerbedingung stark

induziert. Die Anhäufung des Reaktionsprodukts Trehalose-6-Phosphat könnte daher als Hunger-signal wirken. Deutliche Veränderungen in der Expression von Genen der Hormonsynthese und der Rezeptorsysteme deuten auf einen Abfall der Cytokinin-Synthese und einen Anstieg der ABA und Ethylen-Synthese bzw. -Sensorik als frühe Antwort auf Niedrigzuckerbedingungen hin (Abb. 5).

Pflanzen nutzen Nitrat als Signal für die Regulation des Stickstoffhaushaltes

Pflanzen unterscheiden sich von anderen Organismen, weil sie Nitrat als Hauptstickstoffquelle nutzen. Wir wollen daher lernen, wie der Metabolismus, das Wachstum und die Entwicklung der Pflanze auf den Wechsel in der Stickstoffversorgung antwortet und welche Antworten davon durch Nitrat als Signal moduliert werden. Eins unserer "Gauntlets" benutzt die Aminosäure Glutamin als konstitutive Stickstoffquelle und bietet Nitrat in verschiedenen Konzentrationen an. Ziel war es, die Signalwirkung von Nitrat zu analysieren. Analysen bestätigen, dass unter diesen Bedingungen das Wachstum sowie die Aminosäure- und Proteinpegel weitgehend Nitrat-unabhängig sind. Die Bildung von Lateralwurzeln und das Wurzelwachstum wird dagegen stimuliert und stellt wahrscheinlich eine adaptive Antwort zur Förderung der Nährstoffsuche und -aufnahme dar. 13 Gene konnten beim Durchmusteren von T-DNA-Insertionslinien identifiziert werden, die vielleicht an der Regulierung der Wurzelarchitektur beteiligt sind und teilweise Signal- und Regulationsproteine kodieren. Niedrige Nitratkonzentrationen beschleunigen auch den Übergang vom

vegetativen zum reproduktiven Wachstum (Blühen). Diese „Fluchtstrategie“ hat offensichtliche ökologische und agronomische Konsequenzen. Mutanten, die in der Photoperiode, der Vernalisierung und den autonomen Blühinduktionsprogrammen betroffen sind, antworten weiterhin auf Nitrat als Signal.

In einem komplementären Ansatz haben wir stickstoffverarmten Pflanzen Nitrat als Nährstoff wieder zugeführt und die Veränderungen von Metabolit- und Transkriptpegeln in einer Kinetik bestimmt. Innerhalb der ersten 30 Minuten wurden keine grundlegenden Veränderungen im primären Kohlenstoff- und Stickstoffwechsel festgestellt, abgesehen von einer Erhöhung des Nitratgehaltes. Innerhalb dieser Zeit änderten sich ca. 300 Transkripte, u.a. von Genen für die Aufnahme und Assimilierung von Nitrat, und für Transkriptionsfaktoren, Proteinkinasen, -Phosphatasen und Komponenten von Signalkaskaden. Zwischen 30 Minuten und 3 Stunden finden wir einen generellen Anstieg von Transkripten für Gene aus dem Stickstoff verbrauchenden Stoffwechsel (Synthese von Aminosäuren, Nukleotiden und Chlorophyll). Dass Nitrat verbraucht wird, zeigen die Veränderungen der Metabolitpiegel aus dem Stickstoffwechsel. Die Transkripte stiegen auch für Gene der RNA-Synthese und Prozessierung. Innerhalb der Klasse der Proteinsynthesegene wurden sogar 70% aller Transkripte induziert. Die Expression für Gene aus dem Bereich wachstumsbezogener Prozesse (Zellwandsynthese, -Vergrößerung und Redox-Prozesse) erhöhte sich ebenfalls. Diese Ergebnisse liefern Einblicke in eine umfassende Reprogrammierung von Stoffwechsel, aber auch von

Zellwachstum und von Regulationsnetzwerken. Wir analysieren z.Z. ebenfalls ähnliche Behandlungen mit Zucker-, Phosphat- und Sulfatmangel, in der Absicht eine Datenbank zu etablieren, die Antworten von Genen und spezifischen Mitgliedern aus Genfamilien auf Mangel und Wiederversorgung dieser Nährstoffe abbildet.

Zukunftspläne

Unsere Arbeit wird in vier Hauptrichtungen weiter fortgeführt. Zuerst werden die mehrschichtigen Profilanalysen um mehr Behandlungen erweitert und die Visualisierungs-Tools weiter verbessert. Es ist unsere Absicht auf molekularer Ebene eine systemorientierte Übersicht zu erreichen, die uns zeigt, wie Pflanzen auf einen Satz interagierender Nährstoffherausforderungen reagieren. Zweitens, ausgewählte Aspekte der Ergebnisse werden im Detail untersucht, d.h. Kandidatengene, die eine Schlüsselrolle für die Adaptierung des Metabolismus an Veränderungen von Zuckern und Nährstoffen spielen, werden z. Z. ausgewählt und analysiert. Drittens, die Genomik-Plattform wird für die Untersuchung von Ökotypen und die Identifizierung natürlicher Diversität in Kreuzungspopulationen eingesetzt. Viertens, die erweiterte Analytik-Plattform inklusive Visualisierung wird in spezifischen Projekten für andere Kulturpflanzen angepasst und angewendet.

Ansprechpartner:

Mark Stitt

Max Planck Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie

Am Mühlenberg 1 · D-14476 Golm

e-mail: stitt@mpimp-golm.mpg.de

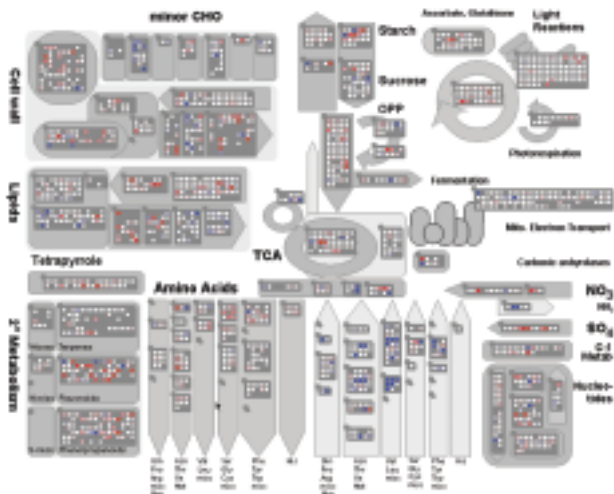


Abb. 4: Expressionsveränderungen von ca. 3.000 Stoffwechselgenen nach Verlängerung der Nacht um 6 Stunden. Jedes Gen eines bestimmten funktionellen Bereichs wird als kleines eingefärbtes Quadrat dargestellt: Blau = Expressionsanstieg, Rot = Abfall, Grau wie der Hintergrund = kein Signal oder keine Veränderung.

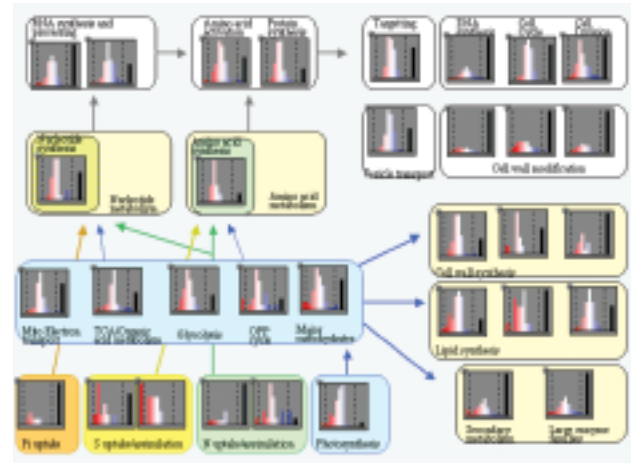


Abb. 5: Globale Sicht auf Expressionsveränderungen von ca. 18.000 Genen aus Biosynthese und Wachstum nach 6 Std. Verlängerung der Nacht. Alle bezeichneten Gene eines funktionellen Bereichs sind als Population in einer Häufigkeitsverteilung dargestellt (Histogrammfarbe Blau = Expressionsanstieg, Rot = Abfall, Schwarz = kein Signal).

Die Europäische Renale cDNA Bank (ERCB): Multizenterstudie zur molekularen Diagnostik von Nierenerkrankungen

**Clemens D. Cohen, Anna Henger, Holger Schmid, Matthias Kretzler,
Medizinische Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München**

Jährlich werden ca. 14.000 Menschen allein in Deutschland terminal niereninsuffizient (Quelle: QuaSi Niere 2000). Um zu überleben, benötigen diese Patienten ein permanentes Nierenersatzverfahren, wie die chronische Dialyse oder Nierentransplantation. Die Kosten allein für diese Nierenersatzverfahren belaufen sich in Deutschland auf ca. 5 Mrd. Euro pro Jahr. Schon vor der Dialysepflichtigkeit ist eine verschlechterte Nierenfunktion eine bedrohliche Situation, welche nicht nur den Patienten wegen Stoffwechselveränderungen (Knochenumbau, beschleunigte Arteriosklerose u. a.) anhaltend belastet, sondern ihn auch akut gefährden kann (Überwässerung, Medikamentenwechselwirkungen).

Eine Vielzahl an Faktoren führen zu einer Niereninsuffizienz. In der westlichen Welt sind Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie die häufigsten Ursachen für einen Funktionsausfall der Niere. Ferner können immunologische Systemerkrankungen die Filtrationseinheiten der Niere (Glomeruli) oder die Konzentrationseinheiten (Tubuli) schädigen. Diese Krankheiten werden entsprechend Glomerulonephritis, bzw. tubulo-interstitielle Nephritis genannt. Des weiteren beeinträchtigen Gefäßentzündungen (Vaskulitiden) die Niere; aber auch erbliche Krankheiten, wie die polyzystischen Nierenerkrankungen, können zur Dialysepflichtigkeit führen.

Diagnostik und Genexpressionsanalyse

Bereits bei einer leichten Nierenfunktionseinschränkung ist eine frühzeitige Klärung der Ursache entscheidend, um das Fortschreiten zur terminalen Niereninsuffizienz verhindern oder zumindest verzögern zu können. Als Goldstandard zur Etablierung dieser entscheidenden Diagnose hat sich die Nierenbiopsie etabliert. Hierbei wird ultraschallgesteuert Nierengewebe mit einer Punktionsnadel gewonnen. Dieses Gewebe wird mittels drei verschiedener, sich ergänzender Verfahren untersucht: *histologisch*, um feingewebliche Veränderungen zu dokumentieren; *immunhistologisch*, um spezifische Eiweißablagerungen nachzuweisen; und *elektronenmikroskopisch*, um Auffälligkeiten im zellulären Aufbau der Filtrationseinheit zu erfassen. Leider lassen sich trotz bedeutender Fortschritte im Bereich der Nierenpathologie viele Krankheiten nicht klar voneinander trennen. Auch die Vorhersage über das Therapieansprechen des jeweiligen Patienten ist aus den Biopsieergebnissen bislang nicht möglich. Die Analyse der mRNA-Regulation im erkrankten Nierengewebe könnte daher, ähnlich wie es sich in der Onkologie bereits abzeichnet, Aufschluss über das individuelle Therapieansprechen des einzelnen Patienten geben. Ferner könnte das Expressionsprofil die Unterscheidung von Krankheiten ermöglichen, welche sich mit den bisherigen Techniken nur schwer differenzieren lassen. Schließlich sollte das Expressionsprofil Pathomechanismen von Nierenerkrankungen offenlegen, und somit spezifische Therapieansätze ermöglichen (Kretzler *et al.*, 2002).

Aufbau einer Europäischen Nierenbiopsie cDNA-Bank

Voraussetzung für die Etablierung eines solchen neuen diagnostischen Verfahrens ist die Untersuchung eines umfassenden Nierenbiopsiekollektivs. Es wurde daher 1999 die Europäische Renale cDNA-Bank (ERCB; *ren* = Niere) als internationale Multizenterstudie ins Leben gerufen, um ein ausreichend großes Archiv an Nierenbiopsien aufzubauen. In der Zwischenzeit arbeiten bereits über zwanzig nephrologische (= nierenheilkundliche) Zentren in der ERCB zusammen, wobei das Analyse- und Koordinationszentrum in München liegt. Entscheidend war zunächst die Etablierung eines Protokolls, welches eine optimale mRNA-Asservierung ermöglicht, im klinischen Alltag gut einzufügen ist, und nicht mit der Routinediagnostik interferiert. Dabei hat sich folgendes Vorgehen als effektiv und sehr robust bewährt (Abb. 1, (Cohen *et al.*, 2002a)): Ein Teil des biopsierten Nierengewebes (min. 10 %) wird umgehend nach der Biopsie in ein vorcoadiertes Gefäß mit RNase Inhibitor gegeben, bei -20°C gelagert und gekühlt nach München versandt. Hier wird der Biopsiepartikel standardisiert manuell mikrodissseziert, um Glomeruli von Tubuli zu trennen und beide Kompartimente separat untersuchen zu können. Ein Teil dieses mikrodisssezierten Gewebes wird direkt revers transkribiert und steht zur Analyse mit real-time RT-PCR (TaqMan) zur Verfügung. Der zweite Anteil verbleibt in RNase Inhibitor und wird nach linearer Amplifikation für Hybridisierungstechniken (Arrays) verwandt. Parallel zu dieser Gewebeaufarbeitung werden klinische Datenblätter und histopathologische Ergebnisse aus den klinischen Zentren nach München übermittelt und hier in eine Datenbank zur Korrelation mit den Expressionsdaten aufgenommen.

Zur Bestätigung der Ergebnisse aus dieser Multizenterstudie wurde ein Protokoll zur Analyse der RNA-Expression aus formalin-fixiertem Gewebe aus der Onkologie auf Nierenbiopsien übertragen und erlaubt seither die Genexpressionsanalyse einzelner Gene an archivierten, fixierten Routinebiopsien (Cohen *et al.* 2002).

Im Rahmen der ERCB wurden mit diesem Protokoll bis 2003 über 1000 Biopsien asserviert. Die Erkrankungsentitäten spiegeln hierbei die Inzidenz der verschiedenen biopsierten Nierenerkrankungen in Europa wieder (Abb. 2).

Differentialdiagnostische Herausforderung

Eine beispielhafte Analyse aus der ERCB mit möglicher diagnostischer Bedeutung behandelt zwei Glomerulopathien: die *Fokal-Segmentale Glomerulosklerose* (FSGS) und die *Minimal-Change Glomerulopathie* (MCD). Beide Erkrankungen manifestieren sich durch eine hohe Proteinausscheidung im Urin und zeigen häufig in der Routine-Biopsiediagnostik ein sehr ähnliches Bild. Doch unterscheiden sich beide Erkrankungen bezüglich Therapie und Prognose entscheidend: Die MCD führt selten zu einer Nierenfunktionseinschränkung und spricht sehr gut auf eine Therapie mit Cor-

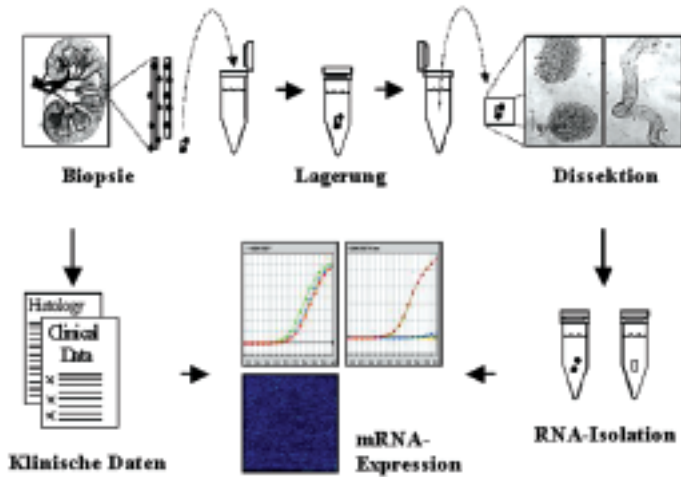


Abb. 1: Schematische Darstellung des ERCB-Protokolls.

In einer Nierenbiopsie werden ein bis zwei Zylinder Gewebe gewonnen. Hiervon werden mind. 10% in RNase-Inhibitor gegeben, gelagert und nach München zur Mikrodissektion und Analyse gesandt (real-time RT-PCR, cDNA-Array). Parallel hierzu werden Fragebögen mit klinischen Daten und die Histologieergebnisse nach München übermittelt. Somit können die Expressionsergebnisse mit den klinischen Daten korreliert werden.

tison an. Die FSGS hingegen führt trotz aggressiver Therapie mit Immunsuppressiva sehr häufigen zur terminalen Niereninsuffizienz, selbst nach Nierentransplantation kann sie die transplantierte Niere erneut schädigen. Eine zuverlässige Differentialdiagnose dieser Krankheiten ist daher entscheidend. Da beide Erkrankungen die Filterzellen der Glomeruli, die Podozyten, beeinträchtigen, wurde die mRNA-Expression podozyten-spezifischer Gene an mikrodissezierten Glomeruli von MCD-, FSGS- und Kontroll-Patienten untersucht. Hierbei machte man sich zu Nutze, dass durch „Normalisierung“ der Expression auf podozytenspezifische cDNAs die RNA-Expression anderer glomerulärer Zellen vernachlässigt werden konnte (*in-silico*-Mikrodissektion). Es zeigte sich ein deutlich höheres Verhältnis von Podocin-cDNA zu Synaptopodin-cDNA bei MCD als bei FSGS. Zur Überprüfung dieses Befundes wurden archivierte formalin-fixierte Routinenierenbiopsien lasermikrodisseziert und die Expression der beiden podozytären cDNAs untersucht. Es bestätigte sich auch in diesem unabhängigen Patientenkollektiv die höhere Podocin/Synaptopodin-Ratio bei MCD. Um nun zu testen, ob diese Ratio auch differentialdiagnostisch schwierige Fälle unterscheiden kann, wurden archivierte Biopsien untersucht, bei denen erst der Krankheitsverlauf – und nicht die Routinediagnostik – die Differentialdiagnose klärte. In diesem Kollektiv erlaubte die Expressionsratio nicht nur eine adäquate diagnostische Zuordnung, sondern auch eine Prädiktion des Therapieansprechens auf eine immunsuppressive Behandlung (Schmid, 2003). Am eingehenden Biopsiematerial der ERCB wird aktuell die prospektive Aussagekraft dieses Parameters untersucht.

Schnelle Diagnostik mit PCR

In der Transplantationsmedizin sind virale Infektionen des transplantierten Organs gefürchtete Komplikationen. Oft ist es schwierig, in den Biopsien der Transplantatnieren zu unterscheiden, ob es sich um eine aktive virale Infektion des Organs oder um eine Form der Abstoßung handelt. Zum Beispiel ist der Nachweis einer Infektion mit BK-Viren bislang durch immunhistochemischen oder elektronenmikroskopischen Nachweis nur qualitativ (d. h., Virusnachweis im Gewebe) möglich.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Virologie des Max-von-Pettenkoferinstituts (Dr. H. Nitschko) gelang nun nicht nur der schnelle und spezifische Nachweis von BK-Virus-DNA in infizierten Transplantatnieren aus der ERCB, sondern auch von viraler RNA: Es wurden 114 Biopsien von Patienten mit chronischer oder akuter Transplantatdysfunktion untersucht. Bei 6 dieser Biopsien wurde retrospektiv BK-Virus-DNA und -RNA nachgewiesen, wobei eine BK-Virusinfektion zuvor mit den herkömmlichen Verfahren nur in 2 von diesen 6 Biopsien bemerkt worden war (Schmid *et al.*, 2003 a). Hiermit sollte der Nachweis einer invasiven BK-Virus-Infektion des transplantierten Organs möglich sein. Denn es wird nicht nur virales Protein oder DNA detektiert, sondern die Virus-Replikation durch RNA-Nachweis untersucht. Ferner ist der Test schnell durchzuführen, was bei der Funktionsverschlechterung eines Transplantatorgans ein entscheidender Faktor ist.

Transplantationsdiagnostik: Von der Maus zum Mensch

Aus verschiedenen Tiermodellen ist die wichtige Rolle von unterschiedlichen Entzündungsmediatoren bei der Transplantatabstoßung bekannt. Im Rahmen der ERCB wurde untersucht, ob die Expression einiger dieser Moleküle auch beim Menschen eine Unterscheidung von Transplantatschädigungen erlaubt. Es wurden Biopsien von Patienten mit akuter Transplantatabstoßung, mit akutem tubulärem Schaden und mit chronischem Transplantatschaden untersucht. Ferner dienten Biopsien gesunder Spendernieren vor einer Transplantation als Kontrollen. Die mRNA-Expression von Entzündungsmediatoren in mikrodissezierten tubulo-interstitiellen Anteilen ermöglichte die Kategorisierung in die einzelnen Diagnose-Gruppen (Schmid *et al.*, 2003).

Es ist nun prospektiv zu prüfen, ob die Differentialdiagnostik von Transplantatversagen durch die Untersuchung von mRNA-Expressionsmustern verbessert werden kann.

Molekulare Kategorisierung durch Array-Analyse

cDNA-Arrays erlauben die Quantifizierung von hunderten bis tausenden mRNAs aus verschiedenen Geweben. Im Rahmen der ERCB sollte geprüft werden, ob sich Nierenerkrankungen durch Array-Analysen unterscheiden lassen.

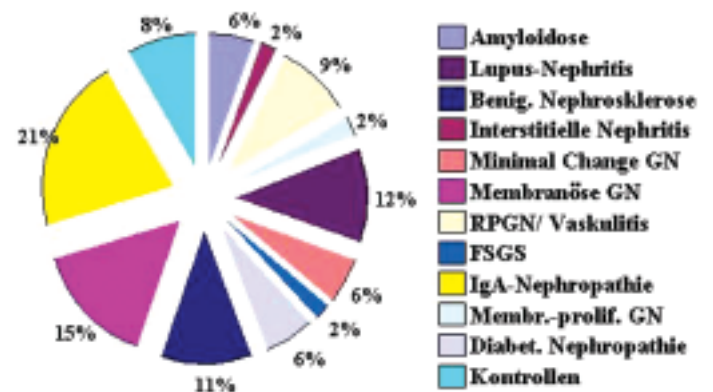


Abb. 2: Die ERCB umfasst alle biopsierten Nierenerkrankungen in Europa.

Es wurden im Rahmen der ERCB innerhalb von drei Jahren über tausend Nierenbiopsien gesammelt. Dieses Archiv umfasst alle relevanten Nierenerkrankungen, welche in Europa durch eine Nierenbiopsie abgeklärt werden. Die Abbildung zeigt die Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen im gesamten Biopsiebestand der ERCB. Seltene Erkrankungen, die ebenfalls biopsiert wurden, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.



Abb. 3: Clusteranalyse erlaubt die Trennung verschiedener Hydronephrose-Nieren. Nierengewebe von Patienten mit chronischem Harnstau (Hydronephrose) und gesundes Kontrollgewebe wurden mit einem Makroarray analysiert. Die Clusteranalyse trennte die Proben passend zu ihrer histologischen Veränderung (Fibrose, Inflammation, Kontrolle). Diese Pilotstudie zeigt, dass mRNA-Analysen von Nierengewebe die Unterscheidung tubulo-interstitieller Veränderungen erlaubt.

Zur Testung wurde eine Pilotstudie durchgeführt: Nierengewebe wurde untersucht, welches von explantierten Nieren stammte und daher mehr Gewebe lieferte als einzelne Biopsien. Das Gewebe kam zum einen von Nieren die entfernt werden mussten, da die Niere durch einen chronischen Harnstau geschädigt wurde; zum anderen wurde der gesunde Nierenanteil von Patienten untersucht, die an einem Nierentumor litten (Kontrollgruppe). Obgleich die Schädigung der Nieren durch Harnstau (Hydronephrose) eine diffuse und chronische Veränderung der Nieren bewirkt, gelang eine zuverlässige Unterscheidung der beiden Gruppen nach Analyse mit einem inflammationspezifischen Makro-Array. Als zweiter Schritt wurde untersucht, ob auch die Schwere und die Art der Nierenschädigung bei Hydronephrose durch Expressionsanalyse unterschieden werden kann. Hierfür wurde das Gewebe zunächst histologisch wie folgt klassifiziert: überwiegend Inflammation (entzündet), vorwiegend Fibrose (vernarbt) oder unauffällig (Kontrollgewebe). Die Expressionsmuster der Gruppen unterschieden sich so deutlich, dass auch hier eine Zuteilung zu allen drei Gruppen gelang (Abb. 3). Aus den regulierten Genen wurden einzelne mit besonders ausgeprägter Veränderung ausgewählt und es wurde ihre Expression an Biopsien aus der ERCB untersucht. Abermals gelang es, die Art der Schädigung zuverlässig anhand des RNA-Expressionsmusters zu bestimmen. Über die konventionelle histologische Diagnostik hinausgehend erlauben diese Marker, die Patientengruppe mit hohem Progressionsrisiko zu identifizieren. Sie könnten damit in allen Nierenbiopsien zur Prognoseabschätzung eingesetzt werden (Henger *et al.*, submitted; und Kretzler *et al.*, 2002).

Umfassende Expressionsanalysen zur Identifizierung der molekularen Mechanismen des Nierenversagens

Nachdem anhand dieses Pilotexperiments gezeigt werden konnte, dass auch zum Teil diskrete Veränderungen des Nierengewebes durch Genexpressionsanalyse erkannt und differenziert werden, galt es, diese Technik auf die geringen Gewebemengen aus Biopsien zu übertragen. Hierbei wurde die mRNA aus Routine-Biopsien nach linearer Amplifikation

auf kommerziellen Oligonucleotid-Microarrays analysiert. Erste Daten von über dreißig Patienten zeigen eine gute Trennschärfe zwischen den Erkrankungskollektiven. Neben einigen Molekülen, die bekanntermaßen an der Progression von Nierenerkrankungen beteiligt sind, finden sich zahlreiche cDNAs mit potentiell wichtiger Funktion bei renaler Schädigung. Nach Bestätigung der Ergebnisse können diese Gene genauer auf ihre Rolle bei Nierenerkrankungen untersucht werden. Sollten die identifizierten Schädigungsmechanismen pharmakologisch beeinflussbar sein, so können sich aus dieser Studie neue, pathophysiologisch definierte Therapiemöglichkeiten eröffnen.

Rückblick und Ausblick

Die ERCB hat sich innerhalb von 3 Jahren mit Hilfe der Unterstützung führender nephrologischer Zentren zu einer bislang einzigartigen Ressource zur Genexpressionsanalyse bei Nierenerkrankungen entwickelt. Mit ihrer Hilfe gelang es, mehrere diagnostisch wertvolle Ansätze zu etablieren. Es ist daher zu hoffen, dass in nicht zu ferner Zukunft die Genexpressionsanalyse eine wichtige Ergänzung in der nephrologischen Diagnostik darstellen wird.

Aktuelle, genomweite Expressionsanalysen renaler Erkrankungen werden helfen, die Entwicklung und das Fortschreiten von Nierenerkrankungen besser zu verstehen, und somit neue therapeutische Ansätze zu identifizieren und umzusetzen.

Beteiligte Zentren der Europäischen Renalen cDNA Bank (ERCB):

P. Mertens, J. Floege, Aachen; A. McKinnon, P. A. J. Brown, A. Rees, Aberdeen; L. Gesualdo, F. P. Schena, Bari; H. Peters, H. H. Neumayer, Berlin; M. Saleem, Bristol; P. Gross, Dresden, P. Doran, D. Lappin, H. R. Brady, Dublin; K. Ivens, B. Grabensee, Düsseldorf; F. Strutz, G. Müller, Göttingen; H.-J. Gröne, Heidelberg; J. K. Gerth, R. Fünfstück, G. Stein, Jena; P. Mampaso, Madrid, M. P. Rastaldi, G. D'Amico, Milano; C. D. Cohen, H. Schmid, M. Kretzler, D. Schlöndorff, München; N. Mistri, W. Samtleben, W. Land, M-Grosshadern; F. Delarue, J. D. Sraer, Paris; M. Tesar, Prag; B. Banas, B. Krämer, Regensburg; N. Braun, T. Risler, Tübingen; R. Oberbauer, D. Kerjaschki, Wien; D. Mönks, C. Wanner, Würzburg.
Wir danken allen Patienten für Ihre Mitarbeit und Ihre Einwilligung in die Studie.

Literatur

- Cohen, C. D. *et al.*, *Kidney Int.* (2002);61:125-32
- Cohen, C. D. *et al.*, *Kidney Int.* (2002 a); 61: 133-40
- Kretzler, M. *et al.*, *J Am Soc Nephrol.* (2002);13:1961-72
- Schmid, H., *J Am Soc Nephrol* (2003), *in press*
- Schmid, H. *et al.*, *Nephrol Dial Transplant.* (2003); 18 (S4): 240 (abstract)
- Schmid, H. *et al.*, *Nephrol Dial Transplant.* (2003 a); 18 (S4): 807 (abstract)

Ansprechpartner:

PD Dr. Matthias Kretzler,
Medizinische Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität
(Direktor Prof. Dr. D. Schlöndorff)
Pettenkoferstr. 8a · 80336 München
Tel.: 089-5996-845 · Fax: 089-5996-860
e-mail: kretzler@medpoli.med.uni-muenchen.de

Das Deutsche cDNA Netzwerk – Functional genomics und Proteomics

Stefan Wiemann¹, Rainer Pepperkok², Wilhelm Ansorge², André Bahr³, Helmut Blöcker⁴, Dagmar Heubner⁵, Karl Köhrer⁶, Hans-Werner Mewes⁷, Brigitte Obermaier⁸, Annemarie Poustka¹

¹DKFZ Heidelberg, ²EMBL Heidelberg, ³Qiagen AG Hilden, ⁴GBF Braunschweig, ⁵AGOWA GmbH,

⁶Heinrich Heine Universität Düsseldorf, ⁷GSF MIPS München, ⁸Medigenomix GmbH

Im DHGP wurde 1996 das Deutsche cDNA Konsortium gegründet. Dieses Konsortium vereint acht Institutionen, davon drei Firmen (AGOWA GmbH, Medigenomix GmbH, Qiagen AG), drei Zentren der Helmholtz Gemeinschaft (DKFZ, GBF, GSF), eine Universität (Heinrich Heine Universität Düsseldorf), sowie das EMBL als internationale Einrichtung. Die Zielsetzung des Konsortiums als eines von drei Projekten vergleichbarer Größe weltweit neben der Mammalian Gene Collection in den USA, und dem NEDO Projekt in Japan, ist die systematische Klonierung und Sequenzierung von humanen Genen auf Basis von cDNA Analyse in einer globalen Kooperation (Wiemann *et al.*, 2001, Imanishi *et al.*, eingereicht). Zunächst im DHGP, inzwischen auch innerhalb des NGFN hat das Deutsche cDNA Konsortium circa 500.000 cDNA Klone hergestellt, von denen über 200.000 als ESTs sequenziert wurden. Kürzlich wurde die Zahl von 10.000 Klonen überschritten, die in voller Länge sequenziert worden sind. Diese cDNAs decken insgesamt 33 Megabasen an Sequenz ab, was der sequenzierten Länge etwa des humanen Chromosoms 21 entspricht (<http://mips.gsf.de/projects/cdna>). Während die Sequenzen des Konsortiums in die EMBL/Genbank/DDBJ Datenbanken eingegeben werden, sind sämtliche Klone über das RZPD verfügbar. Vor vier Jahren wurde das cDNA Konsortium zu einem Netzwerk erweitert, in dem auch die funktionelle Charakterisierung und Analyse der von den cDNAs kodierten Proteine in den Fokus aufgenommen wurde (Wiemann *et al.*, 2003). Dieser Prozess erfolgte in mehreren Schritten, die mit der systematischen Analyse der subzellulären Lokalisation dieser Proteine begann (Simpson *et al.*, 2000). Da die Funktion eines Proteins zum einen von seiner z.B. katalytischen Aktivität abhängt, zum anderen aber insbesondere auch von seiner natürlichen Umgebung, ist die Kenntnis beider Parameter unerlässlich für die vollständige Charakterisierung

eines jeden Proteins. Die Umgebung, das Habitat eines Proteins, definiert die möglichen Interaktionen, die ein Protein eingehen kann durch die Verfügbarkeit der natürlichen Interaktionspartner (z.B. Protein, DNA, Lipid). Unsere Arbeiten stellen also einen ersten Schritt hin zur funktionellen Charakterisierung von Proteinen dar. Bisher wurden über 500 Proteine lokalisiert. Da wir die offenen Leserahmen für die Subklonierung in Expressionsvektoren in das Gateway Klonierungssystem von Invitrogen einbringen, eröffnet sich für uns ein weites Spektrum von Vektoren, mit denen die Proteine in verschiedenen Systemen exprimiert werden können.

Insbesondere im NGFN konnten die Arbeiten zur funktionellen Analyse der Proteine substantiell erweitert werden. Innerhalb des Netzwerks wurde inzwischen eine Pipeline etabliert, in die Proteine aus dem cDNA Konsortium, aber auch Proteine von externen Kooperationspartnern eingeschleust und analysiert werden können.

Diese funktionelle Pipeline ist um drei wesentliche Komponenten aufgebaut.

1. Am EMBL, in der Abteilung von Rainer Pepperkok, wurde ein high-content screening Mikroskop entwickelt, das für die automatische Akquirierung von mikroskopischen Images im 96well Maßstab eingesetzt wird.

2. Eine Reihe von funktionellen, Zell-basierten Assays wurden am EMBL (Protein Sekretion, Golgi Integrität, Protein Tyrosin-Phosphorylierung) und am DKFZ (Zell-Proliferation, Apoptose, MAPKinase signalling, Calcium Signalling) etabliert, die es erlauben mit automatisierten Methoden die Einflüsse der zu untersuchenden Proteine auf krankheitsrelevante Prozesse in der Zelle zu untersuchen. Dies geschieht durch Überexpression der Proteine (mithilfe der cDNAs) und durch „Unterexpression“ mittels RNAi. Neben der Automatisierung dieser Assays wurden auch statistische Methoden entwickelt, mit denen auch relativ geringe Einflüsse der Proteine auf die untersuchten Prozesse detek-

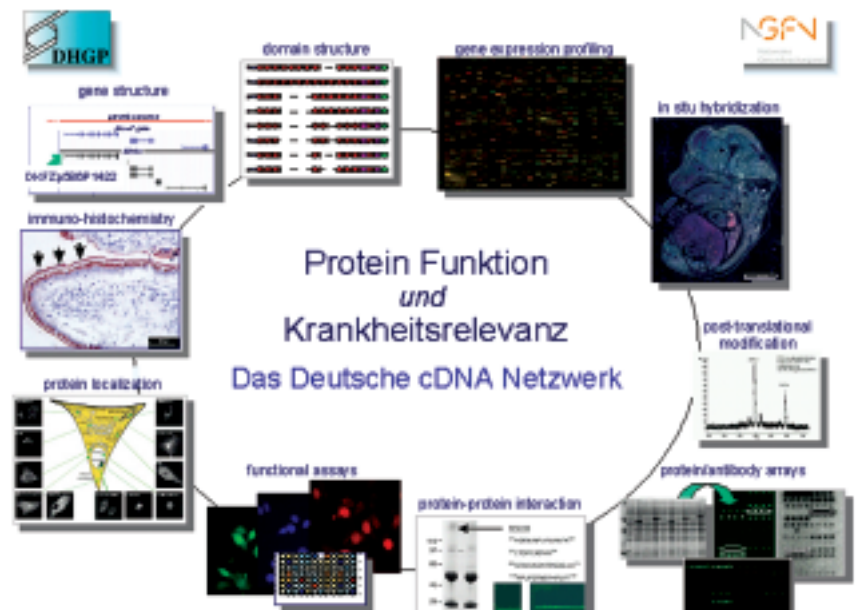


Abb. 1: Das Deutsche cDNA Netzwerk

tiert werden können.

3. Dieselben von den cDNAs kodierte Proteine werden auch mit Proteomics-Ansätzen bearbeitet. So werden systematisch Protein-Protein Interaktionen mit dem Hefe-Zwei-Hybrid-System untersucht, die Proteine werden rekombinant exprimiert, gereinigt und auf Protein-Arrays analysiert.

Die für die einzelnen Proteine ermittelten Daten werden über die Datenbank www.dkfz.de/LIFEdb der Öffentlichkeit zugänglich gemacht und ständig erweitert (Bannasch *et al.*, 2004).

Innerhalb des NGFN ist das Deutsche cDNA Netzwerk in ein Konsortium von mehreren Systematisch Methodologischen Plattformen (SMP) eingebunden. Diese Plattformen generieren zusätzlich zu den funktionellen Daten aus zellbiologischen Ansätzen weitere Informationen zu den Genen, Transkripten und Proteinen, hin zu Maus-Modellen, wodurch sich

durch Daten-Integration letztlich ein umfassendes Bild (Abb. 1) für diese Moleküle und deren Einfluss in funktionelle und regulatorische Wege und deren Veränderungen in gesunden und kranken Zuständen ergibt. Dieses Konzept ist bereits jetzt für Kooperationen offen, in denen wir die funktionelle Plattform verfügbar machen. Parallel wird das Portfolio der durchgeführten Assays und Analysen auch in Kooperationen ständig erweitert, um eine möglichst große Zahl der sehr diversen Proteine funktionell charakterisieren zu können.

Literatur

- Bannasch, D. *et al.* (2004). LIFEdb: A database for functional genomics experiments integrating information from external sources, and serving as a sample tracking system. *Nucleic Acids Res. Database Issue*, in press
- Imanishi, T. *et al.* (2003). Integrative Annotation of

23,149 Human Genes Validated by Full-Length cDNA Clones. Submitted to Nature.

- Simpson, J. C. *et al.* (2000). Systematic subcellular localization of novel proteins identified by large scale cDNA sequencing. *EMBO Rep* 1, 287-292.
- Wiemann, S. *et al.* (2003). The German cDNA Network: cDNAs, functional genomics and proteomics. *Journal of Structural and Functional Genomics*, in press. (http://www.kluweronline.com/lissn/1345-711X/contents_forthcoming_papers.)
- Wiemann, S. *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.

Kontakt:

Stefan Wiemann

DKFZ, Abt. Molekulare Genomanalyse

Im Neuenheimer Feld 580 · 69120 Heidelberg

E-mail: s.wiemann@dkfz-heidelberg

Humangenomforscher werfen ihre Netze aus

Partnering Days für NGFN 2 am 25./26. August 2003 in Bonn

Christina Schröder, Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V., Florian Becke, Technologietransferstelle im NGFN

„Scientists want to cast nets, not to be caught in them“ charakterisierte Nikolaus Zacherl mit den Worten von Gottfried Schatz sehr treffend die Erwartungshaltung der Teilnehmer zu Beginn der Partnering Days im Bonner Hotel Maritim, also in der Nachbarschaft des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Die Veranstaltung war vom BMBF und dem Projektmanagement des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) für den 25. und 26.

August 2003 organisiert worden und bildet den Auftakt für die weitere staatliche Förderung der deutschen Humangenomforschung ab 2004. Grundlage für die Partnering Days und das weitere Verfahren ist das Konzept zum NGFN 2, welches im Frühjahr 2003 erarbeitet und Anfang August veröffentlicht wurde (siehe auch GenomXPress 2/03, Seiten 12-13). Die Partnering Days wurden den Humangenomforschern aus akademischen Forschungseinrich-

tungen, Kliniken und Industrie als Informations- und Kontaktbörse angeboten. Sie sollte bereits im Vorfeld der Bekanntmachung zur Koordinierung der Antragstellung für das BMBF-Förderprogramm NGFN 2 beitragen. Über 400 Teilnehmer waren der Einladung gefolgt.

Peter Lange, Unterabteilungsleiter Gesundheit und Biowissenschaften im BMBF, kündigte bei der Eröffnung der Partnering Days an, dass die



Nikolaus Zacherl, Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie GmbH, Wien und Vorsitzender des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V.



Peter Buckel, Xantos Biomedicine, und Thomas Ried, National Cancer Institute, USA moderierten die Projektvorschläge aus dem Indikationsbereich Krebs



Großes Interesse: Plenarsitzung während der Partnering Days NGFN 2

Ausschreibung für die 2. Phase des NGFN für Ende September/Anfang Oktober 2003 geplant und für alle Interessierten offen sei. Er betonte, dass die Humangenomforschung in der Forschungsförderpolitik der Bundesregierung höchste Priorität genießt. Aufbauend auf den Erfahrungen aus dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) und der ersten Runde des NGFN, werde man in einem offenen Wettbewerb die Besten zum Zuge kommen lassen, auch solche, die an der ersten Phase des NGFN noch nicht beteiligt waren: „Only the best concepts will win.“ Dabei werden auch Anträge berücksichtigt, die bei den Partnering Days (noch) nicht vorgestellt wurden. Ein besonderes Augenmerk werde bei der Begutachtung der Anträge auf die Kooperation der akademischen Forscher mit der Industrie gelegt. Eine Verpflichtung der Forscher zur schutzrechtlichen Absicherung ihrer Forschungsergebnisse sei ebenso vorgesehen wie ein Technologietransferkonzept, das die Ergebnisse aus dem NGFN 2 den in Deutschland forschenden Unternehmen „one face to the customer“ präsentiert. Eine solche Struktur ist die Grundlage dafür, dass die mit deutschen Fördermitteln generierten Forschungsergebnisse auch hierzulande verwertet werden können und der Forschungsstandort Deutschland gestärkt wird. Im NGFN 2 werden in den nächsten Jahren rund 50 Mio. Euro an Fördermitteln jährlich zur Verfügung stehen. Timm Jessen, Forschungsvorstand der Evotec OAI, begrüßte die Teilnehmer im Namen des NGFN-Lenkungsgremiums und knüpfte an die Worte von Peter Lange an: Nur mit einem strikten Qualitätsmanagement in der Forschungsförderung lasse sich der Schwächung des Wissenschaftsstandortes Deutschland gegensteuern: „We must counterfight the brain drain!“ Nikolaus Zacherl, Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie GmbH, Wien und Vorsitzen-

der des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V., ließ die acht Jahre seit dem Eintritt Deutschlands in die Humangenomforschung Revue passieren (der komplette Redetext kann unter <http://www.fvdhgp.de/aktuelles.htm> eingesehen werden). In dieser Zeit sind nicht nur große wissenschaftliche Fortschritte Realität geworden, sondern auch die enge Zusammenarbeit der daran Beteiligten in Politik, akademischer und industrieller Forschung, die der Förderverein von Anfang an angestrebt hat. Im NGFN ist zudem die Verknüpfung krankheitsbezogener klinischer Forschung mit den methodischen Kompetenzzentren und über die Jahre eine deutliche Aufstockung der Fördermittel gelungen.

An die Eröffnungsreden schloss sich ein zweitägiges umfangreiches Programm an, in dem 40 Konzepte für Forschungsnetzwerke in Plenarvorträgen und etwa 60 der rund 140 vorliegenden „Expressions of Interest“ als Poster präsentiert wurden. Im Plenum wurden am ersten Tag Vorschläge für systematisch-methodische Plattformen (SMP) diskutiert. Am zweiten Tag wurden Projektvorschläge aus den fünf Indikationsbereichen Herz-/Kreislaufkrankungen, Infektion und Entzündung, umweltbedingte Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Krebs vorgestellt. Das Verhältnis von vorgeschlagenen SMPs zu krankheitsbezogenen Projekten (22:18) spiegelt in etwa das vorhandene „Angebot“ wider, denn allen Interessenten war die Möglichkeit einer Präsentation geboten worden; eine Auswahl hatte nicht stattgefunden. Dementsprechend rechneten sich auch nur etwa ein Viertel der Veranstaltungsteilnehmer der klinischen Forschung zu. Die Verknüpfung von klinischer Forschung und Humangenomforschung wird daher auch im NGFN 2 ein zentrales Thema bleiben.

Technologietransfer

Für den Technologietransfer hat die vom Förderverein finanzierte und 1997 gemeinsam mit der Fraunhofer Patentstelle und dem BMBF initiierte Patent- und Lizenzagentur (PLA) im DHGP in den Anfangsjahren Pionierarbeit geleistet und bei den Wissenschaftlern das Bewusstsein geschärft, dass nur patentierte Forschungsergebnisse wirtschaftlich verwertbar sind. Mit über 40 angemeldeten Patenten und der Mitarbeit an etlichen Ausgründungen und Lizenzverträgen ist die Bilanz der PLA als sehr positiv zu bewerten. Die noch relativ kurze Laufzeit des NGFN sowie die veränderten Rahmenbedingungen haben dazu beigetragen, dass die Bilanz des Technologietransfers aus dem NGFN geringer ausfällt; hier, aber auch bei der PLA gibt es noch viel nutzbares Potential: „We can do better!“ meinte Zacherl hierzu und forderte eine Technologietransfer-Struktur wie bei der Eröffnung von Peter Lange skizziert.

Unter der Leitung von Jürgen Roemer-Mähler, Leiter des Referats „Biotechnologien für Ernährung und Gesundheit“ im BMBF, diskutierte das Plenum am zweiten Tag auch lebhaft die erforderliche Reglementierung des Technologietransfers aus dem NGFN 2 aus der Sicht der wissenschaftlichen Projektleiter, der Technologietransferagenturen und der Industrie. Industrie, Transferagenturen und auch zahlreiche Wissenschaftler setzen eine obligatorische Überprüfung der Forschungsergebnisse auf Patentierbarkeit voraus. Während viele Wissenschaftler sich Hilfestellung von einem zentralen kompetenten Ansprechpartner beim Aushandeln der erforderlichen Konsortial-, Kooperations- und Lizenzverträge wünschen („we are naive for negotiations“), plädieren andere für ihre freie Entscheidung über die Verwertung: „no regulation, but mandates“. Roemer-Mähler bekräftigte jedoch den festen Willen des BMBF, im NGFN 2 eine effi-



Ministerialrat Jürgen Roemer-Mähler (BMBF, 3. v. l. am Podium) leitete die Podiumsdiskussion zum Technologietransfer im NGFN 2, (v. l. n. r.) Ulrich Traugott, Europroteome; Hiltrud Brauch, Institut für Klinische Pharmakologie Stuttgart; Jürgen Roemer-Mähler, Christian Stein, Ascenion GmbH; Oliver Kemper, PLA und Florian Becke, TT-NGFN



Impressionen von der begleitenden Industrieausstellung

zientere Verwertungsstruktur zu etablieren als in der ersten Förderphase des NGFN.

Beteiligung der Industrie am NGFN 2

Parallel zu den Plenarsitzungen gab es einen von der PLA und der Technologietransferstelle im NGFN (TT-NGFN) organisierten zweitägigen Industrieworkshop und eine Industrieausstellung. Vor allem deutsche Unternehmen sollten damit Gelegenheit erhalten, in Vorträgen, Industrieständen und Posterpräsentationen ihre Möglichkeiten vorzustellen, zur öffentlich geförderten Genomforschung in Deutschland beizutragen, und ihre Erwartungen und Anregungen zu dem nationalen Großforschungsprojekt NGFN 2 einzubringen. Zu den fünf Themenschwerpunkten: Instruments for Target Validation, Genetic Disease Analysis, Technologies, Proteomics sowie Chip-Technologies and Platforms boten fast 30 Biotech- und Pharma-Unternehmen ihre Beteiligung am NGFN 2 als Kooperationspartner und/ oder als

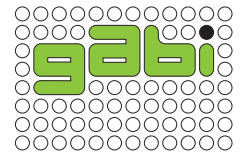
Dienstleister an. Die Industrieangebote werden unter www.tt-ngfn.de laufend aktualisiert. Dieses Angebot stieß auf großes Interesse seitens der Wissenschaftler, die in den zwei Tagen Gelegenheit hatten, detailliertere Diskussionen mit einzelnen Firmenvertretern zu führen.

Die Frage, wie die Industrie stärker in die Humangenomforschung integriert werden könne, wurde unter Leitung von Jürgen Roemer-Mähler in einer Podiumsdiskussion näher beleuchtet. Dabei wurde insbesondere erörtert, mit welcher Aufgabe die Biotech-Industrie eingebunden werden kann – als Dienstleistungsanbieter oder Kooperationspartner. Die Diskussion kreiste vor allem um die Frage: Wann ist es besser, einen Service über ein Forschungslabor anzubieten, und wann sollte ein Service von einem Industrieunternehmen angeboten werden? Es bestand Konsensus unter den Experten, dass etablierte Technologien besser von Industrieunternehmen angeboten werden können, während Technologien, die sich noch in

der Entwicklung befinden, aber bereits von der Forschung genutzt werden, besser aus Forschungslabors geleistet werden. Selbstverständlich müssen Dienstleistungen für die Forschungsgemeinschaft auch bezahlbar sein, was fallweise eher in Industrieunternehmen oder in Forschungseinrichtungen gewährleistet ist. Die enge Kooperation der Partner aus Forschungsinstituten, Kliniken sowie Biotech- und Pharmaindustrie im NGFN 2 wird den Standort Deutschland für die Humangenomforschung stärken und die Erforschung der biochemischen und genetischen Grundlagen bedeutender Erkrankungen entscheidend vorantreiben. Oberstes Ziel ist es, innovative Produkte und Methoden zur Diagnostik, Therapie und Prävention zu entwickeln.

Die Informations- und Kontaktbörse zum NGFN 2 bleibt unter www.pt-it.de/ngfn/pdf weiterhin offen und wird laufend aktualisiert. Hier finden Sie Anfang Oktober 2003 auch die Bekanntmachung der Ausschreibung.

Der GABI Lenkungsausschuss ist das übergeordnete Steuerungsgremium des nationalen Pflanzengenomprogramms GABI und berät das Bundesministeriums für Bildung und Forschung bei förderpolitische Entscheidungen zu GABI. Die Mitglieder des Lenkungsausschusses wurden im Jahr 1999 durch das BMBF berufen. Mitglieder sind Vertreter des BMBF, des BMVEL, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Max-Planck-Gesellschaft (MPG), der Leibniz Gemeinschaft (WGL) und Vertreter der im Wirtschaftsverbund Pflanzengenomforschung e.V. (WPG) zusammengeschlossenen Unternehmen. Der GABI Lenkungsausschuss hat in Zusammenarbeit mit den anderen GABI Gremien das hier in seiner Kurzform abgedruckte Thesenpapier erarbeitet.



Zukunft der Pflanzengenomforschung in Deutschland – Chancen und Notwendigkeiten für das Förderprogramm GABI II

Pflanzengenomforschung hat zum Ziel, die Struktur, Funktion und Interaktion aller Gene einer Pflanze (des Genoms) zu entschlüsseln und damit die Gesamtheit aller physiologischen Prozesse des Biologischen Systems Pflanze zu verstehen und der praktischen Anwendung zugänglich zu machen. Mit der Einrichtung des Forschungsprogramms GABI („Genomanalyse im Biologischen System Pflanze“) wurde 1999 auch in Deutschland der Grundstein für diesen hoch innovativen Wissenschaftszweig mit hoher Praxisrelevanz gelegt.

A. Der Lenkungsausschuss GABI stellt zur aktuellen Situation der Pflanzengenomforschung in Deutschland fest:

1. Das GABI Programm ist die zentrale und entscheidende Basis der Pflanzengenomforschung in Deutschland. Ohne GABI würde dieses hochinnovative Forschungsgebiet, das wichtigen gesellschaftlichen

Zielen dient, nur in Rudimenten bestehen.

2. Nach über dreijähriger Förderung von GABI durch das BMBF wurde ein interdisziplinäres Kompetenznetzwerk erfolgreich aufgebaut. Es wurden neue Formen der Zusammenarbeit zwischen Academia und Wirtschaft etabliert, neue Strukturen zum Technologietransfer entwickelt und innovative Verwertungskonzepte realisiert.
3. Die Pflanzengenomforschung in Deutschland wird einen erheblichen Beitrag zur Sicherung der landwirtschaftlichen Produktivität auf höchstem Niveau und zur sozio-ökonomischen Stabilisierung ländlicher Räume liefern.
4. Die Genomforschung an der Modellpflanze *Arabidopsis* hat die tierische Genomforschung nicht nur eingeholt, sondern sie in vielen Bereichen überholt, auf denen sie jetzt methodisch wegweisend geworden ist.
5. Genomforschung ist ein sehr langfristig angelegter Prozess, der von

allen Beteiligten einen langen Atem erfordert. Genomforschung erfordert eine ständige technische Weiterentwicklung, die es ermöglicht, Lösungen für zunehmend komplexere Fragestellungen zu erarbeiten. Dabei kommt es nicht zuletzt auf Kontinuität in den Centers of Excellence an.

6. GABI hat Fahrt aufgenommen und eine hohe innere Dynamik entfaltet. Die deutsche Pflanzengenomforschung hat heute eine international führende Rolle bei der technischen Weiterentwicklung und der Umsetzung der Ergebnisse in die Praxis. Die kürzlich erfolgte Ausschreibung GABI II verfolgt konsequent das Ziel, das aufgebaute Know-how und die entwickelten Ressourcen zu sichern und weiter auszubauen. Sollten sich aus den Forschungsprojekten Fragestellungen ergeben, die Relevanz für die biologische Sicherheit von gentechnisch veränderten Organismen haben, sollte diesen mit geeigneten Projekten z. B. im Rahmen des Programms „Biologische Sicherheit“ des BMBF nachgegangen werden.

B. Der Lenkungsausschuss stellt weiterhin fest, dass die GABI Community überzeugende Vorschläge zur strukturellen und inhaltlichen Weiterentwicklung der Pflanzengenomforschung erarbeitet hat. Dies betrifft auch die Einbindung von GABI in die internationale Scientific Community.

1. Zur Ausschreibung GABI II liegen zahlreiche Verbundanträge vor. Diese Projekte sind geeignet, die Dynamik des Kompetenznetzwerkes zu erhalten, technischen Fortschritt zu gewährleisten und innovative Problemlösungen zu erarbeiten.
2. GABI ist ein attraktiver Partner für andere nationale Pflanzengenomprojekte und hat eine führende Rolle bei der Europäisierung der Pflanzengenomforschung übernommen.
3. Die Verbundanträge zu GABI II verfolgen einerseits die Weiterentwicklung umfassender „grundlegender“ Kenntnisse, Ressourcen und Techniken, die nur durch öffentliche Forschungsförderung entwickelt und allgemein zugänglich bereitgestellt werden können. Andererseits zeigen sie eine deutliche Hinwendung zu angewandten Fragestellungen. Diese neue Ausrichtung kann indes nur gelingen, wenn keine wesentlichen Lücken in der Finanzierung entstehen. Anderenfalls brechen die erfolgreichen Forschergruppen auseinander, das Momentum zerfällt.

C. Der Lenkungsausschuss GABI erwartet unter der Voraussetzung einer lückenlosen Weiterführung der Förderung folgende Resultate für die nächsten 10 Jahre:

1. Ein international führendes, europäisch vernetztes Kompetenznetzwerk „Pflanzengenomforschung“.
2. Impulse von der Pflanzengenomforschung für die Genomforschung an anderen Organismen und auch für andere Bereiche der Biologie.
3. Einen effizienten Transfer der Ergebnisse in die Praxis zur Beschleunigung der Produktinnovation.
4. Neue Produkte zur Diversifizierung der Landwirtschaft.
5. Sicherung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Landwirtschaft und der beteiligten Unternehmen, Ausgründung von Start-ups.

D. Der Lenkungsausschuss GABI empfiehlt daher dem BMBF nachdrücklich eine weitere Förderung der Pflanzengenomforschung in Höhe von mindestens 15 Mio Euro pro Jahr. Genomforschung erfordert Kontinuität und eine ausreichende kritische Masse, um langfristig das komplexe, multidisziplinäre Forschungsgebiet auf international höchstem Niveau

abdecken zu können. Eine Reduktion der Mittel, wie im Haushaltsansatz für 2004 vorgesehen, würde zu irreversiblen Schäden der Pflanzengenomforschung in Deutschland führen:

1. Die technologische Weiterentwicklung wäre weitgehend gestoppt. Die wissenschaftlichen, ökologischen und sozio-ökonomischen Potenziale könnten nicht erschlossen werden. Eine spätere Wiederaufnahme des Programms wird kaum möglich sein.
2. Der Erhalt aufgebaute Ressourcen wäre nicht gewährleistet, das erforderliche exzellente Know-how könnte nicht gehalten werden. Damit würden die bisher in GABI investierten Mittel weitgehend als Strohhalm verpuffen.
3. Den weiteren Aktivitäten auf dem Gebiet der Pflanzengenomforschung im Rahmen institutionell geförderter Forschung – wie z.B. der Max Planck Gesellschaft, der Leibniz Gemeinschaft oder im Rahmen DFG geförderter Projekte – würden zentrale Grundlagen entzogen.
4. Die Folge wäre eine drastische Beschränkung der Beteiligung an zukünftigen europäischen Pflanzengenomforschungsprogrammen, die auf nationalen Forschungsprogrammen und dort etablierten Exzellenzzentren aufbauen. Dies würde einen schweren Imageschaden für Deutschland bedeuten.

E. Fazit

In Deutschland wurde mit GABI im Bereich der Biowissenschaften bisher Einmaliges aufgebaut. Alle Beteiligten aus Wirtschaft, Wissenschaft und Politik sind weiterhin zu einem starken Engagement in GABI bereit. Die dynamische GABI Community mit internationaler Vorbildfunktion muss eine Kontinuitätswahrende Perspektive erhalten. Dies erfordert eine jährliche Fördersumme von mindestens 15 Mio € - insbesondere auch schon im wichtigen Übergangsjahr 2004. Anderenfalls würde Deutschland in einer wichtigen Schlüsseltechnologie den Anschluss an die Weltspitze verlieren mit erheblichen Auswirkungen auf die Forschungslandschaft und die Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Landwirtschaft und der im WPG zusammengefassten Unternehmen.

Von GABI geht ein immenser gesellschaftlicher Impuls aus. Investitionen im Bereich der Pflanzengenomforschung bedeuten aktive Zukunftsgestaltung und sind zugleich Zeichen von Verantwortung für zukünftige Generationen. Die Pflanzengenomforschung beeinflusst maßgeblich wichtige Bereiche wie eine umweltverträgliche Nahrungs- und Futtermittelproduktion in hoher Qualität und ausreichender Menge, die Entwicklung neuer Wirtschaftszweige und trägt bei zur sozio-ökonomischen Stabilisierung ländlicher Räume. All dies verpflichtet zur Sicherstellung einer aktiven und intensiven Pflanzengenomforschung in Deutschland. Kontinuität in der Bereitstellung von öffentlichen und privaten Fördermitteln ist dazu unabdingbar.

Bonn, im August 2003

Der Lenkungsausschuss GABI

Dr. Dr. h.c. Andreas J. Büchting, KWS SAAT AG

Prof. Dr. Bärbel Friedrich, Humboldt Universität Berlin / DFG

Dr. Manfred Lückemeyer, BMVEL, Unterabteilung 22

Dr. Jürgen Roemer-Mähler, BMBF, Referat 615

Prof. Dr. Dierk Scheel, Institut für Pflanzenbiochemie, Halle

Prof. Dr. Detlef Weigel, Max-Planck-Institut

für Entwicklungsbiologie, Tübingen

Dr. Friedrich Wengenmayer, Bayer Crop Science

Genomweite, nicht-redundante cDNA Klonkollektionen für verschiedene Modellorganismen



Uwe Radelof¹, Anke Schroth², Johannes Maurer¹, Bernhard Korn²

RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung, ¹Heubnerweg 6, 14059 Berlin, ²Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

Der Zugang zur Gesamtheit der Gene eines Organismus ist eine unabdingbare Voraussetzung für das Verständnis seiner physiologischen Prozesse wie Entwicklung, Differenzierung, Pathogenese oder Anpassung an Umweltbedingungen. Genexpressions-Profilung ist eine der Schlüsseltechnologie zur Analyse der Funktion und des Zusammenspiels von Genen in diesen Prozessen. Genomweite, nicht-redundante Kollektionen von Genrepräsentanten (z.B. cDNA-Klone) liefern eine Basis für das Expressions-Profilung aller Gene des zu untersuchenden Organismus oder Gewebes.

Auf Grund der großen Bedeutung und der ständig steigenden Nachfrage nach hochqualitativen nicht-redundanten cDNA-Klonkollektionen

hat das RZPD (www.rzpd.de) einen Schwerpunkt auf die systematische Entwicklung und kontinuierliche Verbesserung dieser Klonkollektionen gelegt. Die RZPD-Produktgruppe "Unigene Sets", umfasst derzeit genomweite Kollektionen für die Organismen Mensch, Maus, Ratte, Xenopus, Rind und Zuckerrübe. Die Unigene Sets stehen in ihrer Gesamtheit oder als indikationsspezifische Subsets als *E. coli* Klone, als PCR Produkte (auf Wunsch auch aufgereinigt und in definierter Konzentration) und als DNA-Microarrays zur Verfügung. Indikationsspezifische Subsets können auch als Microarrays geliefert werden.

1 Mensch & Maus

Das Human Unigene Set – RZPD3.1

und das Mouse Unigene Set – RZPD2 wurden am RZPD entwickelt. Beide Sets sind vollständig sequenzverifiziert. Alle Klone dieser Sets sind auf PCR Amplifizierbarkeit und die Abwesenheit von Kontaminationen mit Phagen und anderen Mikroorganismen getestet. Die Resultate dieser Qualitätstests sind elektronisch dokumentiert und werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Mehr als 100.000 EST Sequenzen, die im Rahmen der Sequenzverifizierung generiert wurden, sind über GenBank verfügbar. Für jeden Klon wurden alle verfügbaren Informationen übersichtlich in einer Annotations-tabelle zusammengestellt.

1.1 Human Unigene Set – RZPD3.1

Das Human Unigene Set – RZPD3.1 ist derzeit die weltweit umfangreichste und bestcharakterisierte nichtredundante cDNA-Kollektion für das Humangenom (s. Abbott, 2002). Das Set enthält 36.500 cDNA-Klone. Von diesen Klone repräsentieren 15.500 jeweils ein "Ensembl-Gen". Die übrigen Klone repräsentieren NCBI UniGene Cluster, die nicht in Ensembl annotiert sind.

1.2 Human Ensembl Set – RZPD1.1

Das Human Ensembl Set – RZPD1.1 wurde in Kooperation mit der Forschungsgruppe von Marie-Laure Yaspo (Abt. Lehrach) vom Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin, erstellt. Das Set besteht derzeit aus 15.500 cDNA Klone. Jeder Klon repräsentiert genau ein "Ensembl-Gen". Über www.genome-matrix.org besteht über eine intuitiv zu benutzende graphische Oberfläche Zugang zu einer umfassenden Informationsquelle bezüglich der repräsentierten Gene. Ende November wird das Human Ensembl Set um ca. 5.000 manuell vereinzelte, sequenzverifizierte Klone



Abb 1: Spezifische Anfärbung des Kardiovaskularsystems eines Mausembryos durch eine Whole Mount In Situ Hybridisierung. (B. Hermann)

auf dann über 20.000 "Ensembl Gen"-Repräsentanten erweitert.

1.3 Mouse Unigene Set – RZPD2

Mit dem Release 2 des Mouse Unigene Sets stellt das RZPD analog zum Human Unigene Set eine vollständig sequenzverifizierte cDNA-Klonkollektion zur Verfügung. Das Set enthält 22.000 cDNA-Klone. Ca. 11.000 dieser Klone entstammen der von LION Bioscience entwickelten arrayTAG Mauskollektion. Bei den übrigen 11.000 Klonen wurde auf die I.M.A.G.E. Klonkollektion zurückgegriffen. Für 2.615 dieser Klone stehen "Whole Mount In Situ Images" von Mausembryonen zur Verfügung (Arbeitsgruppe von Bernhard Hermann), die Auskunft über das Expressionsmuster des jeweiligen Gens geben.

1.4 NIA Mouse cDNA – clone collection

Ein 7.4k und ein 15k nicht-redundantes cDNA Klonset wurden vom National Institute of Aging (NIA, <http://www.nia.nih.gov>) importiert. Das 7.4k Set ist abgeleitet von verschiedenen Stammzelllinien, Präimplantations-Embryonen und Organen neugeborener Mäuse. Das 15k Set hat seinen Ursprung hauptsächlich in Präimplantations- und frühen Postimplantations-Embryonen.

1.5 Mouse arrayTAG

Das Mouse arrayTAG Klonset, das aus 20.000 sequenzverifizierten cDNA Klonen besteht, wurde von der LION Bioscience AG entwickelt und wird nun weltweit exklusiv (außer Asien/Pazi-

fik) durch das RZPD verfügbar gemacht. Ca. 11.000 dieser Klone sind auch Bestandteil des Mouse Unigene Sets – RZPD2.

2 Ratte

Als Basis für die Herstellung eines sequenzverifizierten Rat Unigene Sets hat das RZPD zwei nicht-redundante cDNA Klonsets importiert, die als separate Sets bereits jetzt zur Verfügung stehen. Hierbei handelt es sich einerseits um die Rat arrayTAG Klonkollektion der LION Bioscience AG, die aus 20.000 sequenzverifizierten Klonen besteht. Andererseits verfügt das RZPD seit kurzem auch über die zweite, gründlich überarbeitete Version der Rat Non-Redundant Klonkollektion der Universität Iowa, die unter Leitung von Bento Soares hergestellt wurde. Diese Klonkollektion besteht aus 16.500 Klonen.

3 Xenopus

Zur Erstellung eines nicht-redundanten cDNA Klonsets für *Xenopus laevis* wurden in Kooperation mit der Gruppe von Dr. Jobst Landgrebe (Universität Göttingen) 16.000 Klone ausgewählt. Die Klone, die aus der I.M.A.G.E. Klonkollektion re-arrayed wurden, befinden sich derzeit in der Sequenzverifizierung. Das verifizierte *Xenopus Unigene Set* – RZPD1.1 wird Ende Oktober zur Verfügung stehen.

4 Rind

Im Rahmen eines EU-Projektes wurde ausgehend von über 200.000 cDNA-Klonen einer Rinderhirn-cDNA-Bibliothek durch Oligonucleotid Fingerprinting ein 27.000 cDNA-Klone umfassendes, nahezu nicht-redundantes Klon-

set hergestellt. Das Set wird ab Oktober zur Verfügung gestellt. Die Klone befinden sich derzeit in der Sequenzierung.

5 Zuckerrübe

In Kooperation mit der KWS Saat AG wurde, ausgehend von 200.000 cDNA-Klonen, aus vier cDNA-Bibliotheken verschiedener Gewebe und Entwicklungsstadien der Zuckerrübe, durch Oligonucleotid Fingerprinting ein nahezu nichtredundantes cDNA-Klonset hergestellt (Herwig et al., 2002). Das Set umfasst 25.000 Klone. Die Bedingungen für die Verfügbarkeit der Klone am RZPD werden momentan mit der KWS Saat AG verhandelt.

Neben den beschriebenen genomweiten, nicht-redundanten Klonsets verfügen die Mitarbeiter des RZPD mittlerweile über ein umfangreiches Know-How bezüglich der Herstellung von "Unigene Sets", das sie interessierten Forschungsgruppen sehr gerne für die Herstellung ähnlicher Sets für andere Organismen bzw. Gewebe zur Verfügung stellen.

Literatur

- Abbott A. (2002) *Gene centre chips in with better route to microarrays.* *Nature* 420(6911): 3
- Herwig R. et al. (2002) *Construction of a 'unigene' cDNA clone set by oligonucleotide fingerprinting allows access to 25 000 potential sugar beet genes.* *Plant J* 32(5): 845-857

Weitergehende Informationen: www.rzpd.de
Anfragen: unigene@rzpd.de

Klone für Österreich

GEN-AU kooperiert mit Deutschem Ressourcenzentrum für Genomforschung

Österreichische Forschungsteams des Genomforschungsprogramms GEN-AU nutzen jetzt DNA-Materialien des Deutschen Ressourcenzentrums für Genomforschung (RZPD). Bereits Anfang Juli schloss das RZPD dazu einen Kooperationsvertrag mit dem österreichischen Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur.

Das Ministerium finanziert GEN-AU in den ersten drei Jahren mit insgesamt 31,74 Mio.

Euro. GEN-AU ist ein Forschungsnetzwerk, in dem rund 60 österreichische Institutionen, wie beispielsweise Institute an Universitäten und Kliniken aber auch Firmen, die an der Entschlüsselung des menschlichen und pflanzlichen Genoms sowie des Tiergenoms arbeiten, eingebunden sind. Ebenso wie beim Deutschen Humangenomprojekt zielt GEN-AU mit seinen Verbundprojekten auf die industrielle Verwertung der Forschungsergebnisse ab.

Das RZPD gewinnt durch die Kooperation neue Kunden in Österreich und erweitert dabei den eigenen Datenbestand: Je nach Kundenvertrag fließen die Erkenntnisse, die mit DNA-Material des RZPD gewonnen werden, in die nicht-kommerzielle Datenbank des Ressourcenzentrums ein. Damit stehen diese Informationen Forschern aus aller Welt zur Verfügung.

www.rzpd.de · www.gen-au.at
Quelle: *BerliNews* 31.8.2003

RZPD entwickelt hoch-spezifische siRNA Produkte

Effi Rees¹, Markus Schuster¹, Frank Buchholz², Bernhard Korn¹

¹RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung, Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

²Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Pfotenhauer Str. 108, 01307 Dresden

RNA Interferenz (RNAi, Fire *et al.* 1998) hat sich zu einem wichtigen Werkzeug zum Studium von Genfunktionen entwickelt („functional genomics“) und ermöglicht den „Knock down“ von Genen in einer Vielzahl von Organismen (z.B. Drosophila, Caenorhabditis, Mus musculus) sowie in menschlichen Zelllinien. Ein wichtiges Charakteristikum des Mechanismus ist das Prozessieren von langen dsRNAs in 21-23 Nukleotide, die sogenannten small interfering RNAs (siRNA, Elbashir *et al.* 2001) durch den Dicer-Enzymkomplex. Die siRNA bildet mit einem Proteinkomplex den sogenannten RNA-induced Silencing Complex (RISC), dieser bindet an den antisense Strang des 21-mers und schneidet die mRNA in der Mitte des Hybrides (Hammond *et al.* 2000). Die mRNA Degradation führt zu einem „gene silencing“ auf posttranskriptioneller Ebene. Die neue Technik der RNA Interferenz erlaubt es unter anderem in Säugerzellkulturen im Hochdurchsatz Genfunktionen zu analysieren. Ursprünglich wurden 21 bp dsRNAs für den „Knock down“ in menschlichen, murinen und Rattenzellen beschrieben (Elbashir *et al.*, 2001). Diese Organismen verfügen über keine inhärente Dicerfunktionalität, d. h. ihnen müssen die RNAs in ihrer für den „Knock down“ aktiven

Form zugeführt werden (im Gegensatz zu Drosophila und Caenorhabditis).

Der Einsatz von 21 bp siRNA Produkten hat jedoch drei wesentliche Nachteile: i.) eine ungewisse Erfolgsrate (i. Allg. braucht man 2-3 verschiedene siRNA Oligos um einen „Knock down“ zu erreichen), ii.) die Effizienz ist meist gering, d.h. die eingesetzten siRNA Oligos führen lediglich zu einer Reduktion des Proteinlevels von weniger als 75%), und iii.) die Kosten für siRNA Oligonukleotide belaufen sich auf mehrere Hundert EURO pro Gen, wodurch ein Genom-weites Screening behindert wird.

Daher arbeitet das RZPD seit einiger Zeit an einem alternativen Weg des „gene silencing“. Wir beziehen uns dabei auf eine Technologie, die seit ca. zwei Jahren in der Literatur beschrieben wird: Den Einsatz von *in vitro* Transkription und rekombinanten, RNA verdauenden Enzymen zur Herstellung von funktionellen siRNAs (Yang *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2002). Das Prinzip der siRNAs der RZPD ist in Abb. 1 dargestellt. Wir haben genspezifische Produkte für 39.161 unigene Cluster hergestellt und verifiziert. Dabei handelt es sich um PCR Produkte, die mit zwei spezifischen Primern pro Gen hergestellt wurden und keinerlei repetitive bzw. konservierte Se-

quenzen enthalten. Um diese dsDNA in dsRNA umzuwandeln wurden T7 Promotoren angefügt. Diese Produkte lassen sich sehr leicht über *in vitro* Transkription in dsRNA Moleküle überführen, was am RZPD in automatisierter Form und unter Barcodekontrolle etabliert ist. Diese „langen“ dsRNA Moleküle können mittels Dicer oder RNaseIII Reaktion in funktionelle „kleine“ siRNAs überführt werden (Abb. 2). Diese Endprodukte haben sich als potente „Tools“ für den spezifischen „Knock down“ erwiesen, die oft den siRNA Oligos überlegen sind (Kawasaki *et al.*, 2003).

Das RZPD hat bisher mehr als 2.378 verschiedene, hoch-spezifische, lange dsRNAs hergestellt. Diese werden z. Z. in Kollaboration mit dem MPI für Zellbiologie (F. Buchholz) und dem DKFZ (S. Wiemann) in Modellversuchen eingesetzt. Entsprechende doppelsträngige PCR Produkte, inkl. T7 Promotoren sollen ab Ende Oktober über das RZPD zur Verfügung gestellt werden. Parallel wird dieser Satz erweitert und wir gehen davon aus, dass bis Ende des kommenden Jahres 39.000 gen-spezifische Produkte für den Menschen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus arbeiten wir an entsprechenden Materialien für Maus und Ratte, die zum Frühjahr 2004 bereitstehen sollten.

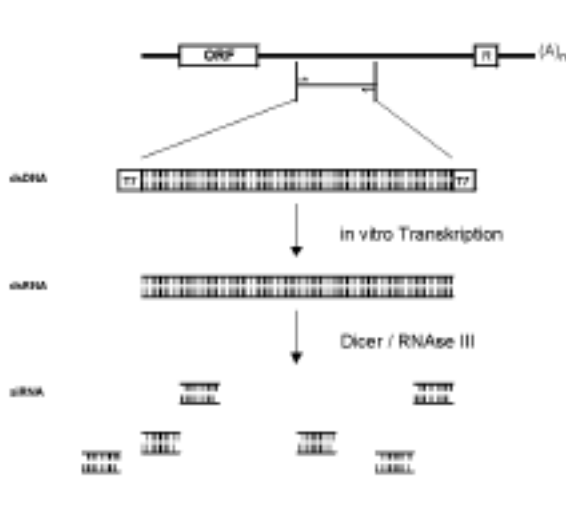


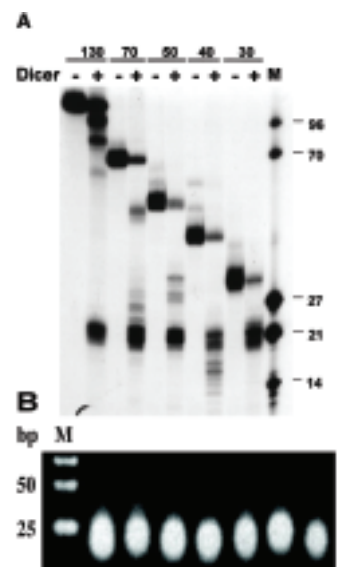
Abb. 1: Von mRNA Sequenz zu siRNA Produkt

Eine Teilsequenz, die frei von repeats (R) und konservierten Anteilen ist wird über gen-spezifische PCR amplifiziert. Die Produkte werden verifiziert und mit T7 Promotoren versehen. Über *in vitro* Transkription werden die PCR Produkte in „lange“ dsRNAs überführt. Diese werden anschließend über spezifische RNA-abbauende Enzyme (Dicer/RNaseIII) in funktionelle siRNAs umgewandelt.

Abb. 2: Dicer/RNaseIII Reaktion *in vitro*

(A) zeigt den Verdau von dsDNA verschiedener Länge durch rekombinantes Dicer Enzym. Die Längen der dsRNAs und des Größenmarkers sind in bp angegeben, nach Zhang *et al.*, 2002

(B) zeigt dsRNAs nach RNaseIII Behandlung



Literatur

- Elbashir, S.M. et al. (2001) RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev* 15, 188-200
- Fire, A. et al. (1998) Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391, 806-811
- Hammond, S. M. et al. (2000) An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296
- Kawasaki, H. et al. (2003) siRNAs generated by recombinant human Dicer induce specific and significant but target site-independent gene silencing in human cells. *NAR* 31, 981-987
- Yang, D. et al. (2002) Short RNA duplexes produced by hydrolysis with *Escherichia coli* RNase III mediate effective RNA interference in mammalian cells. *PNAS* 99, 9942-9947
- Zhang, H. et al. (2002) Human Dicer preferentially cleaves dsRNAs at their termini without a requirement for ATP. *EMBO J.* 21, 5875-5885

Information

Effi Rees

RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung

Im Neuenheimer Feld 580 · 69120 Heidelberg

E-Mail: rees@rzpd.de

Diagnostische Gentests bei Tumorpatienten

Gregor Weißflog und Reinhold Schwarz, Universität Leipzig

Hintergrund

Die derzeitige Humangenomforschung stellt einen enormen Umfang an neuem Grundlagenwissen bereit. Die Schwierigkeit in diesem Zusammenhang besteht darin, dieses Wissen aus der Forschung in den Bereich der klinischen Anwendung zu überführen. Auf den Punkt bringt den Sachverhalt das Zitat eines Arztes: „Es ist ungefähr das Gleiche, einem 10jährigen die gesamte Enzyklopädie Britannica einzutrichtern. Wir sind in der Lage, sie zu lesen, es existieren eine Menge an Informationen... Die größte Herausforderung wird es sein, die Bedeutung dieses Wissens zu erkennen und zu entscheiden, wie wir es nutzen...“ (Mountcastle-Shah, Holtzmann, 2000). Aus diesem Grund werden vom BMBF Projekte gefördert, die sich mit ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der Molekularen Medizin befassen.

Vorgehen

Das von uns durchgeführte vom BMBF geförderte Projekt „Molekulargenetische Unter- und Überdiagnostik, eine Studie zum Prozess der Risikoidentifikation bei Krebserkrankungen“ untersucht daher die aktuelle Praxis der humangenetischen Beratung und Testung von Tumorpatienten. Dabei wird untersucht: (a) nach welchem Modus ein genetisches Risiko identifiziert wird und (b) wie häufig genetische Beratungen und Testungen bei Tumorpatienten stattfinden. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wird ein prospektives Längsschnittdesign mit drei Messzeitpunkten verwendet. Zunächst soll der Anteil an Tumorpatienten mit genetischer Disposition (f. Risikopersonen) anhand klinisch-epidemiologischer Kriterien in

einer konsekutiven Stichprobe eines Akutkrankehauses ermittelt werden. Nachfolgend wird untersucht, welche dieser Risikopersonen nach einem Zeitraum von zehn Wochen eine genetische Beratung und Testung zur Abklärung der genetischen Disposition aufgesucht haben.

Ergebnisse

Nach etwa einem halben Jahr Projektlaufzeit (Stand 23.7.03) können erste Ergebnisse berichtet werden. Bisher wurden bei 248 Patienten (52% weiblich; Alter: Ø 61 +/- 9Jahre) Stammbäume zur Erfassung der krebspezifischen Familienanamnese erhoben. Die Identifikation eines genetischen Risikos erfolgte anschließend in einem mehrstufigen Verfahren. Zuerst wurde bei allen Stammbäumen eine Stammbaumanalyse unter Zuhilfenahme familienanamnestischer (klinisch-epidemiologischer) Kriterien durchgeführt. Hierbei konnten 22 Risikopersonen (8.9% der Gesamtstichprobe) ermittelt werden. Anschließend wurden weitere „auffällige“ Stammbäume, d.h. solche bei denen die o.g. Kriterien nicht zutreffend waren, die aber mindestens zwei weitere Krebserkrankungen in der Familie aufwiesen bzw. bei denen unklare klinisch-epidemiologische Kriterien der betreffenden Tumorklassifikation vorlagen, einer humangenetischen Expertin vorgelegt. Dadurch konnte bei weiteren 49 Patienten (19.8%) ein erhöhtes genetisches Risiko identifiziert werden. Somit wurden insgesamt 71 (28.7%) Risikopersonen mit einer genetischen Disposition für Krebserkrankungen ermittelt. Bei 39 der 71 zum ersten Befragungszeitpunkt ermittelten Risikopersonen konnte inzwischen eine telefonische Nachbefragung durchgeführt

werden. Von diesen Risikopersonen war lediglich eine (!) Patientin bisher bei einer Beratung beim genetischen Experten (Facharzt für Humangenetik bzw. Facharzt mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik). Drei weitere Patienten planten, einen genetischen Experten aufzusuchen. Bezüglich des Zuweisungsmodus gaben zwei Patienten an, den genetischen Experten selbstständig aufgesucht zu haben. Die zwei anderen Patienten hatten eine Überweisung erhalten.

Die erste Fragestellung nach dem Modus der Fallidentifikation eines erhöhten genetischen Risikos, z.B. wie und in welchem Umfang die krebspezifische Familienanamnese bei Tumorpatienten erhoben wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beantwortet werden.

Zur zweiten Fragestellung nach der Häufigkeit der Durchführung genetischer Beratung und Testung bei Tumorpatienten lässt sich feststellen, dass der Anteil an Risikopersonen, die zur Abklärung über das Vorliegen einer genetischen Disposition den genetischen Experten aufsuchen, sehr gering ist (10 Wochen nach Akutbehandlung: 2.6%). Fügt man der einen tatsächlich bereits durchgeführten genetischen Beratung die drei geplanten Beratungen hinzu, ergibt sich ein Anteil von 10.3% der nachbefragten Risikopersonen (n=39), die zur Abklärung einer genetischen Disposition den genetischen Experten aufsuchen.

Diskussion

Der Anteil an Risikopersonen, deren genetisches Risiko erstens von den Ärzten der Primärversorgung identifiziert wird und die zweitens zur Abklärung des genetischen Risi-

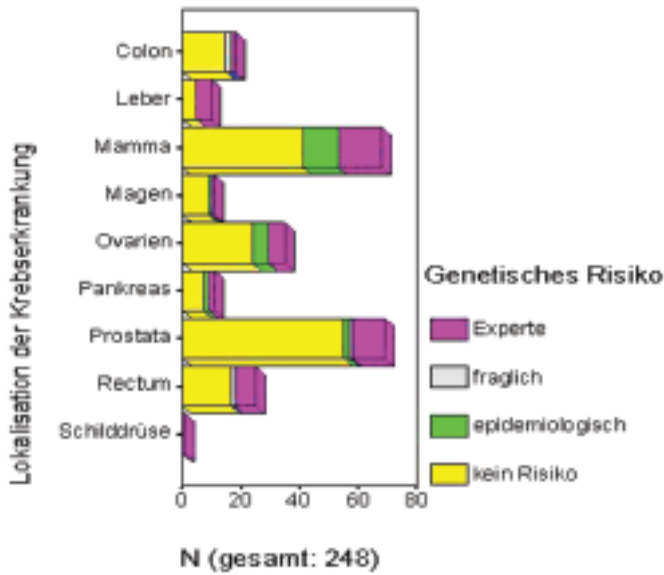


Abbildung 1: Verteilung der genetischen Risikoklassifikation innerhalb einzelner Tumorkategorien

kos einen entsprechenden Experten aufsuchen, muss als sehr gering eingeschätzt werden. Dabei ist zu bedenken, dass sich für die Tumorkontakten, bei denen eine genetische Mutation per Gendiagnostik (inkl. Beratung) nachgewiesen werden kann, auch präventive Behandlungsoptionen (z.B. Vermeidung eines Sekundärtumors durch engmaschigere Vorsorge oder prophylaktisch-chirurgische Interventionen) ergeben können. Einerseits entsteht die Frage,

warum Ärzte in der Akutversorgung der Abklärung des genetischen Risikos so wenig Aufmerksamkeit schenken. Denn andererseits sind Ärzte zu der möglichst umfassenden Aufklärung ihrer Patienten verpflichtet. Diese soll dem Patienten ein Maximum an Handlungsoptionen eröffnen und seine autonome Entscheidung (z.B. für oder gegen die Durchführung einer humangenetischen Beratung/Testung) auf der Basis vollständiger Information gewährleisten.

Ob die angegebenen Barrieren (Suther, Goodson, 2003), welche die Ärzte der Primärversorgung an der Bereitstellung genetischer Dienste hindern (Mangel an genetischem Wissen, Mangel einer detaillierten [und beständig aktualisierten] Familienanamnese, Mangel an Überweisungsrichtlinien und mangelndes Vertrauen in die Sinnhaftigkeit genetischen Wissens) zur Erklärung ausreichen, ist im weiteren Projektverlauf noch zu prüfen.

Literatur

- Mountcastle-Shah E, Holtzmann NA. (2000) Primary care physicians' perceptions of barriers to genetic testing and their willingness to participate in research. *AM J Med Genet* 94(5): 409-16.
- Suther S, Goodson P (2003). Barriers to the provision of genetic services by primary care physicians: A systematic review of the literature. *Genet Med* 5(2): 70-6.

Ansprechpartner:

Gregor Weißflog, Reinhold Schwarz
Universität Leipzig
Medizinische Fakultät

Selbständige Abteilung Sozialmedizin
04107 Leipzig

Telefon: 0341/97 15 415

e-mail: weig@medizin.uni-leipzig.de

Buchveröffentlichung: Patientenaufklärung bei genetischem Risiko

Je besser die Forschung in den Genen zu lesen lernt, desto mehr können wir über uns selbst erfahren: Gentests zeigen z. B. ob ein Patient eine Veranlagung für eine bestimmte Krankheit hat, noch ehe er Anzeichen dafür zeigt. Wie aber gehen Ärzte und Patienten mit diesen Möglichkeiten um? Wollen sie wirklich alles wissen? Diese Fragen stehen im Mittelpunkt des interdisziplinären Bandes "Patientenaufklärung bei genetischem Risiko", der jetzt im Lit-Verlag erschienen ist (Hg: Prof. Dr. Hans-Martin Sass, Peter Schröder, M.A., Zentrum für Medizinische Ethik der RUB). Fazit aller Beiträge: Gentests und Beratungsgespräche sollten untrennbar zusammengehören. Die Beiträge

fußen z. T. auf den Erfahrungen im DFG-Projekt zu den Auswirkungen der genetischen Vorhersage auf die Patientenaufklärung am Modell der Zystennieren (Polyzystische Nierenerkrankung, ADPKD), die zur Dialysepflicht führt und mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent vererbt wird.

Die Forderung nach Gesundheitsmündigkeit für gesunde und kranke Bürgerinnen und Bürger und konkrete Fragen der ärztlichen und genetischen Beratungspraxis, des Datenschutzes und der Arzneimittelsicherheit beurteilen die Autoren unterschiedlich aus ihrer eigenen Arbeit heraus. Für vererblichen Darmkrebs und die zur Dialysepflicht führenden

Zystennieren haben die Autoren detaillierte Berichte aus der Praxis des Patientengesprächs und internationale empirische Ergebnisse gesammelt. Das Buch wendet sich sowohl an gesunde und kranke Merkmalsträger, Ärzte, Humangenetiker, Pharmakologen, Journalisten und Gesundheitspolitiker als auch an die breite Öffentlichkeit. *Quelle: idw 2. 9. 2003*

Hans-Martin Sass, Peter Schröder (Hg.):
Patientenaufklärung bei genetischem Risiko
(Ethik in der Praxis, Bd. 3).
Lit Verlag Münster, Hamburg,
London 2003,
ISBN 3-8258-4987-2

Wer sagt, was ethisch ist?

Diskussion über Entscheidungsparameter und normative Kraft medizinischer Ethikkommissionen beim Symposium „Molekulargenetische Forschung in der ethischen Kontroverse“ am 8. Mai 2003 in Mannheim Christina Schröder, Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V., Frankfurt am Main

„Genpatente“ dienen nicht nur den Medien und einigen „grünen“ Organisationen immer wieder als Stein des Anstoßes. Auch die *scientific community* diskutiert nach wie vor die Frage, ob die Patentierung der Ergebnisse der Humangenomforschung „unethisch“ sein kann, auch wenn sie nach der EU-Richtlinie 98/44/EG („Biopatentrichtlinie“) durchaus rechters ist. Zu entscheiden hat diese Frage in Deutschland im Zweifelsfall die zuständige medizinische Ethikkommission, bevor sie die Durchführung eines entsprechenden Forschungsprojekts genehmigt. Aufgrund unterschiedlicher Voten und unklarer Zuständigkeiten lokaler Kommissionen kann diese Praxis insbesondere die vernetzte Forschung mehrerer Institutionen und die Durchführung multizentrisch angelegter Studien entscheidend behindern und verzögern. Gerade die Netzwerk basierte Humangenomforschung wird jedoch vom BMBF immer wieder gefordert und gefördert.

Dieses Dilemma war Gegenstand eines am 08. Mai 2003 von Marcella Rietschel, Leiterin der Abteilung Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie am Mannheimer Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, mit Unterstützung des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V. organisierten Workshops in Mannheim. Den Anstoß dazu hatten im Hinblick auf eine mögliche Patentierung der Forschungsergebnisse voneinander abweichende Voten der für die Kompetenznetze „Depression und Suizidalität“ und „Schizophrenie“ zuständigen Ethikkommissionen vor etwa zwei Jahren gegeben.

Der Leiter der Psychiatrischen Universitätsklinik Bonn, W. Maier, stellte zu Beginn einen Katalog von fast 30 Fragen zusammen, mit denen ein Wissenschaftler bei der Planung eines molekulargenetischen Patienten-bezogenen Forschungsprojekts konfrontiert ist. Sie reichen von der Kunst, die jedem Patienten gemäße Informationsbreite und -tiefe bei der Aufklärung über die geplante Forschung und der Einholung des *informed consent* zu treffen, über Datenschutz-Fragen und Probandenrechte bis hin zu der noch immer großen

Unsicherheit unter Wissenschaftlern, was patentierbar ist und wer dann Rechte an den Patenten oder auch den gesammelten Proben von Körpermaterialien hat. Weil lokale Ethikvoten inkommensurabel mit der global vernetzten Forschung sind, forderte Maier eine maßgebende bzw. abschließend entscheidende zentrale Ethikkommission für netzwerkbasierte Forschung. Bernd Isert vom Europäischen Patentamt und Dieter Laudien, Boehringer Ingelheim, definierten Patente als Lehre zum technischen Handeln, die sich auch auf die Handhabung von Genen als chemischen Substanzen erstreckt. Gemeinsam brachen sie eine Lanze für den „absoluten Stoffschutz“, d.h. das Recht des Patentinhabers, die Verwendung des patentierten Stoffes auch dann umfassend zu kontrollieren, wenn dieser eine DNA-Sequenz oder ein Gen ist oder daraus hergestellt wird. In dieser Auffassung stimmen Isert und Laudien überein mit der Bundesjustizministerin sowie mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Max-Planck-Gesellschaft und einer Reihe von Industrieverbänden. Die Forschungsorganisationen hatten am 27. März 2003 in einer gemeinsamen Erklärung die 1:1 – Umsetzung der EU-Biopatentrichtlinie in deutsches Recht und den Stoffschutz auch für biotechnologische Erfindungen gefordert. (www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2003/download/patentschutz_gensequenzen_07_03_03.pdf).

Isert wies auf Widersprüche und Ungerechtigkeiten hin, die sich z.B. dann ergeben, wenn man einem gentechnisch hergestellten Insulin gegenüber dem aus Schweinepankreas hergestellten Stoff nur eine eingeschränkte schutzrechtliche Absicherung gewährt. Damit widersprach er dem Postulat Ludger Honnefelders, Leiter des Instituts für Wissenschaft und Ethik, Bonn, dem Lebendigen als Gegenstand technischen Handelns eine besondere ethische Dignität zuzuerkennen, die sich aus dem gleichzeitig „haben“ und „sein“ eines Organismus und eines Genoms herleitet. Aus diesem Grund hatte Honnefelder eine Weiterentwicklung der europäischen Patentrichtlinie über den derzeitigen Stand hinaus gefordert. Er

räumte allerdings ein, dass die Ethik keine detaillierten Handlungsanweisungen an Legislative und Judikative geben, sondern nur in Rede stehende Güter aufzeigen könne.

Elmar Doppelfeld, Vorsitzender des Arbeitskreises der Medizinischen Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland, Jochen Taupitz, Direktor des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim und Mitglied des Nationalen Ethikrates, sowie Christian Kopetzki, Wissenschaftlicher Leiter des Zentrums für Medizinrecht, Institut für Staats- und Verwaltungsrecht, Universität Wien, beleuchteten das Handlungsfeld und die unterschiedliche rechtliche Stellung der Ethikkommissionen aus der deutschen und der supranationalen Perspektive. Die in Deutschland „chaotisch und föderal“ organisierten Kommissionen wurden in den letzten Jahren in verschiedenen Bundesländern rechtlich unterschiedlich eingeordnet und bekamen verschiedene Aufgaben-Schwerpunkte zugewiesen, die jedoch jeweils nicht die gesamte molekulargenetische Forschung umfassen. So betrifft z.B. §40 des Arzneimittelgesetzes, der eine Bewertung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln bei Menschen durch eine Ethik-Kommission vorsieht, eben nur die Prüfung am Menschen, aber z. B. nicht an abgetrennten Körpersubstanzen wie Blutproben oder Biopsaten. Die Ethik-Kommissionen der (Landes-) Ärztekammern richten sich häufig ausdrücklich nur an Ärzte und nicht an andere Naturwissenschaftler und bekommen je nach Landesrecht unterschiedliche Aufgaben zugewiesen. All das scheint ein einheitliches Votum der an der Genehmigung einer multizentrischen Studie beteiligten Kommissionen ins Reich der Phantasie zu verweisen.

Nach dem Selbstverständnis der Ethikkommissionen besteht ihr Zweck in

- Dem Schutz des Patienten/Probanden
- Der Beratung des Forschers
- Dem Schutz des Forschers
- Dem Schutz der Forschungseinrichtung
- Dem Erhalt des Vertrauens in die Forschung.

Schon allein wegen des letzten Punktes sollte geplante molekulargenetische Forschung unbedingt vorab von Ethikkommissionen begutachtet werden, ungeachtet einer eventuellen rechtlichen Verpflichtung dazu. Ethikkommissionen befinden sich in einem ständigen Spagat zwischen wissenschaftlicher Selbstkontrolle und behördlicher Fremdkontrolle. Frühzeitige und umfassende Information durch den Forscher sowie Kooperation und ständige Kommunikation helfen ihnen, ihren Gestaltungsspielraum zum Nutzen des Patien-

ten/Probanden und des Forschers zu nutzen und werden überdies im Falle multizentrischer Studien eher ein übereinstimmendes Votum der beteiligten Kommissionen erzielen als eine Information ex post.

Ergebnis des Symposiums war daher die Empfehlung an die Wissenschaftler, den Gestaltungsspielraum in der Zusammenarbeit mit den Ethikkommissionen zu einer freiwilligen ethischen Normsetzung zu nutzen und dabei vernetzt zusammen zu arbeiten. So würden weitere rechtli-

che Normen und Regelungen für die Tätigkeit der Ethikkommissionen obsolet. Ohnehin hinkt die rechtliche Regulierung stets hinter der wissenschaftlichen Entwicklung her und könnte diese eher behindern als fördern. Damit wurde einer institutionalisierten nationalen zentralen Ethikkommission eine Absage erteilt und die Wissenschaftler zu einem kommunikativeren und kooperativen Umgang mit den Ethikkommissionen aufgefordert.

Noch Fragen?

Mehr als 8500 Fragen zur Bioethik werden im September an Vertreter aus Politik, Wissenschaft und Wirtschaft übergeben

Ein interessantes Projekt zur Bioethik steuert auf seinen vorläufigen Höhepunkt zu: Das "1000Fragen"-Projekt der Aktion Mensch. Auf der Internetseite www.1000fragen.de werden seit zehn Monaten Fragen der Bevölkerung zu Themen wie "Gentechnik", "Klonen", "Sterbehilfe" oder "Pränataldiagnostik" gesammelt. Damit will die Aktion Mensch eine stärkere Beteiligung der Öffentlichkeit an diesen Diskussionen fördern und weniger ressourcenstarken Gruppen eine Teilnahme ermöglichen. Dass sie damit ein brei-

tes Bedürfnis der Bevölkerung trifft, zeigt die rege Beteiligung: Bisher wurden fast 8500 Fragen und 35000 Kommentare abgegeben, mehr als eine halbe Million Menschen haben die Projekt-Website besucht.

Jetzt wird aus den gesammelten Fragen ein Buch. Alle Beiträge zu bioethischen Themen, die bis zum 7. August auf der Internetseite eingegangen sind, werden im großen "Buch der 1000Fragen" abgedruckt. "Das Buch wird sehr umfangreich sein", verrät Heike Zirden, Pressesprecherin der

Aktion Mensch und Leiterin des "1000Fragen"-Projektes, "mindestens 700 Seiten." Denn bei ausgewählten Fragen wird auch die Diskussion in den Kommentaren dokumentiert.

Im kommenden Jahr wird das "1000Fragen"-Projekt fortgesetzt: Dann soll die Suche nach Antworten im Mittelpunkt stehen.

Das "Buch der 1000Fragen" kann im Internet unter www.1000fragen.de bestellt werden.

Quelle: Pressemitteilung Aktion Mensch 30. 7. 2003

Jubilar mit besonderen Qualitäten: Berliner Firma AGOWA seit 10 Jahren international anerkannter Genomics-Partner



Ein Firmenportrait · Notiert von Jörg Wehrmann

Dr. Rolf Wambutt erzählt dieses Beispiel gern und mit einem gewissen Stolz in der Stimme: „1993 haben wir bei AGOWA noch ein ganzes Jahr benötigt, um einen 30.000 Nukleotide langen DNA-Strang zu entschlüsseln. Heute sind wir in der Lage, das Genom eines Bakteriums mit zwei Millionen Nukleotiden in nur 16 Tagen zu sequenzieren.“ Der Vergleich belegt, welche rasante technische Entwicklung das Berliner Biotechnunternehmen genommen hat. Und ganz sicher wird Rolf Wambutt den Vergleich auch verwenden, wenn er sich dieser Tage beim Segeltörn auf der Ostsee an seine Mitarbeiter wendet – um Danke

zu sagen für ihre engagierte Arbeit. Denn: AGOWA ist 10 Jahre alt – Grund genug, gemeinsam zu feiern und dabei verschiedene Stationen Revue passieren zu lassen.

Bäckerhefe auf den Grund gegangen

„Wir haben uns in diesen zehn Jahren zu einem international agierenden Unternehmen und anerkannten Anbieter von Dienstleistungen und Produkten für die mikrobiologische Forschung und Routine entwickelt. AGOWA ist hinsichtlich Umsatz und Mitarbeiter solide

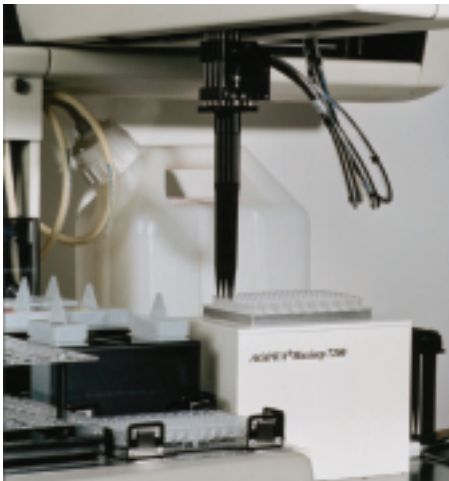
gewachsen, schreibt kontinuierlich schwarze Zahlen, hat in puncto Einsatz modernster Technologie die Nase mit vorn – darauf sind wir stolz“, resümiert der Chef der AGOWA Gesellschaft für molekularbiologische Technologie mbH anlässlich des Firmenjubiläums.

Im Sommer 1993 gründete der promovierte Biophysiker gemeinsam mit fünf weiteren Wissenschaftlern und Biologisch-Technischen Assistenten aus einer bestehenden Arbeitsgruppe des Berliner Forschungszentrums Biotechnik heraus ein so genanntes TOU, ein technologieorientiertes Unternehmen. Expression von hu-



Gründer und Geschäftsführer von AGOWA:
Dr. Rolf Wambutt

manen G-proteingekoppelten Rezeptoren in der Bäckerhefe und die Entwicklung von Screeningtools für die Pharmaindustrie waren Gegenstand der mit BMBF-Fördermitteln unterstützten jungen, innovativen Firma. Schnell machten sich die Berliner mit ihrer Expertise auf dem Gebiet der Hefegentechnik einen Namen, brachten ihr Know-how in ein internationales Genomprojekt, wie die Sequenzierung des ersten eukaryontischen Genoms von *Saccharomyces cerevisiae* ein. Zahlreiche Kontakte zu international führenden Wissenschaftlern sowie exzellente methodische Arbeit, eine ausgereifte Technologie und gute Qualität der Sequenzierung waren beste Referenzen für weitere Forschungsaufgaben, so die Mitarbeit an der Entschlüsselung des ersten pflanzlichen Genoms von *Arabidopsis thaliana*.



links: Vollautomatische
Extraktion von Nukleinsäuren mit Hilfe der
Magnetseparation

rechts: Einsatz neuester
Sequenzieretechnik bei
AGOWA – hier:
ABI PRISM® 3730 xl

Reinvest in modernste Technik

AGOWA konnte wachsen – „immer eng am Markt orientiert und Schritt für Schritt“, so Geschäftsführer Wambutt. „Da wir neben der Forschung von Beginn an auch Erlöse aus unserem Sequenzier-Service erzielten, konnten die Bereiche DNA-Sequenzierung und Genomics Services erweitert sowie intensiv in neueste Technologie und Technik investiert werden.“ Schon im Gründungsjahr verfügte man z.B. bei AGOWA über den ersten automatischen Sequenzer, ab 1999 über hochmoderne Kapillarsequenzer und im Oktober vergangenen Jahres hielt die neueste Generation der Kapillarsequenzer ABI PRISM® 3730 xl – der erste dieser Art deutschlandweit – Einzug in die Räumlichkeiten der Berliner Firma.

Insbesondere die technologische Entwicklung machte AGOWA auch so interessant für vier weitere deutsche Biotech-Unternehmen, die aufgrund ihrer Firmen-Vita ähnliche bzw. sich ergänzende Ziele verfolgten – die Gene Alliance war geboren. Seit 1998 bündelten die Mitgliedsfirmen der Gene Alliance ihr personelles und technologisches Know-how, bearbeiteten international anspruchsvolle Fragestellungen von Genomprojekten.

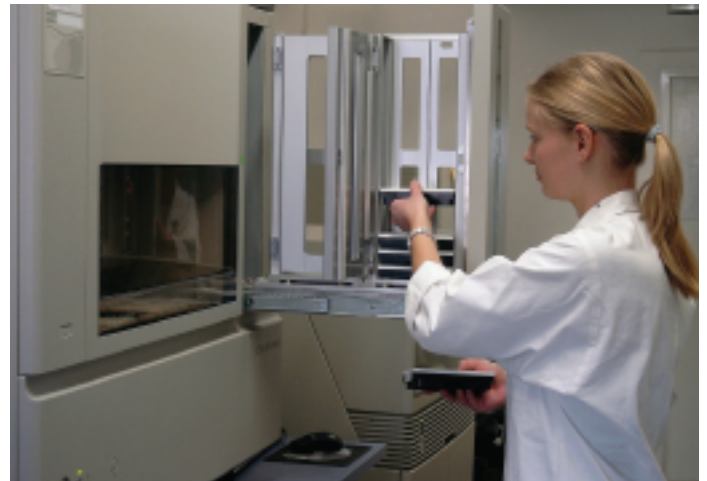
Auch im nationalen Rahmen, im DHGP, NGFN oder GABI, erwarb sich AGOWA Anerkennung mit ihren Beiträgen. Ein Beispiel ist das von 1997 bis 2004 laufende Projekt der Full Length cDNA-Sequenzierung, bei dem AGOWA gemeinsam mit zwei kommerziellen Firmen und verschiedenen akademischen Einrichtungen wichtige Voraussetzungen für die Funktionsanalyse und Proteomforschung erbringt. Kandidatengen-Sequenzierung, SNP-Genotypisierung und Fragmentanalyse im Hochdurchsatz war und bleibt auch künftig eine Hauptsäule im AGOWA-Portfolio.

Immer nah am Markt und Kunden – in 23 Ländern

Auch dank eines seit 1998 auf- und kontinuierlich ausgebauten Supportbereiches ist AGOWA ein international am Markt agierendes, profitabel wirtschaftendes Genomics-Unternehmen mit einer breiten Palette an Dienstleistungen. Kunden - wissenschaftliche Einrichtungen, Universitätskliniken, international renommierte Pharma- oder Pflanzenbiotech-Unternehmen - in inzwischen 23 Ländern vertrauen auf den komplexen Genomics-Serviceprovider. Ob in Europa – hier vor allem Skandinavien, Benelux, England/Irland, Frankreich oder dem deutschsprachigen Raum -, oder auch in Australien und Neuseeland – weltweit schätzt man Services und Produkte des Berliner Biotechunternehmens. Erst jüngst im Februar diesen Jahres wurde eine Niederlassung in Großbritannien – AGOWA-Genomics – eröffnet, um die Präsenz auf diesem potenten Biotech-Markt zu verstärken.

Von der Herstellung von DNA- und cDNA-Banken, dem automatischen Picken und Spotten von Klonen über Auftragssequenzierung, Bioinformatik bis zur kompletten Genomanalyse sowie der Analyse von Krankheitsgenen, diagnostischem Sequenzieren und Genotypisierung reicht dabei die Palette der Dienstleistungen. „Gute Qualität, kurze Lieferzeiten und umfassender Support – das ist unser Anspruch“, legt AGOWA-Chef Rolf Wambutt die Latte hoch. „Unsere Kunden profitieren dabei von der Tatsache, dass bei AGOWA modernste Technik und Technologie im Sequenzierbereich eingesetzt werden – übrigens auch eine besondere Motivation für die angestellten Wissenschaftler im Team.“

Sind die Ergebnisse einmal nicht optimal, wird mit den Kunden gemeinsam intensiv nach den Ursachen geforscht. „Dienstleistung wird hier



wörtlich genommen, schließlich haben die Kunden ein Recht auf beste Qualität, ein gutes Preis-Leistungs-Verhältnis inklusive.“ Zudem böten intensive Kundengespräche die Chance, heraus zu kristallisieren, was am Markt gebraucht wird und künftig zusätzliche Umsätze verspricht. Besonders den vor einigen Monaten eingeführten Overnight DNA-Sequenzierservice wissen AGOWA's Kunden zu schätzen. Das Zusammenspiel von umfassendem Know-how und neuester Technologie garantiert den Kunden schnell und zuverlässig Sequenzen in höchster Qualität.

Eigene Magnetseparatoren und Kits für DNA/RNA-Extraktion

AGOWA unterstreicht ihre Marktposition als kompetenter Partner für Kunden in Industrie und Forschung auch mit einer eigenen Produktschiene. Vor rund sechs Jahren wurde begonnen, das Projekt, die DNA-Extraktion zu automatisieren, umzusetzen. Dabei bediente man sich bei AGOWA der Technologie der Magnetseparation, entwickelte eigene magnetische Partikel und auf deren Basis Kits sowie Magnetseparatoren für die automatisierte Probenbearbeitung. „Die von uns eingesetzte Technologie der Magnetseparation eignet sich besser als die Säulen-Technologie, um die Auf-

reinigung von Nukleinsäuren aus Vollblut oder anderen Zellmaterialien für PCR-Anwendungen vollständig zu automatisieren“, begründet Dr. Rolf Wambutt den damaligen Entwicklungsschritt.

Inzwischen wurden AGOWA's Magnetseparatoren und Kits auf Pipettierautomaten verschiedener Hersteller wie Hamilton Bonaduz AG, Tecan AG oder Perkin Elmer Life Science appliziert. Durch diese effiziente Verbindung von molekularbiologischem Wissen und dem Know-how der Gerätehersteller ist das Berliner Unternehmen in der Lage, unterschiedliche Plattformen für die Automation anzubieten und flexibel auf Kundenanforderungen zu reagieren. „Aus verschiedenen Fragestellungen heraus wie Genotypisierungen, Pflanzenanalysen oder DNA-Recherchen von Landeskriminalämtern haben wir spezielle Kits entwickelt. Sowohl für einen niedrigen Probendurchsatz als auch für Probenaufkommen im High-Throughput-Bereich stellt AGOWA fertige, voll einsetzbare Applikationslösungen bereit – zum Vorteil der Kunden.“

„Hart am Wind, aber mit klarem Kurs...“

In der Genom- und Proteomforschung gibt es – nicht nur hierzulande – auch in den nächsten Jahren viel zu tun, ist sich Dr. Wam-

butt mit seinen Biotech-KollegInnen einig. „In der Analytik ist Wachstum sicher, der so genannte Auftrags-Kuchen wird nicht kleiner, eher größer. Welchen Anteil sich AGOWA davon sichern kann, mit welcher Technologie, Technik oder welchen neuen Produkten dies geschieht, wird man sehen. Ihre Marktposition zu stabilisieren oder auszubauen, sich den ständigen Veränderungen anzupassen, ist für unsere Biotechfirma eine tägliche Herausforderung.“ Ganz in diesem Sinne wird der AGOWA-Chef dann auch in diesen Tagen beim Segeln zum 10jährigen Firmenjubiläum mit seinen Mitarbeitern den Kurs bestimmen: Immer hart am Wind, aber mit klarem Kurs – soll heißen: Weiter schwarze Unternehmenszahlen und immer eng am Markt – technisch, personell und innovativ.

Informationen:

AGOWA Gesellschaft für molekularbiologische Technologie mbH,

Dr. Rolf Wambutt

Glienicker Weg 185 · 12489 Berlin

Tel.: +49 (0)30-670 57 238

Fax: +49 (0)30-670 57 228

Internet: www.agowa.de

Zielmoleküle im Visier der akademischen und industriellen Humangenomforschung

DHGP/NGFN-Round Table 12 »Target Validation« in Köln TT-NGFN und PLA, München

Vom 30.6. bis zum 1. 7. 2003 trafen sich in Köln Wissenschaftler aus Hochschule, Biotech- und Pharmaindustrie zum 12. Mal auf einem DHGP/NGFN-Round-Table. Thema war das aktuelle Problem der Validierung von Zielmolekülen (Targets). Es wurde über ein optimiertes Zusammenwirken von Grundlagenforschung, klinischer und industrieller Humangenomforschung bei der Entwicklung neuer Therapien und Diagnostika gesprochen.

Zu dieser Tagung hatten, wie schon bei den beiden letzten Round-Tables, die Technologietransferstelle des Nationalen Genomforschungsnetzes (TT-NGFN), die Patent- und Lizenzagentur (PLA) des Deutschen Humangenomprojekts (DHGP) und der Verein zur För-

derung der Humangenomforschung e.V. eingeladen.

In den letzten Jahren konnte durch die systematische Humangenomforschung eine große Anzahl von krankheitsrelevanten Genen und Proteinen (»Targets«) aufgefunden werden, doch deren Zusammenspiel ist in vielen Fällen noch nicht geklärt. Auch fällt es schwer, die richtige Auswahl an Targets für die Pharmaforschung zu treffen. Daher sind intensive Untersuchungen (»Validationen«) der Gene bzw. Proteine und ihres Zusammenwirkens bei der Entstehung der Krankheiten notwendig. Um mehr einheitliche Standards entwickeln zu können, muss die Zusammenarbeit zwischen Hochschulen, Biotech-Unternehmen und Pharma-

konzernen verbessert werden. Nur so können Ergebnisse aus der universitären Forschung zügig in die Industrie übertragen und damit in Produkte für Patienten umgesetzt werden.

Bei der Umsetzung dieses engeren Vernetzungskonzeptes sind die beiden Technologietransferstellen TT-NGFN und PLA in ihren Projekten unterstützend tätig. Durch ihre zentrale Stellung und den damit verbunden Überblick über die Humangenomforschung in Deutschland können sie die notwendigen Abstimmungen schnell und individuell koordinieren.

Der Round-Table 12 »Target Validation« ist ein Beispiel für die Aufgaben und erfolgreiche Arbeit von TT-NGFN und PLA. Denn es konnte gezeigt werden, dass es in Deutschland die not-



Florian Becke vom TT-NGFN begrüßt die Teilnehmer des Round Table Nr. 12



Pressekonferenz zum Round Table „Target Validation“, v. l.n.r.: Bernd Kirschbaum, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Erich Wanker, Max-Delbrück-Centrum, Christina Schröder, Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V., Oliver Kemper, PLA im DHGP und Werner Schiebler, Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V.

wendigen Voraussetzungen für eine auch in Produkte umsetzbare Humangenomforschung gibt, diese jedoch weiter ausgebaut und stärker vernetzt werden muss.

So zeigten Frau Dr. Adlkofer von Evotec OAI AG und Dr. Eickhoff von Sciencion AG sowie Prof. Dr. Wanker, Max-Delbrück-Zentrum (MDC) und Herr Dr. Hoheisel, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), dass sowohl von industrieller als auch universitärer Seite High Throughput-Plattformen bereitgestellt werden. Dr. Schmidt, Definiens AG und Dr. Eils, DKFZ wiesen auf die Notwendigkeit hin, dass die bereits vorhandenen Plattformen für die Bioinformatik weiter ausgebaut werden müssen. Dies gilt auch für die Epidemiologie und für bioethische Konzepte bei Patientenkollektivsammlungen, wie Dr. Seegert, Conaris Research Institute AG und Dr. Goppelt, Switch AG, berichteten.

Einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung sowie über die Kooperation zwischen Industrie und Hochschule gaben: im ZNS Bereich Dr. Becker, Universität Bonn, Dr. Hüls, Protagen AG, und Prof. Dr. Wanker, MDC; bei metabolischen Erkrankungen Prof. Dr. Knittel, DeveloGen AG und Dr. Antel, Solvay Pharmaceutical GmbH, sowie Dr. Seegert, Conaris Research Institute AG, bei inflammatorischen gastrointestinalen Erkrankungen. Deutlich wurde hierbei, dass es vielversprechende Forschungsergebnisse gibt, diese jedoch auch effektiv weiterverwertet werden müssen und vor allem z.T. in einem sehr frühen Stadium patentrechtlich geschützt werden müssen. Denn nur wenn Forschungsergebnisse exklusiv

genutzt werden können, sind sie aus Sicht der Industrie auch wirtschaftlich für eine weitere Entwicklung lukrativ. Wie und welche Voraussetzungen hierfür notwendig sind, erläuterten Dr. Meyer und Herr Viktor, Patentanwaltskanzlei Vossius & Partner sowie Herr Dr. Hamman, Boeringer Ingelheim GmbH.

Wichtig für eine qualitativ hochwertige Target-Validierung sind das Vorhandensein von geeigneten Tier- und Organmodellen. Dr. Echeverri, Cenix BioScience GmbH, Prof. Dr. Knittel, DeveloGen AG, Dr. Gailus-Durner, German Mouse Clinic, Dr. Goppelt, Switch AG und Dr. Funk, Larnax GmbH berichteten über ihre Erfahrungen. Für eine erfolgreiche Medikamentenentwicklung ist aber auch das Gebiet chemische Genomics nicht zu vernachlässigen, wie Dr. Schiebler, Morphochem AG, erläuterte.

Dass – trotz guter Voraussetzungen – die medizinische Forschung und Medikamentenentwicklung nicht einfach ist und dass eine effektive Zusammenarbeit zwischen Industrie und Hochschulen notwendig ist, machten die Vorträge von Dr. Kirschbaum, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Dr. Antel, Solvay Pharmaceutical GmbH und Dr. Eisele, Vakzine Projekt Management GmbH deutlich. Dr. Kemper, Patent- und Lizenzagentur (PLA), zeigte in seinem Vortrag jedoch, dass es auch sehr erfolgreiche und lukrative Zusammenarbeiten in diesem Gebiet gibt.

In seinen Abschlussbemerkungen betonte Herr Dr. Neumann, Merck KGaA, noch einmal, wie wichtig ein intensiver Dialog zwischen Industrie und akademischer Forschung ist, um die

gesteckten Ziele erreichen zu können. Gerade Projekte wie das NGFN und DHGP sowie Veranstaltungen, wie Round Tables als Kommunikationsplattform für alle beteiligten Partner, tragen dazu bei, den Standort Deutschland weiterhin attraktiv zu halten.

Die Vorträge wurden intensiv diskutiert und auch in den Pausen wurden zahlreiche Kontakte geknüpft.

Diese positive Resonanz zum Round-Table 12 bekräftigt die Tatsache, dass der Austausch zwischen Industrie und Wissenschaft von beiden Seiten gefordert und auch in Zukunft immer wichtiger wird. TT-NGFN und PLA haben durch ihren Einsatz und ihre bisherigen Tätigkeiten nicht nur zum Erfolg der Veranstaltung beigetragen, sondern durch den Round-Table 12 einen weiteren Beitrag als Vermittler zwischen Forschung und Wirtschaft geleistet.

Den Abstraktband zum Round Table 12 erhalten Sie kostenlos unter:

www.pst.fraunhofer.de/ngfn
www.pst.fraunhofer.de/pla

Kontakt:

Technologie transferstelle im Nationalen Genomforschungsnetz (TT-NGFN) und Patent- und Lizenzagentur (PLA) im Deutschen Humangenomprojekt c/o Fraunhofer-Patentstelle für die Deutsche Forschung

Leonrodstr. 68 · 80636 München
www.pst.fraunhofer.de/ngfn
www.pst.fraunhofer.de/pla

Science goes Business

**Das BioProfil „Funktionelle Genomanalyse“
Hannes Schlender, BioRegion GmbH, Braunschweig**



BioRegion GmbH

Die Buchstabenfolge der menschlichen Gene ist entziffert – nun visiert die Forschung das nächste ehrgeizige Ziel an: Die Funktion dieser Gene muss untersucht werden, vor allem jener, die beim Ausbruch von weit verbreiteten Krankheiten wie Alzheimer, Krebs oder Diabetes eine Rolle spielen. Dieser Aufgabe widmet sich das BioProfil Funktionelle Genomanalyse, eine Initiative von Forschungseinrichtungen, Hochschulen und Biotechnologie-Unternehmen aus dem südlichen Niedersachsen. Das BioProfil unterstützt Forscher, die an Projekten arbeiten, die großen wirtschaftlichen Erfolg versprechen. Dabei sind die niedersächsischen Biotech-Förderer weniger an prinzipiellen Fragestellungen interessiert – diese bleiben nach wie vor Aufgabe der Grundlagenforschung – als an praktischen Anwendungen im Dienste der Menschen. Ziel der geförderten Projekte soll es in jedem Fall sein, innovative Methoden und Medikamente für die Diagnose oder Therapie von Krankheiten zu entwickeln – und diese anschließend als Produkte auf den Markt zu bringen. Das BioProfil konzentriert sich dabei auf drei Schwerpunkte: Die Infektions-, die Stammzell- und die Neurobiologie.

Wie es dazu kam

Hervorgegangen ist die Initiative aus dem BioProfile-Wettbewerb des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) im

Jahr 2001. Die beteiligten Einrichtungen präferierten sich bei diesem deutschlandweiten Wettbewerb mit einem gemeinsamen Konzept zur Entwicklung der Biotechnologie im Städtedreieck Braunschweig, Hannover, Göttingen. Mit Erfolg: Die Jury kürte das BioProfil Funktionelle Genomanalyse zu einem der drei Sieger. Rund 15 Millionen Euro an Fördergeldern des Bundes fließen jetzt nach Südniedersachsen, wenn die gleiche Summe an privatem Kapital zur Gegenfinanzierung zur Verfügung steht. Der schon vor dem erfolgreichen Abschneiden im Wettbewerb gegründete Verein „Forum Funktionelle Genomanalyse e.V.“ wählt mit einem unabhängigen Gutachtergremium die Projekte aus. Durch die Integration des BioProfils in die BioRegion GmbH im Sommer dieses Jahres ist dafür gesorgt, dass mit den Fördermitteln biotechnologische Forschungsergebnisse zielstrebig in die wirtschaftliche Anwendung übergeführt werden: Die BioRegion GmbH berät die geförderten Forscher bei der Durchführung der Projekte und der Entwicklung tragfähiger Geschäftsmodelle.

Gezielte Förderung

Damit die BioProfil-Gutachter, namhafte Wissenschaftler und Industrievertreter aus ganz Deutschland, ein Projekt für die Förderung empfehlen, muss es eine Reihe von Voraussetzungen erfüllen. Zunächst muss die

Nähe zum Markt deutlich erkennbar sein, das heißt, die Perspektive einer wirtschaftlichen Umsetzung in absehbarer Zeit – etwa in Form einer Unternehmensgründung – sollte bestehen. Die kommerzielle Verwertung des entwickelten Medikaments oder Diagnoseverfahrens sollte der Region Südniedersachsen zugute kommen. Nicht zuletzt ist eine Finanzierung von mindestens 50 Prozent der gesamten Projektkosten durch privates Kapital Vorbedingung dafür, dass das BioProfil seine Förderung beisteuert.

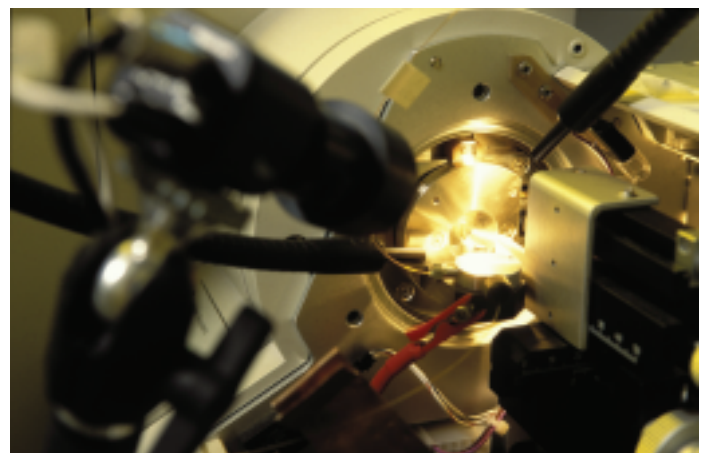
Forscher oder Unternehmensgründer, deren Konzept den genannten Kriterien entspricht, haben jederzeit die Möglichkeit, einen Antrag auf Förderung bei der Geschäftsstelle des BioProfils Funktionelle Genomanalyse in Braunschweig einzureichen. Das Gutachtergremium wird dann in einer seiner zweimal jährlich stattfindenden Versammlungen über das Projekt diskutieren und es gegebenenfalls gemeinsam mit dem Vereinsvorstand zur Förderung empfehlen. Die endgültige Entscheidung trifft der vom Bundesforschungsministeriums beauftragte Projektträger BIO in Jülich, die allerdings in der Regel den Empfehlungen der Gutachter folgt.

Einzigartiges Umfeld

Nach der Anschub-Finanzierung lässt man die zukunftsträchtigen Start-up-Firmen in



Neue Verfahren für den Gen-Knockout: Modellorganismus ist der Zebrafisch.



High-Tec: Neue Verfahren für die Früherkennung von Nierenerkrankungen

Südniedersachsen nicht alleine. Die BioRegion GmbH gibt selbst Unterstützung bei Fragen zu Management, Finanzierung und Marketing. Ihr Partner-Netzwerk bieten den Gründern eine Vielzahl wertvoller Kontakte und Zugang zum gesammelten Know-how zahlreicher Unternehmer, Forschungseinrichtungen, Kliniken und Universitäten. Das Umfeld dafür ist ideal. Fast 5000 Wissenschaftler, eine weit überdurchschnittliche Dichte an Forschungseinrichtungen, bedeutende Zentren der Agrar- und Umwelttechnologie, die weltgrößte Biotech-Fachmesse, Biotechnica: Mit strukturellen Rahmenbedingungen wie diesen zählt Niedersachsen zu den starken Biotechnologie-Regionen Deutschlands. In den vergangenen drei Jahren gehörte Niedersachsen zu den wenigen Bundesländern, die trotz der Wirtschaftsflaute einen Zuwachs an Biotech-Unternehmen verzeichnen konnten.

Der Grundstein für den Erfolg ist gelegt

Vom Früherkennungs-Test für Nierenerkrankungen über Impfstoffe gegen Tierseuchen bis zum Mikroprotein, das einmal als Ersatz für Antibiotika dienen soll: Die Entwicklungen, an denen die geförderten Biotech-Unternehmen arbeiten, sind vielfältig und bewegen sich an der vordersten Front der angewandten Forschung und Entwicklung.

Einige Beispiele für Projekte, die das Bundesforschungsministerium bereits auf Empfehlung des BioProfils in die Förderung aufgenommen hat:

Ersatz für Antibiotika

Das Göttinger Biotechnologie-Unternehmen *Selecore* entwickelt neuartige Medikamente gegen den häufig vorkommenden Krankheitserreger *Pseudomonas aeruginosa*. Das Bakterium verursacht unter anderem Lun-

genentzündungen, Wund- oder Harntraktsinfektionen und ist gegen zahlreiche Antibiotika resistent. Oft tritt *Pseudomonas aeruginosa* in Krankenhäusern auf. *Selecore* arbeitet an sogenannten Mikroproteinen für die Behandlung der Infektionen. Diese Eiweißstoffe können schnell chemisch so angepasst werden, dass sie gegen Krankheitserreger wirken: Sie lagern sich an bestimmte molekulare Strukturen der Bakterien an und verhindern, dass diese sich vermehren. Das BioProfil „Funktionelle Genomanalyse“ fördert das Projekt mit 500.000 Euro.

Impfstoffe für die Schweinemast

Lebensmittelskandale schrecken regelmäßig Verbraucher und Politiker auf. Ob BSE oder Antibiotika im Fleisch – die Fälle zeigen, dass die Landwirtschaft neue Produktionsverfahren braucht, um mehr Sicherheit für die Konsumenten zu gewährleisten. Deshalb fördert das Bio-Profil „Funktionelle Genomanalyse“ ein Vorhaben der Tierärztlichen Hochschule Hannover, in dem neuartige Impfstoffe für die Schweinemast entwickelt werden. Mit diesen so genannten „Lebend-Negativ-marker-Impfstoffen“ lässt sich nach der Schlachtung nachweisen, ob die Tiere tatsächlich geimpft waren und vollständig frei von den Krankheitserregern sind. Dies ist bisher nicht möglich. Förder-summe des BioProfils: 505.000 Euro.

Gezielter Gen-Knockout für die Medizin

Das mit 350.000 Euro unterstützte Projekt der Göttinger Firma *DeveloGen* soll dabei helfen, herauszufinden, welche Bedeutung bestimmte Gene für einen Organismus haben. Dazu müssen Forscher den entsprechenden Träger der Erbinformation in einer künstlichen Zellkultur oder in Versuchstieren wie Zebrafischen

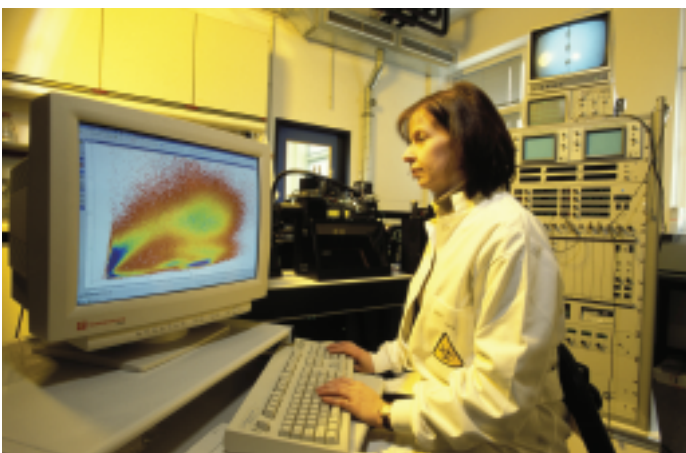
ausschalten. *DeveloGen* will neue chemische Substanzen, so genannte Antisense-Oligonucleotide, entwickeln, mit denen dieses „Gen-knock-out“ besonders elegant funktioniert. Langfristig setzt *DeveloGen* darauf, dass die neuen Substanzen als Medikamente zum Einsatz kommen, denn mit ihnen lassen sich gezielt die Gene von Bakterien oder Krebszellen ausschalten.

Frühdiagnose von Nierenerkrankungen

Die Firma *Mosaïques diagnostics* aus Hannover hat ein Verfahren zur Diagnose von schweren Nierenerkrankungen, so genannten Nephropathien, anhand von Urinproben entwickelt. Nierenschäden könnten damit bereits Jahre vor dem Ausbruch der Erkrankung diagnostiziert werden. Der Test, den das BioProfil „Funktionelle Genomanalyse“ mit 650.000 Euro fördert, soll nun in Großversuchen erprobt werden. Das Verfahren käme vor allem Diabetikern zugute: Sie sind besonders häufig von Nierenversagen betroffen. Folge ist, dass sie nicht nur an Zuckerkrankheit leiden, sondern zusätzlich zu Dialysepatienten werden. Bisher lassen sich Nierenschäden nur mit großem Aufwand feststellen.

Schutz vor Rinderparasiten

Ein neuer Impfstoff soll künftig Rinder vor dem lebensbedrohlichen Befall durch den Lungenwurm *Dictyocaulus viviparus* schützen. Ein Team von Parasitologen der Tierärztlichen Hochschule (TiHo) Hannover will diesen Impfstoff, der aus Eiweißmolekülen des Erregers bestehen soll, in den kommenden Jahren entwickeln. Das BioProfil Funktionelle Genomanalyse steuert für das Projekt 579.000 Euro bei. Umfangreiche Vorstudien haben bereits statt-



Isolierung von Stammzellen: Stammzellforschung ist ein Schwerpunkt des niedersächsischen BioProfils



Basis für neue Diagnoseverfahren: Bei Mosaïques diagnostics entstehen Karten von Proteinmustern

gefunden; ein marktfähiges Produkt wird bis zum Jahr 2006 erwartet.

Ausblick

Der Auftrag des BioProfils läuft in jedem Fall noch bis zum Jahr 2006 – bis dahin werden der gemeinnützige Verein und die BioRegioN GmbH noch manchem innovativen Nachwuchs-Forscher die Verwirklichung seiner Ideen ermöglichen können. Und auch danach,

so hoffen die Mitglieds-Organisationen, werden sich geeignete Wege finden, um weiterhin tatkräftig an der gemeinsamen Aufgabe mitzuwirken: Den Biotech-Standort Niedersachsen zu stärken, ihn durch hoch innovative Produktentwicklungen zu bereichern und seine Leistungsfähigkeit national und international unter Beweis zu stellen.

Ansprechpartner:

*Dipl.-Biol./Dipl.-Journ. Hannes Schlender
BioRegioN GmbH, BioProfil-Projektmanagement*

Leiter Kommunikation/Marketing
Inhoffenstr. 7 · D-38124 Braunschweig
Tel.: 0531-2850 415 · Fax: 0531-2850 428
hannes.schlender@bioregion.de
www.bioregion.de
www.forum-genomanalyse.de

Jungbrunnen Mid-West

Die 14. Internationale Arabidopsis Konferenz in Madison

Entscheidungen fallen manchmal besonders schwer. Hat man sich dann doch entschieden, bleibt die Beantwortung einer Frage meistens offen. Nämlich die, ob es die richtige Entscheidung war. Der Hintergrund für diesen etwas altbacken klingenden Einstieg, war die Qual der Wahl, wo man sich in diesem Sommer zum Gedankenaustausch treffen sollte. Nach Barcelona lockte das 7. ISPMB Meeting. Zeitgleich fand die 14. internationale Arabidopsiskonferenz in Madison / Wisconsin statt. Um die Antwort gleich vorwegzunehmen, ob die richtige Entscheidung getroffen wurde, wissen wir bis heute nicht. Gelohnt hat sich der Abstecher nach Madison auf jeden Fall und Kollegen welche die Chance des Barcelona Meetings ergriffen haben, waren mit dieser Wahl auch sehr zufrieden. Die Veranstalter sollten in Zukunft versuchen solche Überschneidungen zu verhindern.

So manch ein Unentschlossener

hat sich durch die Tradition lenken lassen. Über 800 Kollegen kamen zur 14. internationalen Arabidopsis Konferenz nach Madison. Das Arabidopsistreffen gilt als die internationale Bestandsaufnahme der Forschung am Modellorganismus *Arabidopsis thaliana*, der Ackererschmalwand und markiert die Meilensteine auf dem Weg zum Jahr 2010. In 7 Jahren soll das Ziel, die Funktion aller Gene in Arabidopsis zu kennen erreicht sein. Ein Ziel, das heute, 3 Jahre nach dessen Formulierung immer noch nach starkem Optimismus klingt. Damals wurde das internationale Sequenzierprojekt von *Arabidopsis thaliana* vorfristig beendet. Eventuell tröstet es die beteiligten Wissenschaftler, dass es seinerzeit dem Sequenzierkonsortium ähnlich ergangen ist. Ein innovationsgetriebener Wissen-

schaftszweig wie die Pflanzengenomforschung bedarf visionärer Ziele egal wie realistisch diese im Moment auch klingen mögen. Ein Nebeneffekt dieser Zielvorgabe ist die Rückbesinnung auf internationale Netzwerke und Arbeitsteilung. Getrieben wird das Vorhaben durch massive Forschungsbemühungen in zahlreichen nationalen Programmen. Das „Year 2010 Program“ der National Science Foundation in den USA, GarNet in England und das AFGN in Deutschland sind hier nur beispielhaft erwähnt. Andere Forschungsprogramme wie das deutsche Pflanzengenomprogramm GABI, leisten ebenfalls Pionierarbeit und essentielles auf dem Weg zum realisierten Science Fiction. Die Tatsache, dass momentan von insgesamt knapp 30.000 annotierten Genen in Arabidopsis die Funktion von wenigen hundert Genen experimentell bewiesen ist, zeigt welche Aufgaben noch warten.



Impressionen von der 14. Internationalen Arabidopsis Konferenz in Madison.



Markenzeichen von Madison, der Mendota See und die Sonnenstühle auf der Terrasse.

Glückliche Pflanzenforscher

Eine Grundlagen für die funktionale Pflanzengenomforschung sind die derzeitig qualitativ beste, vollständige Sequenz und Annotation eines höheren Organismus überhaupt, große Mutantenkollektionen in denen annähernd alle Gene wenigstens einmal ausgeschaltet oder molekular verstärkt wurden und ein funktionierendes, internationales Netzwerk der Forscher. Umfassende und immer weitere verbesserte und vernetzte Datenbanken sowie die dazugehörigen bioinformatische Werkzeuge machen die Forschung mit dem Wildkraut Arabidopsis immer interessanter und sind eine Basis für die Forschung an Nutzpflanzen. Damit bleibt dieses kleine, unscheinbare Wildkraut das beste System zur Bewältigung der genannten Herausforderungen und Modell für die Kulturpflanzen. Die Fortschritte die im vergangenen Jahr erzielt wurden, fasst der Bericht des „Multinational Arabidopsis Steering Committee“ zusammen. Dieser kann über Dr. Rebecca Joy, der Leiterin der Geschäftsstelle in den USA angefordert werden (rejoy@biotech.wisc.edu).

Highlights des Meetings

Waren eine Rückbesinnung auf klassische Werte der molekularen Wissenschaft, wie die Biochemie und die Genetik zur funktionalen Gencharakterisierung. Der ‚Hype‘ um die Chip-technologien geht bei Arabidopsis dem Ende entgegen und ordnet diese Technologie als notwendiges experimentelles Werkzeug in den Werkzeugkasten der Molekularbiologen ein. Michael Snyder von der Yale University eröffnete das Meeting mit einem Vortrag zur globalen Analyse von Genomen und Proteomen. Die Verfügbarkeit der kompletten menschlichen Sequenz seit April dieses Jahres erlaubt erstmals globale Analysen und Vergleiche zwischen Hefe, Mensch und anderen Organismen. Die heute verfügbaren Technologien erlauben eine solche globale Betrachtung. Interpretierbare Ergebnisse auf dem Weg zur Genfunktionsaufklärung sind nur durch die Verknüpfung unterschiedlicher Ansätze und Methoden möglich. 4.824 Hefegene kodieren für mehr als 10.000 Proteine. Über 4.000 dieser Proteine konnten in der Zelle lokalisiert werden. Ziel seines Labors war es, alle potentiellen Targets von Hefe-Transkriptionsfaktoren zu finden. Durch Chromatine Immunopräzipitation (ChIP-CHIP Technologie s. <http://ygac.med.yale.edu>) konnten 163 potentielle Interaktionspartner identifiziert

werden. 156 davon waren bisher völlig unbekannt. Diese 163 Interaktionspartner korrespondierten mit über 180 potentiellen Gentargets, von denen wiederum etwas über 100 ohne beschriebene Funktion sind. Auf diese Art und Weise war es möglich die Transkriptionsfaktoren nach Interaktionspartnern zu klassifizieren. Den Genfunktionen kann nun durch biochemische Analysen auf den Leib gerückt werden. Zur Etablierung der Methodik bei der Analyse des menschlichen Genoms beschränkte man sich vorerst auf das Chromosom 22. Ein Array mit über 21.000 PCR Produkten von ca. 720 bp Länge wurde für Hybridisierungsexperimente entwickelt und mit der ChIP-CHIP Technologie kombiniert um die über das Chromosom verteilten Interaktionspartner zu definieren. Zurück zur Hefe. Die biochemische Charakterisierung der Hefeinteraktionspartner erfolgte unterstützt durch unterschiedliche Protein Arrays. So wurde ein Antikörper – Antigen basierendes Chip und funktionsbasierendes Microarrays entwickelt. 122 Proteinkinase Homologe davon 17 unbekannte konnten auf diese Weise identifiziert und in substratbasierenden Assays in Mikrotiterplatten näher charakterisiert werden. Die Analysen basierte auf der Ähnlichkeit der Funktionen und nicht auf Sequenzhomologien. Am Beispiel von Calmodulin Proteinen konnte über die Analyse des Hefeproteoms neben 12 bekannten 33 bisher noch unbekannte bindende Proteine identifiziert werden. Ein anderes Beispiel für die Durchschlagskraft derartiger Analysen war die Identifizierung 140 neuen Zielsystemen für die Interaktion des 14-3-3 Proteins. Bisher bekannt waren 9 unterschiedliche Interaktionspartner.

Weitere heiße Themen

waren microRNA und siRNA Moleküle bei der transkriptionalen und nachgeordneten Regulation des biologischen Systems Pflanze und der Pflanzenentwicklung und -differenzierung. Eine komplexes Beispiel für die Regulation auf unterschiedlichen Stress gab Janet Braam von der Rice University in Houston. Sogenannte Touch-Gene (TCH Gene) reagieren auf Stimuli wie Hitze, Berührung (Wind), Dunkelheit und Kälte gleichermaßen. Timothy Nelson aus Yale berichtete von der Verbesserung einer Laserbasierenden Mikrosezierungsmethode zur Gewinnung von RNA aus wenigen Duzend Zellen für organ- oder zelltypspezifische Expressionsexperimente. In Deutschland läuft in dieser Richtung ein sehr erfolgreiches GABI Projekt zur Analyse von Protein- und Expressionsmustern auf Einzelzellebene.



Vorwärts – auch ein Symbol für die Pflanzengenomforscher.

Elliot Meyerowitz vom California Institute of Technology hielt einen Vortrag zur Zukunft der Arabidopsisforschung. In diesem ging er über die Grenzen singulärer Forschungsansätze hinaus und erläuterte die Notwendigkeit der Aufklärung von subzellulären, zellulären, interzellulären und organismusweiten Phänomenen als Basis eines besseren Verständnisses von komplexen Lebensvorgängen in Pflanzen. Die heute entwickelten und verfügbaren Werkzeuge der Biowissenschaften erlauben es, Musterbildungen von der ersten Aktivierung eines Regulators bis zum Verständnis kompletter genetischer Netzwerke zu untersuchen. Fortschritte in der Mikroskopietechnik (Photonics) ermöglichen eine genaue Lokalisierung und somit die Verknüpfung von Daten der Genexpression mit denen der zellulären Lokalisation und Funktion. Damit gelang ein entscheidender Durchbruch auf dem Weg zu computerbasierenden Modellen von „Zell zu Zell Interaktionen“. Das ein so generiertes Modell die reale Natur widerspiegeln kann, bewies Elliot Meyerowitz am Beispiel der Musterbildung und Blütenentwicklung in seinem Vortrag. So wie die molekulare Biowissenschaft nur durch Interdisziplinarität möglich war, ist eine Verbindung von „Genomics“, „Genetics“, „Informatics“, „Photonics“ und „Mathematics“ notwendig das Ziel der Genfunktionsaufklärung und das Verständnis um genetische Netzwerke zu ergünden.

Am Rande der Konferenz

besprochen und hier erwähnt werden sollen die Ergebnisse eines MicroArray Workshops während der Konferenz. Der Aufbau einer öffentlichen Datenbank von insgesamt 1.400 Microarray Experimenten mit dem Affymetrix Chip Ath1 soll bis zur nächsten Arabidopsis-Konferenz den Grundstock für eine umfassende, öffentlich zugängliche Datenbank liefern. Geplant ist diese experimentelle Datenbank als gemeinsame Initiative des „Year 2010 Program“, des Riken Genomics Science Centers in Japan, der AFGN Initiative der DFG und von

GarNet. Die finale Entscheidung für die Förderung des deutschen Anteils an dieser Microarray Initiative fällt die DFG im September und hat es damit in der Hand ein Zeichen der Integration und Kooperation im Postgenomen Zeitalter zu setzen. Von diesen 1.400 Chips sollen in Deutschland 550 hybridisiert werden um entwicklungs- und stressrelevante Fragen der Genexpression aufklären zu helfen. Dadurch wird die international verfügbare Datenbasis auf ein solides Fundament gestellt werden. Hervorragende Tools zur Auswertung und Interpretation dieser Daten existieren bereits und es ist zu hoffen, dass TAIR mit dem Nottingham

Stock Center eng zusammenarbeiten wird. In Nottingham entwickelte Werkzeuge wie „Spot History“ lassen die Herzen zahlreicher Wissenschaftler höher schlagen (<http://ssbdjc2.nottingham.ac.uk>).

Das Beharren

auf Traditionen hat sich in diesem Jahr für alle die nach Madison reisten gelohnt. In Madison fand eine hervorragend organisierte, spannende Tagung, in offener Atmosphäre und bei bestem Sommerwetter statt. Zur 15. internationalen Arabidopsis Konferenz laden die deutschen Kollegen vom 11. bis zum 14. Juli 2004 nach Berlin ein.

Genomforschung auf dem Marktplatz

Angela Haese

Den Brandenburgtag, einem Landesfest, das diesmal auch im Zeichen der Wissenschaft stand, nahmen die Geschäftsstellen von GABI und DHGP zum Anlass, Teile der Ausstellung „Von der Doppelhelix zum Genom – 50 Jahre DNA-Struktur“ zu präsentieren. Unterstützt wurden sie dabei durch das Gläserne Labor aus Berlin-Buch. Dank dieser Zusammenarbeit hieß es auf dem Wissenschaftsmarkt am 6. September 2003 im historischen Zentrum von Potsdam „Hands on Science“ – Gentechnik-Experimente zum selber machen, Informationen zur DNA und Genomforschung gab es aus erster Hand.

Von den etwa 250.000 Besuchern des diesjährigen Brandenburgtags in Potsdam nutzten mehrere Zehntausend die Möglichkeit, sich auf dem Wissenschaftsmarkt über laufende Projekte und aktuelle Forschungsergebnisse der dort

vertretenen Institutionen zu informieren. Ein Highlight unter den Beiträgen der über 40 am Wissenschaftsmarkt beteiligten Institutionen bildete das geräumige Zelt mit dem Experimentiertisch des Gläsernen Labors und Teilen der Ausstellung „Von der Doppelhelix zum Genom“.

Die zahlreichen Besucher, davon viele auch aus dem Umland und Berlin angereist, nutzten die Gelegenheit selbst DNA-Fäden aufzuwickeln, zu pipettieren, DNA-Banden im Gel zu betrachten, einfache Versuchsabläufe genauer kennen zu lernen und zu diskutieren. Nicht nur das Wetter war auf dieser Veranstaltung sonnig, auch die Diskussionen waren durchweg sachlich und verliefen in freundlicher Atmosphäre. Die Brandenburger, dass bewies der diesjährige „Brandenburgtag“ haben ein Faible für die Wissenschaft

und sind ein bodenständiges, neugieriges und aufgeschlossenes Völkchen. Viele nutzten die Gelegenheit zu Diskussionen. Immer wieder gestellt wurden auch Fragen nach der Patentierbarkeit der Gene (wem gehört das menschliche Genom?), nach dem Nutzen von transgenen Pflanzen und der Zukunft der Genomforschung, um nur einige von vielen angesprochenen Themen zu nennen.

Insbesondere waren viele Schüler am Thema Genomforschung interessiert und auch Kinder ließen sich von den DNA-Fäden faszinieren. Die Ausstellung, aus Anlass des 50. Jubiläums der Publikation der DNA-Struktur konzipiert und im Berliner Museum für Naturkunde im April diesen Jahres gezeigt, ist das Produkt einer Kooperation von Wissenschaftseinrichtungen aus Berlin und Brandenburg (siehe auch GenomXpress 2/03).



Kleine und Große Berliner und Brandenburger ließen sich von der Welt der Gene bezaubern und nutzten die Gelegenheit, Fragen aus erster Hand beantwortet zu bekommen.

Das Ende der "gentechnik-freien" Zeit

Gerd Spelsberg · www.transgen.de

Vor fünf Jahren verabredeten die EU-Umweltminister, die Zulassung von GVO-Pflanzen einzustellen. Dieses Moratorium sollte solange bestehen, bis neue Rechtsvorschriften zur Grünen Gentechnik in Kraft treten. Nun ist dieser Zeitpunkt erreicht. Mit der Zustimmung des EU-Parlaments zu den Verordnungen über gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermittel geht die zulassungsfreie Periode zu Ende.

Bis zuletzt war es spannend, ob sich das Europäische Parlament dem gemeinsamen Standpunkt von Kommission und Ministerrat anschließen würde. Vor allem bei der Frage des Schwellenwertes gingen die Auffassungen auseinander. Zuletzt hatte der Umweltausschuss des Parlaments eine Höhe von 0,5 Prozent empfohlen, bis zu dem zufällige GVO-Beimischungen zu tolerieren seien. Am Ende folgte die Mehrheit des Parlaments der Linie der Agrarminister, die sich im Herbst auf 0,9% geeinigt hatten. Offenbar wollte auch das Parlament ein langwieriges Vermittlungsverfahren vermeiden. Nun können die beiden Verordnungen über GVO-Lebens- und Futtermittel und zur Rückverfolgbarkeit gegen Ende des Jahres in Kraft treten. Nachdem die neue Freisetzungsrichtlinie bereits seit Oktober 2002 rechtsgültig ist, verfügt die EU damit über einen neuen Rechtsrahmen zur Gentechnik. Auch bei GVO-Lebensmitteln setzt die EU ihr neues Regulierungskonzept um: strengere Zulassungsbestimmungen, Rückverfolgbarkeit bei den Rohstoffen und vor allem mehr Kennzeichnung und Transparenz. Bei den Genehmigungsverfahren wird die neue Europäische Lebensmittelbehörde eine zentrale Rolle übernehmen.

Überwiegend positiv

Als Fortschritt für Verbraucher und Landwirte feierte Renate Künast den Beschluss des EU-Parlaments. Sogar Greenpeace sprach von einem "Sieg für den Verbraucherschutz". Nur der BUND beklagte, die neue Verordnung gebe "Grünes Licht für gentechnische Verunreinigung". Europa-Bio, der Dachverband der Biotechnologie-Industrie freute sich, dass "extreme Positionen" sich nicht durchgesetzt

haben und ein Verbot der Grünen Gentechnik damit vom Tisch sei. Dennoch beklagte er die Last an Vorschriften, die den Unternehmen aufgebürdet worden sei.

Problem Umsetzung

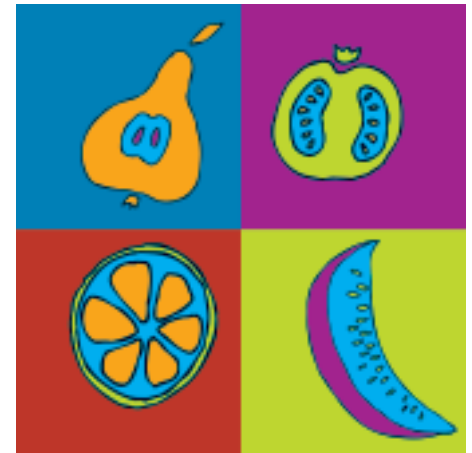
Tatsächlich sind mit den neuen Verordnungen nicht alle Probleme gelöst. Vor allem bei der Kennzeichnung gibt es noch viele Fragen, ob und wie sie praktiziert werden wird. Da nicht mehr der DNA-Nachweis im Endprodukt die Kennzeichnungspflicht auslöst, müssen warenstromgleitende Rückverfolgbarkeitssysteme die notwendigen Informationen für eine Kennzeichnung liefern. Doch welche Systeme dazu geeignet sind, wie sie umgesetzt und vor allem überwacht werden, ist weitgehend ungeklärt. Auch im internationalen Agrarhandel müssten solche Systeme etabliert werden.

Zu erwarten ist, dass auch künftig die Lebensmittelwirtschaft alles tun wird, um eine Kennzeichnung ihrer Produkte zu vermeiden. Damit das Etikett den Konsumenten verlässliche Informationen über den tatsächlichen Anwendungsstand der Gentechnik liefert, ist neben durchdachten Vorschriften auch die Bereitschaft der beteiligten Unternehmen erforderlich.

Leitlinien zur Koexistenz. Ungelöst ist auch noch, wie die von allen gewollte "Koexistenz" zwischen einer Landwirtschaft mit und ohne Gentechnik geregelt werden soll. Eigentlich wollte die Kommission diese Aufgabe den Mitgliedstaaten überlassen. Nun hat das Parlament die Kommission verpflichtet, Leitlinien für die Koexistenz zu erarbeiten.

Neue Kennzeichnung – Das ändert sich

Mit Beginn des Jahres 2004 gelten in allen EU-Ländern neue Vorschriften zur Kennzeichnung gentechnisch veränderter Lebensmittel. Sie unterscheiden sich grundsätzlich von den bis dahin geltenden Bestimmungen. Für Verbraucher bedeutet das: Es fallen mehr Produkte unter die Kennzeichnungspflicht. Für die Lebensmittelwirtschaft: Es müssen aufwändige Kontroll- und Nachweissysteme aufgebaut werden.



Kennzeichnung alt – Nachweisprinzip

Seit 1997 wurde die Kennzeichnung von GVO-Lebensmitteln in der Novel Food-Verordnung geregelt. Danach war die Anwendung von gentechnisch veränderten Pflanzen oder Mikroorganismen bei der Herstellung von Lebensmitteln nur dann kennzeichnungspflichtig, wenn die betreffenden GVOs im Endprodukt nachgewiesen werden können. Diese Kennzeichnung liefert Informationen über stoffliche Zusammensetzung des Endprodukts.

Mit geeigneten Verfahren können bestimmte, für den jeweiligen GVO charakteristische DNA-Bruchstücke nachgewiesen werden. Die Einhaltung der Kennzeichnungsvorschriften kann somit am einzelnen Lebensmittelprodukt kontrolliert werden. Kennzeichnungsfrei bleiben solche Produkte, bei denen auf früheren Produktionsstufen eingesetzte GVOs so weit verarbeitet wurden, dass kein GVO-Nachweis mehr möglich ist.

Kennzeichnung neu – Anwendungsprinzip

Jede direkte Anwendung eines GVOs im Verlauf der Herstellung oder Erzeugung von Lebens- und Futtermitteln ist kennzeichnungspflichtig. Es spielt keine Rolle, ob der GVO-Einsatz im Endprodukt nachweisbar ist. Dieses Kennzeichnungskonzept liefert Informationen über die Anwendung der Gentechnik, unabhängig von der stofflichen Zusammensetzung des betroffenen Lebensmittels.

Voraussetzung für dieses Kennzeichnungskonzept ist, dass auf jeder Stufe des Produktionsprozesses Informationen über frühere GVO-Anwendung verfügbar sind. Diese Informationen müssen von einer Verarbeitungsstufe zur nächsten weitergegeben werden. Jeder, der Zutaten oder Agrarrohstoffe aus GVOs erzeugt oder mit ihnen handelt, ist verpflichtet, Infor-

mationen über alle in einem Lebensmittel oder Rohstoff vorhandene GVOs an die nachfolgende Verarbeitungsstufe weiterzuleiten. Jeder zugelassene GVO erhält eine Art Strich-Code, mit dem er jederzeit identifiziert werden kann. Der Grundsatz der "Rückverfolgbarkeit" und die Anforderungen an die Lebensmittelwirtschaft sind in einer eigenen EU-Verordnung festgelegt.

Der Verbraucher erhält bei diesem Konzept nur dann vollständige und zuverlässige Informationen, wenn die geeignete Rückverfolgbarkeitssystem lückenlos angewandt werden und zudem eine Kontrolle möglich ist. Basis für die Überprüfung von Kennzeichnungssachverhalten sind in der Regel schriftliche Unterlagen. Eine analytische Überprüfung ist nur an frühen Stellen der Verarbeitungskette möglich, an der die GVO-

typische DNA noch weitgehend intakt ist. Vor allem im internationalen Agrarhandel dürfte eine lückenlose Überprüfung schwierig sein.

Es gibt weiterhin Schwellenwerte

für tolerierbare GVO-Beimischungen. Sofern sie zufällig in das Produkt gelangt und technisch unvermeidbar sind, bleiben GVO-Anteile bis zum jeweiligen Schwellenwert kennzeichnungsfrei. Der Schwellenwert beträgt 0,9% (bezogen auf die jeweilige Zutat).

Einen Schwellenwert gibt es nur für solche GVOs, die in der EU zugelassen sind und damit nachweislich als sicher eingestuft wurden. Für GVOs, die in der EU noch nicht abschließend zugelassen sind, aber schon einer wissenschaftlichen Sicherheitsbewertung unterzogen wurden, beträgt der zulässige Schwellenwert

0,5%. Nach einer Übergangsfrist von drei Jahren wird er auf 0,0% gesenkt. Bei GVOs, deren Sicherheitsbewertung noch nicht abgeschlossen ist, werden keine Beimischungen toleriert.

Für Futtermittel und Futtermittelzusätze

gelten die gleichen Kennzeichnungsgrundsätze wie für Lebensmittel.

Futtermittel müssen gekennzeichnet werden, wenn sie aus GVO-Rohstoffen hergestellt sind oder diese enthalten. Gleiches gilt für Futtermittelzusätze.

Die Kennzeichnung richtet sich an den Endabnehmer der Futtermittel – Landwirte oder Tierhalter. Lebensmittel aus Tieren, die GVO-Futtermittel erhalten haben, sind weiterhin kennzeichnungsfrei.

Fäden des Lebens – Münchner Wissenschaftstage

Ein Resümee

Karl Daumer, Georg Kääh, Carsten Roller, Thorsten Naeser, Verband deutscher Biologen (vdbiol), München

Die 3. Münchner Wissenschaftstage mit dem Titel „Fäden des Lebens – 50 Jahre DNA-Doppelhelix“ bildeten im Rahmen weltweiter DNA-Jubiläumsfeiern die deutsche Veranstaltung für die breite Öffentlichkeit. Initiiert vom Verband deutscher Biologen (vdbiol) wurde sie gefördert vom Bundesforschungsministerium, der bayerischen Staatsregierung mit mehreren Ministerien und der Landeshauptstadt München. Zusammen mit industriellen Sponsoren wurde so ermöglicht, dass die Veranstaltung an die breite Öffentlichkeit herangetragen werden konnte. Die Schirmherrschaft hatten Ministerin Bulmahn, Staatsminister Zehetmair und Oberbürgermeister Ude übernommen.

Große Besucherresonanz

Mehr als 15.000 Interessierte nahmen die Gelegenheit wahr, sich über den aktuellen Stand der Molekularen Genetik und deren Anwendung in Medizin, Pharmazie, Landwirtschaft, Ernährung, Verbrechensbekämpfung und Umweltschutz aus erster Hand zu informieren. In vier gut besuchten Podiumsdiskus-

sionen wurden die Hauptthemen unter gesellschaftlichen und bioethischen Gesichtspunkten diskutiert. In 27 allgemein verständlichen Übersichtsvorträgen, in denen das Audimax mit seinen 1.300 Plätzen zeitweise überfüllt war, wurde der Bogen von der Grundlagenforschung in Genomics, Proteomics und Systembiologie bis zu den vielfältigen Anwendungsfeldern in grauer, grüner und roter Gentechnik und bis hin zur Verbrechensbekämpfung durch DNA-Diagnostik und Versicherungswirtschaft gespannt.

Ein packender Auftakt

Bei der Auftaktveranstaltung genossen über 1.000 Besucher die geglückte Synthese aus Wissensvermittlung, Kunst und Unterhaltung. Die Tänzerinnen der Palindrom Performance Group zeigten das elementare Prinzip der Basenpaarung in einem didaktisch aufgebauten reizvollen Tanz der vier Basenmoleküle. Schließlich führte Zauberkünstler Thomas Fraps mit genialen Seiltricks professionell in das Prinzip der Gentechnik ein und verblüffte auch Frau Ministerin Bulmahn mit einem gelungenen

Geldtrick als Investitionsleistung in die deutsche Forschungslandschaft. Ein Podiums-Gespräch mit Professoren Winnacker, Bartram, Saedler und Strein spannte den Bogen über die Hauptthemen der Münchner Wissenschaftstage. Erweitert wurde das Themenspektrum durch ein Quiz für zwei Schülerpaare und das Publikum, das Ernst Peter Fischer moderierte und die Podiumsteilnehmern kommentierten. Der Quizmaster wurde anschließend selbst geehrt: Prof. Ernst Peter Fischer, Autor des Bestsellers „Die andere Bildung, – was man von den Naturwissenschaften wissen sollte“ erhielt die höchste Ehrung des vdbiol, die Treviranus-Medaille. Den Abschluss der Auftaktveranstaltung lieferte die Multimedia-Show „Diderots Moleküle“, eine Produktion der Jungen Akademie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

Die Marktstände der Wissenschaft

Zentraler Teil auch der dritten Münchner Wissenschaftstage waren wieder die



Marktstände der Wissenschaft, wo über 470 Wissenschaftler ihre aktuellen Themen anschaulich und allgemein verständlich präsentierten. Darüber hinaus stellten sie sich Fragen nach den Perspektiven sowie nach gesellschaftlichen, wirtschaftlichen und ethischen Aspekten ihrer Forschung. Von allen Beteiligten wurde hervorgehoben, dass die Gespräche in einer sehr konstruktiven Atmosphäre verliefen.

Passend zum 50. Jahrestag der Entdeckung der Struktur des DNA und zur erfolgreichen Sequenzierung des menschlichen Genoms konnten die Besucher die Installation „Cubus mysticus“ bewundern, eine Blackbox, in der die Sequenz des menschlichen Genoms audio-visuell an dem Betrachter vorüberlief. Die von den Künstlern Frank Hellwig und Steffen Fischer realisierte multimediale Installation wurde vom Institut für Molekulare Biotechnologie Jena, einem der drei deutschen Sequenzierzentren, initiiert.

Ergänzt wurde der Kubus mit Teilen der bereits im April 2003 im Berliner Museum für Naturkunde gezeigten Ausstellung „Von der Doppelhelix zum Genom – 50 Jahre DNA Struktur“. Die von einem Konsortium aus bundesweiten Wissenschaftsprogrammen und -institutionen aus Berlin und Brandenburg konzipierte Ausstellung lieferte kompakte und allgemeinverständliche Informationen von der Strukturaufklärung der DNA bis zu den Ergebnissen der aktuellen Genomforschung. Aufgrund der regen Nachfrage sind die Ausstellungspaneel jetzt auch unter www.dhgp.de/deutsch/medizin/index_dna50.html als pdf-Dateien herunterzuladen.

Darüber hinaus präsentierten das deutsche Pflanzengenomprojekt GABI (Genomanalyse im Biologischen System Pflanze) und das Deutsche Humangenomprojekt (DHGP) Informationen zu den beiden Forschungsprogrammen und ausgewählten Projekten.

Auch bei den Präsentationen von Firmen herrschte reges Interesse, so beispielsweise bei der Firma November, deren Miniatur-Hybridisierungstift für die Produkt- und Markenkontrolle auch Experten verblüffte.

Die „Hingucker“ waren sicherlich auch die Aquarien. Ein riesiger Schwarm von Zebrafischen konnte beobachtet werden, dessen Einzelindividuen beim näheren Hingucken sich jedoch als sehr verschieden herausstellten: andere Flossenformen, verschiedene Streifen- oder gar Punktemuster. Unter dem Mikroskop konnte dieses Modelltier der Entwicklungsbiologie näher untersucht werden. Nicht nur für Flie-

genfans war das virtuelle Entwicklungslabor „flymove“ eine besondere Attraktion.

Spannende Begleitveranstaltungen

Die abendliche szenische Lesung „ICSI“ - Sex im Zeitalter der technischen Reproduzierbarkeit, von und mit dem Erfinder der Antibabypille, dem 81-jährigen Prof. Carl Djerassi, Stanford, Kalifornien und der Schauspielerin und Regisseurin Isabella Gregor, Wien, ein Paradebeispiel für „Edutainment“, fand reges Interesse und bildete eine optimale Basis für die anschließende Podiumsdiskussion zu technischen und ethischen Fragen der modernen Fortpflanzungsmedizin zu PID und Stammzellforschung.

Die angebotenen Schülerpraktika wurden zum Teil doppelt und dreifach durchgeführt und konnten dennoch das rege Interesse an den praktischen Kursen nicht befriedigen. Das zeigt erneut das gravierende Defizit an experimentell-praktischen Übungen im Biologie- und Chemieunterricht an den Gymnasien und Realschulen. Eine eigene „Stadt für Kinder“ im Rahmen der 3. Münchner Wissenschaftstage wurde wieder in bewährter Weise von Kultur&Spielraum München e.V. und dem GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, im Auftrag des Stadtjugendwerks München/ Jugendkulturwerk gestaltet. Unter den Exkursionen war die kombinierte Exkursion zur Forschungsstelle für Ornithologie der Max-Planck-Gesellschaft in Seewiesen, wo Vogelzug und Reproduktionsstrategien bei Vögeln mit Hightech- und modernsten DNA-Methoden analysiert werden, der Besuch des Klosters Andechs und eine vegetationskundliche Wanderung durch das Kiental der absolute Renner. Auch die Firmenbesichtigungen beim Hauptsponsor Roche Diagnostics Penzberg und bei Martinsrieder Biotech-Firmen sowie die Institutsbesuche in der GSF, Neuherberg und der Landesanstalt für Landwirtschaft, Weihenstephan waren voll ausgebucht.

Alle Übersichtsvorträge, die im Rahmen der 3. Münchner Wissenschaftstage gehalten wurden, sind im Sammelband „Fäden des Lebens“ allgemein verständlich zusammengefasst.

„Fäden des Lebens“

200 Seiten, farbige Abb. u. Grafiken, ISBN 3-9806803-3-9; 15.- Euro, Mitglieder 12.- EUR, je inkl. Porto
Zu beziehen bei:
Geschäftsstelle des vdbiol, Corneliusstr. 6, 80469 München, Fax: 089-26019729



Die Palindrom Performance Group unter Leitung von Robert Wechsler bei der Auftaktveranstaltung: das elementare Prinzip der Basenpaarung als Tanz.



Großes Interesse fand der Aufbau eines maßstabgetreuen DNA-Modells aus Luftballonen. Hier die Schirmherrin der Münchner Wissenschaftstage, Ministerin Bulmahn und der Ballonkünstler und Chemiker Asif Karim.



Mit Teilen der Ausstellung „Von der Doppelhelix zum Genom – 50 Jahre DNA Struktur“ und Postern aus den Projekten waren GABI und DHGP vertreten.



500 begeisterte Kinder ließen unter sachkundiger Betreuung im „Kinder-Kunst-Labor“ ihrem Experimentiertrieb freien Lauf.

Schimpansen-Chromosom 22 vollständig entschlüsselt

"International Chimpanzee Genome Chromosome 22 Sequencing Consortium" präsentiert erste vollständige DNA-Sequenz des nächsten Verwandten des Menschen

Ein internationales Wissenschaftlerteam aus acht Forschungseinrichtungen in Deutschland, China, Japan, Korea und Taiwan hat die vollständige Sequenzierung des Schimpansenchromosoms 22 bekannt gegeben. Das 33,2 Megabasen große Chromosom wurde mit der sehr hohen Genauigkeit von 99,998% entschlüsselt.

Das Gegenstück zum Chromosom 22 des Schimpansen ist das menschliche Chromosom 21, das am besten untersuchte Chromosom überhaupt. Auf ihm wurden bereits eine Reihe wichtiger Krankheitsgene identifiziert, einschließlich der für das Down-Syndrom, die Alzheimersche Krankheit, Epilepsie und akute Leukämie. "Wir sind einen weiteren wichtigen Schritt zum besseren Verständnis der menschlichen Evolution und Biologie vorangekommen", betont Hans Lehrach, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin und einer der deutschen Partner in dem internationalen Sequenzierungs-Konsortium.

Nach der Sequenzierung des Schimpansenchromosoms 22 hat das Konsortium jetzt mit der Analyse der Sequenzdaten begonnen. Die Sequenzdaten von menschlichem und Schimpansen genom sind zu 98,5% identisch. Die ersten Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass durch die große Anzahl an eingeschobenen und weggefal-

lenen Sequenzabschnitten (Insertionen und Deletionen) und Basenaustauschen sich die Proteine bzw. deren Struktur bei beiden Spezies in mindestens 10% unterscheiden.

Die Sequenzdaten des Schimpansenchromosoms 22 stehen der Öffentlichkeit über die Webseite des Konsortiums zur Verfügung (URL: <https://chimp22pub.gsc.riken.go.jp/>) und werden nach der vollständigen Annotation auch in die öffentlichen Datenbanken eingegeben werden.

Das "International Chimpanzee Genome Chromosome 22 Sequencing Consortium" formierte sich Anfang 2001 als Fortführung und Erweiterung des "Chromosome 21 Mapping and Sequencing Consortium". Dieses veröffentlichte bereits im Jahre 2000 die vollständige Sequenzentschlüsselung und -analyse des humanen Chromosoms 21 [Nature 2000; 405:311-319.]. Die jetzt vorgestellten Arbeiten gründen sich auf die

2002 vom Konsortium veröffentlichte erfolgreiche Generierung der vergleichenden Klonkarte von Mensch und Schimpanse [Science 2002; 295:131-134]. An dem vom RIKEN Institut, Yokohama, Japan, und dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin, (MPIMG) koordinierten Projekt sind aus Deutschland weiterhin Wissenschaftler der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig, des Instituts für Molekulare Biotechnologie, Jena, und des Max-Planck-Instituts für Evolutionäre Anthropologie, Leipzig, beteiligt. Während die ersten drei deutschen Gruppen bei der Entschlüsselung des menschlichen Chromosom 21 noch durch das Deutsche Humangenomprojekt (DHGP) gefördert wurden, stellt diese Arbeit einen der Meilensteine dar, der durch das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) finanziert wurde.

Quelle: idw 2. 7. 2003

Institutionen im "International Chimpanzee Genome Chromosome 22 Sequencing Consortium":

China: Chinese National Human Genome Center at Shanghai, Shanghai

Deutschland: Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin; Institut für Molekulare Biotechnologie, Jena; Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig

Japan: RIKEN Genomics Sciences Center, Yokohama; National Institute of Genetics, Mishima

Korea: Korea Research Institute of Basic Sciences and Biotechnology, Daejeon

Taiwan: National Health Research Institutes, Taipei

US-Forscher haben Erbgut des Schimpansen fast vollständig entziffert

US-Forscher haben nach eigenen Angaben das Erbgut unseres nächsten Verwandten, des Schimpansen, nahezu komplett entziffert. "Wir haben eine fast vollständige Version des Schimpansen-Erbguts vorliegen", sagte der Direktor der amerikanischen Whitehead Institutes in Cambridge (Massachusetts), Eric Lander, dem Hamburger Magazin "GEO" (Septemberausgabe). Der Wissenschaftler kündigte an, die Daten im Spätsommer im Internet zu veröffentlichen.

Sein Team hat nach Angaben von "GEO" mit einem Budget von rund 100 Millionen Dollar (90 Millionen Euro), kaum mehr als ein halbes Jahr für ihre Arbeit benötigt. Dies sei nur durch den Einsatz der so genannten Schrotschuss-Technik möglich gewesen, die der Gen-Pionier Craig Venter ent-

wickelt hatte. Dabei wird das Erbmaterial zunächst in Abermillionen Bausteine zertrümmert, entziffert und die Sequenz erst später wieder zusammengesetzt. Bei der US-Fassung des Affenerbguts handele es sich um eine Arbeitsversion, wie sie vor zwei Jahren vom Erbgut des Menschen vorgelegt worden sei, sagte Helmut Blöcker von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig. Diese enthalte noch einige Lücken und Fehler. Blöcker hatte mit Kollegen aus Deutschland und ostasiatischen Ländern das Schimpansen-Chromosom 22 komplett in "Abschlussqualität" entziffert und Anfang Juli darüber berichtet. Das Schimpansen-Chromosom 22 wird als Equivalent zum menschlichen Chromosom 21 gesehen. "Wir wollten ein Chromosom ganz fertig stellen und es

vergleichen mit dem entsprechenden menschlichen Chromosom, dass wir bereits im Jahr 2000 fertiggestellt hatten", erläuterte Blöcker. Für die kommenden Monate sei eine Veröffentlichung über das Schimpansen-Chromosom 22 geplant. "Sie wird sogar eine erste vergleichende Funktionsanalyse der Gene zwischen Menschen und Schimpansen enthalten."

Ein Vergleich des Erbguts zwischen Mensch und Schimpansen soll künftig auch bei der Bekämpfung von Krankheiten helfen. So sterben Schimpansen laut "GEO" nur höchst selten an Krebs; sie bekommen weder Malaria noch entwickeln sie die für Alzheimer typischen Hirnveränderungen. Die September-Ausgabe von "GEO" ist vom 25. August an im Zeitschriftenhandel erhältlich.

Appell der Max-Planck-Nobelpreisträger: Grundlagenforschung stärken

Als "herausragendes Ereignis" bezeichnete Prof. Peter Gruss, Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, das Treffen von acht Nobelpreisträgern aus Max-Planck-Instituten. "Keine deutsche Wissenschaftsorganisation kann wissenschaftliche Exzellenz von Weltformat in dieser Form vorweisen, und wir haben heute acht der zehn in Deutschland lebenden Laureaten aus den Naturwissenschaften versammelt", erklärte Gruss am 2. 9. 03 in München. Die Wissenschaftler (darunter die einzige deutsche Nobelpreisträgerin) brachten ihre Sorge um die finanziellen und strukturellen Rahmen-

bedingungen der Grundlagenforschung in Deutschland vor dem Hintergrund des sich verschärfenden internationalen Konkurrenzkampfes zum Ausdruck. Sie appellierten, die Unabhängigkeit der Forschung als Voraussetzung für wissenschaftliche Spitzenleistungen zu bewahren. Daher müsse am Prinzip der Gemeinschaftsfinanzierung der Max-Planck-Gesellschaft durch Bund und Länder festgehalten werden. Dieses Fördersystem habe sich bewährt, müsse aber in einigen Punkten reformiert werden, ergänzte Gruss.

Bei dieser Gelegenheit übte der Präsident der

Max-Planck-Gesellschaft auch Kritik an der bisherigen europäischen Forschungsförderung. Sie sei mit dem 6. Rahmenprogramm immer noch zu einseitig auf die angewandte Forschung in direkter Zusammenarbeit mit der Industrie ausgelegt. Die Nobelpreisträger plädierten deshalb für eine stärkere Förderung der an wissenschaftlicher Exzellenz ausgerichteten Grundlagenforschung. Nur so könne Europa im internationalen Wettbewerb von Wissenschaft und Wirtschaft auch in Zukunft an vorderster Stelle bestehen.

Quelle: idw 3. 9. 2003

Das Denken verstehen lernen BMBF fördert Forschung zur Funktionsweise des menschlichen Gehirns

Die Funktionsweise des menschlichen Gehirns zu erforschen ist eine wissenschaftliche Herausforderung. Sie ist in ihrer Dimension vergleichbar mit der Entschlüsselung des Human-genoms. Deshalb hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das Forschungsprojekt "Computational Neuroscience" gestartet. In den kommenden fünf Jahren stellt das BMBF einen Fond von jährlich 5,5 Millionen Euro für die Erforschung des menschlichen Denkens zur Verfügung. Bis zu fünf interdisziplinäre Forschungszentren sollen in Deutschland eingerichtet und die neurowissenschaftliche Expertise über ein Netzwerk zu-

sammengeführt werden.

Zentrales Anliegen der "Computational Neuroscience" ist die Aufklärung der neuronalen Grundlagen von Hirnleistungen. Sinneseindrücke sollen mit Hilfe von Modellrechnungen am Computer nachgeahmt und verstanden werden. Dafür arbeiten Neurowissenschaftlerinnen und Neurowissenschaftler aus der Biologie, Medizin, Physik, Mathematik und Informatik zusammen. Die Ergebnisse dienen dem besseren Verständnis biologischer Prozesse, der Heilung von Erkrankungen des Nervensystems, aber auch um neuartige hochleistungsfähige Computer zu entwickeln.

Weitere Informationen und das Antragsformular erhalten Sie über:

Dr. Stephanie Schaerer
Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR)
Projekträger im DLR Gesundheitsforschung
 Tel: 0228/3821-117
 E-Mail: stephanie.schaerer@dlr.de
 Homepage: www.pt-dlr.de
 sowie über www.bmbf.de

Quelle: Pressemitteilung des BMBF 21. 8. 2003

"Die olympischen Spiele der Genetik nach Berlin geholt"

Nach 80 Jahren wieder in Deutschland: Internationaler Kongress für Genetik 2008

Nach 80 Jahren findet der Internationale Kongress für Genetik (ICG) vom 27. Juli bis 1. August 2008 erstmals wieder in Deutschland statt. Dies wurde jetzt auf dem 19. ICG in Melbourne, Australien, beschlossen. Der Kongress findet seit 1899 alle fünf Jahre statt und ist mit über 5000 Teilnehmern aus der ganzen Welt die größte Veranstaltung für Wissenschaftler aus diesem Fachgebiet. Die Organisation wird die

deutsche Gesellschaft für Genetik (GfG) übernehmen.

"Ich fühle mich so, als ob wir die olympischen Spiele der Genetik nach Deutschland geholt haben", sagte Prof. Dr. Rudi Balling, Präsident der GfG und Wissenschaftlicher Geschäftsführer der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig. Als deutsche Delegation präsentierte Balling die Bewerbung

zusammen mit Prof. Dr. Alfred Nordheim, GfG-Vizepräsidenten und Professor an der Universität Tübingen. Tagungsort wird Berlin sein, das über die erforderlichen Tagungs- und Hotelkapazitäten verfügt und zudem gut erreichbar ist. Ausführliche Informationen über den 19. Internationalen Kongress für Genetik in Melbourne finden sich unter www.geneticscongress2003.com *Quelle: idw 11. 7. 2003*

Ankündigung: In der Mitte ist immer noch Platz

**Partnering Forum mit mittelständischen Pharmaunternehmen,
23. – 24. Oktober 2003, Frankfurt am Main, IHK, Börsenplatz**

Die Entwicklung neuer Therapien erfordert den Brückenschlag von der akademischen Forschung über Biotechunternehmen bis hin zur Entwicklung von Produkten in globalen Pharmaunternehmen. Um die Ergebnisse aus der deutschen Humangenomforschung in für mittelständische und große Pharmaunternehmen interessante Stadien von Therapeutika und/oder Diagnostika weiter zu entwickeln, sind große Hürden zu überwinden. Hierfür werden erfolgreiche Kooperationen benötigt. Daher fokussieren der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. (künftig „Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie“)

und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) ihr Partnering Forum dieses Jahr thematisch auf zwei Gruppen von Unternehmen:

1. Deutsche Biotechunternehmen, die bereits diagnostische und/oder therapeutische Produkte in der präklinischen oder in späteren Entwicklungsphasen haben und
2. etablierte mittelständische pharmazeutische Unternehmen, die verstärkt über Kooperationen die Entwicklung innovativer Diagnostika, Therapeutika oder Medizinprodukte voranbringen wollen.

Biotech-Unternehmen und Arbeitsgruppen aus DHGP und NGFN sind ebenso herzlich zu Präsentationen und Kooperationsgesprächen eingeladen wie die mittelständischen und großen Pharma-Unternehmen.

Wie in den vergangenen Jahren wird die Veranstaltung in Kooperation mit VBU (Vereinigung deutscher Biotechnologie-Unternehmen)/Dechema, DIB (Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie) und der Industrie- und Handelskammer Frankfurt/Main durchgeführt. Für die Teilnahme wird ein Kostenbeitrag von 80,- Euro erhoben.

Vorläufiges Programm:

Donnerstag, 23. Oktober 2003:

- 13:00 Registrierung
 14:00 Führung durch die Frankfurter Börse
 15:30 Begrüßung
 Dr. Kreuziger (angefragt), IHK, Dr. Schiebler, FV, N.N. BPI
 15:45 Eröffnungsvortrag:
 Die deutsche Biotechnologie: Eine Leistungsbilanz im Überblick und das Beispiel GPC Biotech
 Dr. Eimar Maier, GPC Biotech
 16:30 Innovation und Kooperation:
 Rolle des pharmazeutischen Mittelstandes
 Dr. Gudrun Tiedemann, BPI
 17:00 Finanzierungslücke Präklinik zur Phase IIa:
 Wege zur Lösung
 Michael Wrede, Future Capital
 17:30 Pause
 18:00 Welche Biotech-Kooperationen sucht der Pharma-Mittelstand?
 Markus Bauer, Merckle GmbH
 18:30 Welche Produkte sucht eine Clinical Research Organisation (CRO)?
 Dr. Udo Kiessling, Parexel GmbH

- 19:00 Podiumsdiskussion: Win/Win – Situationen für akademische Forscher, Biotech-Unternehmen und mittelständische Pharma – Unternehmen: Gibt es sie, (wie) werden sie gefördert und was nützen sie den globalen Pharmaunternehmen?
 Dr. Ekkehard Warmuth, BMBF; Prof. Dr. Reinhard Weidhase, Serumwerk Bernburg AG; Prof. Dr. Hans Lentzen, Viscum AG; Prof. Dr. Wolf-Dieter Schleuning, PAION GmbH; Vertreter aus FV, Finanzsektor und Tech Transfer-Agentur
 20:00 Drinks and buffet...

Freitag, 24. Oktober 2003

- 08:30 Partnering Session
 10 mittelständische Pharma-Unternehmen
 10:10 Pause (Biotech-Firmen geben Wünsche für Meetings ab)
 10:30 Präsentationen von Biotechunternehmen und Arbeitsgruppen der Deutschen Humangenomforschung (DHGP/NGFN)
 12:30 Mittagspause – Buffet
 Parallel: Start der Partnering Meetings in separaten Räumen (max. bis 18:00)
 13:30 Biotech Präsentationen (open end, max. bis 18:00)

Weitere Informationen:

Dr. Christina Schröder
 Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V.,
 Geschäftsstelle, Industriepark Höchst, C770
 65926 Frankfurt/Main
 Tel. 069/907459-40; Fax 069/907459-55
 e-Mail: info@fvdhgp.de · www.fvdhgp.de

Ankündigung:

3. Presseseminar Humangenomforschung

Begehrte Biodaten: Wohin führt die Humangenomforschung?
28. – 30. Oktober 2003, Hamburg

Die Gesundheitspolitik, die Umsetzung der Biopatentrichtlinie in deutsches Recht, das geplante Gentestgesetz, die Sammlung von Körpermaterialien und Patientendaten („Biobanken“) und deren Vernetzung und Nutzung zu Forschungszwecken werden im Herbst 2003 beherrschende Themen in den deutschen Medien sein. Mit ihrem Ende Juni 2003 gefassten Beschluss, die Humangenomforschung auch in Zukunft mit über 50 Mio. Euro jährlich zu fördern, hat die Bundesregierung ihre Auffassung bekräftigt, dass der auf vielen Krankheitsgebieten große, bisher unbefriedigte Bedarf an neuen und kausalen Therapien nur auf der Basis weiterer systematischer funktioneller Humangenomforschung zu befriedigen sein wird. Kritiker wie die Aktion Mensch fragen demgegenüber: „ob man sich bei der Krankheitserforschung wirklich so einseitig auf die

am Ende vielleicht relativ unbedeutende Rolle der Gene konzentrieren sollte“ und sehen Patienten-Selbsthilfe-Organisationen zum „verlängerten Arm der Pharma – Industrie“ verkommen.

Vor diesem Hintergrund bietet das vom „Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V.“ und der Geschäftsstelle des Deutschen Humangenomprojekts organisierte 3. Presseseminar Humangenomforschung die Möglichkeit, sich der Expertise von Wissenschaftlern aus Hochschule und Industrie zu bedienen und Einblicke in die Strukturen der modernen medizinischen Forschung zu gewinnen.

Interessenten können sich formlos per E-Mail bis spätestens 10. Oktober 2003 bei der Geschäftsstelle des DHGP (dhgpinfo@dhgp.de) anmelden.

Vorläufiges Programm

Dienstag, 28.10.2003

18.00 Uhr Genomforschung: Neue Medizin –
 Gesundere Menschen?
 Prof. Dr. Detlev Ganten, MDC Berlin

19.30 Uhr Gemeinsames Abendessen

15.30 – 16.15 Uhr Target-Validierung:
 Marktlücke für Biotech-Unternehmen,
 Dr. Werner Schiebler, Verein
 zur Förderung der Humangenomforschung e.V.

Mittwoch, 29.10.2003

9.00 – 9.15 Uhr Begrüßung

9.15 – 10.15 Uhr Humangenomforschung nach der Vollendung
 der Sequenz: Wie geht es weiter?
 Prof. Dr. Erich Wanker, MDC Berlin – angefragt

10.15 – 11.00 Uhr Sequenzen, Gene, Algorithmen: Genomische
 Datenbanken und ihr Nutzen für die medizinische
 Forschung, Dr. Andreas Hewelt, RZPD Berlin

11.00 – 11.15 Uhr Kaffeepause

11.15 – 12.00 Uhr Von der genomischen Blaupause zur genetischen
 Variabilität: SNPs und Haplotypen
 Prof. Dr. Thomas Meitinger, GSF München

12.00 – 12.45 Uhr Vom pathologischen Präparat zur Datenbank:
 „Biobanken“ als Grundlage der biomedizinischen
 Forschung, Dr. Thomas Henkel, Institut für
 Pathologie, Klinikum Kassel GmbH

12.45 – 13.30 Uhr Vom „Krankheitsgen“ zur Therapie:
 Genomforschung als Basis der Therapie-
 entwicklung in großen Pharmaunternehmen
 Dr. Eckart Bartnik, Aventis Pharma
 Deutschland GmbH

13.30 – 15.30 Uhr Lunch im Hause Evotec OAI/Besichtigung
 der Anlagen
 Effizienzsteigerung in der Wirkstoffforschung
 in Partnerschaft mit der pharmazeutischen
 Industrie, Dr. Timm Jessen, CSO Evotec OAI
 und Mitglied des Lenkungsgremiums des NGFN

16.15 – 16.30 Uhr Kaffeepause

16.30 – 18.00 Uhr Podiumsdiskussion: Humangenomforschung:
 Eine Herausforderung für Wissenschaft und
 Gesellschaft?
 René Röspel (MdB, SPD,
 Vorsitzender der Enquetekommission
 Ethik und Recht in der modernen Medizin)
 N.N.
 („Aktion Mensch“) – angefragt
 N.N.
 (Nat. Ethikrat) – angefragt; Referenten
 des Presseseminars

Donnerstag, 30.10.2003

Fakultativ: Exkursion in das Lübecker offene Labor (LOLA);
 Experimentierprogramm wird noch bekannt
 gegeben
 PD Dr. Bärbel Kunze, Universität Lübeck
 Achtung! Begrenzte Teilnehmerzahl für die
 Labor-Exkursion! (First come-first serve)

**Aktuelle Programm-
 änderungen unter:**
www.fvdhgp.de

EMBO Gold Medaille 2003 für Anthony Hyman

Anthony Hyman, Gruppenleiter und Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden (MPI-CBG), erhält in diesem Jahr die Gold Medaille der Europäischen Organisation für Molekularbiologie (EMBO). EMBO verleiht dem Biologen diese Auszeichnung als Anerkennung seiner hervorragenden wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Gebiet der Zellbiologie. Hymans Arbeiten trugen insbesondere zu einem besseren Verständnis der Mechanismen der Zellteilung bei. Die Medaille wird dem Wissenschaftler am 17. Oktober während der EMBO-Konferenz "Frontiers of Molecular Biology" in Killarney, Irland, überreicht.

EMBO zeichnet jährlich einen/eine junge/n europäische/n Wissenschaftler/in unter 40 Jahren, der/die besondere Leistungen im Bereich Molekul-

arbiologie erbracht hat, mit der Gold Medaille aus. Die Organisation verlieh seit 1986 diesen Preis an 17 herausragende Forscher.

Anthony Hyman, geboren 1962 in Haifa/Israel, ist seit 1998 Gruppenleiter und Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) in Dresden. Im Zusammenhang mit den grundlegenden Überlegungen, wie sich der Weg von der Zelle zum Gewebe gestaltet, konzentriert sich das Forschungslabor von Hyman am MPI-CBG auf verschiedene Aspekte der Zellteilung. Dabei fokussiert das Team speziell auf die Funktionsweisen von Mikrotubuli. Mikrotubuli sind winzige aus dem Baustein Tubulin aufgebaute Polymere und ein wesentlicher Bestandteil des Zellskeletts. *Quelle: idw 31. 7. 2003*

Detlev Ganten zum Ersten Vizepräsidenten der BBAW gewählt

Die Versammlung der Akademiemitglieder hat Prof. Dr. med. h.c. Detlev Ganten auf ihrer Sitzung am 27. Juni 2003 zum Ersten Vizepräsidenten der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) gewählt. Er tritt das Amt am 1. Juli 2003 an. Die Amtszeit beträgt drei Jahre.

Gemäß der Verfassung der Akademie vertritt der Erste Vizepräsident den Präsidenten in dessen Abwesenheit. Das spezifische Aufgabengebiet des Ersten Vizepräsidenten umfasst die Entwicklung, Pflege und den Ausbau der inter-

nationalen Beziehungen der Akademie. Er nimmt – im Gegensatz zum Präsidenten – seine Pflichten im Nebenamt wahr.

Detlev Ganten, Jahrgang 1941, ist seit 1991 Gründungsdirektor und Stiftungsvorstand des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin. Er hat einen Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin inne. Er ist Gründungsmitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. Detlev Ganten tritt die Nachfolge von Prof. Dr. rer. nat.

Dr. h.c.mult. Helmut Schwarz an, der seit 1998 in der Funktion des Vizepräsidenten, seit der Verfassungsreform Anfang 2002 des Ersten Vizepräsidenten der Akademieleitung angehört. Während seiner Amtszeit wurde das internationale Netzwerk der Akademie entscheidend auf- und ausgebaut. Ein Vertragswerk mit derzeit 15 ausländischen Akademien in Asien, Europa und Nordamerika bildet Grundlagen und Rahmen für eine breite internationale Kooperation bei konkreten wissenschaftlichen Projekten. *Quelle: idw 27. 6. 2003*

Science Digest

Die Gestalt der Tintenfische

Tintenfische könnten ihre einzigartige äußere Erscheinung einer vielseitigen Genfamilie verdanken. Eine neue Studie deckt die molekularen Mechanismen auf, welche die Evolution morphologischer Merkmale steuern. Heinz G. de Couet von der University of Hawaii, USA, und seine Kollegen untersuchten die Expression von Hox-Genen bei den vor der Küste Hawaiis beheimateten Tintenfischen der Art *Euprymna scolopes*. Als die Tintenfische sich stammesgeschichtlich von ihren Weichtier-Vor-

fahren trennten, entwickelten sie viele neue Merkmale. Dazu gehören beispielsweise die Reduktion - oder gleich der gesamte Verlust – ihrer äußeren Schale, die Ausbildung eines komplexen Nervensystems und eine Verbesserung des Atmungssystems. Die Forscher fanden heraus, dass acht Hox-Gene wiederholt und auf verschiedene Weise aktiviert wurden, damit diese neuen Strukturen entstehen konnten. Hox-Gene sind bekannt dafür, dass sie den Körperbauplan entwicklungsphysiologisch kontrollieren. Die Gene könnten einen allgemeinen

Mechanismus zur Generierung neuer Strukturen darstellen und somit auch zum beeindruckenden ökologischen und evolutionären Erfolg der Tintenfische beigetragen haben.

Quelle: Nature 28.08.2003 S. 1061-1065

Blinde Mäuse

Mäuse mit Sehstörungen helfen nun, die Entstehung von Katarakten zu verstehen. Deutlich wird durch sie der Anteil eines DNA-abbauenden Enzyms, dem sich entwickelnde Linsen es verdanken, nicht einzutrüben. Die

Augenlinse besteht aus transparenten Faserzellen. In ihrer Entwicklung werden eingeschlossene Strukturen wie der Zellkern und die energieliefernde Mitochondrien zerlegt, was eine Linsentrübung verhindert. Shigekazu Nagata und seine Kollegen von der japanischen Osaka University Medical School entdeckten nun ein Enzym namens DLAD, das diese Zersetzungreaktionen katalysiert. Das Protein findet sich in normalen Mäusezellen, berichten sie. Mäuse, denen dieses Enzym fehlt, können keine Faserzell-DNA zerlegen, infolgedessen entwickeln die Tiere Katarakte. DLAD kommt auch in menschlichen Linsenzellen vor: Vielleicht, vermutet das Team, besitzen also einige Kataraktpatienten ein defizientes DLAD-Gen. Die Forscher hoffen zudem, dass sehgestörten Mäuse ein nützliches Tiermodell abgeben werden, mit dem sich Katarakte beim Menschen untersuchen ließen.

Quelle: *Nature* 28.08. 2003 S. 1017-1074

Entscheidet ein Gen zwischen Sprinter und Ausdauersportler?

Australische Sportwissenschaftler haben ein Gen entdeckt, das die sportlichen Fähigkeiten eines Menschen mitbestimmt. Das Gen namens ACTN3 existiert in zwei Varianten: Wer die Variante R in seinem Erbgut trägt, eignet sich eher zum Sprinter, während die Variante X mehr zu Ausdauersportarten befähigt. Über die Ergebnisse der Untersuchung berichtet das Wissenschaftsmagazin "New Scientist" (Ausgabe vom 30. August). Menschen mit der ACTN3-Variante R bilden das Protein Actinin. Dieses findet sich nur in Muskelfasern, die für die bei Sprintern wichtige Geschwindigkeit und Kraft verantwortlich sind. Liegt dagegen nur die Variante X vor, kann kein Actinin gebildet werden. Da ACTN3 wie das gesamte Erbgut in zwei Kopien – der mütterlichen und der väterlichen – vorliegt, gibt es zudem Menschen, die beide Varianten in sich tragen und Actinin herstellen können. Die Wissenschaftler um Kathryn North vom Kinderkrankenhaus in Westmead (Sydney) untersuchten das genetische Profil von über 300 Athleten. Dabei zeigte sich, dass 95 Prozent der Sprinter mindestens eine Kopie der Variante R im Erbgut trugen, 50 Prozent sogar zwei Kopien. Bei den Ausdauersportlern waren es nur 76 beziehungsweise 31 Prozent. Umgekehrt besaßen nur 5 Prozent der Sprinter und 24 Prozent der Ausdauerathleten zwei Kopien von X. North vermutet, dass das Muskelprotein Actinin eine bessere Umsetzung der Kraft wäh-

rend der raschen und kraftvollen Muskelkontraktion beim Sprinten ermöglicht. Diese Annahme wird derzeit in Labor- und Tierversuchen getestet. Wahrscheinlich beruht jedoch die Sportlichkeit eines Menschen auf einem Zusammenspiel vieler Gene. Daher könnte künftig eine genetische Analyse nur bei der Wahl zwischen Sprint oder Ausdauersport helfen.

Quelle: *BdW (Online)* 28.08.2003

Flavonoide bilden mit Milcheiweiß Komplexe

Dunkle Schokolade schützt vor gesundheitsschädlichen freien Radikalen im Körper – solange keine Milch dabei ist. Denn diese verhindert, dass die in der Schokolade enthaltenen Schutzstoffe ins Blut gelangen. Dabei kommt es nicht darauf an, ob die Milch in der Schokolade steckt oder zusätzlich konsumiert wird. Das berichten italienische Wissenschaftler in der Fachzeitschrift *Nature* (Bd. 424, S. 1013). Liebhaber von Bitterschokolade können sich freuen: Die gesundheitsfördernde Wirkung ihrer favorisierten Süßigkeit wurde einmal mehr bestätigt. Mauro Serafini und seine Kollegen von der Universität Rom fanden im Blut von Testpersonen, die dunkle Schokolade gegessen hatten, deutlich erhöhte Konzentrationen des schützenden Flavonoids Epicatechin und anderer Antioxidantien. Nicht so glücklich dürften dagegen die Liebhaber von Milchsokolade über die Ergebnisse der italienischen Wissenschaftler sein: Bekamen die Probanden Milchsokolade statt der dunklen Variante, war praktisch kein Einfluss auf die körpereigenen Antioxidantien feststellbar. Aber auch ein Glas Milch verhinderte den positiven Effekt der Bitterschokolade, wenn es gleichzeitig getrunken wurde. Nach Ansicht der Forscher bilden sich zwischen den Flavonoiden aus der Schokolade und bestimmten Milchproteinen Komplexe, die nicht in die Blutbahn aufgenommen werden können. Damit würde die potenziellen antioxidativen Eigenschaften der Schokolade stark reduziert. Möglicherweise könnten ähnliche Effekte auch noch durch andere Nahrungsbestandteile entstehen.

Quelle: *Nature* Bd. 424, S. 1013

Antikrebs-Moleküle als Trojanische Pferde

Mit Präzisionsschlägen gezielt Krebszellen bekämpfen, ohne gesundes Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen – diesem Ziel sind Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und der Heidelberger

Universitätsklinik einen Schritt näher gekommen. Ihre Strategie erinnert an ein Trojanisches Pferd: Maßgeschneiderte Moleküle werden huckepack mit krebshemmenden Substanzen beladen und gezielt in Tumorzellen eingeschleust. Nach wie vor sind die Nebenwirkungen bei einer Chemotherapie eines der größten Hindernisse in der Krebsbehandlung. Die eingesetzten Wirkstoffe unterscheiden nicht zwischen Freund und Feind: Sie bekämpfen alle sich teilenden Zellen, aggressive Metastasen genauso wie gesunde Zellen. Ein vordringliches Ziel der Krebsmediziner ist es daher, entartete Zellen gezielt zu bekämpfen, möglichst bevor sie zu einem Tumor herangewuchert sind. So nehmen Wissenschaftler zum Beispiel übermäßig aktive Gene ins Visier, die Krebszellen gegen Chemotherapeutika resistent machen, und unterdrücken sie mit so genannten Antisense-Oligonukleotiden. Allerdings sind diese Gen-Blocker an molekularen Maßstäben gemessen recht groß und haben es schwer, in die Zellen einzudringen. Zudem greifen auch sie entartete und normale Zellen gleichermaßen an - Nachteile, die einer klinischen Anwendung bisher im Weg stehen. Dem Team um Michael Eisenhut, Walter Mier und Uwe Haberkorn, gelang es nun, Antisense-Oligonukleotide gezielt in Tumorzellen einzuschleusen. Dazu koppelten die Wissenschaftler diese an eine künstliche Substanz, die wie ein molekularer Schlüssel in das Schloss eines bestimmten Rezeptors passt, der sich vermehrt auf der Hülle von Tumorzellen befindet. Auf diese Weise als molekulare Trojanische Pferde getarnt, ließen sich die Krebshemmstoffe von den Somatostatin-Rezeptoren ins Innere der Tumorzellen verfrachten. Bisher war es mit dieser Methode nur möglich gewesen, kleine Moleküle in Zellen zu bugsieren, etwa Zytostatika, welche die Zellteilung unterdrücken, oder Radioisotope zur inneren Bestrahlung. "Unsere Methode zeigt, dass es möglich ist, auch größere Moleküle gezielt im Tumorgewebe anzureichern", sagt Eisenhut. "Als nächstes untersuchen wir in Tierversuchen, ob die molekularen Trojaner die Therapie mit Zytostatika verbessern könnten."

Quelle: *IDW (Online)* 30.08.2003

Als ungiftig eingestufte Reptilien entwickelten sich aus den giftigen

Giftschlangen sind viel weiter verbreitet als bislang angenommen. Weltweit gibt es nicht nur um die 250, sondern tatsächlich eher an die 2.700 giftige Arten. Das berichtet ein

internationales Forscherteam in der Fachzeitschrift *Rapid Communications in Mass Spectrometry* (Bd. 17, S. 2047). Damit produzieren vermutlich auch viele bisher als vollkommen ungiftig eingestufte Schlangen, die als Haustiere in Terrarien leben, möglicherweise Gift, sagen die Wissenschaftler. Schlangen erfanden in der Evolution das Gift wesentlich früher als gedacht, fanden Bryan Grieg Fry von der Universität Melbourne und seine Kollegen in ihrer Untersuchung tausender von Reptilien heraus. Das Schlangengift entstand dabei nur ein einziges Mal, vor ungefähr hundert Millionen Jahren. "Die ersten Giftschlangen entwickelten sich aus riesigen im Sumpf lebenden Wesen, die den heutigen Anakondas ähneln", vermutet Fry. "Sie brauchten eine neue Methode zum Töten ihrer Beute, als sie ihre schweren Muskeln aufgaben, um schneller und athletischer zu werden." Der Ursprung des Schlangengiftes liegt den Studien zufolge weitaus länger zurück als das Auftauchen heute als ungiftig eingestufte Schlangen. Daher vermutete Fry, dass auch diese als harmlos geltenden Schlangen noch Gift produzieren. Tatsächlich isolierten die Forscher während ihrer Untersuchungen beispielsweise bei absolut ungiftig eingestuftem Nattern ein Gift, das dem der Kobra ähnelt. "Meine Forschungen zeigen, dass eine ausgedehnte Anzahl von Schlangen, die üblicherweise als Haustiere gehalten werden, in der Tat giftig sind", sagt Fry. Doch gefährlich müssen diese Reptilien nicht unbedingt sein – wenn sie kaum aggressiv sind oder ein nur leichtes Gift haben, stellen sie keine große Bedrohung dar.

Quelle: BdW (Online) 27.08. 2003

Was männliche und weibliche Bienen unterscheidet

Ein internationales Forscherteam hat das genetische Signal identifiziert, das Bienen weiblich oder männlich macht. Damit ist nach über 150 Jahren die Frage geklärt, warum nur aus befruchteten Eiern weibliche Bienen entstehen können und männliche Bienen keinen Vater haben. Über ihre Ergebnisse berichten die Wissenschaftler aus Deutschland, den USA und Norwegen in der Fachzeitschrift *Cell* (Ausg. vom 22. August). Schon 1845 entdeckte der polnische Geistliche Johann Dzierzon, dass männliche Bienen aus unbefruchteten Eiern ausschlüpfen, während befruchtete Eier weibliche Insekten hervorbringen. Erst jetzt konnten Martin Beye und Martin Hasselmann von der Martin-Luther-Universität in Halle/Wittenberg zusammen mit ihren amerikanischen und nor-

wegischen Kollegen den Mechanismus dahinter aufdecken. Befruchtete Eier besitzen zwei Kopien der Erbinformation: die der Mutter und die des Vaters. Nur wenn bei einem bestimmten, "csd" genannten Gen diese beiden unterschiedlichen Kopien zusammenarbeiten, entsteht ein spezielles Eiweißmolekül. Dieses Protein aktiviert verschiedene andere Gene und es entwickelt sich eine weibliche Biene. In unbefruchteten Eiern, die nur die mütterliche Kopie des Erbgutes besitzen, kann sich das Protein dagegen nicht bilden, und es entsteht ein männliches Tier. Einen ähnlichen Mechanismus fanden die Forscher auch bei anderen staatenbildenden Insekten wie Ameisen und Wespen. Die Entdeckung der Wissenschaftler erklärt auch ein altes Problem der Bienenzüchter. Versuchen die Imker nämlich, durch Inzucht eine bestimmte Eigenschaft der Tiere zu verstärken, stirbt das Volk sehr schnell aus. Unter diesen Bedingungen erhalten befruchtete Eier zwar zwei Kopien des csd-Gens. Diese sind aber häufig identisch und können dann ebenfalls kein funktionsfähiges Eiweiß bilden. Ähnliche Mechanismen regulieren auch bei anderen staatenbildenden Insekten wie Ameisen und Wespen die komplexe Gesellschaftsstruktur innerhalb des Volkes, sagt Mitautor Robert Page.

Quelle: BdW (Online) 22.08.2003

Zur Photosynthese genötigt

Forscher haben herausgefunden, wie einige Viren marine Bakterien veranlassen, ihre Photosynthese auch dann noch fortzuführen, wenn sie diese unter normalen Bedingungen einstellen würden. Cyanobakterien leben in nährstoffarmen Gewässern, wo sie das Licht nutzen, um Kohlendioxid in Sauerstoff umzuwandeln. Zuviel Sonnenlicht kann allerdings schädlich sein, und daher schalten die Einzeller bei hoher Lichtintensität ihre Photosynthese ab. Das wiederum muss einem Virus missfallen, der so eine Zelle infiziert hat: auf diese Weise versiegt seine Energiequelle. Nicholas H. Mann von der britischen University of Warwick und seine Kollegen analysierten die Genomsequenz eines derartigen Vertreters, des Virus "S-PM2". Das Virus vermag zwei Photosynthese-Proteine zu produzieren, die denen der Bakterien sehr ähneln und einen wirkungsvollen Schutz vor Lichtschäden bieten können. Dies hat zur Folge, dass infizierte Cyanobakterien ihre Photosynthese bei hoher Lichtintensität nicht einstellen, sondern ihre S-PM2-Viren kontinuierlich mit dem nötigen Sauerstoff versorgen. Die Gene, welche die beiden Proteine kodieren, wurden

möglicherweise im Lauf der Evolution von den Bakterien an das Virus weitergegeben – um für das Überleben beider zu sorgen, wie die Forscher mutmaßen.

Quelle: Nature 14. August 2003: p 741

Die evolutionäre Selektion ist keine Einbahnstrasse

Würmer werden mit der Zeit gegen hohe Cadmiumkonzentrationen im Wasser resistent. Verschwindet das Umweltgift jedoch, verliert sich auch die Widerstandskraft der Tiere. Die Würmer der Gattung *Limnodrilus hoffmeisteri* im Foundry Cove, einer Bucht des Hudson-Rivers in der Nähe von Cold Spring in New York, haben schwere Zeiten hinter sich. Eine Batteriefabrik vergiftete ihren Lebensraum 26 Jahre lang mit Cadmium und anderen Schwermetallen. Die Wasserwürmer passten sich jedoch ihrer Umwelt an: Die Wissenschaftler um Jeffrey S. Levinton von der Universität in Stony Brook beobachteten, dass die Würmer aus dem Foundry Cove viel höhere Cadmiumkonzentrationen überleben konnten als ihre Artgenossen aus einer nicht belasteten Bucht. 1995 ließ die Regierung die Bucht reinigen, die Cadmium-Belastung wurde immer geringer. In den ersten Jahren hatte die gesündere Umgebung keinen Einfluss auf die Cadmiumtoleranz der Würmer, berichten die Wissenschaftler. Dann wurden die Konzentrationen, in der die Würmer überleben konnten, jedoch immer geringer, bis sie nicht widerstandsfähiger gegen das Umweltgift waren als ihre Nachbarn aus der nicht verunreinigten Bucht. Die Fähigkeit von Organismen, relativ schnell eine Resistenz gegen Umweltgifte zu entwickeln, sei lange bekannt und gut dokumentiert, schreiben die Forscher. Diese Studie zeige jedoch, dass auch der umgekehrte Prozess, also das Verschwinden einer erworbenen Eigenschaft und damit die Wiederherstellung der ursprünglichen Reaktionen, innerhalb von ein paar Generationen stattfinden könne. Ein solcher Verlust einer Resistenz könne möglicherweise als natürlicher Indikator für eine Verbesserung von Umweltbedingungen dienen.

Quelle: PNAS (Online-Vorabveröffentlichung vom 4. August)

Genetisch veränderte Pflanzen sollen mehr Vitamin E liefern

Ein Mangel an Vitamin E soll sich künftig durch den Verzehr bestimmter Getreidesorten beheben lassen. Amerikanische Wissen-

schaftler haben genetisch veränderte Pflanzen entwickelt, die vermehrt so genannte Tocotrienole produzieren – die Form von Vitamin E, die in Getreide vorliegt. Edgar Cahoon vom Donald-Danforth-Zentrum für Pflanzenkunde in Saint Louis (USA) und seine Kollegen konnten ein Enzym namens HGGT isolieren, das entscheidend an der Synthese der Tocotrienole beteiligt ist. Die Forscher brachten das dazugehörige HGGT-Gen in das Erbgut des Wald- und Wiesenkrautes Ackerschmalwand ein. Die Pflanze produzierte danach erheblich mehr HGGT und damit 10- bis 15mal mehr Vitamin E. Getreidesamen enthielten sechsmal mehr Vitamin E, nachdem die entsprechenden Pflanzen genetisch verändert worden waren. Das fettlösliche Vitamin E wirkt im Körper als Antioxidans und schützt die Zellmembranen. Ein Mangel an dem Vitamin kann unter anderem zu Herzerkrankungen führen. Getreidesamen mit mehr Vitamin E könnten einem derartigen Mangel entgegenwirken. Auch auf pflanzliche Öle – hergestellt aus den Samen genetisch veränderter Pflanzen – hoffen die Forscher. Da Vitamin E auch im Öl antioxidativ wirkt, könnte eine erhöhte Vitaminmenge die Lagerfähigkeit und Hitzebeständigkeit der Öle deutlich verbessern.

Quelle: Nature Biotechnology (Online DOI:10.1038/nbt853) 04.08.2003

Ein Protein macht alte Mäuse dümmer

Ein Eiweiß im Gehirn von Mäusen, das Nervenimpulse weiterleitet, ist mitverantwortlich für das Nachlassen von Lernfähigkeit und Gedächtnis im Alter. Wird seine Konzentration im Gehirn der Mäuse herabgesetzt, können sie genauso schnell Zusammenhänge erfassen und behalten wie ihre jüngeren Artgenossen. Mäuse sind auch nur Menschen: Auch bei ihnen lassen im Alter Lernleistung und Gedächtnis nach. So können sich jüngere Mäuse einen Zusammenhang zwischen einem Ton und einem später erfolgenden unangenehmen Erlebnis deutlich besser merken als ihre betagteren Artgenossen. Auch das Gehirn der älteren Nager ist lange nicht mehr so anpassungsfähig wie das der jüngeren Tiere. Göttinger Wissenschaftler haben bei der Suche nach den biologischen Gründen dafür einen der Übeltäter aufspüren und dingfest machen können: Thomas Blank und seine Kollegen vom Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin entdeckten, dass im Gehirn der älteren Mäuse ein bestimmtes Eiweißmolekül sehr viel häufiger zu finden war als bei den jüngeren Tieren. Verhinderten die

Forscher die vermehrte Bildung dieses Proteins, blieb die Lernfähigkeit der Mäuse bis ins hohe Alter erhalten. Eigentlich gehen die Wissenschaftler davon aus, dass für alle Alterungsprozesse eine Vielzahl von Genen verantwortlich ist. Die Entdeckung des klaren Zusammenhangs zwischen einem einzelnen Protein und dem Nachlassen von Lern- und Gedächtnisleistung ermögliche aber neue Ansätze für medikamentöse Therapien, sagt Thomas Blank. Gelänge es, die Vermehrung des Proteins durch Medikamente zu unterdrücken, könnten altersbedingte Gedächtnisdefizite sehr wirksam bekämpft werden. Allerdings müsse der Zusammenhang im Menschen noch bestätigt werden.

Quelle: Nature Neuroscience (Online DOI:10.1038/nn1101) 04.08.2003

Gentest soll Wirksamkeit von Medikamenten bei Brustkrebs vorhersagen

Ein Gentest könnte in Zukunft Ärzten helfen, die medikamentöse Behandlung von Brustkrebspatientinnen effizienter zu machen. Ein so genanntes Genprofil könnte den Mediziner bereits vor dem Beginn der Behandlung zeigen, ob eine bestimmte Chemotherapie bei einer Patientin wirkt oder nicht. Für Frauen mit Brustkrebs ist eine Chemotherapie nach der Entfernung des eigentlichen Tumors überlebenswichtig. Bei einigen Patientinnen schlagen jedoch die gebräuchlichen Medikamente nicht an, und sie müssen dann mehrere langwierige Behandlungszyklen über sich ergehen lassen. Die Forscher um Jenny Chang vom Baylor College für Medizin in Houston könnten nun eine Möglichkeit gefunden haben, diese Resistenz vorherzusagen. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen der Widerstandsfähigkeit von Tumoren gegen ein bestimmtes Medikament und der Aktivität einiger Gene im Tumorgewebe. Die Mediziner entnahmen bei 24 Brustkrebspatientinnen Gewebeproben aus den Tumoren. Daraus erstellten sie genetische Profile, die zeigten, welche Genabschnitte dort aktiv und welche ausgeschaltet waren. Beim Vergleich dieser Genprofile fanden die Forscher deutliche Unterschiede: Bei Frauen, denen die Behandlung mit einem gebräuchlichen Medikament zur Chemotherapie nicht geholfen hatte, waren völlig andere Gene aktiv als bei solchen, die erfolgreich therapiert worden waren. Sollte sich dieser Zusammenhang in weiteren Studien bestätigen, stehe der Entwicklung eines Gentests nichts mehr im Wege, schreiben die Wissenschaftler. Ein Arzt könnte

dann anhand des Genprofils für jede Patientin eine individuelle Therapie entwickeln und so erfolglose Behandlungen vermeiden.

Quelle: The Lancet; Bd. 362, S. 362

Proteinschutz vor degenerativer Hirnerkrankung?

Ein Protein kann möglicherweise die Entstehung einiger degenerativer Hirnleiden wie der Alzheimer-Krankheit verhindern. Eine aktuelle Veröffentlichung zeigt, wie alternde Mäuse, denen das Pin1-Gen fehlt, einige klassische Merkmale degenerativer Hirnerkrankungen entwickeln. Vielleicht könnte das Genprodukt die Basis zukünftiger Therapieansätze werden.

Kun Ping Lu und Kollegen von der Harvard Medical School, USA, untersuchten das Verhalten und die Gehirne von Pin1-Mangelmutanten. Als diese Mäuse älter wurden, traten bei ihnen Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen auf. Anomale Proteinknäuel fanden sich in empfindlichen Hirnzellen, und im Laufe der Zeit starben Neuronen ab.

Die Gehirne von Patienten mit Alzheimer-Krankheit, Down-Syndrom oder Morbus Pick weisen ähnliche Merkmale auf. Somit könnten sich die Pin1-Mangelmutanten als wertvolles Instrument für die Erforschung dieser Erkrankungen erweisen. Es handelt sich zudem um das erste Tierversuchsmodell für die Alzheimer-Krankheit, bei der Proteinknäuel infolge des Ausschaltens eines Gens erzeugt wurden. In anderen etablierten Maus-Modelle wird dies dagegen durch Konzentrationserhöhungen unterschiedlicher anomaler Proteine erreicht.

Quelle: Nature; 31.07.2003 S. 556-561

Futter schwangerer Mäuse beeinflusst Fellfarbe des Nachwuchses

Nahrungsergänzungsmittel wie Folsäure können möglicherweise die Erbsubstanz ungeborener Kinder verändern. Das legen Versuche an Mäusen nahe: Amerikanische Wissenschaftler beeinflussten die Fellfarbe neugeborener Mäuse, indem sie die Nahrung der Mütter während der Schwangerschaft umstellten. Verantwortlich dafür sind bestimmte im Futter enthaltene Stoffe, die Gene in den ungeborenen Mäusen abschalten. Nahrungszusätze wie Vitamin B12, Folsäure, Cholin und Betain werden vor allem schwangeren Frauen oft zur Ergänzung ihrer Ernährung empfohlen. Welche weitreichenden Folgen solche Zusätze für die ungeborenen Kinder haben können, konnten

Rob Waterland und Randy Jirtle vom Duke Comprehensive Cancer Center in Durham in einer Studie an Mäusen eindrucksvoll belegen: Wurden trächtige Tiere mit ihrer normalen Kost gefüttert, war das Fell der Mäusekinder gelblich. Bekamen die Mütter dagegen zusätzlich die Nahrungsergänzung, hatten ihre Nachkommen hauptsächlich braunes Fell. Die Forscher wollten diesem Phänomen auf den Grund gehen und überprüften die Erbsubstanz des Nachwuchses. Sie konnten keinen Unterschied in der Abfolge der DNA-Bausteine feststellen, der die unterschiedlichen Fellfarben erklärt hätte. Die Forscher fanden aber eine andere Veränderung der Erbsubstanz: An die DNA der Mäuse, deren Mütter mit den Vitaminen behandelt worden waren, hatten sich so genannte Methylgruppen angelagert. Diese chemischen Schaltermoleküle blockierten das für die Fellfarbe zuständige Gen und veränderten so das Aussehen der Mäusekinder. Obwohl eine solche Veränderung nicht die Buchstabenabfolge des genetischen Codes ändert, kann sie weitreichende Folgen haben, erklären die Forscher. Die Anhängsel führen dazu, dass Gene nicht mehr abgelesen werden können. Das verändert den Stoffwechsel der Zelle, die damit bestimmte Eiweiße in geringerer Menge oder gar nicht mehr produziert. Da die Schaltermoleküle während eines frühen Stadiums in der Embryonalentwicklung angebaut wurden, sind diese Folgen permanent und können sogar vererbt werden. Die Studie habe zum ersten Mal eindeutig gezeigt, wie Nahrungsmittel die Anlage solcher Methylgruppen verändern und damit die Nachkommen beeinflussen können, schreiben die Wissenschaftler. Das Anlagern von Methylgruppen ist nicht auf einen bestimmten Bereich der Erbsubstanz beschränkt. Daher könnten solche Nahrungsmittelzusätze durch den Anbau von Schaltermolekülen auf der einen Seite positive Auswirkungen haben. Möglicherweise legen sie aber auch lebenswichtige Genabschnitte still und verursachen damit Krankheiten wie Krebs, Diabetes oder Autismus, warnen die Forscher.

Quelle: *Molecular and Cellular Biology*; Bd. 23, S. 5293

Möglicher neuer Therapieansatz für Chorea Huntington entdeckt

Ein internationales Forscherteam hat die bislang unbekannt Funktion eines an der Huntington-Krankheit beteiligten Proteins aufgeklärt. Dessen Kontrollfunktion innerhalb von

Nervenzellen wird durch ein mutiertes Eiweiß gestört und führt zum Absterben der Neuronen. Die Entdeckung könnte einen neuen Ansatzpunkt für künftige Therapien bieten. Die Huntington-Krankheit, auch als Chorea Huntington bekannt, ist eine vererbte Nervenkrankheit. In ihrem Verlauf kommt es zu typischen unkontrollierten Bewegungen und zu Wesensveränderungen bis hin zur Demenz. Der Erkrankung liegt eine Verlängerung eines Gens zugrunde, das für die Produktion so genannter Huntingtin-Eiweißmoleküle zuständig ist. Bislang war ungeklärt, wie genau mutierte Huntingtin-Proteine am Tod von Nervenzellen beteiligt sind. Die Forscher um Elena Cattaneo von der Universität in Mailand fanden nun heraus, dass sich das Huntingtin-Protein normalerweise an ein weiteres Eiweiß bindet und dieses dadurch kontrolliert. Fehlt das Huntingtin-Protein oder ist es verändert, wandert das ungebundene Protein in den Zellkern und blockiert dort eine Anzahl von Genen. So können bestimmte Stoffe, die für das Überleben von Nervenzellen notwendig sind, nicht gebildet werden, und die Neuronen gehen zugrunde. Bisher können Therapien nur die Symptome der meist tödlich endenden Krankheit behandeln. In Deutschland leiden etwa 6.000 Patienten an der auch Veitstanz genannten Erkrankung. Die Aufklärung der Wirkungsweise des von dem Huntingtin-Eiweiß gebundenen Proteins könnte einen neuen Ansatzpunkt für Medikamente zur Behandlung der Krankheit darstellen.

Quelle: *Nature Genetics (Online Veröffentlichung)* DOI: 10.1038/ng1219

Protein für die kardiovaskuläre Entwicklung entdeckt

Dank eines bestimmten Schlüsselproteins entwickelt sich das kardiovaskuläre System regelrecht. Die Expression von WAVE2 ist für das normale Wachstum von Blutgefäßen des Herzens im Rahmen der Individualentwicklung von entscheidender Bedeutung.

Tadaomi Takenawa und seine Kollegen von der Tokyo University in Japan schufen Mäuse, denen das WAVE2-Gen fehlte. Die Embryos starben im Alter von zehn Tagen an Blutungen. Eine genauere Untersuchung ergab, dass die das Gefäß auskleidenden Endothelzellen weniger verzweigten und aussprossen als normale Zellen. Von WAVE2 weiß man, dass es an der Migration von Zellen beteiligt ist, einem Vorgang, der für eine Reihe grundlegender biologischer Prozesse von Bedeutung ist - beispielsweise für

die Wanderung von Immunzellen, die Metastasierung von Krebszellen und die Bildung von Organen. Die Autoren entdeckten außerdem, dass die Zellen der genmanipulierten Mäuse unfähig waren, Lamellipodien auszubilden – kleine Membranausläufer, die den Zellen eine Fortbewegung erlauben. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Zellen WAVE2 für ihre Fortbewegung beziehungsweise Motilität brauchen und dass ein Mangel an diesem funktionalen Protein die Angiogenese bei lebenden Tieren beeinträchtigt.

Quelle: *Nature* 24. Juli 2003: S. 452-456

Einzeller gehen nicht auf weite Reisen

Mikroben bleiben ihrer Heimat unerwartet treu. Wissenschaftler gingen bislang davon aus, dass geographische Barrieren für die Ausbreitung von Kleinstlebewesen keine Rolle spielen. Doch nun fanden amerikanische Biologen große Unterschiede zwischen den Bewohnern heißer Quellen aus verschiedenen Regionen. Die Entdeckung stellt die bisherige Theorie uneingeschränkter weltweiter Verbreitung von Mikroben in Frage. Über die Ergebnisse ihrer Studie berichten die Forscher im Fachmagazin *Science* (Online-Vorabveröffentlichung, *Scienceexpress* vom 24. Juli). Unter Mikrobiologen gilt die weithin akzeptierte Theorie, dass alle Kleinstlebewesen prinzipiell überall vorkommen – allerdings überstehen nur jeweils einige Arten die Umweltbedingungen eines bestimmten Gebietes. Die Ökologie einer Region würde demnach das räumliche Verteilungsmuster der Arten vorgeben. Dieser Annahme widersprechen die Ergebnisse der Biologen um Rachel Whitaker von der Universität von Kalifornien in Berkeley. Die Forscher verglichen das Erbgut bestimmter Mikrobenarten aus heißen schwefelhaltigen Quellen in Ostrussland, den USA und Island miteinander. Dabei fanden sie merkwürdige Unterschiede zwischen den verschiedenen Populationen, die zwar unter sehr ähnlichen Umweltbedingungen lebten jedoch auf unterschiedlichen Kontinenten. Offenbar war jede Gruppe dieser so genannten Sulfolobus-Arten in ihrem Heimatgebiet geblieben, so dass mit der Zeit örtliche Erbgutvariationen auftraten. Demnach bestimmt nicht die Ökologie einer Region, sondern die räumliche Distanz, wie nahe einzelne Mikrobenarten miteinander verwandt sind. Die geringe Ausbreitung der Sulfolobus-Arten könnte entweder auf die starke Spezialisierung dieser Archaea zurückzuführen sein, oder auf die Unfähigkeit von Immi-

granten, sich in bereits bestehende Lebensgemeinschaften einzugliedern. Die Forscher vermuten, dass die gefundene räumliche Isolierung auch bei einer Reihe anderer spezialisierter Einzeller auftreten könnte. Falls dies zutrifft, könnte die Vielfalt der Mikroben weitaus größer sein, als bisherige Schätzungen annehmen lassen.

Quelle: *BdW (Online)* 26.07.2003

Auf Knopfdruck: Winziges Biochip-Labor hält Proteine fest und gibt sie wieder ab

Im boomenden Markt der Gensequenzierung, Wirkstoffsuche und Bioanalysen übernehmen schon heute vielseitige Biochips zahlreiche Aufgaben und sind aus den Laboren kaum mehr wegzudenken. Amerikanische Wissenschaftler entwickelten nun eine neue Klasse dieser Minilabore im Chipformat. Aus kleinsten Flüssigkeitsmengen kann die Oberfläche des Chips Proteine gezielt festhalten und ohne chemische Veränderungen auf Wunsch wieder freisetzen. Damit könne nach Aussage der Forscher, molekularbiologische Arbeitsschritte weiter optimiert und beschleunigt werden. "Das aktive Element in unserem Aufbau ist ein vier Nanometer dünner Polymerfilm, der thermisch zwischen einem wasseranziehenden, konservierenden und einem wasserabstoßenden, Protein bindenden Zustand hin und her geschaltet werden kann", beschreiben Dale Huber und seine Kollegen vom Sandia National Laboratory in Albuquerque das Prinzip ihres Biochips. Damit sollen schnellere und zuverlässige Bluttests oder Erbgut-Sequenzierungen möglich werden. Die hauchdünne Kunststoffschicht liegt dabei auf einem engmaschigen Netzwerk aus Gold oder Platindrähten auf. Quillt der Polymerfilm bei Raumtemperatur auf, können keine Proteine an der Oberfläche andocken. Wird der Kunststoffilm dagegen über die feinen Metalldrähte auf rund 35 Grad Celsius erwärmt, löst sich der Kunststoff. Das gespeicherte Wasser tritt aus, und die Eiweißmoleküle können je nach Andockstelle an der Oberfläche festmachen. Umgekehrt reicht wieder eine lokal begrenzte Abkühlung auf Raumtemperatur, um die Proteine chemisch unverändert wieder freizusetzen. In ersten Versuchen konnten die Forscher innerhalb einer Sekunde den Polymerfilm aufwärmen und abkühlen und so in der gleichen Zeitspanne Proteinmoleküle gezielt festhalten oder freisetzen. Mit einem ganzen Netzwerk solcher einzeln heizbaren Andockstellen ließen sich auch komplexe Ana-

lysen wie die Antikörpersuche in Blutproben mit nur einem Biochip in extrem kurzer Zeit durchführen. Im Idealfall wäre dieser Biochip nach einer Analyse wieder zu verwerten. Die Forscher müssten dazu sicher stellen können, dass alle Fremdstoffe durch das Aufquellen des Polymerfilms wieder entfernt werden konnten.

Quelle: *Science*, Vol. 301, S. 352

Erbgut eines krebserregenden Bakteriums entschlüsselt

Würzburger Wissenschaftler haben mit US-Kollegen und in Kooperation mit Biotechnologie-Firmen das komplette Erbgut des krebserregenden Bakteriums *Helicobacter hepaticus* entschlüsselt. Die Publikation, in der sie die Analyse der Genomsequenz vorstellen, erschien in PNAS (Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jun 24;100(13):7901-6).

Das untersuchte Bakterium ruft bei Mäusen Leberentzündungen und Leberkrebs hervor. "Da jetzt sowohl sein Erbgut als auch das der Maus vollständig bekannt sind, können wir nun systematisch die Ursachen für die krebsauslösenden Fähigkeiten des Erregers untersuchen", sagt der Würzburger Wissenschaftler Prof. Dr. Sebastian Suerbaum, der das Projekt geleitet hat.

Diese Forschungen sind auch darum von Bedeutung, weil das Bakterium sehr eng mit dem "Magenteufel" *Helicobacter pylori* verwandt ist, dem zweithäufigsten Krankheitserreger beim Menschen: Eine Infektion mit ihm erhöht das Risiko, an Magenkrebs zu erkranken. Durch den Vergleich der beiden Bakterien lässt sich der "Magenteufel" möglicherweise besser durchschauen. Im Erbgut des Bakteriums, das die Mäuse befällt, haben die Forscher außerdem eine neue Pathogenitätsinsel entdeckt. Darunter verstehen sie eine Gruppierung von Genen, die wahrscheinlich an der Krankheitsentstehung mitwirken.

Quelle: *idw* 23. 6. 2003

Die Geschichte vom doppelschwänzigen Fisch

Ein entwicklungsbiologisch manipulierter Fisch mit zwei Schwänzen dient Forschern zum Verständnis, wie dieser Fortsatz im Lauf der normalen Entwicklung entsteht.

Alle Wirbeltiere bilden in ihrer Embryonalphase einen Schwanz aus, der sich jedoch oft bis zum Erreichen des Erwachsenenalters zurückentwickelt hat. Bernard Thisse von der Universität Louis Pasteur in Frankreich und seine Kollegen berichten über eine Zellgruppe im embryonalen

Zebrafisch, die als Organisationszentrum für die Schwanzentwicklung fungiert. Werden die Zellen in Empfänger-Embryos implantiert, bilden diese einen zweiten Schwanz. Dies erinnert sehr an das Organisationszentrum, welches 1924 von dem Nobelpreisträger Hans Spemann beschrieben wurde. Beteiligt sind Gene dreier Signalübertragungswege, die bekanntermaßen während der Embryonalentwicklung aktiv sind. Es handelt sich um Wachstumsfaktoren aus den Wnt-, BMP- und Nodal-Familien. Wenn man Eiweiße einer dieser Protein-Gruppen verändert, sind danach keine entwicklungsbeeinflussenden Funktionen mehr nachweisbar. Stimuliert dagegen die Kombination aller drei Faktoren Gewebezellen, so resultiert man eine Aktivität, die der des eigentlichen Spemann-Organisators für die Schwanzentwicklung ähnelt: Das umliegende Gewebe wird veranlasst, einen Schwanz auszubilden. "Die weiter reichende Bedeutung dieser Ergebnisse besteht darin, dass die Autoren hiermit bestehende Modelle für regionalspezifische Organisationszentren vervollständigen können, in denen Wnts, BMPs und Nodals keine Unbekannten sind", kommentiert Christof Niehrs vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg in einem begleitenden News-and-Views-Artikel.

Quelle: *Nature* 24. Juli 2003: S. 448-452

Schnelltest verrät Mukoviszidose-Risiko für ungeborene Kinder

Paare mit Kinderwunsch können bald in einem Schnelltest das Mukoviszidoserisiko für ihren Nachwuchs bestimmen. Eine amerikanische Firma stellte auf dem Treffen der amerikanischen Gesellschaft für klinische Chemie in Philadelphia (USA) einen solchen Schnelltest vor. Er kann die 31 häufigsten genetischen Veränderungen, die zu der schweren Krankheit führen können, gleichzeitig aufspüren. Etwa fünf Prozent aller Europäer sind unwissentlich Träger von Mukoviszidose. Sie besitzen einen Defekt in einem bestimmten Gen, der bei ihnen selber keine Symptome hervorruft. Sind jedoch beide Elternteile Träger des gleichen Defektes, erkranken ihre Kinder mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent an Mukoviszidose. Bisher sind jedoch über tausend verschiedener solcher Defekte der Erbsubstanz bekannt, was es den Medizinern sehr erschwerte, die Träger des defekten Gens zu warnen. Der Test des amerikanischen Unternehmens Ambion Diagnostics kann 31 der häufigsten Veränderungen in einem Durchgang identifizieren. Die Hauptdar-

steller des Verfahrens sind kleine bunte Kügelchen, an deren Oberfläche bestimmte DNA-Stücke befestigt sind. Werden diese Kügelchen mit DNA des Patienten in Kontakt gebracht, bleiben nur dann DNA-Stückchen der Testperson an der Oberfläche kleben, wenn sie die entsprechende Veränderung aufweisen. Ein Laser macht schließlich innerhalb von 15 Sekunden sichtbar, welcher Defekt vorliegt. Ob der neue Test die Entscheidung eines Paares für oder gegen Kinder beeinflussen wird, bleibt abzuwarten, da Mukoviszidose bis heute nicht heilbar ist. Gängige Behandlungsmethoden können bei bestimmten Symptomen zwar eine erhebliche Erleichterung für den Patienten bedeuten. Das durchschnittlich erreichte Lebensalter liegt mit etwas über 40 Jahren trotzdem immer noch weit unter dem des Bevölkerungsdurchschnitts.

Quelle: *BdW (Online)* 22.07.2003

Gen macht anfällig für Depressionen

Die Form eines bestimmten Gens entscheidet darüber, wie anfällig Menschen für Depressionen nach einem Schicksalsschlag sind. Diesen Zusammenhang fand ein internationales Forscherteam in einer groß angelegten Studie. Über ihre Ergebnisse berichten die Wissenschaftler aus den USA, Großbritannien und Neuseeland. Todesfälle, Arbeitslosigkeit, finanzielle Probleme, Krankheit, Missbrauch oder das Scheitern langjähriger Beziehungen lösen bei manchen Menschen Depressionen aus. Andere hingegen werden gut mit solchen Krisensituationen fertig. Diese unterschiedlichen Reaktionen sind zumindest teilweise genetisch bedingt, sagen die Studienleiter Terrie Moffat von der Universität von Wisconsin in Madison und Avshalom Caspi vom King's College in London. Ein Schlüsselement scheint hierbei ein Gen zu sein, das für die Verteilung des Glückshormons Serotonin im Gehirn zuständig ist. Dieses Gen kommt in einer kurzen und einer langen Variante vor. Die Kombination dieser Formen im menschlichen Erbgut scheint die Neigung zu Depressionen zu bestimmen: Die Forscher fanden bei fast der Hälfte der Probanden, bei denen nach schweren Schicksalsschlägen Depressionen diagnostiziert wurden, zwei Kopien der kurzen Genform, während nur 17 Prozent der depressiven Patienten zwei lange Kopien besaßen. Warum die Probanden mit der kurzen Form des Gens soviel anfälliger für Depressionen sind, können die Wissenschaftler jedoch noch nicht genau sagen. Die Vorhersage des Auftretens von Depressionen

nach Schicksalsschlägen auf Grund der Genvariante sei ebenso zuverlässig wie das Einschätzen der Wahrscheinlichkeit für Knochenbrüche nach der Bestimmung der Knochendichte, behaupten die Wissenschaftler. Einschränkend bestätigen sie jedoch, dass zur Verwertung ihrer Ergebnisse in einer Therapie weitere Studien notwendig sind.

Quelle: *Science (Bd. 301, S. 386)*.

Minilabor auf Biochip vereint Arbeitsschritte

Sammeln, auswählen und vervielfältigen: Diese Arbeitsschritte gehören zum Alltag in Biolaboren, um DNA-Abschnitte von Krankheitserregern oder Proben von Versuchstieren und Patienten zu analysieren. Amerikanische Forscher haben nun einen Biochip entwickelt, auf dem diese Vorgänge gebündelt und einfach durchzuführen sind. Dieses leistungsfähige Minilabor präsentieren sie auf einer Fachtagung der "American Society for Microbiology" in New York. "Man kann diesen Chip an irgendjemanden geben, der keine labortechnische Erfahrung hat, und er kann damit arbeiten", betont Nathan Cady, Mikrobiologe von der Cornell University, den Vorteil des kleinen Biochips. Besonders für medizinische Einsätze in Gebieten, in denen kein gut ausgestattetes Labor zur Verfügung steht, verspricht dieser Biochip gute Analysemöglichkeiten. Zwei Bereiche passen bisher auf das rund zwei mal vier Zentimeter messende Minilabor. Im ersten werden die DNA-Abschnitte aus einer Probe gesammelt und direkt für die weitere Behandlung vorbereitet. Erst nach dieser automatischen Aufbreitung, für die bisher ein separater Arbeitsschritt im Labor nötig gewesen war, können die ausgewählten Erbgut-Sequenzen im zweiten Bereich des Chips über eine so genannte PCR (Polymerase Chain Reaction) vervielfältigt werden. PCRs bilden den Schlüssel für eine Vielzahl von Untersuchungen in der Mikrobiologie. So entwickelten beispielsweise Hamburger Mikrobiologen vom Bernhard-Nocht Institut für die Identifizierung des SARS-Erregers erst eine passende PCR. Aufbauend auf ihren Ergebnissen wollen die Cornell-Forscher nun sogar einen dritten Arbeitsschritt auf dem Biochip integrieren. In diesem sollen zugeführte Farbstoffe zu einer Fluoreszenz von Proben führen, um direkt die Gegenwart bestimmter Erbgutstränge anzeigen zu können. Abstriche von Patienten oder Blutproben könnten so sehr viel schneller als heute auf bestimmte Krankheitserreger untersucht werden. Doch

wie das Beispiel SARS zeigt, muss eine PCR für bisher unbekannte Erreger erst angepasst werden. Die Leistung der Hamburger Forscher lag genau in der Entdeckung des so genannten Primers für eine PCR. "Wir können mit unserem Chip gut jeden Organismus detektieren, sobald wir den passenden Primer dafür haben", sagt daher auch Nathan Cady.

Quelle: *BdW (Online)* 10.07.2003

Grundlage für neue Malaria- und Tuberkulose-Medikamente

Wissenschaftlern der Technischen Universität München ist es gemeinsam mit Forschern aus Dundee (UK) und Grenoble (Frankreich) erstmals gelungen, die räumliche Struktur eines Proteins aufzuklären, welches als ein so genanntes Key-Target für die Entwicklung von neuartigen Medikamenten zur Behandlung bakterieller Infektionen wie Malaria und Tuberkulose angesehen wird. Es handelt sich um das für Mikroorganismen essentielle Enzym CDP-ME-Kinase, das bei Menschen und Tieren nicht vorkommt. Das Risiko von Nebenwirkungen bei Medikamenten, die darauf abzielen, dieses Enzym zu hemmen, ist deswegen herabgesetzt. Moderne Methoden wie Genomik und Proteomik erlauben es, neue therapeutische Zielmoleküle zu identifizieren, an denen Medikamente angreifen könnten. Ein solches Target ist das Enzym CDP-ME-Kinase. Es hilft Bakterien und Parasiten dabei, viele der Schlüssel-Bausteine zu bilden, die für ihr Wachstum und ihre Vermehrung notwendig sind. Eine Substanz, die diese Kinase in ihrer Funktion einschränkt, würde einen Krankheitserreger, der dieses Enzym besitzt, vergiften und abtöten können. Beim modernen Wirkstoff-Design werden dazu zunächst am Computer Moleküle generiert und getestet, bevor sie wirklich chemisch hergestellt werden. Für ein erfolgreiches Computer-Design ist Voraussetzung, dass die räumliche Struktur des Zielmoleküls (des Enzyms) bekannt ist. Bei der CDP-ME-Kinase ist dies nun mit Hilfe biochemischer Methoden und der Röntgenkristallographie erstmals gelungen. Wissenschaftlern vom Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie (Prof. Bacher) der TU München in Garching haben ihre Ergebnisse gemeinsam mit europäischen Kollegen in *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Aug 5;100 (16):9173-8 veröffentlicht.

Quelle: *idw* 25. 8. 2002

Sauerstoffreiche Luft löste

vor 300 Millionen Jahren einen Innovationsschub aus

Vor 300 Millionen Jahren wuchsen Tausendfüßler auf Meterlänge, die ersten Insekten erhoben sich in die Lüfte und die Lebewesen erfanden vermutlich viele Tricks gegen das Altern. Diesen Innovationsschub der Natur im Erdzeitalter Karbon ermöglichte die besonders "gute" Luft mit ihrem eineinhalb mal höheren Sauerstoffgehalt als heute, wie Forscher in immer neuen Untersuchungen zeigen. Libellen mit 70 Zentimetern Spannweite, meterlange Tausendfüßler und Spinnen mit armlangen Beinen: Was nach einem billigen Horrorfilm klingt, kreuhte und fleuchte vor 300 Millionen Jahren tatsächlich durch Wälder von 50 Meter hohem Bärlapp. Forscher bezeichnen diese Auswüchse im Erdzeitalter Karbon schlicht als Gigantismus. Dessen Ursachen sind noch immer ein Rätsel. Ein zentraler Faktor scheint jedoch die Sauerstoffkonzentration der Atmosphäre gewesen zu sein, wie sich seit einigen Jahren in vielen Untersuchungen immer deutlicher abzeichnet. Über Jahrmillionen lag damals der Sauerstoffgehalt der Luft bei bis zu 35 Prozent. Heute sind es demgegenüber nur noch 21 Prozent. Die sauerstoffschwere Luft im Karbon entdeckte Robert Berner von der Yale-Universität in New Haven bereits vor 15 Jahren. Viele seiner Fachkollegen wollten das damals nicht glauben, da der Sauerstoffgehalt in der Luft normalerweise von natürlichen Zyklen eng kontrolliert wird. Mittlerweile haben jedoch mehrere unabhängige Untersuchungen an Fossilien, Gesteinen und von eingeschlossener Urluft die These erhärtet. Damit fällt die hohe Sauerstoffkonzentration zeitlich genau mit dem Auftreten des Gigantismus zusammen. In den folgenden Erdzeitaltern Perm und Trias ging der Sauerstoffgehalt wieder zurück. Auch die gigantischen Insekten verschwanden damals und erlebten erst in der Kreidezeit vor rund 100 Millionen Jahren mit einem erneuten Anstieg des Sauerstoffgehalts eine Renaissance, wie Robert Dudley von der Universität Texas in Austin in einem Übersichtsartikel schreibt. Dieser zeitliche Zusammenhang ist für Forscher bislang der stärkste Hinweis, dass der hohe Sauerstoffgehalt den Gigantismus gefördert hat. Von den zugrundeliegenden Mechanismen haben Wissenschaftler jedoch nur eine vage Vorstellung. Dudley richtet sein Augenmerk vor allem auf die Tracheen von Insekten: Über diese Atmungsorgane gelangt bei einer Sauerstoffkonzentration von 35 Prozent rund zwei Drittel mehr Sauerstoff in den Körper als bei heutiger

Luftzusammensetzung. Damit stand den Insekten im Karbon mehr Energie zur Verfügung. Insekten konnten so laut Dudley prinzipiell größere Körper entwickeln. Diese Evolution zum Gigantismus möchte der Forscher nun im Labor nachvollziehen. Dazu hält er Fruchtfliegen in einer künstlichen Atmosphäre mit überhöhten Sauerstoffwerten. Bereits nach fünf Generationen wurden die Tiere im Durchschnitt um 15 Prozent schwerer. "Wir mussten die Sauerstoffkonzentration langsam anheben", berichtete Dudley in einem Interview mit dem Wissenschaftsmagazin "New Scientist". Setze man Fruchtfliegen dagegen direkt in eine Atmosphäre mit 35 Prozent Sauerstoff, hindere das deren Wachstum eher. Dass Insekten in sauerstoffreicher Luft auch mehr leisten, konnten dagegen die Biologen Jon Harrison von der Staatsuniversität Arizona und John Lighton von der Universität Nevada zeigen. Gerade Libellen fliegen in stark sauerstoffhaltiger Luft besonders ausdauernd, fanden die Forscher. Die Resultate bringen auch Licht in ein weiteres Rätsel der Erdgeschichte: Während der hohen Sauerstoffkonzentrationen im Karbon begannen die ersten Insekten zu fliegen. In der Kreidezeit, der zweiten Sauerstoff-Hochphase, erhoben sich dagegen Vögel und Fledermäuse in die Lüfte. Ein hoher Sauerstoffgehalt scheint demnach die Entwicklung des Fluges erleichtert zu haben. Für die Evolution des Fliegens mindestens so wichtig dürfte jedoch die Luftdichte gewesen sein. Diese schwankt mit dem Sauerstoffgehalt und war also im Karbon und in der Kreidezeit besonders hoch. Bei den damals hohen Luftdichten war das Fliegen energetisch günstiger als in dünner Luft. Das fand Dudley bei Untersuchungen von fliegenden Tieren in einer künstlichen Luft mit geringem Druck heraus, in der er den Luftstickstoff gegen Helium vertauscht hatte. Das Studium der sauerstoffreichen Epochen könnte neben der Ursache für den Gigantismus und das Fliegen auch Einsichten in das Altern bringen. Heute gelten so genannte Sauerstoff-Radikale, die beim Atmen in Körperzellen entstehen können, als eine der wichtigsten Triebkräfte für das Altern. Bei einem Sauerstoffgehalt von 35 Prozent müssten diese aggressiven Moleküle besonders häufig aufgetreten sein. Die biochemischen Tricks, mit denen Tiere und Pflanzen in den Erdzeitaltern das Sauerstoff-Bombardement ausgehalten hatten, könnten in Zukunft Jungbrunnen ermöglichen.

Quelle: BdW (Online) 27.06.2003

Neue Art durch Sex-Verzicht?

Weibchen, die den Verführungen liebeshungriger Männchen widerstehen, lösen vielleicht die Entwicklung neuer Spezies aus. Bei Schwingfliegen, zumindest. Der Geschlechterkonflikt ist in der Natur weit verbreitet. Männchen möchten ihre Gene verbreiten, indem sie sich mit möglichst vielen Weibchen paaren. Weibchen ihrerseits können jedoch nur einen begrenzten Anzahl an Nachkommen erzeugen und wählen deshalb ihre Paarungspartner sorgfältig aus. Oliver Y. Martin und David J. Hosken von der Universität Zürich legten nun Beweise vor, nach denen der Geschlechterkonflikt eine schnelle Evolution weiblicher Paarungsresistenz vorantreibt. Das Team entdeckte, dass weibliche Schwingfliegen (*Sepsis cynipsea*) weniger Eier legen, wenn sie gedrängt in großen Gruppen beiderlei Geschlechts leben. Der Grund hierfür liegt möglicherweise darin, dass sie viel Zeit mit der Abwehr liebeshungriger Männchen verbringen. Nach 35 Generationen waren die Weibchen auffällig unwillig, sich mit den männlichen Fliegen ihrer Gruppe zu paaren – noch weniger häufig aber ließen sie sich auf Männchen aus einer anderen Population ein. "Diese Art der Paarungsreduktion zwischen Populationen könnte schließlich zu einem völligen Erliegen von Kreuzungen führen. An diesem Punkt wären die beiden Gruppen zu voneinander getrennten Arten geworden," meint dazu Tom Tregenza von der University of Leeds in einem News-and-Views-Artikel.

Quelle: *Nature* 26.06.2003 S. 979-982

Tomatenpflanzen als Biofabriken

Tomatenpflanzen könnten künftig zu Biofabriken für einen roten Naturfarbstoff werden. Die Pflanze *Bixa orellana* ist bislang die einzige natürliche Quelle für den häufig verwendeten Farbzusatz Bixin. Nun fand ein internationales Forscherteam einen Weg, den Farbstoff künstlich herzustellen. Sie identifizierten drei Gene, die in anderen Organismen für die Produktion des Naturstoffes sorgen könnten. Zunächst untersuchten die Forscher um Florence Bouvier von der Universität Louis Pasteur in Strassburg den natürlichen Syntheseweg des Bixin. Der Farbstoff geht aus dem Pigment Lycopodium hervor, das beispielsweise Tomaten ihre rote Farbe verleiht. Drei Gene sind für die enzymatische Umwandlung von Lycopodium in Bixin verantwortlich, fanden die Wissenschaftler her-

aus. Mithilfe der Gene konnten die Forscher bereits *E. coli* Bakterien dazu bringen, Bixin zu produzieren. Nun wollen die Forscher die Bixin-Gene auch in Tomatenpflanzen einschleusen. Tomaten eignen sich besonders gut, da diese von Natur aus bereits große Mengen des Ausgangsstoffes Lycopen anhäufen. Der Pflanzenfarbstoff Bixin wird aus den Samen des Orleansstrauches (*Bixa orellana*) gewonnen. Er wird zur Farbverbesserung in Nahrungsmitteln oder Kosmetika eingesetzt. Das Pigment ist beispielsweise für den Orangestich von Käse, Mikrowellenpopcorn oder Cremes verantwortlich. Die Pflanze stammt aus Südamerika und wird heute vor allem in Brasilien und auf den Philippinen angebaut. Bixin ist einer der ältesten vom Menschen genutzten Farbstoffe, den schon die Azteken als Zusatz für ihre Trinkschokolade verwendeten.

Quelle: *Science* (Bd. 300 S. 2089) 27.06.2003

Pillen hormone aus Kartoffelgift hergestellt

Aus einem in Kartoffelpflanzen enthaltenen Gift lässt sich ein Grundstoff für die Produktion von Steroidhormonen gewinnen. Diese Hormone kommen in erster Linie in Verhütungspillen zum Einsatz. Die von einem niederländischen Chemiker entwickelte Methode bietet der Industrie eine preisgünstigere Alternative zum teuren Import des benötigten Ausgangsstoffes Diosgenin, der aus einer chinesischen Ingwerpflanze (*Costus speciosus*) stammt. Das berichtet die Niederländische Organisation für wissenschaftliche Forschung in Den Haag. Das aus der Kartoffel stammende Solanidin, das dem Diosgenin in seiner Struktur stark ähnelt, kommt in Pflanzen mit hohem Stärkegehalt vor. In seinen Untersuchungen fand Patrick Vronen von der Wageningen Universität eine Reaktion, die Solanidin in einen dem Diosgenin verwandten Stoff umwandeln konnte. Aus diesem lassen sich dann die Hormone Progesteron und Kortison herstellen. Progesteron ist eine Vorstufe der Sexualhormone Testosteron und Östradiol. Letzteres wird zusammen mit Gestagenen häufig zur Empfängnisverhütung eingesetzt. Die Herstellung des Diosgenins aus Kartoffelgift bringt jedoch auch einen entscheidenden Nachteil mit sich. Wegen der Giftigkeit des an der Reaktion beteiligten Bromcyanids kann die Methode nicht in großem Maßstab eingesetzt werden. Der zunehmende Preis für Diosgenin veranlasste Patrick Vronen von der Wageningen Universität

nach einem anderen Ausgangsstoff für die Hormonproduktion zu suchen. China besitzt für den Rohstoff eine Monopolstellung auf dem Weltmarkt und die Verfügbarkeit des Ingwerextraktes ist begrenzt. Kartoffeln enthalten in ihren oberirdischen Pflanzenteilen häufig giftige Alkaloide zur Feindabwehr. Die zu den Ingwerarten gehörende Kostwurz *Costus speciosus* enthält sehr viele dieser Bitterstoffe. Sie wird wegen der spiralförmigen Anordnung der Blätter auch als Spiralingwer bezeichnet.

Quelle: BdW (Online) 26.06.2003

Tourette-Syndrom: Forscher finden erste genetische Ursache

Niederländische Wissenschaftler haben einen Gendefekt entdeckt, der mit dem Tourette-Syndrom zusammenhängen könnte. Diese Erkrankung ist charakterisiert durch so genannte Tics, beispielsweise unwillkürliche Muskelzuckungen oder Lautäußerungen. Die Wissenschaftler untersuchten eine Familie mit drei erkrankten Personen und fanden bei allen die gleiche Genmutation. Ben Oostra von der Erasmus-Universität in Rotterdam und seine Kollegen konnten zeigen, dass bei den drei Patienten ein Stück ihres Chromosoms 2 an eine bestimmte Position des Chromosoms 7 gesprungen ist. Dadurch wird ein Gen zerstört, das normalerweise die Arbeit von Nervenzellen kontrolliert. Die Nervenzellen werden hyperaktiv: Sie leiten Reize schneller weiter und könnten so die für das Tourette-Syndrom typischen Tics auslösen. Die Wissenschaftler prüfen derzeit, ob diese Mutation auch bei anderen Tourette-Patienten vorhanden ist. Oostra warnt jedoch vor übereilten Schlüssen. Wahrscheinlich seien mehrere Genveränderungen für das Tourette-Syndrom verantwortlich. Dennoch ist diese Entdeckung ein wichtiger Schritt zur Aufklärung und Behandlung dieser Krankheit, die bisher nur in geringem Maße durch Medikamente beeinflusst werden kann.

Quelle: *Genomics* Bd.82, S.1.

Neuguinea war Wiege der Landwirtschaft

Die südostasiatische Insel Neuguinea gehörte zu den wenigen Geburtsstätten der Landwirtschaft. Schon vor 10.000 Jahren begannen die Menschen dort Pflanzen anzubauen. Das berichten australische Forscher in der Online-Ausgabe des Fachmagazins *Science*. Tim Denham von der Flinders University in Adelaide und seine Kollegen entdeckten in einer archäologische Fundstätte im Hochland

der Insel Belege dafür, dass vor 7.000 Jahren in Neuguinea schon Bananen und Zuckerrohr angebaut wurden. Die Forscher entdeckten auch Überreste einer Pflanze namens Taro mit essbaren Blättern und stärkehaltigen Wurzeln, die im Hochland unter natürlichen Bedingungen nicht wächst. Außerdem wiesen sie nach, dass die Ureinwohner Neuguineas Entwässerungsgräben bauten. Damit belegen sie eindeutig, dass die Landwirtschaft auf der fruchtbaren Insel unabhängig entstand, bevor Bauern aus anderen Teilen Asiens einwanderten. Bislang gab es dafür keine klaren Beweise, weil die Überreste von Pflanzen im sumpfigen Inselinnern schnell verrotten. Da die Landwirtschaft in China, im Gebiet des "fruchtbaren Halbmonds", zur gleichen Zeit entstand, hatten viele Forscher den Verdacht, dass Einwanderer die Kulturpflanzen auf der Insel einführten. Wie wichtig die Kulturpflanzen für die frühen Bauern waren, können Denham und seine Kollegen nicht sagen. Womöglich dauerte der Übergang von der ursprünglichen Jäger- und Sammler-Lebensweise zur Sesshaftigkeit einige tausend Jahre.

Quelle: BdW (Online) 21.06.2003

Genkaffee pflanze liefert koffeinarmer Bohnen

Entkoffeinierter Kaffee könnte bald direkt vom Strauch kommen: Japanische Forscher haben eine gentechnisch veränderte Kaffee pflanze entwickelt, deren Bohnen bis zu 70 Prozent weniger Koffein enthalten. Damit ließe sich die teure industrielle Entkoffeinierung ersetzen, unter der zudem häufig auch der Geschmack leidet, berichten die Wissenschaftler im Fachmagazin *Nature*. Drei Enzyme sind für die Biosynthese des Koffeins in der Kaffee pflanze *Coffea canephora* verantwortlich. In der gentechnisch veränderten Variante hat das Team um Shinjiro Ogita vom Nara-Institut für Wissenschaft und Technik ein Gen blockiert, das eines dieser Enzyme codiert. Damit fehlt der Pflanze einer der Biokatalysatoren zur Koffeinherstellung, und es entstehen Kaffeebohnen mit einem stark verringerten Gehalt des anregenden Stoffes. Der stimulierende Effekt des Koffeins kann zu erhöhtem Blutdruck und Schlaflosigkeit führen. Trotzdem wollen viele nicht auf den guten Geschmack eines koffeinhaltigen Kaffees verzichten. Dieser geht bei der industriellen Entkoffeinierung zu einem Großteil verloren. Durch die veränderten Kaffee pflanzen kann dieses Problem nun umgangen werden. Sie unterscheiden sich nur im Koffein-

gehalt, nicht aber in anderen Inhaltsstoffen von ihren natürlichen Verwandten. Shinjiro Ogita und sein Team vom Nara-Institut für Wissenschaft und Technik in Japan wollen die Technik auch auf arabische Kaffeepflanzen anwenden. Der hochqualitative arabische Kaffee macht etwa 70 Prozent des Weltmarktes aus. Die Methode eröffnet außerdem die Möglichkeit bestehende Pflanzenarten schneller miteinander zu kreuzen und so die Zuchtzeit zu verkürzen. Außerdem können so auch gänzlich neue Arten von Kaffeepflanzen entwickelt werden.

Quelle: *Nature* (Bd. 423, S. 823)

Das minimale Genom für die Photosynthese

Das Genom von gleich vier marinen Cyanobakterien, das sind die häufigsten Photosynthese-betreibenden Organismen auf der Erde, wird in einer Serie von Publikationen in den Fachmagazinen *Nature* 2003 Aug 13 (Epub) und *PNAS* (Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Aug 19;100 (17):10020-10025) vorgestellt.

Genetische Untersuchungen zeigen, wie exzellent sich diese Organismen, *Prochlorococcus* und *Synechococcus*, an ihre Umwelt angepasst haben. Diese winzigen Organismen, die auch als "Mikroalgen" oder "Picophytoplankton" bekannt sind, bilden die Basis der globalen Nahrungskette im Ozean. Unter Ausnutzung der Energie des Sonnenlichtes tragen sie bis zu zwei Drittel zur biologischen CO₂-Fixierung und Bildung von Sauerstoff in den Weltmeeren bei. Das Wissen über die Gesamtheit ihrer Gene hilft folglich, die biologische Seite des globalen Kohlenstoffhaushaltes und der Wege des Treibhausgases Kohlendioxid (CO₂) besser zu verstehen.

Das einzellige marine Cyanobakterium *Prochlorococcus marinus* hat zwei physiologisch unterschiedliche Formen hervorgebracht, die optimal entweder an das Leben in den sonnen-durchfluteten, aber extrem nährstoffarmen Wasserschichten nahe der Wasseroberfläche angepasst sind oder an die Bedingungen in größeren Wassertiefen mit einem Mangel an

Licht, aber mehr zur Verfügung stehenden Nährstoffen.

Diese Arbeiten sind das Ergebnis einer weltweiten Forschungskoooperation auf der Suche nach dem kleinsten Genom für die Photosynthese.

Die nun durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass *Prochlorococcus marinus* ein sehr kleines und kompakt gebautes Genom besitzt. Wie in einem begleitenden Kommentar in *PNAS* festgestellt wird, handelt es sich dabei um das vermutlich minimale für die Photosynthese erforderliche Genom. Geringe Zellgröße und -volumen limitieren die Genomgröße dieser Organismen. Sehr klein zu sein kann jedoch seine Vorteile haben. Je höher das Verhältnis von Zelloberfläche zu Zellvolumen ist, desto einfacher ist es, ausreichend Nährstoffe durch die Zellmembran zu bekommen – unter den nährstoffarmen Bedingungen im Ozean ein unschätzbare Vorteil.

Quelle: *idw* 12. 9. 2003

Jobbörse



Das Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie,

Abt. Genetik & Evolution in Jena sucht

eine/n Doktorandin/en

Ziel der Arbeiten ist die molekulargenetische, funktionelle Analyse pflanzlicher Resistenzgene gegen Schadinsekten in *Arabidopsis thaliana* sowie verwandter Kreuzblütler. Von besonderem Interesse dabei sind Signaltransduktionsprozesse und die Aktivierung von Resistenzgenen durch spezifische Transkriptionsfaktoren sowie die Charakterisierung bislang unbekannter Gene. Die experimentelle Arbeit

umfasst sowohl molekulargenetische und biochemische Methodik als auch funktionelle Genetik (screening von knockout Mutanten) und Bioassays mit Pflanzen und Insekten. Wir erwarten neben einem abgeschlossenen Studium der Biologie oder Biochemie grundlegende Erfahrungen in molekulargenetischen und/oder genetischen Arbeiten.

Die Stelle steht zunächst für drei Jahre zur Verfügung und wird nach BAT-O IIa/2 bezahlt. Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen werden bis spätestens 20.11.03 erbeten an:

Dr. Heiko Vogel
Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie
Abteilung Genetik & Evolution
 Winzerlaer Strasse 10 · D-07745 Jena
 Phone: +49 - 3641-571413
 Fax: +49 - 3641-571402
 e-mail: hvogel@ice.mpg.de



Justus-Liebig-Universität Giessen

Am Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I des Fachbereichs Agrarwissenschaften, Ökotoxikologie und Umweltmanagement ist ab dem nächst möglichen Zeitpunkt – vorbehaltlich der Bewilligung durch den Projektträger FNR (BMVEL) im Rahmen des geförderten Projektes „Entwicklung neuer Hochölsäure-Rapsformen mit Resistenz gegen Verticillium-Welke“ die halbe Stelle einer/eines

wissenschaftlichen Mitarbeiterin/ Mitarbeiters (BAT IIa/2)

zeitlich befristet für 36 Monate zu besetzen.

Aufgaben: Wissenschaftliche Betreuung des Forschungs- und Entwicklungsprojektes „Entwicklung neuer Hochölsäure-Rapsformen mit Resistenz gegen Verticillium-Welke“.

Voraussetzungen: Sie sollten ein mit Prädikatsexamen abgeschlossenes, agrarwissenschaftliches oder biologisches Hochschulstudium mit Spezialisierung in Pflanzenwissenschaften nachweisen können. Besonders wünschenswert sind einschlägige Kenntnisse und Erfahrungen auf dem Gebiet der Pflanzenzüchtungswissenschaft und Molekulargenetik.

Die Justus-Liebig-Universität Giessen strebt einen höheren Anteil von Frauen im Wissenschaftsbereich an, deshalb bitten wir qualifizierte Wissenschaftlerinnen nachdrücklich sich zu bewerben. Aufgrund des Frauenförderplanes besteht eine Verpflichtung zur Erhöhung des Frauenanteils. Ihre Bewerbung richten Sie bitte mit den

üblichen Unterlagen bis zum 15.09.03 an Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. Friedt,
Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I, Justus-Liebig-Universität, IFZ,
 Heinrich-Buff-Ring 26-32,
 35392 Gießen.
 Bewerbungen Schwerbehinderter werden – bei gleicher Eignung – bevorzugt.



Wir sind eine gemeinnützige Forschungseinrichtung mit über 450 Beschäftigten in der Rechtsform einer Stiftung des öffentlichen Rechts und werden im Rahmen der „Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz“ vom Land Sachsen-Anhalt institutionell gefördert. In der Abteilung Molekulare Zellbiologie, Arbeitsgruppe Molekulare Pflanzenphysiologie,
 Ltr.: Prof. Dr. U. Sonnwald,
 Tel.: 039482 5214,
 e-mail: sonnwald@ipk-gatersleben.de) ist die Stelle eines/r

Wissenschaftlichen MitarbeitersIn BAT-O IIa (Stellenummer 24/08/03)

für zunächst drei Jahre zu besetzen. Der/die erfolgreiche BewerberIn soll in einem interdisziplinären Team aus Pflanzenmolekularbiologen und Bioinformatikern am Aufbau einer Datenbank zur Visualisierung und Simulation biologischer Daten mitarbeiten. Ziel ist die Modellierung metabolischer Netzwerke pflanzlicher Systeme.

Anforderungen:

- Promotion in Biochemie, Biologie
- Berufserfahrung in Bioinformatik
- statistische Analyse biologischer Daten
- Modellierung und Simulation biologischer Netzwerke
- Design und Management von Datenbanken
- Berufserfahrung in Biochemie, Biologie
- Grundkenntnisse der Molekularbiologie
- Grundkenntnisse biochemischer Analyseverfahren

Qualifizierte Frauen werden besonders aufgefordert, sich zu bewerben. Schwerbehinderte erhalten bei gleicher Eignung den Vorrang.
 Bitte richten Sie Ihre Bewerbung unter Angabe o.g. Stellenummer bis zum 15. September 2003 an das:

Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung

Personalwesen
 Corrensstraße 3 · 06466 Gatersleben
 Telefon: 039482 5 327
 Telefax: 039482 5 286
 Gatersleben, 2003-08-11

Humboldt-Universität zu Berlin Institute for Theoretical Biology

Postdoc positions

I have vacant positions for research in the theoretical biology. Applicants should have profound knowledge in cell biology and experience in mathematical modeling. Our current projects are: Modeling of signaling cascades and gene regulation (collaboration with Christine Sers and Reinhold Schaefer), modeling of circadian rhythms (with Achim Kramer), and of Huntington Disease (with Erich Wanker). In all projects we analyze high-throughput data as a prerequisite of model development. Applicants are expected to participate in teaching (theoretical biology, nonlinear dynamics, data analysis) and in the supervision of students.

Prof. Dr. Hanspeter Herzel

Institute for Theoretical Biology

Invalidenstr.43 · 10115 Berlin · Germany
 h.herzel@biologie.hu-berlin.de
 http://itb.biologie.hu-berlin.de



GSF München – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Wir sind ein nationales Forschungszentrum mit ca. 1.600 Mitarbeitern und beschäftigen uns in zahlreichen Instituten interdisziplinär mit der Erarbeitung wissenschaftlicher Grundlagen zum Schutz des Menschen und seiner Umwelt. Als eine von der Bundesrepublik Deutschland und dem Freistaat Bayern getragene Forschungseinrichtung ist die GSF Mitglied der Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren. Wir suchen für die Arbeitsgruppe Molekulare Augenentwicklung eine/n promovierte/n

Molekularbiologen/in

als Nachwuchswissenschaftler/in für Untersuchungen von Mausmutanten mit erblichen Augenkrankheiten. Der Schwerpunkt liegt auf der morphologischen und molekulargenetischen Charakterisierung entwicklungsbiologischer Prozesse am

Augen. Die Arbeitsgruppe Molekulare Augenentwicklung beschäftigt sich mit der molekularen Aufklärung der Augenentwicklung bei der Maus. Dazu stehen uns verschiedene Mausmutanten zur Verfügung; eine wichtige Zusammenarbeit besteht hier mit der Deutschen Mausklarin (www.gsf.de/ieg/gmc/research/screens/eye.html). Neue Mutanten werden zunächst kartiert, um danach mögliche positionelle Kandidatengene zu untersuchen. Eine detaillierte morphologische Analyse inkl. *in-situ* Hybridisierung mit entsprechenden Markergenen schließt sich an. Weitere Informationen über unsere bisherigen Arbeiten finden Sie auf unserer Homepage: http://www.gsf.de/idg/groups/molecular_eye/start.html

Eine abgeschlossene Hochschulbildung der Fachrichtung Biologie, Chemie oder Biochemie o.ä. setzen wir voraus, Erfahrung im Umgang mit Mäusen, molekulargenetischen und morphologischen Analyseverfahren sind von Vorteil. 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 drei Jahre befristet.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Herrn Prof. Dr. Jochen Graw

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Entwicklungsgenetik
 Postfach 1129 · 85758 Neuherberg.
 Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an: Herrn Prof. Graw, Tel: 089/3187-2610 graw@gsf.de



GSF München – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

naturwissenschaftlicher
**Doktorand, Mediziner
 oder Tiermediziner**
 (bezahlt nach BAT IIa/2)

Im Rahmen des Nationalen Genom-Forschungs-Netzes (NGFN) wurde an der GSF in München-Neuherberg die "German Mouse Clinic" zur umfassenden und standardisierten Phänotypisierung genetisch veränderter Mäuse gegründet. Für die in Kooperation mit der Neurologischen Klinik der Universität München betriebene Neurologische Abteilung der "German Mouse Clinic" bieten wir zur

Ergänzung des Teams eine Stelle für einen naturwissenschaftlichen Doktoranden, Mediziner oder Tiermediziner (bezahlt nach BAT IIa/2).

Die Arbeit beinhaltet die neurologische Phänotypisierung von Mäusen unter besonderer Berücksichtigung elektrophysiologischer Verfahren, aber auch molekulare Aspekte. Vorerfahrungen mit Tiernodellen oder mit elektrophysiologischen Methoden sind von Vorteil. Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt. Das Arbeitsverhältnis ist befristet. Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Herrn PD Dr. med. Thomas Klopstock

**Neurologische Klinik,
 Klinikum Großhadern
 Ludwig-Maximilians-Universität München**

81377 München

klopstock@nefo.med.uni-muenchen.de
www.gsf.de/ieg/gmc/

Universität Heidelberg

Technische Assistenten/In

Humangenom und Infertilität Forschung und Diagnostik in der Sektion „Molekulargenetik“ der Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen der Universitätsfrauenklinik (Direktor Prof. Dr. T. Strowitzki)

Jedes 5te Paar in Deutschland ist ungewollt kinderlos. In etwa 15% dieser Fälle wird dieser Kinderwunsch durch genetische Infertilitätsfaktoren blockiert! Die wissenschaftliche Forschung und molekulargenetische Diagnostik der Keimzellen bei diesen Patienten liegt deshalb im Brennpunkt unserer wissenschaftlichen Arbeiten in der Sektion (<http://www.zmbh.uni-heidelberg.de/mcb/Brochure/Vogt.html>).

In diesem noch sehr jungen Arbeitsteam ist nun zum 1. Oktober 2003 die Stelle

eines/r

Technischen Assistenten/-in
 (BTA/CTA) Halbtags-Stelle

zu besetzen. Die Stelle ist zunächst auf 2 Jahre befristet mit der Aussicht auf Verlängerung. Die Bezahlung erfolgt nach BAT. Voraussetzungen für eine erfolgreiche Bewerbung sind gründliche Kenntnisse im Methoden-Spektrum der Molekulargenetik, der Protein-Analytik, sowie basale EDV-Kenntnisse für den praktischen Umgang mit den Humangenom-Sequenzen in den Datenbanken. Grundlegend ist

ebenfalls die Bereitschaft und Freude am selbstständigen Arbeiten in einem engagierten jungen Arbeitsteam. Aussagekräftige Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen werden erbeten an: Priv. Doz. Dr. rer. nat. Peter H. Vogt; Sektion Molekulare Genetik & Fertilitätsstörungen
Abt. Gynäkol. Endokrinologie u. Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik Heidelberg
Voßstrasse 9 · D-69115 Heidelberg
Tel: +49-6221-567918/-7916 Sekretariat
FAX: +49-6221-5633710
peter_vogt@med.uni-heidelberg.de
www.zmbh.uni-heidelberg.de/mcb/
Brochure/Vogt.html

**University of Goettingen,
Department of Genetic
Epidemiology**

The Department of Genetic Epidemiology is offering the position of a

**scientific assistant
(salary level BAT IIa)**

available from 01.11.2003
The position is either full or part time (telecommuting will be possible under certain circumstances) and is temporary until 30.06.2004.
The task will be to draw up and finalise a teaching module in the field of epidemiology for medical students in accordance with the new medical licensure regulations in Germany, using a large epidemiological study as an example. Where appropriate, the task will also include the development of more detailed add-on modules for elective courses.
Since the teaching module is to be implemented by several different university departments, the successful candidate must be both able and prepared to work in an interdisciplinary team.
The candidate is expected to have completed a university degree (or equivalent) in statistics, mathematics, medicine or natural science with good knowledge in the field of epidemiology. In principle the position is well suited for those wishing to take up or continue with a vocational study course such as the M. Sc. Programme in Epidemiology in parallel.
The University of Goettingen aims to increase the proportion of female scientific staff employed and thus particularly invites applications from women. In the case of similar qualifications, women will be considered on preferential terms within

the framework of the legal possibilities. Preference will also be given to applications from disabled persons in the case of equal aptitude.
Please send applications in writing including all usual documentation (curriculum vitae, certificates and references) to Prof. Dr. Heike Bickeboeller,
**University of Goettingen,
Department of Genetic
Epidemiology**
Humboldtallee 32, 37073 Goettingen, Germany. Fax: +49 551 39-14094
hbickeb@gwdg.de
www.genepi.med.uni-goettingen.de



German Cancer Research Center

**Post-doc and
Ph.D positions**

Positions at postdoctoral research level (BAT IIa) and Ph.D fellowships are available.
Areas of research include:
· molecular mechanism of transcription initiation and termination
· signal transduction pathways in gene regulation
· phosphorylation of transcription factors
· influence of chromatin structure on transcription
· mechanism of transcriptional control during defined phases of the cell cycle
· effect of oncogenes and tumor suppressors on transcription.
Preferences will be given to applicants with a strong background in molecular biology and/or cell biology.
Applicants are encouraged to send their curriculum vitae, list of publications and the names and telephone numbers of two referees from whom letters of reference can be obtained to:
Prof. Dr. Ingrid Grummt
**German Cancer Research Center
Dept. Molecular Biology**
of the Cell II (A030)
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
phone: ++49-6221-423423
fax: ++49-6221-423404
i.grummt@dkfz-heidelberg.de
http://www.dkfz-heidelberg.de/polymerase1.htm



**GSF – Forschungszentrum
für Umwelt und Gesundheit**

**Technische/n
Assistent/in
(# 94/03)**

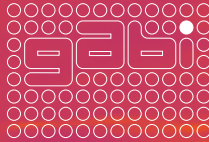
für die Kultivierung von menschlichen Lymphozyten, dendritischen Zellen und Tumorzellen; die Analyse der Lymphozytenfunktion mittels Chromfreisetzungstest, ELISA und ELISPOT; Gentechnische Modifizierung von Zellen durch DNS- und RNS-Transfer.
Wir erwarten eine abgeschlossene Ausbildung, Erfahrungen in der Zellkultur und immunologischen Methoden sowie molekularbiologische Kenntnisse (RNA, PCR und DNA-Isolierung).
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 vorerst auf zwei Jahre befristet.
Wir sind ein nationales Forschungszentrum mit ca. 1.500 Mitarbeitern und beschäftigen uns in zahlreichen Instituten interdisziplinär mit der Erarbeitung wissenschaftlicher Grundlagen zum Schutz des Menschen und seiner Umwelt. Als eine von der Bundesrepublik Deutschland und dem Freistaat Bayern getragene Forschungseinrichtung ist die GSF Mitglied der Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.
Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:
Frau Prof. Dr. Dolores J. Schendel,
**GSF – Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit, Institut
für Molekulare Immunologie,**
Marchioninstr. 25, 81377 München.
Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:
Frau Prof. Dr. Dolores J. Schendel, Telefon 089-7099-301 E-Mail: donhauser@gsf.de
Http://www.gsf.de/



Scienion AG

Produktionsleiter

SCIENION ist ein junges, qualitäts- und serviceorientiertes Biotechnologie Unternehmen. Unsere Produkte bilden Lösungen für multiparallele Bioanalytik sowie einen umfassenden Service.
Wir suchen eine(n) Produktionsleiter/in für unseren Sitz in Berlin. Sie bringen erste relevante Berufserfahrungen im Bereich der funktionalen Genom- oder Proteomanalyse mit und können fundiertes akademisches Wissen mit geschäftsorientiertem Handeln verbinden. Sie zeichnen sich durch hohes Verantwortungsbewusstsein sowie selbstständiges und teamorientiertes Arbeiten aus. Sie haben Organisationsstalent und sind geschickt im Umgang mit Kollegen und Mitarbeitern. Ihr Englisch ist fließend in Wort und Schrift und Sie haben Spaß, unser Verkaufsteam bei der Vor- bzw. Nachbereitung von Kundenanfragen zu unterstützen.
Sie sind verantwortlich für den gesamten Produktionsablauf in der Herstellung und Verarbeitung von Microarrays und dem dazu gehörigen Services. Sie koordinieren dabei ein Team von Projektmanagern für spezielle Biochipapplikationen.
Innovatives Denken und Teamwork sind Ihnen wichtig. Sie nehmen Herausforderungen an und zeigen Perfektion bis ins Detail. Wollen Sie in dieser Schlüsselposition die Zukunft von SCIENION mitgestalten?
Wir bieten Ihnen: Eine interessante und anspruchsvolle Aufgabe und die Möglichkeit jene in einem dynamischen, jungen und gern zusammen arbeitenden Team mit klaren Erfolgsaus- und absichten zu erfüllen sowie ein attraktives Gehalt und ein Mitarbeiterbeteiligungsprogramm.
Interessiert? – Dann schicken Sie uns bitte Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen an die
SCIENION AG
Volmerstr. 7b, 12489 Berlin
Tel: (030) 63 92 17 00
Ansprechpartnerin ist Judith Wozniak.
jobs@scienion.de · www.scienion.de



Deutsches
Humangenomprojekt

Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze

IMPRESSUM

GenomXPress Nr. 3/03 · September 2003

Newsletter des DHGP und der GABI mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.

Der GenomXpress erscheint im März, Juni, September und Dezember.

Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 21.11.03.

Der GenomXPress ist der Nachfolger des DHGP XPRESS (ISSN 1437-3491).

HERAUSGEBER

Wissenschaftliches Koordinierungskomitee des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP)

Wissenschaftliches Koordinierungskomitee des Projektes Genomanalyse im Biologischen System Pflanze (GABI)

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 Mühlenberg 1 · 14476 Golm

Tel 0331-567-8301 · Fax 0331-56789-8301

Freitag@mpimp-golm.mpg.de

Der Inhalt des GenomXPress ist auch über die Internetseiten des DHGP und der GABI (<http://www.dhgp.de> bzw. <http://www.gabi.de>) abrufbar.

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

Layout & Satz: Dirk Biermann · Druck: sd:k Satz & Druck, Teltow