

EDITORIAL	2
FORSCHUNG GABI-LAPP I	
Eine Plattform für Technologie-Entwicklung	3
HISTONMETHYLIERUNG UND TRANSKRIPTIONSAKTIVIERUNG	6
INFEKTIONS- UND ENTZÜNDUNGSFORSCHUNG	
IM NATIONALEN GENOMFORSCHUNGSNETZ	9
GÉNOPLANTE, THE FRENCH NATIONAL	
NETWORK IN PLANT GENOMICS.	
It's scientific aims with special regards to the creation of the European Research Area	13
EINSTELLUNGEN ZU PRÄDIKTIVER	
GENETISCHER BRUSTKREBSDIAGNOSTIK:	
Eine Studie bei Frauen der Allgemeinbevölkerung	18
PLA ROUNDTABLE AUF DER GEMEINSAMEN TAGUNG VON	
DHGP UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK	
Die Patentierung von Genen – unmoralisch oder nicht?	20
NEWS & CONFUSE	
Informationen, Treffen und Veranstaltungen	22
SCIENCE DIGEST	
Nachrichten und Kurzberichte	42
JOBBÖRSE	48
IMPRESSUM	52

EDITORIAL



Liebe Leserinnen und Leser,

mit diesem Heft erhalten Sie die achte Ausgabe des GenomXPress. Wir freuen uns, dass die Leserschaft unseres Magazins weiterhin wächst und werten dies als ein Indiz für das steigende Interesse an der Genomforschung hierzulande. Die Hochdurchsatzverfahren der Genomforschung sind einer der Schlüssel zur Erfassung komplexer lebender Systeme auf dem Weg zur Systembiologie. Das Technologiezentrum GABI-LAPP am Berliner Max Planck Institut für Molekulare Genetik stellt sich in dieser Ausgabe auf den ersten Seiten vor.

Die Genomforschung nutzt auch das krankheitsorientierte Netz «Infektion und Entzündung» im NGFN, um neue Wege zur Beschreibung und Therapie dieser Erkrankungen, auf deren Konto weltweit immer noch ein Viertel aller Todesfälle gehen, zu finden. Über die neuen Forschungsansätze informiert Sie ein Beitrag des Netz-

werksprechers Trinad Chakraborty.

Die These, dass sich die Verpackungproteine der Erbsubstanz, die Histone, an wichtigen biologische Prozessen beteiligen, bestätigte die Arbeitsgruppe um Frank Sauer (Zentrum für Molekulare Medizin der Universität Heidelberg) eindrucksvoll. Einen Bericht über die in Nature veröffentlichten Ergebnisse finden Sie in diesem Heft.

Außerdem freuen wir uns, dass Dominique Job als Gastautorin die französische Pflanzengenominitiative erlebbar macht. GABI und Génoplante haben es geschafft, eine beispielgebende Zusammenarbeit über nationale Grenzen hinweg zu etablieren und auch darum geht es in ihrem Artikel.

Gentechnische Verfahren bestimmen zunehmend unseren Alltag. Bedarf an Informationen in Bezug auf die prädiktive genetische Brustkrebsdiagnostik besteht beispielsweise in der weiblichen Allgemeinbevölkerung, wie eine

Studie jüngst zeigte. Am Beispiel der Brustkebsgene BRCA1 und BRCA2 wird zur Zeit auch die Patentierung von Genen heiß diskutiert. Positionen und Argumente in diesem Streit wurden in einem Workshop, den die Patent- und Lizenzagentur (PLA) im DHGP zu diesem Thema organisierte, ausgetauscht. Den Bericht darüber finden Sie auf S. 20.

Jahreswenden sind manchmal auch Zeitwenden im persönlichen Leben. Veränderungen, die das kommende Jahr für unsere Forschungsrichtung bringen wird, finden Sie leider noch nicht im aktuellen GenomXPress. Wir wünschen Ihnen Gesundheit und Erfolg im privaten wie im beruflichen Leben, sowie einige besinnliche Tage und hoffen, Sie als treue Leser auch 2003 begrüßen zu können.

*Mit fröhlichen Grüßen
aus Berlin und Potsdam,
Jörg Wadzack und Jens Freitag*

GABI-LAPP – LARGE-SCALE AUTOMATED PLANT PROTEOMICS IN GABI

Eine Plattform für Technologie-Entwicklung · Zusammengefasst von Babette Regierer, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Im Rahmen der Technologieplattform GABI-LAPP wird für die pflanzliche Genomforschung Technologie für die Hochdurchsatzanalyse im Proteomics-Bereich entwickelt. Das LAPP-Projekt wird am Ende der Förderperiode eine breite Basis an technologischen Ressourcen für die wissenschaftliche Arbeit an Pflanzen zur Verfügung stellen. Die Methoden werden zunächst an der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* entwickelt, die Ergebnisse stellen jedoch die Grundlage für angewandte Forschung an Nutzpflanzen, wie z.B. Gerste, dar. Eine zentrale Aufgabe für alle LAPP-Teilprojekte ist die Entwicklung von Hochdurchsatztechnologie für unterschiedliche Arten von Proben und Ansätzen. Diese Entwicklungen sollen die genomweite Analyse von DNA, RNA und Proteinen sowie die Aufklärung von deren Interaktionen ermöglichen. Ausgehend von *Arabidopsis* werden unterschiedliche Arten von Daten in einer Datenbank erfasst, um durch deren Integration ein großes Potential für angewandte Forschung sowie für Data-Mining zur Verfügung zu stellen. Die LAPP-Teilprojekte sind hauptsächlich am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin in der Abteilung von Prof. Hans Lehrach angesiedelt.

CATMA – Complete *Arabidopsis* Transcript MicroArray

(Wilfried Nietfeld, Lajos Nyarsik, Stefanie Albrecht)

Die meisten eukaryotischen cDNA-Klone, die für die Herstellung von Arrays verwendet werden, wurden auf der Basis von Expressed Sequence Tags (ESTs) identifiziert, die jedoch meistens nur einen Teil der eigentlichen Proteine repräsentieren. In den meisten Fällen ist die vollständige Sequenz noch unbekannt und deshalb bisher noch nicht einsetzbar, um optimale genspezifische Hybridisierungsergebnisse auf DNA-Arrays zu erhalten. Zudem decken die bekannten ESTs noch nicht alle bereits identifizierten Gene der Genome von Modellorganismen ab. Mit Hilfe der Bioinformatik können jedoch sog. ‚Gene Specific Tags‘ (GSTs) aus den bereits bekannten Genomen von verschiedenen Modellorganismen identifiziert werden, die meistens kurze Oligonukleotide darstellen. Diese kurzen Oligonukleotide sind zwar für die Microarray-Produktion verwendbar, erlauben aber nicht deren Einsatz für weitere Experimente, z.B. im Proteomics-Bereich. Um diesen Einschränkungen zu entgehen, wurde eine Kollektion von qualitativ hochwertigen GSTs angelegt, die ca.

25.000 *Arabidopsis*-Gene umfassen und für die Herstellung von Microarrays, aber auch für andere Ansätze im Bereich der funktionellen Genomforschung verwendet werden können. Um die GST-Kollektion so schnell wie möglich zur Verfügung stellen zu können, wurde das europäische Kooperationsprojekt CATMA (Complete *Arabidopsis* Transcript MicroArray) initiiert. Im Rahmen dieser Kooperation werden die GSTs, die eine Länge von 150 bis 500 Basenpaaren haben, ausgewählt und amplifiziert. Diese werden dann für die Produktion von Microarrays eingesetzt und als Ressource für Genexpressionsanalysen für andere GABI-Projekte zur Verfügung gestellt. Da bis heute nur eine geringe Anzahl an *Arabidopsis*-Genen experimentell in ihrer Funktion bestimmt worden ist, wurde innerhalb des CATMA-Konsortiums eine Neu-Annotation der fünf Chromosomen von *Arabidopsis* vorgenommen, welche die Basis für die GST-Auswahl darstellt. Die Annotation ist automatisiert worden und basiert auf AGI und der neuentwickelten Software EuGene (Schieix *et al.*, 2001; beschrieben von Rouzé und Mitarbeitern bei Pavy *et al.*, 1999). Die CATMA-Datenbank (www.catma.org/database/login.html) enthält alle GST-relevanten Informationen, z.B. Genannota-

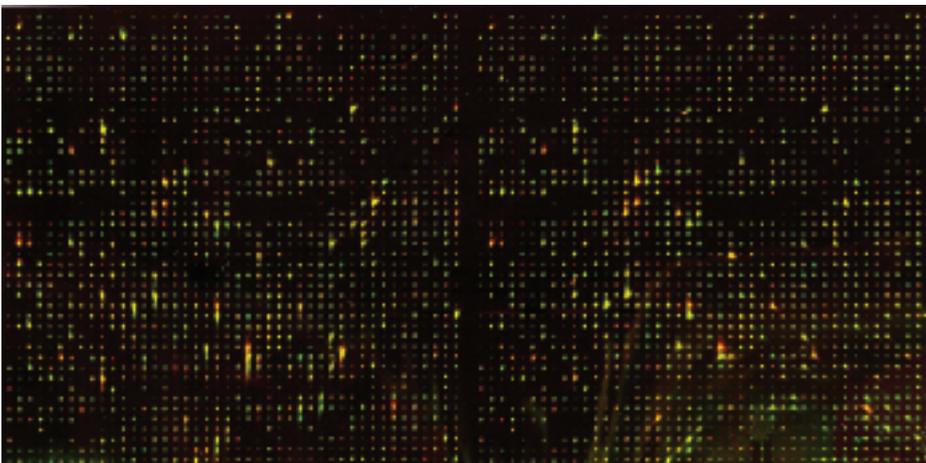


Abb 1: Eine komplexe Hybridisierung eines cDNA Arrays von *A. thaliana*: Die mRNA von *A. thaliana* Blatt- und Blütenproben wurde mit zwei unterschiedlichen Farbstoffen, Cy3 und Cy5, markiert. Die so hergestellten Proben wurden aufgereinigt und für die Hybridisierung auf dem Array eingesetzt.

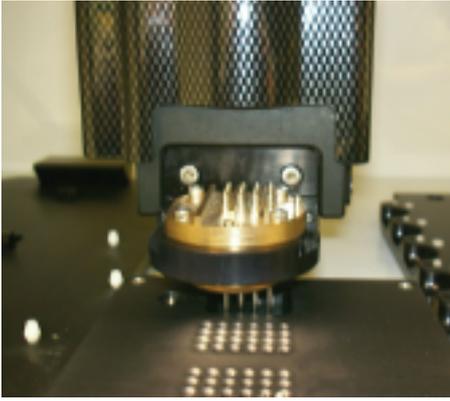
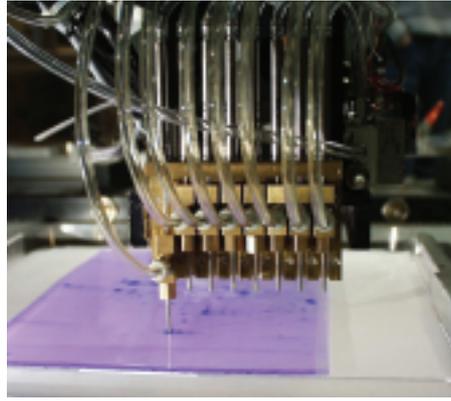


Abb2: Mittels Robotertechnik werden die exprimierten und aufgereinigten rekombinanten Proteine auf Chips aufgebracht. Anschließend können verschiedene Analysen direkt auf dem Chip durchgeführt werden.



Proteinproben von *A. thaliana* werden über hochauflösende 2D-Gele aufgetrennt. Über automatisierte Verfahren werden die Proteinspots ausgestochen (Abb. 3), die Proteine aus dem Gel isoliert und schließlich auf entsprechende Träger zur MS-Analyse aufgebracht. (Abb. 4)



tionen sowie die Sequenzen.

Die eigentlichen DNA-Arrays werden auf Glas-Slides hergestellt, wobei Split-Pins zum Spotten der DNA verwendet werden. Im Vergleich zu cDNA- und Oligo-Chips, die bereits von zwei Firmen angeboten werden, liegt der Vorteil des CATMA-Chips in der Verwendung von gen-spezifischen Fragmenten in einer Länge von 150 bis 500 Nukleotiden, die eine stringenter und spezifischere Hybridisierung erlauben.

Folgende Gruppen gehören zum CATMA-Konsortium:

Pierre Hilson (Gent, Belgien), Paul van Hummel (Leuven, Belgien), Pierre Rouzé (Gent, Belgien), Vincent Colot (Evry, Frankreich), Wilfried Nietfeld (Berlin, Deutschland), Jim Beynon (Wellesbourne, England), Martin Trick (Norwich, England), Peter Weisbeek (Utrecht, Holland), Philippe Reymond (Lausanne, Schweiz), Sean May (Nottingham, England), Javier Paz-Ares (Madrid, Spanien), Rishikesh Bhalerao (Umea, Schweden)

Analyse von Pflanzenproteinen mittels Massenspektrometrie

(Johan Gobom, Niklas Gustavsson, Joachim Klose, Patrick Giavalisco, Beata Lukaszewska, Yvonne Kläre, Irmgard Römer)

In den letzten Jahren sind grundlegende Fortschritte in der massenspektrometrischen Analyse von Proteinen erzielt worden. Besonders die ‚Matrix Assisted Laser Desorption/ Ionization Mass Spectrometry‘ (MALDI-MS) eröffnet die Möglichkeit, die Primärstruktur von Proteinen aus hochauflösenden 2D-Gele (2DE) schnell und präzise zu ermitteln. Tatsächlich erfolgte der endgültige Durchbruch für die Anforderungen der modernen Proteomics-Forschung mit der

Einführung der MALDI-MS-Technik durch Karas und Hillenkamp (1988) und Tanaka et al. (1988) sowie mit der Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS) im Jahre 1989. Die herausragende Entwicklung auf dem Gebiet der «sanften» Ionisierungstechnik ist dieses Jahr mit dem Nobelpreis in Chemie für John B. Fenn und Koichi Tanaka geehrt worden.

Im Rahmen des LAPP-Teilprojektes 2DE/MS, welches in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Klose (Charité, Berlin) bearbeitet wird, sollen die technologischen Ressourcen für die Hochdurchsatz-Analyse von Proteinen auf der Grundlage von 2DE-Gele und MALDI-MS geschaffen werden. Die Techniken und Methoden können dann in anderen GABI-Projekten sowie in pflanzenbiotechnologisch orientierten Unternehmen genutzt werden.

Aufgrund der Tatsache, dass MALDI-MS relativ robust auch bei geringen Verunreinigungen mit Salzen oder niedermolekularen Substanzen funktioniert, ist die Probenvorbereitung gut automatisierbar. Zudem kann die MALDI-MS Probenverarbeitung sowie die –messung wesentlich schneller durchgeführt werden als mit ESI-MS. Die MALDI-MS-Technik ermöglicht es dem Forscher auf diese Weise, Hunderte von Proteinproben, die z.B. auf einem hochauflösenden 2DE-Gel voneinander getrennt worden sind, zu identifizieren.

Die zweite grundlegende Technik, die für erfolgreiche Proteomics-Forschung notwendig ist, ist die 2D-Gelelektrophorese, eine Methode, die von Joachim Klose und Patrick O’Farrell im Jahr 1975 unabhängig voneinander entwickelt und veröffentlicht worden ist. Fortlaufende technische Verbesserungen im Labor von Prof. Klose

(Charité, Berlin) resultierten in der Entwicklung einer Technik, die große 2D-Gele verwendet, auf denen über 10.000 Proteinspots eines Gewebes in einem einzigen Gel aufgetrennt werden können (Klose und Kobalz, 1995). Die Basis für die hohe Auflösung ist eine Extraktionsmethode, die mit einer Fraktionierung der Probe verbunden ist (entwickelt von der Gruppe von Prof. Klose, 1999). Während die meisten Extraktionsmethoden auf Präzipitation und anschließender erneuter Lösung der Proteine beruhen, vermeidet die auf Fraktionierung basierende Methode alle Präzipitationsschritte. Es wird statt dessen eine sequentielle Behandlung der Proben mit unterschiedlichen Puffern durchgeführt, mit Hilfe derer unterschiedliche Proteinklassen, z.B. in Wasser oder Detergenzien lösliche Proteine sowie Nukleinsäure-assoziierte Proteine extrahiert werden können. Die aus den hochauflösenden 2D-Gele können nun mittels Robotertechnik im Hochdurchsatzverfahren aufgearbeitet und für die MS-Analyse eingesetzt werden.

Expressionsbanken und Proteinchips von Arabidopsis und Gerste

(Birgit Kersten, Tanja Feilner, Alexandra Possling, Silke Wehrmeyer, Armin Kramer)

Protein-Arrays erschienen erst vor kurzem als neue Methode, um ein gerichtetes Screening von rekombinanten Proteinen auf deren Expression und ihre molekularen Interaktionen im Hochdurchsatz zu ermöglichen. Außer auf herkömmlichen Trägern wie Mikrotiterplatten und Membranfiltern sind Proteinarrays neuerdings auch im Chipformat hergestellt worden. Verschiedene Anwendungen für Proteinchips

sind bereits beschrieben worden, z.B. Screening von Antikörper-Antigen-Interaktionen, Enzym-Substrat- sowie Protein-Protein-Wechselwirkungen. Für den Einsatz für Pflanzenproben sind Proteinchips jedoch bisher noch nicht entwickelt und eingesetzt worden. Im Rahmen von GABI-LAPP soll nun diese neue Technologie für die Analyse von Pflanzenproteinen optimiert werden, wobei zunächst Arabidopsis als Modellorganismus für die Entwicklung genutzt, später die Methode aber für die Analyse von Nutzpflanzen, z.B. von Gerste, adaptiert werden soll.

Für die Arrays müssen rekombinante Proteine in großem Maßstab hergestellt werden, wobei cDNA-Expressionsbanken gerichtet in entsprechende Expressionsvektoren kloniert werden. Allerdings sind in den Banken nicht alle cDNAs in ihrer vollen Länge vorhanden, und Proteine können noch Teile der 5'-UTR enthalten, was zu Artefakten auf den Arrays führt. Als alternative Methode werden bereits bekannte Full-Length-cDNAs, die durch gen-spezifische Primer amplifiziert wurden, in Expressionsvektoren überführt. Die Voraussetzung für den zweiten Ansatz ist das Vorhandensein von ausreichenden Sequenzinformationen sowie korrekten Gen-Annotationen. Für Arabidopsis waren sowohl die Sequenzinformation als auch eine vorläufige Annotation seit Ende 2000 bekannt. Auf Basis dieser Informationen und später dann auch der CATMA-Datenbank konnte mit der Klonierung von rekombinanten Proteinen begonnen werden.

Die rekombinanten Proteine werden in *E. coli* exprimiert und nach Aufreinigung für die Herstellung von Protein-Arrays verwendet. Das Spotting erfolgt mit Robotertechnologie in einer Dichte von etwa 5.000 Proteinen auf einem Slide. Um eine Optimierung der Chips zu erreichen, wurden im Verlauf der Experimente bisher zwei verschiedene Oberflächen für die Glas-Slides getestet: Nitrocellulose-Membranen (FASTTM-Slides) sowie Polyacrylamid-Membranen (PAA-Slides). Die Protein-Chips sollen zukünftig möglichst viele Proteine auf einem Array enthalten, um Assays und Interaktions-Analysen im Hochdurchsatzverfahren durchführen zu können.

Protein-Protein-Interaktionsstudien bei Arabidopsis thaliana

(Alexander Heyl, Lukas Bürkle, Eckehard Kuhn, Thorsten Elge, Marion Amende, Rita Fischer, Mandy Schneider)

Die Kenntnis von spezifischen Protein-Protein-Interaktionen trägt wesentlich zum Ver-

ständnis von Stoffwechselwegen und von Signalketten bei. Vor allem mit der Bereitstellung neuer technologischer Ansätze wie dem Yeast-Two-Hybrid-System (Y2H) wurde es möglich, ganz spezifisch nach Interaktionspartnern von einzelnen Proteinen zu suchen. Im Rahmen von GABI-LAPP soll nun ein automatisiertes Y2H-Verfahren entwickelt werden, bei dem systematisch im Hochdurchsatz spezifische Protein-Interaktionspartner identifiziert werden können. Als Ziel wird die Erstellung des vollständigen Interaktoms von Arabidopsis angestrebt, d.h. die Erfassung der Gesamtheit aller Protein-Interaktionen. U.a. sollen die Ergebnisse dieser Experimente auch zur funktionellen Annotation von bis dahin unbekanntem Genen beitragen.

Das Y2H-System beruht auf der Rekonstitution eines Transkriptionsfaktors in Hefe durch die Wechselwirkung zweier Proteine, von denen eines (das sogenannte bait) an die DB-Domäne (DNA binding domain) und das andere (prey) an die AD-Domäne (activation domain) dieses Transkriptionsfaktors fusioniert wurde. Diese Interaktion führt innerhalb eines geeigneten Hefe-Stammes zur Transkription von Reportergenen, die die Interaktion anzeigen. Innerhalb von GABI-LAPP wird ein Stamm verwendet, der drei unabhängige Reportergene enthält. Dies vermindert das Auftreten von falsch positiven Klonen.

Die Limitierungen des ursprünglichen Y2H-Systems liegen u.a. im beschränkten Durchsatz (1 bait mit 1 prey). Daher wurde für GABI-LAPP ein Verfahren gewählt, bei dem ein bait-Protein in einem Ansatz gegen eine prey-cDNA-Bank, die möglichst viele exprimierte Gene beinhaltet, auf Interaktionspartner untersucht wird. Hierfür stehen zwei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, die beide innerhalb von GABI-LAPP zur Anwendung kommen: Einerseits die Co-Transformation des haploiden Hefe-Stammes mit bait-Vektor und prey-Bank (zur Evaluierung der cDNA Bank), andererseits das mating der beiden mit bait-Vektor bzw. prey-Bank transformierten Paarungstypen der Hefe zu einem diploiden Stamm. Die Co-Transformation ist einfach durchzuführen, verbraucht jedoch hohe Mengen der prey-Bank und ist einer gewünschten Automatisierung kaum zugänglich. Die prey-cDNA-Bank muss durch wiederholte Amplifikationen erneuert werden, was zu einer fortlaufenden Reduktion der Komplexität führt. Der mating-Ansatz ist durch die Möglichkeit des arraying der prey-cDNA-Bank im 96- bzw. 384-well-Format automatisierbar und bzgl. des «DNA-Verbrauchs»

nachhaltiger, da die Klone einzeln amplifiziert werden und so die ursprüngliche Komplexität erhalten bleibt. Um die Analyse zu vereinfachen, werden jeweils 20 Klone der prey-cDNA-Bank in einem Pool zusammengefasst und anschließend das mating mit dem bait-Stamm durchgeführt. Von entscheidender Bedeutung ist die Qualität der prey-cDNA-Banken. Für GABI-LAPP wurden in Zusammenarbeit mit dem RZPD in Heidelberg vier cDNA-Banken aus a) Keimlingen, b) Blüten, c) Samen und Primärblättern d) hormonbehandelten Keimlingen hergestellt. Diese Banken befinden sich zunächst in einem ENTRY-Vektor des GATEWAY™-Systems, so dass sie neben dem Y2H-System auch für weitere Anwendungen zur Verfügung stehen.

Publikationen:

- Bürkle L. and Kuhn E.J. (2001) **Functional Genomics - Methodensprung für die Ertrags- und Stressphysiologie: Ein automatisiertes Yeast-two-Hybrid-System für Arabidopsis thaliana**. Vortr. Pflanzenzüchtg. 52, 43-49.
- Egelhofer, V. et al. **Protein identification by MALDI-TOF-MS peptide mapping: a new strategy**. Anal Chem 74, 1760-71 (2002).
- Giavalisco, P., Nordhoff, E., Lehrach, H., Gobom, J. and Klose, J. **Extraction of proteins from plant tissues for 2-DE analysis**. Electrophoresis (2002).
- Gobom, J. et al. **A calibration method that simplifies and improves accurate determination of peptide molecular masses by MALDI-TOF MS**. Anal Chem 74, 3915 - 3923 (2002).
- Kersten B., L. Bürkle, E.J. Kuhn, P. Giavalisco, Z. Konthur, A. Lueking, G. Walter, H. Eickhoff and U. Schneider (2002) **Large-scale plant proteomics**. Plant Molecular Biology 48, special issue, 133-141.
- Kersten B., T. Feilner, S. Wehrmeyer, A. Possling, J. Kreuzberger, I. Witt, R. Stracke, A. Lueking, H. Seitz, H. Lehrach, D.J. Cahill (2002) **Generation of Arabidopsis protein chips for antibody and serum screening, manuscript in preparation**, Plant-J. submitted
- Mark L. Crowe, Carine Serizet, Vincent Thureau, Sébastien Aubourg, Pierre Rouzé, Pierre Hilson, Jim Beynon, Peter Weisbeek, Paul van Hummelen, Philippe Reymond, Javier Paz-Ares, Wilfried Nietfeld and Martin Trick: **CATMA – A complete Arabidopsis GST database**. NAR, submitted

HISTONMETHYLIERUNG UND TRANSKRIPTIONSAKTIVIERUNG

Christian Beisel, Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH); Axel Imhof, Adolf-Butenandt Institut, Universität München; Jaime Greene, Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) und Department of Biochemistry, University of California Riverside; Elisabeth Kremmer, GSF-Forschungszentrum, München; Frank Sauer, Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH)

Eukaryotische Zellen speichern ihr Erbgut (genomische DNA) im Zellkern. Dies ist keine einfache Aufgabe, da z. B. die Chromosomen des Menschen insgesamt ca. 2 m lang sind, der Kern menschlicher Zellen allerdings nur einen Durchmesser von ca. 60 µm besitzt. Um diese Aufgabe zu bewältigen, verpacken eukaryotische Zellen ihr Erbgut mit Proteinen in einen hochkondensierten Protein:DNA Komplex, dem Chromatin. Hauptbestandteil des Chromatins auf Proteinebene sind die Histone (H1, H2A, H2B, H3 und H4). Histone schliessen sich mit chromosomaler DNA zu Nukleosomen zusammen, der kleinsten Struktureinheit des Chromatins. Nukleosomen bestehen aus einem Oktamer, das jeweils zwei Kopien der Histone H2A, H2B, H3 und H4 enthält, und ca. 146 bp DNA, die zweimal um das Oktamer gewickelt werden (Luger and Richmond, 1998). Das Linkerhiston H1 bindet an das Nukleosom und stabilisiert u.a. die Interaktion des Oktamers mit DNA. Die kleinste derzeit sichtbare Chromatinstruktur ist die «Nukleosomenkette» in der Nukleosomen perlenkettenartig und immer im selben Abstand auf einem DNA-Strang angeordnet sind. In einer derzeit unbekanntenen Weise wird diese Nukleosomenkette zum hochkondensierten Chromatin verdichtet, das in Form von mitotischen Chromosomen sichtbar ist.

Seit ungefähr 30 Jahren weisen Studien darauf hin, dass Histone nicht nur als Verpackungsmaterial sondern auch als Informationsspeicher genutzt werden und somit direkt an der Ausführung biologischer Prozesse beteiligt sind. Ferner, dass Histone das Ziel verschiedener posttranslatinaler Modifizierungen wie z. B. Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung und Ubiquitinierung sind (vanHolde, 1988). Die

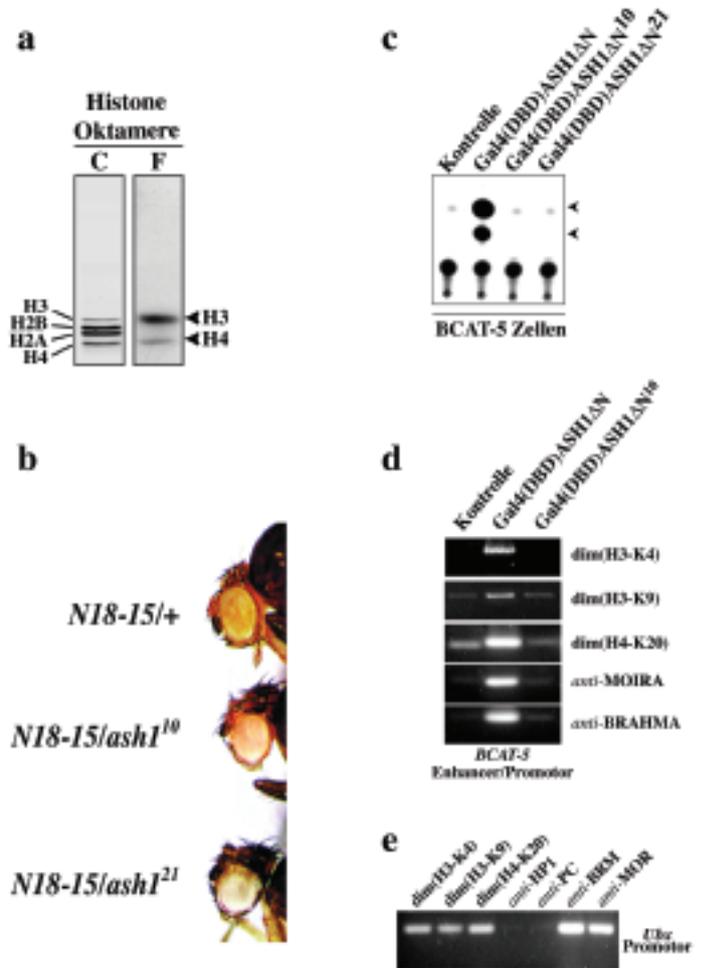
Funktion und die korrespondierenden Enzyme dieser Modifizierungen blieben über 25 Jahre unbekannt, bis die Gruppe von Dr. Allis (University of Rochester, USA) ein Enzym nachweisen konnte (GCN5), das nicht nur Histone acetyliert sondern gleichzeitig auch ein bereits bekannter Transkriptionsregulator ist (Brownell et al., 1996). Diese und eine Fülle von nachfolgenden Studien konnten zeigen, dass Histoneacetylierung mit Transkriptionsaktivierung und Histondeacetylierung mit Transkriptionsrepression korreliert. Die Studien bestätigten nicht nur frühere Untersuchungen, die Histone De-/Acetylierung mit aktiven bzw. inaktiven Genen korrelierten, sondern zeigten zum ersten Mal, dass Histonmodifizierungen fundamental für die Durchführung DNA-abhängiger Prozesse, wie z.B. Transkription, sind. Aus diesen wurde die «histone code» Hypothese abgeleitet, die postuliert, dass spezifische Histonmodifizierungen die Ausführung spezifischer biologischer Programme steuern (Strahl and Allis, 2000).

In den vergangenen zwei Jahren wurden Enzyme identifiziert, die spezifisch Histone methylieren [Histonmethyltransferasen (HMT)]. Lysin-spezifische HMTs besitzen ein charakteristisches Proteinmotiv, die SET-Domäne, die HMT-Aktivität besitzt. Bevorzugte Ziele der HMTs sind phylogenetisch hochkonservierte Lysine oder Arginine in der NH₂-terminalen Region von H3 und H4. Derzeit bekannte Zielamino-säuren von HMTs in H3 sind: Lysin 4 (H3K4), 9 (H3K9), 27 (H3K27) und 36(H3K36). In H4 wurde bis jetzt nur Methylierung von Lysin 20 (H4K20) nachgewiesen. Die Methylierung distinkter Lysine korreliert mit der Ausführung spezifischer biologischer Prozesse. Methylierung von Lysin 9 in H3 vermittelt Silencing

während methyliertes H3K4 in *Tetrahymena spec.* mit Transkriptionsaktivierung korreliert.

Wir haben in den vergangenen Jahren zahlreiche HMTs identifiziert, darunter den epigenetischen Aktivator «Absent small and homeotic discs» (Ash1) aus der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* (Beisel et al., 2002). Ash1 zählt zur Gruppe der epigenetischen Transkriptionsfaktoren (LaJeunesse and Shearn, 1995). Unter dem Begriff Epigenetik werden Transkriptionsvorgänge zusammengefasst, in deren Verlauf die Expression eines Gens einmalig aktiviert oder reprimiert wird und dann, im Gegensatz zur transienten Genexpression, während des gesamten Lebenszyklusses eines Organismus aktiviert oder reprimiert bleibt. Epigenetik ist z. B. fundamental für die Etablierung des Schicksals von Zellen während der Embryonalentwicklung (Paro and Harte, 1996). Während der Differenzierung von Zellen wird ihre Funktion durch die Aktivierung und Repression spezifischer Gene festgelegt. Einmal etabliert, muss dieses Genexpressionsmuster während des gesamten Lebenszeitraums aufrechterhalten werden, um die Funktionalität der Zelle zu gewährleisten. Fehler in diesem Prozess können unter anderem zur Bildung von Krebs führen (Muyrers-Chen and Paro, 2001). Es wird postuliert, dass epigenetische Genexpression vermutlich auf der Ebene des Chromatins verwirklicht wird und spezifische, derzeit unbekannt Signale an der Aufrechterhaltung von Genexpressionsmustern beteiligt sind (Turner, 2000). Wir konnten zeigen, dass Ash1 H3 und H4-spezifische HMT-Aktivität besitzt (Abb. 1a) und drei Lysinreste methyliert: H3K4 H3K9 und H4K20. Mit Hilfe von mutanten Proteinen konnten wir nachweisen, dass die SET-Domäne und eine Cystein-reiche Region, welche die

Abb. 1. Histonmethylierung durch den epigenetischen Transkriptionsfaktor Ash1-abhängige Transkriptionsaktivierung korreliert mit Histonmethylierung und Rekrutierung des BRAHMA-Komplexes. (a) Ash1 methyliert H3 und H4. Coomassie-Blau gefärbtes Gel (C) und das korrespondierende Fluorogramm (F) von Histonmethylierungsreaktionen, die mit Histonoktameren und rekombinatem Ash1 programmiert wurden. Die Proteine wurden in Gegenwart von (3H)-Adenosylmethionin inkubiert und anschließend mittels SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese aufgetrennt. (b) Mutationen in der Set-Domäne und einer flankierenden Cystein-reichen Region inaktivieren Ash1 vermittelte Transkriptionsaktivierung. Fotografien der Augen von transgenen Fliegen, die entweder Wildtyp Ash1 (Oben), oder HMT-inaktives Ash1 (Mitte, Unten) exprimieren. Die transgenen Fliegen tragen ein Ash1-abhängiges Reportergergen, das Augenfarbe vermittelt. Die Expression des Reportergergens ist deutlich reduziert in Fliegen, die HMT-inaktives Ash1 exprimieren. (c) Rekonstitution Ash1-abhängiger Transkriptionsaktivierung in *Drosophila* Zellen. (BCAT-5) Zellen wurden mit Plasmiden transfektiert, die Wildtyp oder HMT-inaktives Ash1 (ASH1DN10 und ASH1DN21) exprimieren. Aktivierung der Reportergergenexpression wurde mit Hilfe der vom Reportergergen exprimierten Chloramphenicolacetyltransferase (CAT) bestimmt. Gezeigt sind CAT-Aktivitätstests bei denen die Bildung von acetyliertem, radioaktiv markiertem Chloramphenicol (Pfeilspitzen) mit Hilfe von Autoradiographie nachgewiesen wird. Wildtyp Ash1 aktiviert die cat-Expression, wie anhand des entstehenden acetylierten Chloramphenicols zu sehen ist. Dagegen können HMT-inaktive Ash1 Derivate die CAT-Expression nicht aktivieren. (d) Fotografien von mit Ethidiumbromid gefärbten Agarosegelen, welche die mittels XChIP nachgewiesene Enhancer/Promotor Region des BCAT-5 Reportergergens zeigen. *In vivo* quervernetztes Chromatin wurde aus (BCAT-5) Zellen, die Wildtyp oder HMT-inaktive Ash1-Derivate exprimieren, isoliert und mit den angegebenen Antikörpern präzipitiert. Die Ergebnisse zeigen die Methylierung von K4 und K9 in H3 sowie K20 in H4 und die Assoziation von BRAHMA und MOIRA mit der Enhancer/Promoterregion des Reportergergens BCAT-5. (e) Histonmethylierung und Interaktion des BRAHMA-Komplexes mit der Promotorregion des Ash1 Zielgens *Ultrabithorax*. XChIP Experimente wie in (d) mit dem Unterschied, dass *in vivo* quervernetztes Chromatin verwendet wurde, welches aus Beinimaginalscheiben für das dritte Beinpaar isoliert wurde.



SET-Domäne NH2-terminal flankiert, an der HMT-Aktivität von Ash1 beteiligt sind. Zwei der eingesetzten Mutationen wurden in mutanten *ash1* Allelen identifiziert und sind homozygot letal. Um nachzuweisen, dass die HMT-Aktivität an der Ash1-vermittelten Transkriptionsaktivierung beteiligt ist, haben wir unterschiedliche Ansätze verwendet. Mit Hilfe von mutanten Fliegenstämmen konnten wir zeigen, dass Mutationen in Ash1, die *in vitro* die HMT-Aktivität von Ash1 ausschalten, Ash1-vermittelte Transkriptionsaktivierung in *Drosophila* nahezu auslöschen (Abb. 1b). Ferner haben wir Ash1-abhängige Transkriptionsaktivierung in *Drosophila* Schneider Zellen rekonstituiert. Die verwendeten Zellen (BCAT-5 Zellen) tragen ein chromosomal stabil integriertes Ash1-abhängiges Reportergergen. Wildtyp und HMT-inaktive Ash1-Derivate wurden in diesen Zellen exprimiert und die Aktivität des Reportergergens enzymatisch nachgewiesen. Die Untersuchungen zeigen, dass Wildtyp Ash1 aber nicht HMT-inak-

tive Ash1-Derivate Reportergergentranskription aktivieren (Abb. 1c). Zusammengefasst zeigen diese Untersuchungen, dass Ash1 HMT-Aktivität nutzt, um Transkription zu aktivieren. Um eine funktionale Verbindung zwischen Ash1-abhängiger Transkriptionsaktivierung und Histon Methylierung nachzuweisen, haben wir die «Chromatin Immunopräzipitation»-Technik (XChIP) eingesetzt, die es ermöglicht Protein:DNA-Interaktionen im Zellkern nachzuweisen. Für diese Untersuchungen haben wir im ersten Schritt quervernetztes Chromatin aus BCAT-5 Zellen isoliert, die Wildtyp oder mutante Ash1-Derivate exprimieren. Das isolierte Chromatin wurde mechanisch geschert und mit Antikörpern immunopräzipitiert, die spezifisch methyliertes H3K4, H3K9 oder H4K20, die Zielaminosäurereste von Ash1, erkennen. Anschließend wurde die präzipitierte DNA gereinigt und mit Hilfe von PCR nachgewiesen, ob Zielgene von Ash1, in unserem Fall das BCAT-5 Reportergergen, präzipitiert wurden. Diese Unter-

suchungen zeigen, dass Ash1-abhängige Transkriptionsaktivierung mit der Methylierung von H3K4, H3K9 und H4K20 im Bereich der Enhancer/Promoter Region des BCAT-5 Zielgens korreliert (Abb. 1d). Im Gegensatz dazu ist Histonmethylierung in Zellen, die HMT-inaktive Ash1-Derivate exprimieren, nicht nachweisbar. Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass Ash1-vermittelte Transkriptionsaktivierung des artifizialen Reportergergens funktional mit der Methylierung von H3K4, H3K9 und H4K20 verbunden ist. Um Histonmethylierung zu bestätigen, haben wir mit Hilfe von XChIP das Methylierungsmuster der Promoterregion des «natürlichen» Ash1 Zielgens *Ultrabithorax* (*Ubx*) untersucht. Ash1 ist an der Aktivierung der *Ubx*-Expression in der dritten Beinimaginalscheibe beteiligt. Für unsere Untersuchungen haben wir einige tausend dieser Beinscheiben isoliert. XChIP-Studien zeigen, dass H3K4, H3K9 und H4K20 im Bereich des transkriptionsaktiven *Ubx* Promoters methyliert sind (Abb. 1e).

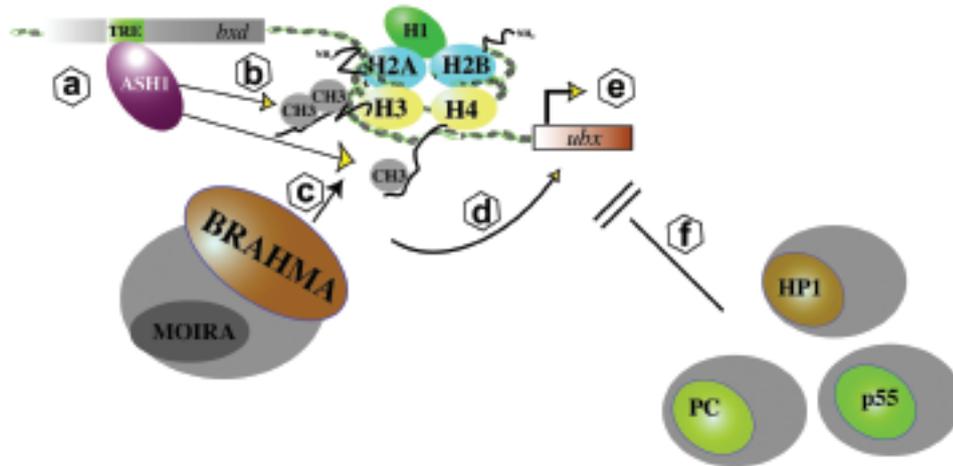


Abb. 2. Modell für die Initiation epigenetischer Transkriptionsaktivierung (siehe Text).

Zusammengefasst deuten diese Untersuchungen an, dass Ash1 die *in vitro* identifizierten Zielaminosäuren in *Drosophila* methyliert um Genexpression zu aktivieren.

Basierend auf diesen Ergebnissen stellt sich die Frage, wie das von Ash1 vermittelte Methylierungsmuster Transkriptionsaktivierung auf molekularer Ebene bewirkt. Untersuchungen mit dem Heterochromatin bindenden Protein 1 (HP1) haben gezeigt, dass dieses Protein spezifisch methyliertes Lysin 9 in H3 bindet (Bannister et al., 2001; Lachner et al., 2001). Dieses und andere Ergebnisse haben zu der Hypothese geführt, dass methylierte Aminosäuren als Erkennungssequenz für spezifische Proteine dienen können, die diese methylierten Seitenketten erkennen, binden und dann die Ausführung eines spezifischen biologischen Prozesses steuern. Basierend auf dieser Hypothese haben wir mit Hilfe von Protein:Protein Interaktionsexperimenten versucht Proteine zu identifizieren, die spezifisch an das Ash1 Methylierungsmotiv binden oder deren Interaktion mit Chromatin durch dieses Methylierungsmuster inhibiert wird. Wir konnten eine Gruppe von potentiellen epigenetischen Repressoren isolieren, deren Interaktion mit Chromatin durch Ash1-vermittelte Methylierung von H3 und H4 inhibiert wird. Diese Repressoren sind HP1, der epigenetische Repressor Polycomb, und die p55 Untereinheit des «chromatin-assembly factors» CAF-1, die in verschiedenen, an Chromatindynamik beteiligten Faktoren nachgewiesen wurde (Paro and Hogness, 1991; Ridgway and Almouzni, 2000; Bannister et al., 2001; Lachner et al., 2001). Ferner konnten wir zwei Proteine nachweisen, die spezifisch an das Ash1 Methylierungsmuster binden: der epigenetische Aktivator BRAHMA,

eine ATPase, und MOIRA. Beide Proteine sind Bestandteil eines «chromatin remodeling complexes (CRF)» (BRAHMA-Komplex). CRFs können energieabhängig die Struktur von Chromatin verändern und spielen daher eine wesentliche Rolle für die Ausführung DNA-abhängiger Prozesse im Chromatin. So vermittelt z.B. der BRAHMA-Komplex in *Drosophila* epigenetische Transkriptionsaktivierung und vermutlich andere Transkriptionsereignisse. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Ash1 Methylierungsmuster zum einen vom BRAHMA-Komplex erkannt und gebunden wird, und zum anderen die Interaktion von potentiellen Repressoren mit Chromatin inhibiert. Um nachzuweisen, dass Ash1-abhängige Transkriptionsaktivierung mit der Rekrutierung des BRAHMA-Komplexes korreliert, haben wir wie oben beschrieben mittels XChIP die Interaktion des BRAHMA-Komplexes mit Ash1 Zielgenen in Beinimaginalscheiben untersucht. Diese Untersuchungen zeigen, dass der BRAHMA-Komplex nur in Gegenwart des Ash1-spezifischen Histonmethylierungsmusters an die Enhancer/Promoter Region von Ash1 Zielgenen rekrutiert wird. Ferner konnten wir zeigen, dass die Repressoren HP1 und PC nicht an den transkriptionsaktiven *Ubx*-Promotor binden. Diese Ergebnisse deuten an, dass Ash1-abhängige Transkriptionsaktivierung mit Histonmethylierung und Rekrutierung des BRAHMA-Komplexes korreliert. Zusammengefasst ergeben unsere Untersuchungen folgendes Modell für die Initiation epigenetischer Aktivierung: Im ersten Schritt assoziiert Ash1 in einer derzeit noch unbekanntenen Weise mit spezifischen DNA Zielsequenzen (trithorax response elements) (Abb. 2a) und methyliert dann seine Zielaminosäuren in H3 und H4 (Abb. 2b). Das etablierte Methylierungsmuster ist ein Erkennungs-

signal für den BRAHMA-Komplex, der an dieses Signal bindet (Abb. 2c) und dessen Aktivität dann vermutlich transkriptionskompetente Chromatinstrukturen in Ash1 Zielgenen etabliert (Abb. 2d), die Transkriptionsaktivierung ermöglichen (Abb. 2e). Zudem verhindert das Methylierungsmuster die Bindung von Repressoren an den transkriptionsaktiven *Ubx*-Promotor (Abb. 2f). Diese Untersuchungen zeigen, dass ein komplexes Histonmethylierungsmuster bestehend aus drei methylierten Lysinresten ein Signal für Initiation epigenetischer Transkriptionsaktivierung ist. Ob dieses Methylierungsmuster tatsächlich ein epigenetisches Signal ist, d. h. sowohl die Initiation als auch die Aufrechterhaltung epigenetischer Transkription vermittelt, ist das Ziel derzeitiger Untersuchungen.

Korrespondenz:

Frank Sauer

Zentrum für Molekulare Biologie
der Universität Heidelberg (ZMBH),

Im Neuenheimer Feld 282

69120 Heidelberg, Germany

Phone: +49-6221-546858

Fax: +49-6221-545894

f.sauer@mail.zmbh.uni-heidelberg.de

Literatur

- Bannister, A. J., Zegerman, P., Partridge, J. F., Miska, E. A., Thomas, J. O., Allshire, R. C. and Kouzarides, T. (2001). **Selective recognition of methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain.** Nature 410, 120-124.
- Beisel, C., Imhof, A., Greene, J., Kremmer, E., and Sauer, F. (2002) **Histone methylation by the *Drosophila* epigenetic transcrip-**

- tional regulator **Ash1**. *Nature* 419 857-862.
- Cavalli, G. & Paro, R. **Epigenetic inheritance of active chromatin after removal of the main transactivator**. *Science* 286, 955-958 (1999).
 - Cavalli, G., and Paro, R. (1998). **Chromodomain proteins: linking chromatin structure to epigenetic regulation**. *Curr. Opin. Cell Biol.* 10, 354-360.
 - Gasser, S. M., Paro, R., Stewart, F. and Aasland, R. (1998) **Chromatin and epigenetic regulation of transcription**. In *Cell and Mol. Life Sciences*. 54, 1-5.
 - Lachner, M., O'Carroll, D., Rea, S., Mechtler, K., and Jenuwein, T. (2001). **Methylation of histone H3 lysine 9 creates a binding site for HP1 proteins**. *Nature* 410, 116-120.
 - LaJeunesse D. & Shearn, A. **Trans-regulation of thoracic homeotic selector genes of the Antennapedia and bithorax complexes by the trithorax group genes: absent, small, and homeotic discs 1 and 2**. *Mech. Dev.* 53, 123-39 (1995).
 - Muyrers-Chen, I., Paro, R. (2001). **Epigenetics: unforeseen regulators in cancer**. *Biochim. Biophys. Acta.* 1552, 15-26.
 - Paro, R., and Harte, P. J. (1996) **Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation, V.E.A.** Russo, R.A. Martienssen and A.R. Riggs, eds. (Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press).
 - Paro, R. & Hogness, D. S. (1991) **The Polycomb protein shares a homologous domain with a heterochromatin-associated protein of Drosophila**. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 263-267.
 - Ridgway, P. & Almouzni G. (2000) **CAF-1 and the inheritance of chromatin states: at the crossroads of DNA replication and repair**. *J. Cell Sci.* 113, 2647-58.
 - Strahl, B.D., and Allis, D. (2000) **The language of covalent histone modifications**. *Nature* 403, 41-45.
 - Turner, B. M. **Histone acetylation and an epigenetic code**. *Bioessays* 22, 836-845 (2000).
 - Urnov, F. D., Wolffe, A. P. **Above and within the genome: epigenetics past and present**. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 6, 153-167 (2001).
 - van Holde, K.E. **in Chromatin**, 111-148 (Springer, New York, 1988).
 - Wolffe, A. P., and Matzke, M. A. (1999). **Epigenetics: regulation through repression**. *Science.* 286, 481-486.

INFEKTIONS- UND ENTZÜNDUNGSFORSCHUNG IM NATIONALEN GENOMFORSCHUNGSNETZ

Trinad Chakraborty, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Ein Viertel aller Todesfälle weltweit ist auch heute noch auf Infektionskrankheiten zurückzuführen. So starben 1998 3,5 Millionen Menschen an akuten Atemwegsinfektionen, 2,3 Millionen an AIDS, 2,2 Millionen an Durchfallerkrankungen, 1,5 Millionen an Tuberkulose und 1,1 Millionen an Malaria (WHO 1999). Das Krankheitsbild der Sepsis führt jährlich bei mehr als 100.000 Patienten auf Intensivstationen allein in Deutschland zum Tode. Diese Zahl hat sich in den letzten 20 Jahren trotz intensiver Forschung nicht wesentlich verändert. Von immunologisch bedingten rheumatischen Erkrankungen oder Autoimmunphänomenen wie rheumatoider Arthritis oder systemischem

Lupus erythematoses sind in Deutschland zur Zeit etwa 1 Million Menschen betroffen. Krankheiten wie Tuberkulose und Keuchhusten, die noch vor kurzem überwunden zu sein schienen, breiten sich wieder aus.

Ursachen dafür sind neben Bevölkerungsexplosion und Verarmung in vielen Teilen der Welt auch die hohe Mobilität der Menschen in den modernen Gesellschaften, durch die sich Infektionskrankheiten heute sehr viel rascher als früher verbreiten können. Zudem wächst die Zahl der Erreger, die gegen Antibiotika resistent sind und damit nicht mehr therapierbare Infektionskrankheiten verursachen, stetig an. Gefahr könnte auch durch eine mögliche

absichtliche Verbreitung von Krankheitserregern als potentiell tödliche Waffe durch so genannte Bioterroristen drohen.

Anhand dieser Fakten wird deutlich, wie wichtig es ist, zusätzlich zum Einsatz konventioneller Maßnahmen auch neue Wege in der Erforschung und Behandlung von Infektions- und Entzündungskrankheiten zu gehen. Hier eröffnet die funktionelle Genomforschung im Rahmen des Netzwerks «Infektion und Entzündung» des NGFN die einzigartige Möglichkeit, neuartige Diagnose- und Therapieansätze für bisher noch nicht oder nur sehr bedingt behandelbare Erkrankungen zu finden und diese rasch zum Nutzen der Betroffenen auch zur



Abb. 1: Das NGFN-Netzwerk «Infektion und Entzündung»

Praxisanwendung zu bringen.

Das krankheitsorientierte Genomnetz «Infektion und Entzündung» des NGFN besteht aus 5 klinischen Zentren an Universitäten und Forschungseinrichtungen in Hamburg, Berlin, Gießen, München und Tübingen und dem zugeordneten Kernbereich, der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig (Abbildung 1). Das Netzwerk umfasst insgesamt mehr als 50 Teilprojekte (ohne Projekte des Kernbereiches), die sich mit akuten und chronischen Manifestationen von Infektionskrankheiten befassen.

Die Wirt-Pathogen-Interaktionen werden mit Modellen auf verschiedenen Komplexitätsebenen an Gewebekulturen, Ex-vivo-Organen, transgenen Mäusen und schließlich menschlichem Probenmaterial untersucht (Abbildung 2). Viele der beteiligten Zentren führen Transkriptomanalysen unter Verwendung der Microarray-Technologie durch. Weitere Forschungsansätze beinhalten die Ermittlung von Kandidatengen, auf die sich durch Transkriptionsprofile und genomweite Linkagestudien Hinweise ergeben. Darüber hinaus untersuchen die meisten Gruppen auch selektiv Kandidatengene als mögliche genetische Marker für die Empfänglichkeit oder Resistenz gegenüber den untersuchten Krankheiten.

Für die Studien sind an allen Zentren bereits umfangreiche Patientenkohorten rekrutiert worden, die eine wertvolle Quelle für retrospektive und prospektive Studien darstellen. An jedem der beteiligten Standorte sind umfassende Datenbanken für die Archivierung der Patientendaten und Repositorien für die Lagerung von DNA, Blut-, Gewebe- und Lavageproben aufgebaut worden. Eine große Herausforderung besteht nun in der Verbindung der kli-

nischen Verlaufsdaten mit den Genotypisierungs- und Microarray-Analyse-Daten.

Die verschiedenen Standorte des Netzwerks «Infektion und Entzündung» arbeiten untereinander und mit dem Kernbereich zur Erreichung ihrer Forschungsziele eng zusammen. Im Folgenden werden die Projekte an den einzelnen Zentren kurz beschrieben.

Zentrum Gießen

(Kordinator:

Prof. Dr. Trinad Chakraborty)

Funktionelle Genomik von Bakterium-Wirt-Interaktionen bei Sepsis und septischem Organversagen

Bei ca. 1% aller Krankenhauspatienten kommt es durch Infektion mit Bakterien zum schweren Krankheitsbild der Sepsis. In der modernen Intensivmedizin sind septischer Schock und septisches Organversagen mit einer Sterblichkeit von ca. 30 bis 40% die Haupttodesursache in Krankenhäusern. Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die in Richtung Hyperinflammation dysregulierte Wirtsantwort selbst organschädigend wirkt und durch unkoordinierte Aktivierung verschiedener proinflammatorischer Kaskaden Störungen der Gefäßpermeabilität und Mikrozirkulation und als Folge kardiovaskuläre Dysfunktion und Organversagen nach sich zieht. Ob es zu einer Sepsis kommt und wie schwer diese verläuft, hängt von dem Erreger (Eintrittspforte, Aggressivität, Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika) und von dem Wirt (Abwehrlage, Grunderkrankung) ab.

Das Gießener «GRID»-Projekt («Gießen Research Center in Infectious Diseases») umfasst 5 Teilprojekte («Workpackages») an verschiedenen Zentren des Gießener Universitätsklinikums, die eng zusammenarbeiten. Im Mittel-

punkt der Forschung steht die Untersuchung des molekularen Dialogs von Bakterium und Wirt bei Sepsis und die Suche nach gemeinsamen «Genexpressions-Profilen» bzw. «Signaturen» von Genen, die als Antwort auf infektiöse oder entzündliche Reize im Wirt aktiviert werden. Hierzu werden Untersuchungen auf bakterieller Ebene, an Zell- und Gewebekulturen, Ex-vivo-Organmodellen (Lunge, Nieren), Mausmodellen und an Patientenproben durchgeführt (Abbildung 2). Zusätzlich werden Transkriptomdaten aus Blutmonozyten aus LPS-Inhalationsstudien an freiwilligen Probanden erhoben. Darüber hinaus sollen in Genotypisierungsstudien die erblichen Varianten («single nucleotide polymorphisms», SNP's) der Wirtsgene, die die individuelle Entzündungsreaktion bestimmen, identifiziert werden, um später die Träger genetischer Eigenschaften ermitteln zu können, die ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung einer Sepsis haben.

Ziel der Studie ist es, neue Ansätze für Diagnose und Therapie der Sepsis zu erhalten. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass es auf Wirtseite sowohl allgemeine als auch spezifische Reaktionen auf bakterielle Infektionen gibt, die in einem neuartigen Diagnoseansatz zur Identifizierung des jeweiligen Erregers dienen könnten. Ein Therapieansatz bezüglich der hyperinflammatorischen Wirtsantwort bei Sepsis könnte sich aus dem Befund ergeben, dass bestimmte Formen von *E. coli* über immunsuppressive Eigenschaften verfügen, deren Stoffwechselweg bereits entschlüsselt werden konnte. Mittelfristig ist die Entwicklung eines so genannten «Sepsis-Chips» für diagnostische Zwecke geplant.

Zentrum Berlin

(Koordinatoren:
Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester,
Prof. Dr. Andreas Radbruch)

«BerlInflame»: Funktionelle Genomik chronischer Entzündungskrankheiten

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine unheilbare chronisch-entzündliche Erkrankung mit einer Häufigkeit von 1% der Bevölkerung, die volkswirtschaftlichen Kosten von ca. 20 Milliarden Euro pro Jahr allein in Deutschland verursacht. DNA- und Protein-Chip-Analytik ermöglichen sehr kurzfristig entscheidende Verbesserungen in der molekularen Diagnostik, molekularen Charakterisierung, Prognosebeurteilung und Therapieüberwachung. Bei Patienten mit RA bzw. geeigneten Kontroll-Erkrankungen wird in den betroffenen Geweben die Genexpression auf mRNA-, Protein- und Immunom-Ebene analysiert. Mit dem Vorhaben erfolgt eine anwendungsorientierte Umsetzung der Chip-Technologie auf Basis der Genexpression, heraus aus der Grundlagenforschung hin zum klinisch-diagnostischen Werkzeug, das allein in Deutschland ein Potential von mehreren Millionen Untersuchungen pro Jahr besitzt (Abbildung 3). Ferner entstehen mit diesen Untersuchungen neue Einblicke in die Pathophysiologie chronischer Gelenkerkrankungen. Es wird erwartet, dass daraus neue Aspekte der Ätiopathogenese abgeleitet und damit auch neue Strategien für eine gezielte molekular-basierte Therapie entwickelt werden können.

Zentrum Hamburg

(Koordinator:
Prof. Dr. Rolf Horstmann)

Integrierte genomweite Populations- und experimentelle Studien zur Identifizierung von Stoffwechselwegen mit Bedeutung für Pathogenese und Medikamentenentwicklung bei wichtigen Infektionskrankheiten des Menschen

Empfänglichkeit und Resistenz des Menschen gegenüber Lungentuberkulose und lebensbedrohliche Malaria-Komplikationen sollen durch Analysen von Kandidatengenomen und genomweite Kopplungs- und später Assoziationsstudien untersucht werden. Typisierung der Erregerisolate sollen die Wirtsuntersuchungen komplementieren und letztlich Analysen des Wechselspiels zwischen Wirts- und Erregergenomen ermöglichen. Die beteiligten Arbeitsgruppen am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin und am Forschungszentrum Borstel haben dafür in Kollaboration mit ghanaischen Wissenschaftlern Untersuchungszentren in Ghana eingerichtet, die mehrere tausend Patienten, ihre Angehörigen und geeignete Kontrollpersonen in die Studien aufnehmen. Im Tiermodell der Lungentuberkulose und mit Makrophagen von ausgewählten Fall-Kontroll-Paaren wird die Reaktion auf eine Mykobakterien-Infektion bei empfänglichen und resistenten Individuen verglichen. Studien zu HIV- und Hepatitis-B-Virus (HBV)-

Infektionen am Heinrich-Pette-Institut haben zum Ziel, antivirale Medikamente nicht gegen variable Virusproteine zu richten, sondern gegen invariable zelluläre Proteine des Menschen, die für Vermehrung und Pathogenität der Viren von Bedeutung sind. Die Suche konzentriert sich bei HIV auf Faktoren des Ubiquitin-Proteasomen-Stoffwechselwegs und auf zelluläre Faltungsenzyme, die mit kleinen regulatorischen Virusproteinen in Wechselwirkung treten, bei HBV auf das Wirtsprotein La, das die Degradation von HBV-RNA im Rahmen natürlicher antiviraler Resistenz vermittelt, und auf Reaktionspartner des Transkriptionsregulators HBx. Unlängst wurde ein bislang unbekannter Reaktionspartner von La identifiziert.

Zentrum München

(Koordinatoren:
Prof. Dr. Ulrich Koszinowski,
Prof. Dr. Klaus Pfeffer,
Prof. Dr. Hermann Wagner)

Infektionskrankheiten und Entzündung: eine Genomweite Suche nach spezifischen und allgemeinen regulatorischen Prozessen

Bei einer Infektion trifft eine kleine Zahl von Genen (das Pathogen) auf eine große Zahl von Genen (der Wirt). Die genetische Antwort des Wirts verläuft in einer standardisierten und erfolgreichen Art ab, anderenfalls würde das Individuum der Spezies sterben. Infektionserreger lösen offensichtlich eine komplexe entzündliche und immunologische Abwehrleistung aus. Es sollen die «gemeinsamen» und die «in-

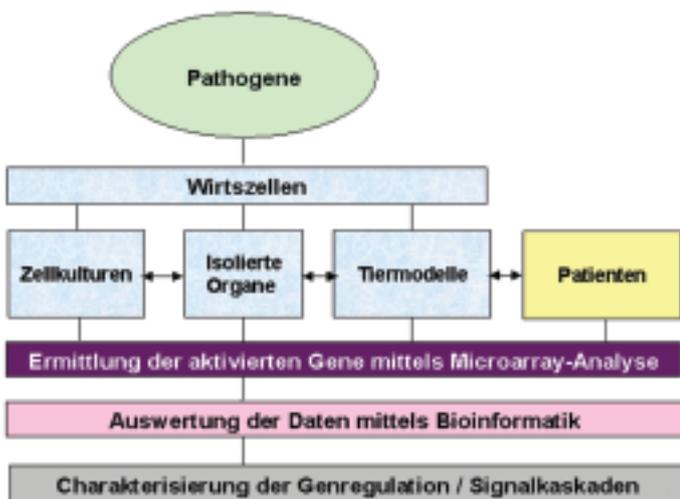


Abb. 2: Untersuchung der Wirt-Pathogen-Interaktionen auf verschiedenen Komplexitätsebenen

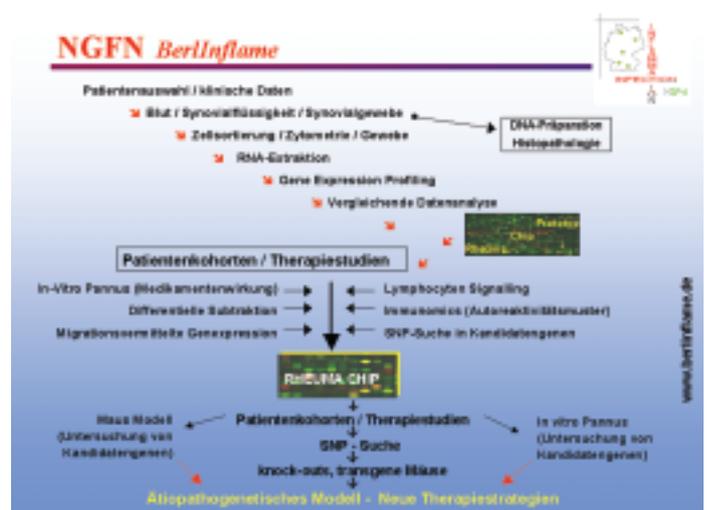


Abb. 3 : Das Projekt «BerlInflame»

dividuellen» genetischen Regulationswege, die als Antwort auf infektiöse oder entzündliche Reize im Wirt aktiviert werden, identifiziert werden. Ergebnisse aus Tiermodellen werden in prinzipiell wichtigen Gebieten von hoher medizinischer Relevanz auf menschliche Erkrankungen transferiert. Hierzu werden prototypische Pathogenklassen und Entzündungsmodelle analysiert. Die identifizierten Abläufe können agonistisch oder antagonistisch wirken. Deshalb soll evaluiert werden, ob ein zelluläres Genexpressionsprofil günstig (protektive Immunantwort) oder schädlich (Autoimmunität) ist. Dieser Ansatz soll eine hochstandardisierte und komplette Datenbasis zur Entwicklung von «Diagnostik-Arrays» spezifischer Wirt/Pathogen-Interaktionen liefern.

Zentrum Tübingen

(Koordinator:

Prof. Dr. Ingo Autenrieth):

tübinGENome: Funktionelle Genomanalyse der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten

Die Empfänglichkeit von Patienten für Infektionserkrankungen ist durch ein komplexes Zusammenwirken von Erreger- und Wirtsfaktoren geregelt. In diesem Vorhaben sollen Gene bzw. genetische Marker sowie Gen- und Proteinexpressionsmuster identifiziert werden, die mit der Resistenz oder Empfänglichkeit für Infektionen durch Viren, Bakterien, Parasiten oder Pilze assoziiert sind. Um diese Ziele zu erreichen, wurden drei komplementäre Forschungsstrategien von Arbeitsgruppen des Universitätsklinikums Tübingen und der Fakultät für Biologie und Bioinformatik gewählt. Zum einen werden definierte Patientenkohorten mit leichten oder schweren Infektionsverläufen (z.B. Malaria, Aspergillus- und Cytomegalovirus-Infektionen) analysiert. Andererseits werden Wirtszellantworten in definierten Mausinfektionsmodellen sowie mittels definierten Zelltypen und Erregermutanten in Zellkulturinfektionsmodellen untersucht. Bei Patientenkohorten wird eine Genotypisierung durchgeführt, es werden u. a. eine Reihe von Kandidatengen sequenziert oder Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) sowie Transkriptomprofile analysiert. In verschiedenen Mausinfektionsmodellen inklusive verschiedener KO-Mausstämme sowie in Zellkulturinfektionsmodellen werden definierte Erregerstämme und Mutanten hinsichtlich der Modulation der Wirtszellantwort mittels Transkriptomik und Proteomik sowie Mikrosatelliten untersucht. Durch

diesen Ansatz sollen nicht nur mit Resistenz oder Empfänglichkeit assoziierte Gen- und Proteinprofile identifiziert, sondern auch Erregerspezifische sowie Erregergruppen-übergreifende Wirtsantwortmuster definiert werden. Die identifizierten Gene und Proteine, die mit Infektionsresistenz oder –empfindlichkeit assoziiert sind, sollen zu neuen diagnostischen Testverfahren weiterentwickelt werden, um Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und einer optimierten Infektionstherapie und Prophylaxe zuzuführen.

Zwischen den Netzwerkpartnern und dem zugehörigen Kernbereich, der GBF, bestehen intensive Interaktionen durch Einzelkontakte und regelmäßig stattfindende Koordinatoren-treffen, in denen die gemeinsamen Strategien zur Erreichung der Forschungsziele abgestimmt werden. Es wurden standortübergreifende Arbeitsgruppen innerhalb des Netzwerks in spezifischen Bereichen, z.B. Genotypisierung, Microarray-Analyse und Tiermodellen, gebildet. Zwischen den Standorten Gießen und München besteht eine enge Zusammenarbeit bezüglich der Bearbeitung von Affymetrix-Microarrays. Die Zentren in Berlin, München und Tübingen unterhalten Kooperationen mit anderen krankheitsbezogenen NGFN-Netzwerken an verschiedenen Standorten. Künftig wird eine intensivere themenbezogene Zusammenarbeit des Netzwerks «Infektion und Entzündung» mit dem Netzwerk «Umweltbedingte Erkrankungen» erwartet. Darüber hinaus bestehen intensive Kooperationen zwischen den Zentren des Netzwerks «Infektion und Entzündung» und den Zentren des Kernbereichs sowie den genetisch epidemiologische Methodenzentren (GEM's). Kontakte über das eigene Netzwerk hinaus ergeben sich auch aus den GRID- und tübinGENome-Seminarreihen, zu denen Referenten aus allen Bereichen des NGFN eingeladen werden. Im September kommenden Jahres wird in Tübingen ein Symposium des Infektions- und Entzündungsnetzes mit dem Thema: «Functional Genomics of Infectious Diseases and Inflammation» stattfinden, an dem sowohl Sprecher der krankheitsorientierten Netze als auch renommierte internationale Referenten teilnehmen werden.

Das Netzwerk verbindet Grundlagenforschung, klinische Forschung und angewandte Forschung miteinander. In einem translationalen Forschungsansatz arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dieser Bereiche synergistisch zusammen. Dies ist auch mit einer fachübergreifenden Ausbildung von Nach-

wuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern verbunden, durch die sich die noch häufig bestehende Kluft zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung künftig sicherlich weiter schließen lassen wird und somit eine raschere Umsetzung der in der Grundlagenforschung erzielten Ergebnisse hin zu einer wirksamen Krankheitstherapie erfolgen könnte. Für Rückfragen und weitergehende Informationen:

Prof. Dr. Trinad Chakraborty
(Standort Gießen und Netzwerksprecher)
Trinad.Chakraborty@mikrobio.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester
Prof. Dr. Andreas Radbruch
(Standort Berlin)
gerd.burmester@charite.de
radbruch@drfz.de

Prof. Dr. Rolf Horstmann
(Standort Hamburg)
horstmann@bni.uni-hamburg.de

Prof. Dr. Ulrich Koszinowski
Prof. Dr. Klaus Pfeffer
Prof. Dr. Hermann Wagner
(Standort München)
Koszinowski@m3401.mpk.med.uni-muenchen.de
Klaus.Pfeffer@uni-duesseldorf.de
h.wagner@lrz.tum.de

Prof. Dr. Ingo Autenrieth
(Standort Tübingen)
ingo.autenrieth@med.uni-tuebingen.de

GÉNOPLANTE¹, THE FRENCH NATIONAL NETWORK IN PLANT GENOMICS.

Its scientific aims with special regards to the creation of the European Research Area
Dominique Job² · Scientific coordinator of the Génoplante programs



Summary: Supported by the Ministry for Research and the Ministry for Agriculture since its inspection on February 23rd, 1999 Génoplante is asserting itself as one of the top plant genome programs in the world. Bridging together the best public and private research laboratories in the seed and agrochemical sectors in France, Génoplante represents an essential framework for the study of plant genomes from model species to species of agronomical interest. This model of national cooperation constitutes one of the driving forces behind the construction of a dynamic pan-European collaboration in a strongly competitive international context.

Ambitions of plant genomics

The spectacular advances made in molecular biology, bioinformatics and various other technologies such as high-throughput sequencing and transcript imaging have opened a new global field for the investigation of living matter, i.e., genomics. It includes drawing up a list of genes that constitute an organism and subsequently understanding their regulation, functions and interactions. In its basic understanding, this new science aims at cataloguing gene expression by mRNA profiling either by DNA chips technology^{3,4}, or by Serial Analysis of Gene Expression⁵ (SAGE). However, since it is now generally recognized that a major part of gene expression in eucaryotes not only occurs at the transcriptional level, but also at the post-transcriptional and post-translational levels (alternative splicing, post-translational modifications), the same type of global approaches is currently being thoroughly extended to the major class of gene products, i.e. the proteins that perform the cellular functions (proteomics)⁶ and the various metabolites produced by complex metabolic pathways that provide the substrates for general metabolism, the signaling molecules for transduction processes and the building blocks for macromolecular biosyntheses (metabolome analyses)⁷. For the last recent years, large-scale international efforts have been mobilized in applying genomics, proteomics and metabolomics to plants. Génoplante, the French national program on plant genomics, is, with its companions GABI⁸ and GARNet⁹, an example of the European initiatives in this field.

Despite the successful sequencing of the genome

of the model plants *Arabidopsis*¹⁰ and rice¹¹, the function of many of the genes present in plants remains to be established (out of about 30,000 genes encoded by the *Arabidopsis* genome, as much as a proportion of 45% have no obvious function). These functions cannot simply be deduced from comparative genomics with other eucaryotes as mammals. An obvious explanation is that plants cannot move and therefore have developed complex and specific defense mechanisms to cope with environmental constraints: exposure to extreme temperatures, light conditions and pathogens or water and nutrients availability.

It is the challenge of plant genomics to unravel the role of these genes and to understand how they interact in controlling plant development and yield or the response of plants to biotic and abiotic stresses. In particular, a major challenge is the production of crops in an environmentally sustainable manner. Yearly, billions are spent on the protection of our crops. Yet, this protection often has a negative impact on our health and our environment. Apart from these important agronomical applications, it is also expected that many of these plant genes will turn out to be important for animal and human health, including nutritional quality (e.g. protein, lipid, carbohydrate, vitamin contents)¹² and protection against human disease¹³. For example, in the light of understanding cellular aging¹⁴, which is a major concern in human health, much is to learn on the mechanisms involved in the long-term survival of mature dry seeds and the account for their exceptional storability¹⁵. Plants are also unique amongst eucaryotes in their wealth of metabolic activity. As a defense

against biotic and abiotic stresses, they are able to synthesize a multitude of chemical compounds. These provide an invaluable source of potential pharmaceuticals, health-promoters, flavor and fragrance compounds, protectants, biocides, fine chemicals, etc. Most plant metabolites remain to be characterized, and their biological roles and potential pharmaceutical and nutritional applications are very poorly understood. The rapid progress of plant genomics, proteomics and metabolomics, notably in Europe, can provide answers to these important questions. But the task is immense and necessitates a combination of various efforts.

Génoplante. Aims and Organization

In the face of difficulties linked to the high level of technology in the tools and the difficulty of integrating the data obtained from model species, genomics requires the association of several multidisciplinary and complementary human skills. Indeed, such large scale technologies and computer tools cannot be set up in isolated laboratories as they require considerable human and financial resources. One these grounds, Génoplante, a five-year program in plant genomics, represents a model for cooperation between research in both the public and private sectors at the national level. Main strategic goals are to strengthen plant genomics in France, to create technological platforms widely open to the whole scientific community, to protect research results, and to support international collaboration.

Organization

Génoplante involves public (INRA, CNRS, CIRAD, IRD) and private partners [Biogemma, Bio-

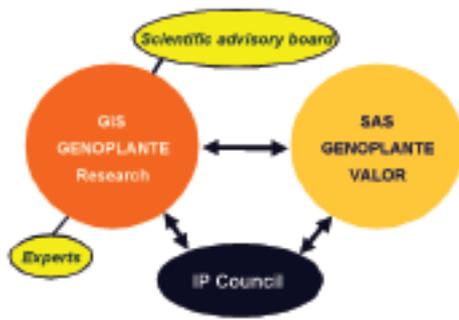


Figure 1. Organization chart of Génoplante. The GIS Génoplante research includes a **«Strategic committee»** (president: Marion Guillou, director general of INRA; vice-presidents: Julien Verlay, director of Bioscience Bayer CropScience and Pierre Pagesse, president of the strategic committee of Biogemma), an **«Operational management»** (president: Georges Pelletier, research director at INRA; vice-president: Georges Freyssinet, president of the management committee of RhoBio), and ten **«Thematic committees»** (Generics: Arabidopsis, Rice, New tools, Bioinformatics, Important targets; Crops: Wheat, Corn, Rapeseed, Sunflower, Pea), each being headed and animated by two leader scientists, one from the public sector, the other from the private sector. The Strategic committee is assisted by a **«Scientific advisory board»** (president: Francesco Salamini) and the «Operational management» is assisted by a group of national and external **Experts** to judge for the quality of the proposed projects. The **«Industrial property council»** advises Génoplante members about possible protection of research results.

The SAS **«Génoplante-Valor»** (president of the Board of directors: Charles Brette, director general of ITCF; vice-president: Gérard Jacquin, director of information systems INRA; director: Pierre Malvoisin) is composed of a team of about ten people in charge of legal and financial matters, and patenting.

plante, Aventis (now Bayer) CropScience]. Génoplante programs are carried out and evaluated within a Scientific Interest Group (Groupement d'intérêt scientifique, GIS: a French-specific legal entity for a science partnership; Figure 1). This GIS constitutes the unique pilot structure for all research programs, in which public and private representatives play equal roles in decision making, at all levels of the organization. This principle is observed and applied not only to the decision-making authorities, but also to the teams responsible for conducting and coordinating the research programs.

In order to enhance the influence of French research and the economic value of the work being carried out, Génoplante takes care to maintain an

optimum balance between rapid dissemination of knowledge to meet public concerns and the protection of research results. Development, protection and the value of a strong industrial property of Génoplante's results constitute a major objective for each of the partners. To this end, a Limited Share Company (in French: Société par actions simplifiée, SAS) namely the SAS Génoplante-Valor was created in autumn 2001 by members of Génoplante in order to manage the intellectual property generated by the research projects.

Génoplante is based on two main programs. The first one, «Génoplante Generics», is primarily devoted to the functional analysis of model plant genomes (Arabidopsis, rice), to the development of the tools of plant genomics (transcriptomics, proteomics, metabolomics, bioinformatics, producing mutant lines) and to the positional cloning of genes playing important agronomic role in species that do not justify the creation of a large genomic project (Thematic committee: «Important targets in cultivated plant genomes») (Figure 1). In total, 51 projects have been conducted during «Génoplante Generics» phase 1 (1999-2001) and 56 other projects are being conducted within a subsequent phase 2 (2002-2004). Two new laboratories have been set up at the Evry «Génopôle»: the RhoBio laboratory (joint venture between Biogemma and Bayer CropScience)¹⁶, and a joint INRA-CNRS plant genomics laboratory (URGV: plant genomics research unit)¹⁷. Importantly, despite several major difficulties, the URGV INRA/CNRS laboratory is at present able to produce about five hundred 10K-Arabidopsis DNA chips per year at a very competitive price, which will concretely launch and definitively help spreading plant genomics in France. The second one, «Génoplante Crops», aims to develop genomics on five major crops in France and Europe: corn, wheat, oilseed rape, pea, and sunflower (Figure 1). Different Génoplante partner laboratories, based throughout France, are working along four lines of research: structural analysis of plant genomes (generic positional cloning programs, construction of physical maps, BAC libraries, exploitation of model genomes via use of syntenic relationships,...), the search for genes involved in disease resistance, agronomic traits (e.g. tolerance to water stress, molecular components of yield), and end-use quality traits (e.g. genes in wheat making good baking). In total, 43 projects have been conducted during «Génoplante Crops» phase 1 (1999-2001) and 48 other projects are being conducted within a subsequent phase 2 (2002-2004).

About 400 scientists are mobilized on Génoplante's projects. Among them, about 100 young scientists (post-docs, engineers, technicians) have been recruited during Génoplante Phase 1 and an equal number during Génoplante Phase 2. Clearly, one of the most visible results of Génoplante programs is its impressive structuring impact on plant genomics in France, particularly in the Crops projects. The Génoplante programs have already generated a huge amount of data (hundreds of thousands of ESTs, cDNAs, SNPs, BAC libraries, thousands of new mutants lines¹⁸, RILs, transcriptomic and proteomic data,...). All these data, as well as newly developed software, are stored in two parallel bioinformatics networks: RhoBio-Info for the private members and Génoplante-Info for the public members. These two networks are connected by a secured connection, so that they contain in real time exactly the same information, readily accessible to all Génoplante members. For example, more than 9,000 molecular analyses of Arabidopsis mutants were made available in the FLAGdb¹⁹ database.

At the present time, results obtained within Génoplante programs formed the basis for the proposal of 14 patents, seven in Génoplante-Generics and seven in Génoplante-Crops.

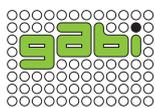
Toward the creation of ERA

As outlined above, the huge number of genes present in plants and the enormous complexity of the gene networks responsible for the expression of an agronomic trait immediately raise the need for international collaboration. Such collaborations should facilitate the sharing of molecular and biological resources in order to avoid duplication of effort and to reinforce the competitiveness of individual researchers. During the last years, there have been several actions toward integration of plant science research in order to promote the new area of plant genomics.

- One level was the creation of national programs. In this manner, three years ago, France and Germany decided to launch vast plant genomic programs, associating public and private partners. This led to the creation of Génoplante in France and of GABI (Genomanalyse im Biologischen System Pflanze; President of the Scientific Coordinating Committee of GABI: Thomas Altmann) in Germany. It is noteworthy that this major decision, enabling European nations to maintain competitiveness in plant research for the first time, encouraged several European countries to federate their own plant genomic research.
- A second level of integration was the development of bilateral collaborations between Géo-

plante and GABI, which have been effective since January 2002. Both programs have, of course, to be understood as national programs with specific national interests in plant genome research (focus on different model plant species, e.g. rice in France and barley in Germany). Nevertheless, there is the obvious need and the necessity in cooperation to avoid duplications and a thrifty use of resources. Clearly, the collaboration between Génoplante and GABI can serve as a model showing that the surmount of pure national interests finally leads to the strengthening of national and European interest. The aim is the strengthening of European competition in a global manner. In this way, the interaction between Génoplante and GABI is also considered as a potential starting point for extended cooperative activity of European research groups in the sector of plant genomics.

- A third level of integration, not yet achieved, but we hope will come soon, is the federation of all plant national programs in Europe to contribute to the building up of the European Research Area. In the near future, we would like to use our experience of a bilateral research cooperation between Génoplante and GABI and the open access to technology platforms offered by GARNet (UK) in order to create and develop a European network of plant genome research. Toward this goal the national plant genomics programs Génoplante (F), GARNet (UK), The Swedish Tree Functional Genomics Initiative (S), Biosystems Genomics (NL), Danish Agro-Genomics Research Organization – DANGRO (DK), The Spanish Plant Genomics Initiative (SP) and GABI (D) recently agreed to submit a joint Expression of Interest within the framework of FP6. Altogether, we wish to create a new, transparent, freely open network: the European Plant Genomics Initiative to help structuring plants genome research in Europe.



Development of the Génoplante – GABI cooperation as an example for bilateral cooperation between France and Germany

With regard to the organization of the European Area, the French Research Ministry and the German Federal Ministry of Education and Research repeatedly emphasized the necessity of strengthening the cooperation between France

and Germany in the field of plant genome research. A French German workshop held in Bonn in May 2000 was supported by both Ministries of Research and the AFAST (Association Franco-Allemande pour l'Avancement des Sciences et des Technologies). This workshop brought together researchers and representatives of funding organizations involved in the plant genome research programs Génoplante and GABI to identify themes and research areas for cooperation, discuss possibilities for joint use of elements of the research and service infrastructure of both programs, and to initiate cooperation between the steering committees of both programs.

In October 2000, a first round of discussions involved experts on legal matters and intellectual property, who addressed issues relating to the legal protection of research results and to the rights of participating academic and industrial institutions in these results.

Then, concrete actions started. Together with Jens Freitag (GABI Managing Office), we decided to organize joint scientific Génoplante-GABI workshops to stimulate the cooperation in a fully bottom-up approach. In other words, the scientists themselves became the motor of the future cooperation. As a first step, we proposed that joint projects should be initiated in the basic research-oriented thematic fields «Functional genomics of model plants» and «Generation of genetic markers». In this way, specific bilateral research projects were agreed at a first scientific workshop on the Functional Analysis of the Arabidopsis Genome, which was held in Montpellier (F) in February 2001 with the support of the French and German Ministries of Research and of the AFAST. More than 60 researchers of the Génoplante and GABI programs participated in the workshop in a very friendly and professional atmosphere. The Arabidopsis projects currently running in both plant genome initiatives were introduced in successive plenary sessions. In the course of these sessions, 25 presentations were given on several topics of ongoing research. Following the plenary sessions, the participants split into round-table discussion groups, each jointly chaired by a Génoplante and a GABI representative. A concluding plenary session summarized the results of the round-table discussions. During this final session, potential partners were named for the various project proposals and corresponding coordinators were identified. Ten joint proposals were submitted to the French and German Ministries of Research in the end of April 2001, out of which five were selected by experts nominated by both Ministries of Research. In total, these projects received a sup-

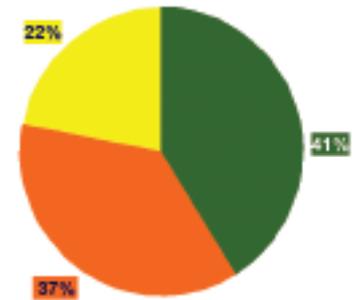


Figure 2. The budget of Génoplante. Total: € 200 million for five years. Green, support from public institutions; Orange, support from the private partners; Yellow, grants from the Ministry of Research and the Ministry of Agriculture.

port of 2.4 million Euro from the French side and 2.5 million Euro from the German side. Thanks to a strong determination of both Ministries of Research, these projects could start as soon as January 2002, less than one year after the Montpellier workshop, and a joint steering committee has been set up.

Importantly, both sides began to discuss legal questions. These activities are coordinated by Génoplante-Valor on the French side and by the patent and licensing agency for GABI (PLAfor GABI) on the German side. It should be emphasized that both agencies set up an efficient and faithful cooperation in a very short time. Despite the very different structures of GABI and Génoplante regarding regulations of IP protections, both sides actively seek for balances and practical solutions regarding the access to the results obtained and the exchange of materials (i.e. writing of a Memorandum of Understanding, and Material Transfer Agreements).

First results from these joint projects will be presented at the Génoplante 2003 seminar, which will be held in Poitiers (F), March 2003. The first day of this 3-days meeting will be entirely devoted to the Génoplante-GABI cooperation, bringing together scientists and representatives from both national programs. This demonstrates further that Génoplante and GABI are widely open to international cooperation.

After the successful start of the basic-oriented projects on Arabidopsis, members of Génoplante and GABI were asked, during the «Forum de la coopération franco-allemande en recherche: contribution à l'espace européen de la recherche. Forum zur Deutsch-Französischen Forschungskooperation: Ein Beitrag zum europäischen Forschungsraum; Paris, 11-12 February 2002» to develop further collaborations in the sector of

genomics of cultivated Crops. In April 2002, a joint call for expression of interest (Eol) was launched simultaneously in France and Germany. Twenty-four joint Eols were collected by June 2002. With the support of the French and German Ministries for research and education, Jens Freitag and I organized a common workshop in Cologne (Max Planck Institute for Breeding Research, MPI-Z; Susanne Benner, local organizer), 15-16 July 2002, according to the above mentioned rules used for the 2001 Montpellier meeting. Fifty-eight scientists (36 from Germany and 22 from France), representing more than 30 different public and private laboratories, participated at the 3rd Génoplante – GABI Workshop at the MPI-Z. Prior to this workshop, the groups of both programs but also of French and German research teams not involved in Génoplante or GABI were asked to develop joint projects in the following topics: multi-species (models + crops) approaches on selected biological targets like seed development, biotic and abiotic stresses; Bioinformatics, and Biodiversity (distribution of polymorphism and functional variability).

The deadline for submitting the Eols was the end of May. Altogether 24 Eols were handed in both managing offices and were presented and discussed further during the workshop in Cologne. These discussions also opened the chance to sharpen the project ideas again and to gain new potential project partners like partners from private companies. The end of October (October 23) was accepted by all participants for submitting the joint proposals in parallel in France and Germany. Both coordinators will handle in the joint proposals. In total 21 proposals were received. They are in the process to be submitted in parallel to both Ministries of research.

The joint evaluation of the submitted projects by a common expert commission nominated by both Ministries of research will be finished in March 2003. The project start for the second phase of the cooperation between Génoplante and GABI will be due mid 2003.

Future steps – Plant-GEMs – Toward the creation of the Europe Plant Genomics Initiative

In future, the international cooperation the motor of which will remain the French-German cooperation will be anchored firmly in GABI and Génoplante. Both plant genome programs are convinced that the genome clarification – as a challenge of the 21st century – can only be successful if there is a concerted action of all international efforts and a sustaining research politics

and support.

A further activity of Génoplante and GABI in cooperation with the British Arabidopsis genome initiative GARNet has to be seen in this context. All three programs organized together the first European Plant Genome Conference Plant-GEMs in Berlin in September/October 2002; the second Plant-GEMs will be held October 2003 in York (UK) and the third, October 2004, in Lyon (F). The «Plant Genomic European Meetings» (Plant-GEMs) will take place in different European countries every year and serve as important communication platforms of the European plant genome researchers. The huge interest in this first meeting already proves very clearly that the research community wishes to cooperate on a European level.

Acknowledgments

I wish to thank Jens Freitag for his continuous enthusiasm in the establishment of the Génoplante-GABI cooperation. I also wish to thank Frank Laplace (BMBF), Daniel Richard-Molard and Jacqueline Mirabel (French Ministry of Research and New Technologies) for their constant interest and support, Thomas Altmann, Georges Pelletier, Karin Van de Sande, Willem Stiekema and colleagues at the «Directoire Opérationnel of Génoplante» for many helpful discussions.

Deutsche Kurzzusammenfassung

Organisation und Ziele von Génoplante

Génoplante ist das französische 5-Jahres-Programm im Bereich der Pflanzengenomforschung und zeigt beispielhaft die Zusammenarbeit zwischen Forschung im öffentlichen und privaten Sektor auf nationaler Ebene. Die französische Initiative hat sich folgende strategische Ziele gesetzt:

- Stärkung der Pflanzengenomforschung in Frankreich
- Schaffung von Technologieplattformen, die für die gesamte Wissenschaftsgemeinschaft offen sind
- Patentrechtliche Absicherung von Forschungsergebnissen
- Unterstützung der internationalen Zusammenarbeit.

Seit Anfang 1999 wird Génoplante vom französischen Forschungs- und Landwirtschaftsministerium unterstützt und hat sich zu einem der führenden Pflanzengenomprogramme weltweit entwickelt. Dieses Modell der nationalen Zusammenarbeit bildet eine der treibenden Kräfte beim Aufbau einer dynamischen paneuropäischen Zusammenarbeit in einem überaus wettbewerbs-

fähigen internationalen Kontext. Darüber hinaus sind an Génoplante Partner sowohl aus dem öffentlichen Sektor (INRA, CNRS, CIRAD, IRD) als auch aus dem privaten Sektor (Biogemma, Bioplante, Bayer CropScience) beteiligt. Zur Regelung der Eigentumsrechte bei den Forschungsprojekten wurde im Herbst 2001 von Génoplante Mitgliedern eine Aktiengesellschaft gegründet, die SAS Génoplante-Valor.

Derzeitig sind über 400 wissenschaftliche Mitarbeiter an Génoplante Projekten beteiligt. Das gesamte Budget von Génoplante beträgt 200 Mio. Euro für einen Zeitraum von fünf Jahren. Ca. 40% des Gesamtbudgets werden durch die öffentlichen Forschungseinrichtungen bereitgestellt. Die Partner aus dem privatwirtschaftlichen Sektor finanzieren ebenfalls ca. 40% des Gesamtbudgets durch Einbeziehung ihrer eigenen Teams und in Form von direkten finanziellen Zuwendungen. Das französische Forschungsministerium (nationale Wissenschaftsfonds und Fonds für technologische Forschung) und das französische Ministerium für Landwirtschaft, Ernährung, Fischerei und ländliche Angelegenheiten stellen unmittelbar ca. 20% der Mittel zur Verfügung.

Génoplante besteht aus zwei Hauptprogrammen:

- 1) «Génoplante Generics» beschäftigt sich in erster Linie mit der funktionellen Analyse von den Modellpflanzengenomen (Arabidopsis, Reis). Werkzeuge der funktionellen Pflanzen-genomforschung wie Transkriptom-, Proteom- und Metabolomplattformen, bioinformatische Werkzeuge und die Produktion von Mutantenlinien werden in diesem Programm entwickelt. Eine wichtige Rolle spielt die positionale Klonierung von Genen, mit Relevanz für Nutzpflanzen. Insgesamt wurden in der ersten Phase von «Génoplante Generics» (1999-2001) 51 Projekte gefördert. Weitere 56 Projekte werden in der Folgephase 2 (2002-2004) begonnen.
- 2) Das zweite Hauptprogramm «Génoplante Nutzpflanzen» verfolgt Forschungsziele an fünf Hauptnutzpflanzen Genomen. Dies sind die Genome von Mais, Weizen, Raps, Erbsen und Sonnenblume. Verschiedene über ganz Frankreich verteilte Génoplante Partnerlabore arbeiten an vier Forschungsschwerpunkten: die Strukturanalyse von Pflanzengenomen, die Suche nach krankheitsresistenten Genen und Qualitätsmerkmalen für den Endverbraucher. Insgesamt wurden 43 Projekte in der ersten Programmphase (1999-2001) gefördert. Weitere 48 Projekte werden es in der Folgephase (2002-2004) sein.

**Entwicklung der
Zusammenarbeit von
Génoplane und GABI als
Beispiel für bilaterale
Kooperation zwischen
Frankreich und Deutschland**

In Bezug auf die Organisation des europäischen Bereichs haben das französische Forschungsministerium und das deutsche Ministerium für Bildung und Forschung wiederholt die Notwendigkeit betont, die Zusammenarbeit zwischen Frankreich und Deutschland auf dem Gebiet der Pflanzengenomforschung zu stärken. Im Mai 2000 fand in Bonn ein deutsch-französischer Workshop statt, der von beiden Forschungsministerien und der AFAST (Association Franco-Allemande pour l'Avancement des Sciences et des Technologies – deutsch-französische Vereinigung zur Förderung der Wissenschaften und Technologien) unterstützt wurde.

Von zehn Anfang April 2001 beim französischen und deutschen Forschungsministerium eingereichten gemeinsamen Vorschlägen wurden fünf von einer Gutachterkommission der beiden Ministerien ausgewählt. Insgesamt erhielten diese Projekte eine finanzielle Förderung von 2,4 Mio. Euro von französischer und 2,5 Mio. Euro von deutscher Seite.

Rechtsfragen werden auf französischer Seite durch Génoplane-Valor und auf deutscher Seite durch die Patent- und Lizenzagentur für GABI (PLAfür GABI) koordiniert. Beide Agenturen haben in kurzer Zeit eine effiziente und vertrauensvolle Zusammenarbeit aufgebaut. Trotz der sehr unterschiedlichen Strukturen von Génoplane und GABI in bezug auf die schutzrechtliche Absicherung ihrer Forschungsergebnisse, suchen beide Seiten nach einem Gleichgewicht und praktikablen Lösungen beim Zugriff auf die erzielten Ergebnisse und beim Austausch von Materialien (Aufsetzen von Memoranden und Vereinbarungen z. B. über Materialtransfer).

Eine Fortführung dieser guten deutsch-französischen Zusammenarbeit war der 3. Génoplane-GABI Workshop, der am 15./16. Juli 2002 in Köln stattfand. Die Zusammenarbeit soll in ihrer zweiten Phase auf Nutzpflanzengenome ausgedehnt werden. Dieser Workshop fand eine große Resonanz. Insgesamt wurden 21 Projektanträge eingereicht. Die Begutachtung dieser Anträge durch eine gemeinsame Gutachterkommission wird voraussichtlich bis Ende März 2003 abgeschlossen sein, so dass erfolgreich evaluierte Projekte Mitte 2003 starten können.

Drei europäische Pflanzengenomprogramme haben gemeinsam die erste europäische Pflan-

zengenomkonferenz Plant-GEMs (Plant Genomics Meetings) organisiert: die britische Arabidopsis Genominitiative GARNet, Génoplane (Frankreich) und GABI (Deutschland). Diese Konferenz fand im September/Oktober 2002 in Berlin statt. Die zweite Plant-GEMs Konferenz findet im Oktober 2003 in York (UK) und die dritte im Oktober 2004 in Lyon statt.

- 1 <http://www.genoplane.com>; Contact: Claire Lemontey, lemontey@genoplane.com
- 2 Research director at CNRS: Centre National de la Recherche Scientifique; director of the CNRS / Bayer CropScience joint laboratory (UMR CNRS 1932), Bayer CropScience, 14-20 rue Pierre Baizet, 69263 Lyon cedex 9, France; dominique.job@bayercropscience.com
Schenk PM, Kazan K, Wilson I, Anderson JP, Richmond T, Somerville SC, Manners JM (2000) Coordinated plant defense responses in Arabidopsis revealed by microarray analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 11655-11660
Girke T, Todd J, Ruuska S, White J, Benning C, Ohlrogge J (2000) Microarray analysis of developing Arabidopsis seeds. *Plant Physiol* 124, 1570-1581
- 4 A complete Arabidopsis Transcriptome MicroArray: CATMA, <http://www.catma.org/>
- 5 Chen J, Sun M, Lee S, Zhou G, Rowley JD, Wang SM (2002) Identifying novel transcripts and novel genes in the human genome by using novel SAGE tags. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 12257-12262
Matsumura H, Nirasawa S, Terauchi R (1999) Transcript profiling in rice (*Oryza sativa* L.) seedlings using serial analysis of gene expression (SAGE). *Plant J* 20, 719-726
- 6 Gallardo K, Job C, Groot SPC, Puype M, Demol H, Vandekerckhove J, Job D (2002) Proteomics of Arabidopsis seed germination. A comparative study of wild type and gibberellin deficient seeds. *Plant Physiol* 129, 823-837
- 7 Fiehn O, Kopka J, Dormann P, Altmann T, Trethewey RN, Willmitzer L (2000) Metabolite profiling for plant functional genomics. *Nat Biotechnol* 18, 1157-1161
Fiehn O (2002) Metabolomics: the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol* 48, 155-171
- 8 <http://www.gabi.de>; Contact: Jens Freitag, Freitag@mpimp-golm.mpg.de
- 9 <http://garnet.arabidopsis.org.uk>; Contact: Ottoline Leiser, hmol1@york.ac.uk; Karin Van de Sande, kvd1@york.ac.uk
- 10 The Arabidopsis Genome Initiative (2000) Analysis of the genome sequence of the flowering plant Arabidopsis thaliana. *Nature* 408, 796-815
- 11 Goff et al (2002) A draft sequence of the rice genome (*Oryza sativa* L. ssp. japonica). *Science* 296, 92-100
Yu et al (2002) A draft sequence of the rice genome (*Oryza sativa* L. ssp. indica). *Science* 296, 79-92
- 12 Alban C, Job D, Douce R (2000) Biotin metabolism in plants. *Ann Rev Plant Biochem Plant Mol Biol* 51, 17-47
Ravanel S, Gakière B, Job D, Douce R (1998) The specific features of methionine biosynthesis and metabolism in plants. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 7805-7812
Falco SC, Guida AD, Locke M, Mauvais J, Sanders C, Ward RT, Webbe P (1995) Transgenic canola and soybean seeds with increased lysine. *BioTechnology* 13, 577-582
Lai J, Messing J (2002) Increasing maize seed methionine by mRNA stability. *Plant J* 30, 395-402
- 13 Ye X, Al-Babili S, Klott A, Zang J, Beyer P, Potrykus I (2000) Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science* 287, 303-305
Chargelegue D, Obregon P, Drake PMW (2001) Transgenic plants for vaccine production: expectations and limitations. *Trends Plant Sci* 6, 495-496
Faye L, Landry N, Lerouge P, Gomord V, Vézina LP (2001) La production de protéines à usage biopharmaceutique dans les plantes. *Méd Sci* 17, 867-877
- 14 Grune T, Shringarpure R, Sitte N, Davies K (2001) Age-related changes in protein oxidation and proteolysis in mammalian cells. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 56, B459-B467
- 15 Buitink J, Leprince O, Hemminga MA, Hoekstra FA (2000) Molecular mobility in the cytoplasm: a new approach to describe and predict lifespan of dry germplasm. *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 2385-2390
richard.derose@bayercropscience.com
- 17 caboche@versailles.inra.fr
- 18 Chilton MD, Drummond MH, Merlo DJ, Sciaky D, Montoya AL, Gordon MP, Nester EW (1977) Stable incorporation of plasmid DNA into higher plant cells: the molecular basis of crown gall tumorigenesis. *Cell* 11, 263-271
Zambryski P, Joss H, Genetello C, Leemans J, Van Montagu M, Schell J (1983) Ti plasmid vector for the introduction of DNA into plant cells without alteration of their normal regeneration capacity. *EMBO J* 2, 2143-2150
Bevan M (1984) Agrobacterium vectors for plant transformation. *Nucleic Acids Res* 12, 8711-8721
Betchold N, Ellis J, Pelletier G (1993) Transformation in planta de plantes adultes d'Arabidopsis thaliana par infiltration d'Agrobacterium. *C R Acad Sci Paris* 316, 1194-1199
- 19 Samson F, Brunaud V, Balzergue S, Dubreucq B, Lepiniec L, Pelletier G, Caboche M, Leclercq A (2002) FLAGdb/FST: a database of mapped flanking insertion sites (FSTs) of Arabidopsis thaliana T-DNA transformants. *Nucleic Acids Res* 30, 94-97

EINSTELLUNGEN ZU PRÄDIKTIVER GENETISCHER BRUSTKREBSDIAGNOSTIK: EINE STUDIE BEI FRAUEN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG

Jürgen Barth, Frauke Reitz und Jürgen Bengel, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Hintergrund

Mutationen der Gene BRCA1 und BRCA2 sind mit einem erhöhten Risiko für eine Brustkrebskrankung verbunden. Ein großer Teil der familiären Brustkrebsfälle ist auf derartige Prädispositionen zurückzuführen. Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit, einen prädiktiven Gentest zum Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation durchzuführen, der bislang ausschließlich für betroffene Frauen (Erkrankte und Angehörige) zugänglich ist. Aufgrund der vermehrten wissenschaftlichen und öffentlichen Diskussion gendiagnostischer Verfahren ist jedoch anzunehmen, dass prädiktive genetische Brustkrebsdiagnostik zunehmend ein Angebot der medizinischen Versorgung werden wird und dass neben betroffenen Frauen auch nicht-betroffene Frauen Interesse an prädiktiven Testungen zeigen. Diese skizzierte Entwicklung macht es notwendig, die Einstellung der Allgemeinbevölkerung gegenüber gentechnischen Entwicklungen und gendiagnostischen Verfahren im Allgemeinen so wie gegenüber prädiktiver genetischer Brustkrebsdiagnostik im Besonderen zu ermitteln. Es können dadurch insbesondere Kommunikationsstrategien für gesundheitliche Aufklärung entwickelt werden, die auf antizipierte Erwartungen und Befürchtungen in Bezug auf die Durchführung prädiktiver genetischer Brustkrebsdiagnostik abgestimmt sind.

Das Projekt *AttRisk* an der Abteilung für Rehabilitationspsychologie der Universität Freiburg untersuchte – als Teilprojekt des vom Bundes-

ministerium für Bildung und Forschung geförderten Programms «Forschung zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der Humangenomforschung» – in einer quantitativen und qualitativen Studie die Einstellung von Frauen der Allgemeinbevölkerung gegenüber Gentechnik, Gendiagnostik und prädiktiver genetischer Brustkrebsdiagnostik.

Vorgehen

Das epidemiologische Design sieht eine schriftliche Information über die Studie, ein telefonisches Interview, eine schriftliche Befragung mittels Fragebogen sowie die Durchführung eines persönlichen Interviews vor. Aus einer Zufallsstichprobe von 4450 Frauen aus Freiburg im Alter von 18 bis 65 Jahren wurden in einem ersten Schritt diejenigen Frauen ausgewählt, für die mit Hilfe des örtlichen Telefonverzeichnisses eine Telefonnummer ausfindig gemacht werden konnte. Diese Frauen wurden angeschrieben und über Ziele, Inhalte und Vorgehen der Studie informiert. Die angeschriebenen Frauen konnten sich jederzeit ohne Nennung von Gründen telefonisch oder schriftlich von der Studie abmelden. In einem zweiten Schritt wurden diejenigen Frauen, die sich nicht von der Studie abgemeldet hatten, durch die Projektgruppe telefonisch befragt. Innerhalb des Telefoninterviews wurde um das Einverständnis zur weiteren schriftlichen Befragung gebeten. Darüber hinaus wurden soziodemographische Angaben erhoben. Frauen, die einer weiteren Befragung zugestimmt hatten, erhielten in einem dritten Schritt einen Fragebogen,

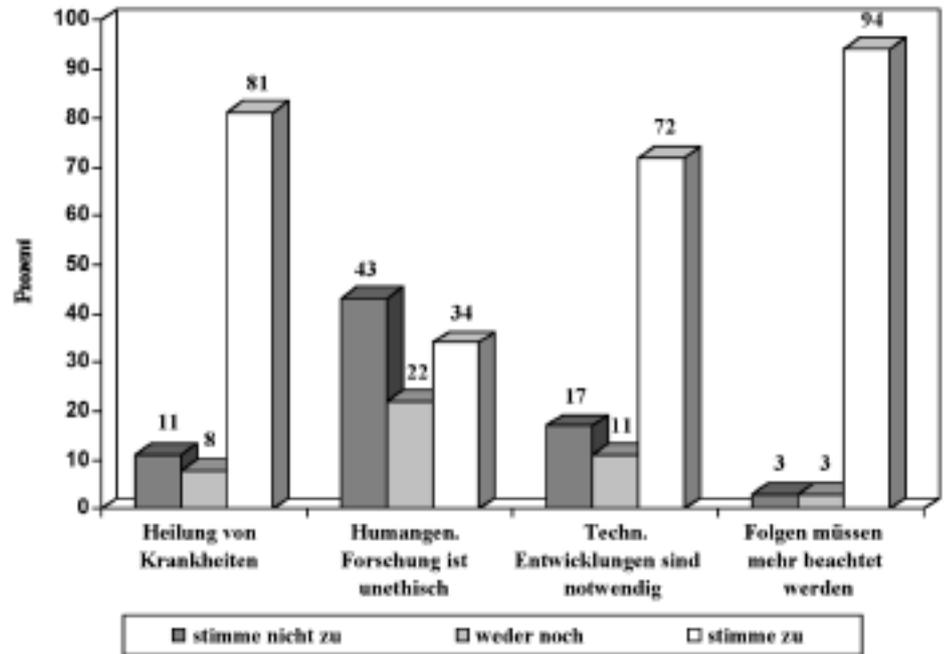
der ihre Einstellung zur prädiktiven genetischen Brustkrebsdiagnostik erfasste. Mit insgesamt 12 der Frauen, die einen Fragebogen beantworteten, wurde in einem vierten Schritt ein persönliches Interview zum Thema prädiktive genetische Brustkrebsdiagnostik durchgeführt.

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von September 2001 bis Mai 2002. Aus der Ausgangsstichprobe von 4450 Frauen erhielten 2561 (58%) Frauen, für die eine Telefonnummer zu ermitteln war, einen Informationsbrief. Insgesamt 701 Frauen wurden telefonisch interviewt und 692 erteilten ihr Einverständnis zur weiteren Befragung. Der nachfolgende Fragebogen wurde von 469 Frauen beantwortet. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 68%. Das durchschnittliche Alter der Frauen beträgt 44,5 Jahre; etwa 75% sind zwischen 30 und 60 Jahre alt. Über 50% der Frauen sind verheiratet und 35% der unverheirateten Frauen leben in einer festen Partnerschaft; 65% der befragten Frauen haben Kinder. Etwa die Hälfte der Frauen hat Abitur oder Fachhochschulreife (48%) und ebenso viele haben eine Lehre absolviert (49%). Zwei Drittel der Frauen sind erwerbstätig (66%).

Ergebnisse

Im Folgenden werden Ergebnisse zur Einstellung der befragten Frauen gegenüber Gentechnik und genetischen Entwicklungen berichtet. Weiterhin werden Befunde zum Informationsstand bezüglich prädiktiver genetischer Brustkrebsdiagnostik sowie der Intenti-

Abbildung 1: Einstellung der weiblichen Allgemeinbevölkerung gegenüber gentechnischen Entwicklungen (N=469)



on zur Inanspruchnahme einer genetischen Beratung oder Testung dargestellt:

Die Einstellung zu Gentechnik und genetischen Entwicklungen

wurde über folgende vier Aussagen erfasst:

1. Durch neue genetische Entwicklungen werden viele Krankheiten geheilt werden können.
2. Die humangenetische Forschung mischt sich in die Natur ein und ist daher unethisch.
3. Technische Entwicklungen sind nötig, um unsere sozialen oder wirtschaftlichen Probleme zu lösen.
4. Die Folgen technischer Entwicklungen müssen viel mehr beachtet werden.

Die Bewertung dieser Aussagen erfolgte auf einer fünfstufigen Likert-Skala (-2=«stimme überhaupt nicht zu», -1=«stimme eher nicht zu», 0=«weder noch», 1=«stimme eher zu» und 2=«stimme völlig zu»). Abbildung 1 gibt die Ergebnisse wieder, wobei die zustimmenden und ablehnenden Antworten zu jeweils einer Kategorie zusammengefasst wurden. Die Mehrheit der Frauen (81%) ist der Ansicht, dass durch neue genetische Entwicklungen

viele Krankheiten geheilt werden können. Mehrheitlich (72%) stimmen sie der Aussage zu, technische Entwicklungen seien notwendig, jedoch sind auch 94% der befragten Frauen der Meinung, dass die Folgen dieser Entwicklungen viel mehr beachtet werden müssen. Hinsichtlich humangenetischer Forschung zeigt sich ein uneinheitlicheres Bild. Während ein Teil der Frauen (43%) die Einstellung hat, humangenetische Forschung mische sich in die Natur ein und sei somit unethisch, vertritt ein ähnlich großer Teil der Frauen (34%) die gegenteilige Meinung. Ein Fünftel der Befragten haben diesbezüglich keine eindeutige Einstellung.

Zur Klärung der Frage, inwieweit diese Einstellungen gegenüber Gentechnik und genetischen Entwicklungen von soziodemographischen Variablen beeinflusst sind, wurden Zusammenhänge überprüft. Für die Variablen Berufsausbildung und Schulabschluss ergaben sich keine substanziellen Zusammenhänge. Dagegen korrelierte die Variable Alter signifikant positiv mit der Einstellung, technische Entwicklungen seien notwendig ($r=.158, p=.000$). Religiösere

Frauen haben mehr Überzeugung, die humangenetische Forschung sei unethisch ($r=.173, p<.001$) und sind skeptischer, ob durch neue genetische Entwicklungen Krankheiten geheilt werden können ($r=-.133, p<.01$).

Mit einer offenen Frage wurden spontane Gedanken zum Begriff **«Genetik»** erfasst. Die Antworten wurden kodiert und damit Kategorien zugeordnet, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Die am häufigsten genannten Antworten bezogen sich auf die Kategorien »Gene/Vererbung/Vererbungslehre« (46%), »Wissenschaft und Forschung« (33%) sowie auf den Themenkomplex »Manipulation/Selektion« (32%). Mit dem Thema Klonen verbinden 10% der Frauen ihre spontanen Assoziationen.

Hinsichtlich prädiktiver genetischer Brustkrebsdiagnostik

wurden die Frauen zu ihrem Informationsstand sowie zu ihrer Intention einer Inanspruchnahme (Beratung und Testung) befragt. 92% der Frauen berichten, bislang nichts oder nur wenig über prädiktive genetische Brust-

Kategorie	Nennungen
Gene/Erbgut/Vererbung/Vererbungslehre	46%
Wissenschaftliche Forschung/Experimente/Forschungsdisziplinen	33%
Manipulation/genetische Veränderung/Selektion	32%
Ethik/Verantwortung/Kontrollierbarkeit/Gefahr von Missbrauch	16%
Behandlung/Krankheit	15%
Diagnostik/Prävention	12%
Erbkrankheiten	12%
Klonen	10%

Tabelle 1: Spontane Gedanken zum Begriff "Genetik"

krebsdiagnostik gehört oder gelesen zu haben. Ebenso viele Frauen geben an, weder eine genetische Beratung noch eine Testung in Anspruch nehmen zu wollen. Jedoch äußern etwa 40% der Frauen die Absicht, sich beim Arzt (Hausarzt, Gynäkologe) zum Thema prädiktive genetische Brustkrebsdiagnostik informieren zu wollen.

Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die weibliche Allgemeinbevölkerung mit dem Begriff Genetik einerseits die Themen Vererbung und Forschung, andererseits jedoch auch Manipulationen assoziieren. Insgesamt verspricht sich die überwiegende Mehrheit der Frauen von genetischen Entwicklungen zukünftig die Heilung vieler Krankheiten und damit Verbesserungen in der Gesundheitsversorgung. Ein entsprechend großer Anteil von Frauen vertritt die Meinung, dass technische Entwicklungen notwendig sind, um soziale und auch wirtschaftliche Probleme zu lösen. Dennoch scheinen Frauen gleichzeitig auch besorgt zu sein,

dass der Einsatz gentechnischer Verfahren zu negativen Konsequenzen führen könnte und fordern daher, dass die Folgen genetischer Entwicklungen mehr beachtet werden sollten. Die Befunde weisen darauf hin, dass religiösere Frauen diesen Entwicklungen insgesamt skeptischer gegenüber stehen. Je religiöser Frauen sind, umso mehr empfinden sie gentechnologische Forschung als Eingriff in die Natur und umso weniger sind sie der Ansicht, dass genetische Entwicklungen gesundheitliche Verbesserungen ermöglichen. In Bezug auf prädiktive genetische Brustkrebsdiagnostik besteht in der weiblichen Allgemeinbevölkerung ein deutlicher Informationsbedarf, dem die Frauen einerseits mit der Absicht begegnen, sich beim Arzt zu informieren. Andererseits nutzten etwa 45% der Frauen die Chance, im Rahmen der Studie kostenlos eine Informationsbroschüre zum Thema prädiktive genetische Brustkrebsdiagnostik anzufordern. Bislang ist die Intention zur Inanspruchnahme genetischer Beratung und Testung erwartungsgemäß sehr gering.

Die Entwicklungen in den USA legen jedoch nahe, dass nicht-betroffene Frauen vermehrt Interesse an prädiktiver genetischer Brustkrebsdiagnostik zeigen werden. Zukünftig wird daher insbesondere eine verstärkte Informationsvermittlung notwendig sein, bei der neben Massenmedien insbesondere Ärzte (Hausärzte, Gynäkologen) eine wesentliche Bedeutung haben.

Danksagung

Das Projekt AttRisk wird gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (Förderkennzeichen: 01GD 9802/4). Die Autoren danken dem Einwohnermeldeamt Freiburg sowie den befragten Frauen sehr herzlich für ihre Kooperation.

Jürgen Barth, Frauke Reitz, Jürgen Bengel
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Psychologie
Abteilung für Rehabilitationspsychologie
79085 Freiburg

PLA ROUNDTABLE AUF DER GEMEINSAMEN TAGUNG VON DHGP UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK

Die Patentierung von Genen – unmoralisch oder nicht? (Fortsetzung)

Oliver Kemper, Patent- und Lizenzagentur im Deutschen Humangenomprojekt

Im GenomExpress 2/02 hatte die PLA anhand der Diskussion um die Patentierung der Brustkrebsgene (BRCA1 und BRCA2) durch Myriad Genetics verschiedene Standpunkte im Zusammenhang mit der Patentierung von Genen beleuchtet. Die Patentierung der BRCA-Gene durch Myriad Genetics hatte einige Wellen geschlagen, weil Myriad die bereits erteilten Patente aggressiv durchsetzt. Es sind jedoch Politiker, v.a. in Frankreich und Kanada, massiv gegen die Durchsetzung der Ansprüche von Myriad aufgetreten. Gegen das erste in Europa auf das BRCA1-Gen erteilte Patent von Myriad (EP 699 754) hat ein Konsortium französischer Forschungseinrichtungen Einspruch erhoben. Die PLA hat dieses Thema aufgegriffen und auf der gemeinsamen Tagung von DHGP und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH), die vom 29. September bis 2. Oktober in

Leipzig stattfand, einen Workshop organisiert, der die Patentierung von Genen zum Thema hatte und im speziellen auf den aktuellen Stand in Bezug auf die Brustkrebsgenpatente einging. Der erste Referent, Dr. Bruno Flesselles von der Pariser Kanzlei Cabinet Regimbeau, vertritt zusammen mit Jacques Warcoin den Einspruch gegen EP 699 754. Dr. Flesselles, wie auch die anderen Referenten, erläuterte, dass Patentierung von Genen grundsätzlich möglich ist. Dies ist gestützt durch einen breiten internationalen Konsens, u.a. niedergelegt in der Biopatentrichtlinie der EU (Directive 98/44/EC), die vom EPO, in den Artikeln des internationalen TRIPS Abkommens (ein Teil der GATT Vereinbarungen), und gemäß den gemeinsamen Erklärungen des EPO, des USPTO und des JPO umgesetzt wurde.

Die Biopatentrichtlinie sieht vor, dass eine

Nukleotidsequenz nur dann patentierbar ist, wenn eine industrielle Anwendung beschrieben ist.

Mit Bezug auf diagnostische Verfahren wies Dr. Flesselles darauf hin, dass *in vivo* Verfahren von der Patentierbarkeit ausgeschlossen sind. Dagegen sind *ex vivo* oder *in vitro* Verfahren grundsätzlich patentierbar, z.B. Probenmarkierung, ELISA, *in vitro* Gentests, Chemikalien zur Nutzung in solchen Tests.

Im Hinblick auf das Einspruchsverfahren gegen das Brustkrebsgenpatent stellte Dr. Flesselles klar, dass die grundsätzliche Patentierbarkeit von Genen nicht Gegenstand des Einspruches sei. Vielmehr seien die Einspruchsgründe nach Artikel 100 der Europäischen Patentübereinkunft geregelt: Fehlende Neuheit, fehlender erfinderischer Schritt, fehlende industrielle Anwendbarkeit. Außerdem kann als Ein-

spruchsgrund die unzureichende Beschreibung der Erfindung oder die unzulässige Erweiterung der Anmeldung (über die am Prioritätstag eingereichte erste Anmeldung) dienen. Im Fall des Myriad Patent es werden alle diese Gründe verwendet, sie gehören zur normalen Praxis im Anfechten und Verteidigen von Patenten.

Ein Missbrauch des durch ein Patent verliehenen exklusiven Rechtes soll durch die sog. Zwangslizenz ausgeschlossen werden. Die Regelungen zur Zwangslizenz – etwa im Patentgesetz und im internationalen Abkommen zu handelsbezogenen Aspekten von Rechten an geistigem Eigentum (TRIPS) – sehen vor, dass Medikamente, die dringend benötigt werden, auch von Drittfirmen unter einer vom Staat vergebenen Zwangslizenz hergestellt werden können, wenn die Versorgung der Bevölkerung andernfalls gefährdet ist. Allerdings fallen diagnostische Produkte und Verfahren nicht unter die Zwangslizenz.

Das Cabinet Regimbeau schlägt nun vor, nicht den Grundsatz der Patentierung von Genen zur Diskussion zu stellen, da dies klar geregelt sei und mehrheitlich akzeptiert werde. Dagegen sei vorstellbar, auch diagnostische Verfahren der im Gesetz vorgesehenen Zwangslizenz zu unterwerfen. Damit könnten Verfahren wie das Diagnoseverfahren für Brustkrebs auch ohne Einverständnis des Patentinhabers an Dritte lizenziert werden. Zwar würden auch unter diesen Umständen Lizenzgebühren an den Patentinhaber gezahlt, diese werden jedoch, wenn sich die Parteien nicht einigen können, von einem Gericht festgelegt. Damit soll sichergestellt werden, dass der Test für alle zu einem angemessenen Preis zur Verfügung steht.

Die Grundlagen der Patentierung von Genen wurde in dem Vortrag von Dr. Claire Baldock (Boult, Wade and Tennant, London) erläutert. Erfindungen müssen neu sein, einen erfinderischen Schritt beinhalten und gewerblich anwendbar sein. Außerdem sind z.B. Entdeckungen nicht patentierbar. Gene sind jedoch dann keine reinen Entdeckungen, wenn eine gewerbliche Anwendung beschrieben werden kann. Als Naturstoffe sind Gene an sich nicht mehr neu, denn sie sind in dem Organismus, aus dem sie isoliert wurden, schon vorhanden gewesen. Allerdings sind nach Auffassung der Patentämter Naturstoffe patentierbar, wenn sie in isolierter Form vorliegen (Gemeinsame Erklärung des USPTO, JPTO und EPO 1988). So wurde ein Patent auf den Naturstoff Antamanid in Deutschland bereits 1977 erteilt. Wesentlich früher (1873) hatte in Frankreich bereits Louis

Pasteur ein Patent auf isolierte Hefestämme erhalten. Die Biopatentrichtlinie 98/44/EU, Artikel 2(3), erweitert die Patentierbarkeit auf biologisches Material, das isoliert wurde oder durch einen technischen Prozeß hergestellt wurde. Damit sind Gene, sofern ihre Sequenz nicht publiziert ist, prinzipiell noch patentierbar. Allerdings nimmt die Zahl der unpublizierten Gensequenzen rasch ab.

Das zweite Kriterium, der erfinderische Schritt, ist nicht einfach auf Gene zu übertragen. Er kann in der Isolation des Gens liegen, wenn dies ungewöhnlich schwierig war. Da heute jedoch meist Standardmethoden oder Automaten zur Klonierung und Sequenzierung eingesetzt werden, ist dies das falsche Argument. So werden z.B. Klonierungen mit PCR Primern, deren Sequenz aufgrund von Homologien des gesuchten Gens zu anderen Genen festgelegt wurde, nicht als erfinderisch angesehen. Weiterhin sind Gene, die für ein bekanntes und charakterisiertes Protein kodieren, nicht erfinderisch. Auch neue Gene, die Homologie zu bekannten Genen aufweisen, sind nicht erfinderisch, wenn die Funktion des Gens lediglich aufgrund der bekannten Homologen angenommen wird (in silico). Wesentlich besser sind die Chancen, wenn Experimente vorliegen (wet biology). Dann kann die Funktion des Genproduktes oder des Gens genau untersucht werden, und jeder Unterschied zu der aufgrund von Homologie erwarteten Funktion genutzt werden, um die erfinderische Tätigkeit zu unterstützen. Es ist jedoch nicht möglich, ein Gen zu patentieren, dessen Funktion unbekannt ist, und sich auf das spätere Auffinden der Funktion zu verlassen. Diese wird in jedem Fall in der ursprünglichen Anmeldung fehlen und kann daher durch später vorgebrachte Experimente nicht gestützt werden.

Der Vortrag von Dr. Hubert Witte (Roche, Basel) stellte die Patentierung von Genen in der Sichtweise eines Unternehmens dar. Gene sind als Substanzen patentierbar und unterliegen damit denselben strikten Erfordernissen für die Patentierung wie andere chemische Substanzen. In Märkten, die durch starke Konkurrenz gekennzeichnet sind, ist ein Produktschutz unerlässlich, wenn eine Chance bestehen soll, dass die investierten Mittel zurückerlangt werden. Außerdem müssen im einzelnen Fall hohe Profite erzielt werden, damit die hohen Verluste, die bei Wirkstoffen auftreten, die nicht erfolgreich in den Markt eingeführt werden konnten, wettgemacht werden können.

Andererseits sind jedoch übermäßig breite

Ansprüche unzulässig. Denn das Patent belohnt lediglich die kreative Leistung, die tatsächlich erbracht wurde, nicht aber den Vorschlag, weitere Forschung zu betreiben, bis am Ende möglicherweise ein verwendbarer Wirkstoff steht. (s.a. Entscheidung im Fall *Brenner v. Manson*, 383 U.S. 519 (1966): «A patent is not a hunting license. It is not a reward for the search, but compensation for its successful completion. A patent is therefore not a license to experiment»).

Die Diskussion, die mit den Vortragenden unter reger Beteiligung des Publikums geführt wurde, stellte weniger auf die Patentierbarkeit von Genen an sich ab. Bedenken bestanden vor allem hinsichtlich des konkreten Falles der Brustkrebsgene, ob die Forschung durch die Patentierung in diesem Fall nicht beeinträchtigt werde. Diesen Bedenken trat Dr. Witte entgegen, indem er klarstellte, dass die Forschung selbstverständlich unter dem Forschungsprivileg immer frei bleibt. Lediglich die kommerzielle Durchführung der Tests ist lizenzpflichtig. Weiterhin kann der Preis, der gegenwärtig für die unter die Patente fallenden Brustkrebstests verlangt wird, keinesfalls als Wucher angesehen werden. Denn man kann einen unter kommerziellen, d.h. im Vollkostenmodus durchgeführten Test nicht vergleichen mit Tests, die in vom Staat finanzierten Instituten auf Selbstkostenbasis durchgeführt werden. Die unter diesen Umständen erhobenen Preise sind natürlich durch die Grundfinanzierung von Instituten subventioniert. Ausserdem muss bedacht werden, dass eine Durchführung der Tests in dem Rahmen, der von vielen anvisiert ist (alle weiblichen Mitglieder der Bevölkerung!) ohnehin nicht in diesem Umfang von staatlichen Institutionen durchgeführt werden kann. Auch eine hohe, gleichbleibende Qualität kann durch ein Unternehmen besser gewährleistet werden. Vom Blickpunkt eines Unternehmens besteht selbstverständlich auch das Interesse, den Gewinn zu maximieren - d.h. so viele Tests wie irgend möglich zu verkaufen. Dies ist natürlich nur möglich, wenn der Preis drastisch gesenkt wird. Denn auch bei den gegenwärtigen Selbstkostenpreisen sind bevölkerungsweite Screens nicht zu finanzieren. Von all diesen Erwägungen abgesehen, bleibt es jedoch ausdrücklich jeder Person unbenommen, gegen erteilte europäische Patente Einspruch einzulegen. In diesem Verfahren können dann die Argumente beider Seiten ausgetauscht werden, und dies führt hoffentlich zu einem Konsens – auch im Fall der Brustkrebsgene.

DAS ERSTE EUROPÄISCHE PFLANZENGENOMTREFFEN

Plant-GEMs Berlin 2002



Die drei europäischen Pflanzengenomprogramme GARNet (U.K.), Génoplante (F) und GABI (D) haben mit der Unterstützung der Europäischen Union und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung das erste Treffen der Pflanzengenomforscher in Europa organisiert und erfolgreich durchgeführt. Das «Plant Genomics European Meeting» in Berlin war der Startschuss. Das «s» bei Plant GEMs, grammatikalisch nicht ganz richtig, soll den Plural schon im Namen verankern. Jährlich stattfindende Konferenzen werden folgen. Das zweite «Plant-GEMs» wird im September 2003 in York (U.K.), das dritte 2004 in Lyon (F) und das vierte in Holland stattfinden. Aber dazu später mehr.

Bier und Wein und die Geburtsstunde einer neuen Konferenz

Der Startschuss für die Idee des «Pflanzenedelsteins» (Plant-GEMs) liegt bereits fast zwei Jahre zurück. Vom weltweit größten Treffen der Pflanzengenomforscher, dem damals bereits zum neunten Mal stattfindenden «Plant Animal Genomics» Meeting in San Diego kommend, bot das GABI Statusseminar im Februar 2001 den geeigneten Rahmen für eine erste Kontaktaufnahme zwischen Wissenschaftlern in Europa. Obwohl als internes Arbeitstreffen konzipiert wurden bereits zum ersten Statusseminar Vertreter anderer Genomprogramme eingeladen. Zur vorgerückten Stunde des ersten Workshop-tages wurde die Idee, ein Europäisches Meeting zu organisieren, im Römerkeller des Gustav Stresemann Instituts geboren. Geboren ist wahrscheinlich nicht der richtige Ausdruck, denn jedem der Anwesenden lag diese quasi auf der Zunge. Getrieben vom Wunsch, den Austausch von Ideen und den Kontakt zwischen den Programmen und allen Wissenschaftlern auf dem Gebiet der Genomforschung an Pflanzen zu fördern, nahm dieser Wunsch schnell Konturen an.

Eine diamantklare Notwendigkeit

In den vergangenen Jahren wurden in vielen Ländern nationale Pflanzengenomprogramme gegründet. Diese bündeln bis dahin verstreut arbeitende Gruppen und schufen national

einheitliche, rechtliche Rahmenbedingungen. Technologie- und Ressourcenplattformen wie auch die Herausbildung von Synergieeffekten konnten so auf Ebene des jeweiligen Landes realisiert werden. Forschungsaufgaben, wie die Genfunktionsaufklärung bei Pflanzen als eine der Herausforderungen des 21. Jahrhunderts und eine wichtige Grundlage für die Landwirtschaft, Pflanzenzüchtung, Ökologie und das verarbeitende Gewerbe der kommenden Jahre sind von keiner dieser Initiativen im Alleingang zu bewältigen. Obwohl mit der erfolgreichen Sequenzierung der Modellpflanze Arabidopsis und der Kulturpflanze Reis erste Meilensteine erreicht wurden, ist unser heutiges Wissen um die Gene und deren Funktion noch rudimentär. Beim Modellsystem und der mit Sicherheit bestuntersuchteten Pflanze der Welt, der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) weiß man, dass insgesamt 29.000 Gene sämtliche Lebens-, Differenzierungs- und Adaptationsprozesse steuern. Durch vergleichende Analysen mit anderen Organismen können für ca. 50% dieser Gene wahrscheinliche Funktionen vorhergesagt werden. Experimentell überprüft wurden bisher die Funktionen von zwei- bis dreitausend Arabidopsisgenen. Ganz klar, dass hier nur konstatierte und auf Kooperation basierende Forschungsarbeiten einen Erkenntniszuwachs in überschaubarer Zeit erlauben. Eine Plattform um derartige Kooperationen zu entwickeln und Forschungsvorhaben auf einander abzustimmen, soll das europäische Pflanzengenomtreffen sein, welches nun jährlich in unterschiedlichen Ländern Europas stattfinden wird.

Berlin – Stadt der Forschung

Bereits zum 1. «Plant-GEMs» reisten 350 Wissenschaftler aus über 20 Ländern nach Berlin. Ob die große «Eins» als Logo oder das erstklassige wissenschaftliche Programm oder die Zeit, eine europäische Plattform für den Austausch wissenschaftlicher Ideen zu schaffen reif war oder alles zusammen, sicher ist nur, dass die Veranstalter etwas ruhiger schliefen, als immer mehr Anmeldungen für eine Teilnahme über die Plant-GEMs Webseite (www.plant-gems.org) eingingen. Als Veranstaltungsort wurde die Tech-

nische Universität im Herzen Berlins gewählt. Der Charme dieser Großstadtuniversität hatte zwar einige Ecken und Kanten, «Plant-GEMs» war aber sehr gerne Gast im Zentralgebäude der TU Berlin. Vielleicht hilft ein solcher direkter Kontakt mit der Realität dem einen oder anderen Offiziellen dabei, die finanziellen Nöte an deutschen Universitäten besser zu verstehen und für Abhilfe zu sorgen.

Der Startschuss zum ersten «Plant-GEMs» fiel am 29. September fast zeitgleich mit jenem des Berlin Marathons. An den folgenden vier Tagen wurde in einer Mischung aus Plenarsitzungen, Workshops und Postersession über die neuesten Ansätze und wissenschaftlichen Erkenntnisse diskutiert. Der erste Konferenztag blieb der Tag der Höhepunkte. Die «Highlights in Genomics» waren der Versuch, über den eigenen Tellerrand hinauszuschauen. Wo steht die Forschung bei den anderen Modellsystemen *C. elegans* oder der Hefe, und welche Ansätze gibt es momentan bei der Systembiologie? Welche neuen Methoden wurden etabliert und welche können für die Pflanzenwissenschaft von Nutzen sein? Aber auch Highlights der Pflanzengenomforschung wurden vorgetragen und gaben Einblicke in das evolutionäre Geschehen bei der Entstehung von Pflanzen.

Der Elfenbeinturm bröckelt

Die Zeit der Wissenschaft im Elfenbeinturm, wenn es diese überhaupt jemals gab, ist vorbei. Immer wieder wird Wissenschaftlern aber der Vorwurf gemacht, zu sehr im eigenen Saft zu schmoren und ihr Tun nicht mit der Öffentlichkeit teilen zu wollen. Die bei «Plant-GEMs» anwesenden Wissenschaftler suchten die öffentliche Diskussion. Am Abend des ersten Tages war zu «ÖkoGen – ein Widerspruch in sich? Genomforschung im Spannungsfeld von Ökologie und Ökonomie» eingeladen. Dahinter verbarg sich eine Debatte zum Für und Wider der grünen Biotechnologie am Abend des ersten Konferenztages. Die Menschheit wächst, Bodenressourcen werden knapper, gegen regulieren könnte man mit gezielt angepassten Pflanzen – das ist das Ziel der Züchtungsforschung. Nach der großen Ablehnung gegenüber gentechnisch modifizier-

ten Nahrungsmitteln haben die Wissenschaftler neue Wege gefunden, das Erbgut der Pflanze gezielt zu nutzen. Die gefürchtete «Verunreinigung» der Umwelt durch artfremde Gene bzw. der Genfluss bleibt aus. Die Wissenschaftler selbst wollten über moderne Methoden der Züchtungsforschung aufklären und bestehende Ängste abbauen helfen. Alle, die sich mit Gentechnikern und Gentechnikkritikern auseinandersetzen wollten, Vorbehalte abbauen und neue Perspektiven in der Forschung aufgezeigt bekommen wollten, waren hierzu eingeladen. Ungefähr 100 interessierte Berlinerinnen und Berliner nahmen diese Einladung an und beteiligten sich an der Diskussionsrunde zu «ÖkoGen». Auffallend war, dass es vor allem sehr junge Leute waren, die sich für dieses Thema zu interessieren scheinen.

Auf dem Podium standen Klaus Ammann, Direktor des Botanischen Gartens der Universität Bern und aktives Mitglied in der «World Conservation Union», Anatole Krattiger von der Cornell University in den USA und Mitarbeiter der «Strategic World Initiative for Technology Transfer» und Benedikt Haerlin von der Zukunftsstiftung Landwirtschaft in Berlin und ehemaliger Leiter der Gentechnikkampagne bei Greenpeace-International. Die Moderation übernahm Sonja Kastilan, Wissenschaftsredakteurin bei der Tageszeitung «Die Welt» und der «Berliner Morgenpost». Über 2 Stunden wurde um Meinungen, Patente aufs Leben, Gefahren und Möglichkeiten der Pflanzenbiotechnologie gestritten. Leider gelang es in dieser Diskussion nicht, die neuen Dimensionen, welche die Genomforschung bietet, darzustellen. Die alten Gräben zwischen den unterschiedlichen Interessensgruppen sitzen scheinbar noch zu tief oder bedürfen bei einer

solchen Podiumsdiskussion einer durchgreifenden und schlagkräftigen Moderatorenhand.

Den Versuch, eine interessierte Öffentlichkeit mit Wissenschaftlern über Ängste und Potentiale diskutieren zu lassen, als gescheitert anzusehen, wäre sicherlich verfrüht geäußert. Es war ein Anfang, aus dem gelernt werden kann, und diese Diskussion wird mit Sicherheit fortgeführt werden. Die Wissenschaftler sind jedenfalls bereit, über ihre Arbeit zu reden und diese hinterfragen zu lassen. «ÖkoGen» war auch ein Beweis dafür, dass in der Öffentlichkeit ein großes Interesse besteht, sich mit wissenschaftlichen Themen auseinander zu setzen, und Aufklärung gewünscht wird.

Der potentielle Nutzen der Pflanzengenomforschung für die Gesellschaft

Dies war das Motto der offiziellen Eröffnungsveranstaltung und beleuchtete die Sichtweise der europäischen Kommission in Brüssel und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung auf dieses Forschungsfeld. Europäische Netzwerke und die Forderung nach steigenden Investitionen in die europäische Forschung wurden als in beiden Vorträgen identische Schwerpunkte gesetzt. Bruno Hansen von der europäischen Kommission ging im Besonderen auf das 6. europäische Forschungsrahmenprogramm ein, welches im Dezember veröffentlicht wird und strukturgebend sein möchte.

Europäische Aktivitäten der Pflanzengenomforschung fasste Marc Zabeau aus Belgien zusammen. Die Genomforschung mit ihren Hochdurchsatzanalysemethoden und multiparallelen Ansätzen führte zu einem Paradigmenwechsel in den Biowissenschaften hin zu einer komplexen Systembiologie. Durch die klassischen Methoden

der Gen für Gen Analyse können wir heute bei ausgewählten Modellorganismen 5 bis 10% der Genfunktionen experimentell bewiesen. Neue, genomweite Ansätze verlagern den Fokus von kleineren, unabhängig agierenden Forschungsgruppen auf miteinander verknüpfte Forschungsnetzwerke unter Nutzung hocheffizienter bioinformatischer Werkzeuge und von Hochdurchsatztechnologien. Der berühmte Flaschenhals in der europäischen Forschungslandschaft ist in der heterogene Struktur der Forschungslandschaft, sowie im Fehlen einer übergreifenden Koordination zu suchen. Während man in Europa riesige sozio-ökonomische und ethische Debatten führt, steigen in den USA und in Japan die Forschungsetats in diesem Bereich der Forschung jährlich, und schon heute nutzen wir mehr und mehr Technologien, die in Übersee erdacht und entwickelt wurden.

Ziele einer europäischen Forschungslandschaft

Die Ziele, welche sich aus diesen Entwicklungen ergeben, sind glasklar. Eine neue, auf Kooperation und multidisziplinären Ansätzen fußende Forschungskultur muss sich heraus bilden. Europa muss bereit sein, internationale Forschungsprojekte in großen Dimensionen zu finanzieren und die dafür notwendigen Infrastrukturen schaffen. Hochdurchsatzverfahren und Bioinformatik werden hierfür der Schlüssel sein. Die bestehenden nationalen Strukturen müssen miteinander verknüpft werden. Die Frage ist, ob man bereit ist, gemeinsam groß zu werden, oder ob man alleine im «Schmollwinkel» der internationalen Forschergemeinschaft stehen möchte und sich einredet, wie gut man doch ist. Übergreifende Organisationsstrukturen sind eine Voraussetzung, die es zu erreichen gilt.



„Poster and Beer“ waren nach einem langen Tagungstag die willkommene Mischung und regten die wissenschaftliche Diskussion an.



Das Konferenz Dinner im Hotel „Esplanade“ schuf Raum zum verschaulen und für informelle Kontakte. Marc Zabeau aus Belgien und die beiden Lenker von Génoplante, George Pelletier und Dominique Job nutzten diese Gelegenheit zum Erfahrungsaustausch.



Impressionen aus dem Lichthof der TU Berlin. Es war der perfekte Ort für die Posterpräsentationen und eine kleine Wissenschaftsmesse am Rande von „Plant-GEMs“.

Bestehende nationale Forschungsprogramme müssen sich für Länder ohne solche Programme öffnen, da ansonsten intellektuelle Ressourcen ungenutzt bleiben und auf die Nutzung des gesamten europäischen Potentials kommt es heute an. Darüber hinaus müssen sich die Forschungssets der einzelnen Länder auf ein bestehendes, internationales Niveau anheben. Während des im März 2000 stattgefundenen Lissaboner Gipfeltreffens einigten sich die Staatsführer der EU Länder darauf, bis zum Jahr 2010 statt der jetzt durchschnittlich 1,8% die Zielmarke von 3,0% des Bruttosozialprodukts in die Forschung und damit in die Zukunft unseres Kontinenten zu investieren. Positive Beispiele hierfür gibt es innerhalb Europas. Finnland gibt derzeit 3,67% und Schweden 3,78% für Forschung und Entwicklung aus. Beides Länder, die bei PISA auch die europäische Spitze markierten. Deutschland liegt immerhin noch bei akzeptablen geschätzten 2,52% des BIP. Beruhigend für eine Nation, die einmal mit ihren Erfindern und Wissenschaftlern Weltniveau markierte, ist dies allerdings nicht mehr.

An den folgenden Tagen vertieften sich die Wissenschaftler in Spezialgebiete wie die vergleichende Genomaufklärung, die Nutzung genomischer Werkzeuge, um die Reaktion der Pflanzen auf die abiotische, also die nicht belebte Umwelt, wie z.B. Hitze, Trockenheit, Versalzung zu diskutieren, sowie jene auf die belebte Umwelt. Letzteres ist von besonderer Bedeutung, wenn man bedenkt, dass ca. 60% der erntbaren Biomasse von Pflanzen irgendwo auf dem Weg vom Saatgut oder Steckling hin zum Endprodukt auf dem Tisch der Verbraucher oder in der verarbeitenden Industrie verloren gehen. Eine gesteigerte Resistenz oder zumindest tolerantere Pflanzen gegen Insekten und mikrobielle Schaderreger bieten hier umweltverträgliche Lösungsansätze.

Aber auch die gezielte Veränderung von Pflanzen für eine nachhaltige Landwirtschaft und eine verbesserte Ernährung, die Funktionsaufklärung noch unbekannter Pflanzengene oder die Unterstützung der Pflanzenzüchtung durch die Genomforschung und die Erforschung von Evolution und Entwicklung, heute kurz «Evo/Devo» genannt, waren Beispiele für die Bandbreite beim 1. Plant Genomics European Meeting in Berlin.

Wissenschaftler melden sich zu Wort – Deklaration von Berlin

Als ein Ergebnis des ersten europäischen Pflanzengenomforschertreffens («Plant-GEMs») vom 29. September bis zum 2. Oktober formulierten Wissenschaftler in der Deklaration von Berlin ihre Sicht auf die Herausforderungen des 21. Jahrhunderts und die Bedeutung, welche der Pflanzengenomforschung bei der Lösung anstehender globaler Aufgaben zukommt. In dieser Deklaration wurde zum einen auf die Bedeutung der Pflanzen für die Menschen und die Erde hingewiesen und gleichzeitig der Bedarf an Forschung am System Pflanze aufgezeigt. Pflanzen sind die Basis jeden menschlichen und tierischen Lebens und Wohlbefindens. Pflanzen erzeugen direkt oder indirekt alle Nahrungs- und Futtermittel und liefern gesundheitsfördernde Substanzen und erneuerbare Rohstoffe. Über 97% der Erdbiomasse bestehen aus Pflanzen in einer immensen Vielfalt von einzelligen Algen bis hin zu riesigen Sequoia Bäumen. Wir können nicht ohne Pflanzen leben und überleben. Aus diesen Gründen müssen wir unbedingt verstehen und nutzen lernen, wie das biologische System Pflanze aufgebaut ist und funktioniert. Einstimmig war man der Meinung, dass diese immensen Forschungsaufgaben nur gemeinschaftlich gelöst werden können. Im Text der Deklaration heißt es hierzu: «...Die Bedeutung dieses Forschungsfeldes wurde in vielen

europäischen Ländern und der Europäischen Union erkannt. Nationale Forschungsprogramme zur funktionalen Genomaufklärung wurden in mehreren Ländern ins Leben gerufen. Diese Pflanzengenomprogramme haben sich zum Ziel gesetzt, die Funktionen einer sehr großen Anzahl von Genen und der enormen Komplexität der Interaktionen dieser Gene aufzuklären. Diese Herausforderung des 21. Jahrhunderts kann nur durch den Zusammenschluss aller internationalen Anstrengungen und einer nachhaltigen Forschungspolitik und –förderung gemeistert werden. Das Hauptziel des ersten europäischen Pflanzengenomtreffens, Plant-GEMs, in Berlin bestand darin, diesen Prozess der Synergieentwicklung und zur Vermeidung von unnötigen Dopplungen zu stimulieren. Die erste europäische Pflanzengenom-Konferenz wurde von den nationalen Pflanzengenomprogrammen GARNet (U.K.), Géo-plante (Frankreich) und GABI (Deutschland) organisiert. Alle drei Pflanzengenomprogramme gehen davon aus, dass sich weitere nationale Programme dieser Initiative anschließen, um ein koordiniertes Leistungsnetzwerk auf europäischer Ebene zu schaffen.»

Der (Pflanzen)Edelstein und die Zukunft

Das zweite Plant Genomics European Meeting wird im kommenden September in York in England stattfinden. Die Organisation vor Ort wird von GARNet, dem Netzwerk der britischen Arabidopsisforschung übernommen werden. York, nicht nur eine wunderschöne mittelalterliche Stadt, sondern es beherbergt neben dem Münster auch noch eine berühmte Universität. Beim 2. Plant-GEMs in York werden es insgesamt vier Pflanzengenomprogramme sein, die offiziell Plant-GEMs organisieren und ausrichten. Neu dazu gekommen ist die niederländische Initiative «Biosystems Genomics».

DHGP TAGTE IN DIESEM JAHR ZWEIMAL

Projektleitertreffen im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft für Humangenetik, 29.09. – 02.10.02 in Leipzig
Gemeinsames NGFNI DHGP Symposium, 17.11. – 19.11.02 in Berlin · Jörg Wadzack

In diesem Jahr suchte sich das Deutsche Humangenomprojekt für seinen wissenschaftlichen Austausch potente Partner und tagte gleich zweimal im Abstand von zwei Monaten. Ende September trafen sich die DHGP-Projektleiter in der Universität Leipzig, um mit den Kollegen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik deren 13. Jahrestagung zu begehen. Fast 1.000 Teilnehmer konnten dem stark besetzten wissenschaftlichen Programm folgen sowie 550 Posterpräsentationen diskutieren. In der beeindruckenden Atmosphäre des Leipziger Gewandhauses wurde in den Einführungsvorträgen des Humangenetikers John Burn und des Genomforschers Richard Myers die weiter wachsende Rolle der Genetik in der Biologie des Menschen und bei der Forschung an Erkrankungen deutlich herausgearbeitet. Beide

zeigten eine Zukunftsperspektive auf, in der systematische Genomforschung und patientenbezogene Genetik zunehmend konvergieren. In einem Workshop der Patent- und Lizenzagentur diskutierten Experten aus Frankreich, England und Deutschland den aktuellen Patentstreit zum Brustkrebsgen BRCA1 (siehe dazu Beitrag auf Seite). Die Entscheidung in diesem Streit könnte Präzedenzcharakter für die gesamte Biopatentdebatte bekommen. Im Rahmen des Treffens in Leipzig wurde auch der zweite wissenschaftliche Statusbericht des DHGP, der «DHGP Progress Report 1999-2002» der Presse vorgestellt. Er dokumentiert die Ergebnisse aller Forschungsprojekte im DHGP sowie der Projekte zu ethischen, sozialen und rechtlichen Fragen der Genomforschung.

Mitte November war das Deutsche Humangenomprojekt Partner des Nationalen Genomforschungsnetzes. Unter dem Motto «The Genetic and Molecular Basis of Human Disease» tagten die beiden großen Genomforschungsprogramme des BMBF im Grand Hyatt Berlin. 600 Wissenschaftler, Genomforscher und Mediziner aus beiden Forschungsprogrammen versammelten sich in einer exklusiven Atmosphäre, um zweieinhalb Tage ihre neuesten Ergebnisse zu präsentieren.

Das Symposium demonstrierte sehr eindrucksvoll die in der kurzen Zeit des Bestehens des Nationalen Genomforschungsnetzes erzielten Erfolge. Dazu gehören beispielsweise neue Erkenntnisse zu den molekularen Ursachen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der Epilepsie. Diese Beispiele bestätigen



Impressionen vom ersten gemeinsamen Symposium des NGFN und DHGP in Berlin.





John Rioux, Whitehead Institute, USA, sprach über die Zukunft von Genomforschung und Medizin.



Peter Lange, Unterabteilungsleiter im BMBF, eröffnete das NGFN/DHGP Symposium in Berlin

bereits jetzt den sinnvollen Ansatz des NGFN, die systematische Genomforschung und die krankheitsorientierte Forschung eng zu verknüpfen.

Einen breiten Raum innerhalb des Symposiums nahm die Diskussion über neue Verwertungsstrukturen sowie die Einbindung der biotechnologischen-pharmazeutischen Industrie in das NGFN ein. Parallel hierzu wurde vor dem Hintergrund einer schwierigen Haushaltssituation auch über Inhalt und Struktur eines neuen zukünftigen Genomforschungsprogramms, in

dem Deutsches Humangenomprojekt und Nationales Genomforschungsnetz fusionieren, diskutiert.

Andrea Ballabio aus Italien und Marie-Laure Yaspo vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin präsentierten einen ersten Genexpressions-Atlas von Genen der Maus. Gezeigt werden konnte das Expressionsmuster von etwa 160 Genen der Maus, die ortholog zu menschlichen Genen auf Chromosom 21 sind. Mit diesen Erkenntnissen hofft man, weitere Aufschlüsse über die molekularen Vorgänge bei

Trisomie 21 zu erzielen. Die herausragenden Arbeiten beider Gruppen wurden Anfang Dezember in Nature publiziert (siehe auch Science Digest in diesem Heft).

Neben dem wissenschaftlichen Programm gab es in diesem Jahr zum zweiten Mal das «Genomtelefon». Interessierte Bürger hatten die Möglichkeit über eine gebührenfreie Telefonnummer mit Experten der Genomforschung sowie der molekularen Medizin in den Dialog zu treten.

GENOMFORSCHER AM TELEFON

Großes Interesse für medizinische Genomforschung · Angela Haese

Auf dem ersten gemeinsamen Symposium des NGFN und DHGP in Berlin setzte die Aktion «Genom-Telefon» den im letzten Jahr gestarteten telefonischen Dialog zwischen Genomforschern und Öffentlichkeit fort. Über 45 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus NGFN, DHGP und Industrie nahmen sich am 18. November 2002 Zeit, um sich an dieser Aktion zu beteiligen.

Die Anrufer interessierten sich, wie auch bei der voran gegangenen Aktion im letzten Jahr, be-

sonders stark für die medizinische Forschung. Etwa 70% der Anrufer suchte das Gespräch mit einem Experten aus diesem Gebiet. Im Mittelpunkt der meisten Anrufe stand die Forschung an bestimmten Erkrankungen, wobei besonders zahlreich nach Krankheiten des Nervensystems und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefragt wurde. Aber auch zu den seltenen sogenannten monogen bedingten Erkrankungen wünschten die Anrufer Informationen. Viele Anrufer, teilweise persönlich oder als Angehörige betrof-

fen, waren gut informiert und in einigen Fällen sogar in einer Selbsthilfegruppe organisiert. Sie wollten sich jedoch genauer zum Stand der Forschung bei «ihrer» speziellen Erkrankung informieren. Besonders stark interessierte dabei die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten beispielsweise bei Multipler Sklerose, Diabetes, Retinitis pigmentosa, Mukoviszidose, FAP-Syndrom und auch Malaria. Speziell zu Stammzell- und Gentherapien wurden häufig ausführliche Informationen gewünscht. Auch nach neuen



Aktion Genomtelefon

*oben: Freiwillige Helfer vermittelten die eingehenden Anrufe an die Experten
Mitte: zehn Experten beantwortete parallel die Fragen der interessierten Bürger
Unten: Stefan Wiemann vom DKFZ Heidelberg*

verbesserten Verfahren zur Diagnostik wurde oft gefragt. Dabei kamen oftmals auch Gen-tests zur Sprache.

Einige Anrufer nutzten die Gelegenheit, um Informationen aus erster Hand zur Grundlagenforschung zu erhalten. Sie wollten beispielsweise wissen, wie viele Gene das menschliche Genom birgt und wie ein Gen gezielt ausgeschaltet werden kann. Andere nutzten die Gelegenheit, um sich über das Berufsbild des Humangenetiklers oder über Patente zu informieren.

Wie bei der Telefonaktion im letzten Jahr begrüßten die Anrufer die Anstrengungen der Forschungen auf diesem Gebiet und akzeptierten die Humangenomforschung. An der Diskussion ethischer Aspekte der Forschung bestand dagegen wenig Interesse. Viele Menschen wünschten sich verständliche Informationen zum aktuellen Stand der Forschung bei der Entwicklung neuer Therapien und diagnostischer Möglichkeiten, insbesondere dann, wenn sie von den Erkrankungen selber oder als Angehörige betroffen waren. Das Vertrauen in die Forschung und das Informationsbedürfnis der Betroffenen sollte ernst genommen und bei zukünftigen Aktionen noch stärker berücksichtigt werden. Der Wunsch nach aktuellen verständlichen Informationen zur Forschung an bestimmten Erkrankungen könnte durch spezielle Angebote für Betroffene und Selbsthilfegruppen aber auch Ärzte erfüllt werden.

Das Thema Genomforschung und Medizin interessierte die Menschen im gesamten Bundesgebiet von Schleswig Holstein bis Bayern, von Nordrhein-Westfalen bis Thüringen, aus Großstädten sowie ländlichen Regionen. Erfreulich war, dass sich diesmal auch Anrufer aus den östlichen Bundesländern beteiligten. Von den 425 Anrufen kamen rund 190 zumeist sehr ausführliche Dialoge zustande. Die durchschnittliche Gesprächsdauer betrug 7 Minuten, einzelne Gespräche dauerten bis zu einer halben Stunde, das längste währte sogar 39 Minuten. Die bundesweite gebührenfreie Rufnummer stellte die Deutsche Telekom Geschäftskunden Center Berlin für diese Aktion kostenfrei zur Verfügung. Die Veranstalter machten sie über die Medien bekannt. Dank an Alle, die am diesjährigen Genomtelefon mitwirkten und die Aktion ermöglichten.

Zeit für den telefonischen „Dialog“nahmen sich:

*Albert Becker, Neuropathologie Uni Bonn
Florian Becke, Fraunhofer Patentstelle, München
Thomas Bettecken, GSF München
Angelika Boldt, Institut für Tropenmedizin, Uni Tübingen
Klaus Bosslet, Schering AG, Berlin
Hiltrud Brauch, Inst. f. Klinische Pharmakologie, Stuttgart
Lukas Bürkle, MPI für molekulare Genetik, Berlin
Petra Duex, IPAL, Berlin
Meral Esen, DRFZ, Berlin
Claudia Falter, MPI für molekulare Genetik, Berlin
José Gonzales, Uni Giessen
Boris Greber, MPI für molekulare Genetik, Berlin
Hasenfuss, Kardiologie, Uni Göttingen
Martin Herbst, Max-Delbrück-Centrum, Berlin
Andrea Hermann, Fraunhofer Patentstelle, München
Jörg Hoheisel, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
Stefan Käab, LMU Klinikum Großhadern, München
Oliver Kemper, Patent- und Lizenzagentur, München
Veit Krenn, Charité, Berlin
Sylvia Krobitch, MPI für molekulare Genetik, Berlin
Marianne Kröpelin, ABST Molecular Diagnostics
Christian Kubisch, Humangenetik Uni Bonn
Lars Morawietz, Charité, Berlin
Kai Neben, DKFZ, Heidelberg
Tri Nguyen, DeveloGen AG, Göttingen
A. Nordheim, Uni Tübingen
Stephan Ott, 1st Department of Medicine, Uni Kiel
Andreas Perrot, Kardiologie der Charité, Berlin
Matthias Platzer, IMB Jena
Annemarie Poustka, DKFZ, Heidelberg
Peter Propping, Neurologie Uni Bonn
André Reis, Humangenetik Uni Erlangen
Patricia Ruiz, MPI für molekulare Genetik, Berlin
Alexander Scheffold, DRFZ, Berlin
Gregor Schlüter, Humangenetik Uni Göttingen
Anja Schmitt, ZMNH, Hamburg
Martin Schneider, Schering AG, Berlin
Birgit Schnieders, Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Bonn
Manfred Schürmann, Humangenetik Uni Lübeck
Rainer Spanagel, Uni Heidelberg
Antje Stanjek, Fraunhofer-Patentstelle, München
Roland Stauber, Georg-Speyer-Haus, Frankfurt
Bernhard Weber, Uni Würzburg
Stefan Wiemann, DKFZ Heidelberg
Gunnar Wrobel, DKFZ Heidelberg*

BAKTERIELLE GENOMFORSCHUNG IN DEUTSCHLAND

Forschungsbilanz der drei GenoMik-Kompetenznetzwerke
Werner Selbitschka und Alfred Pühler, Universität Bielefeld

Im Rahmen des Förderprogramms «GenoMik – Genomforschung an Mikroorganismen», fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit Juni 2001 insgesamt drei Kompetenznetzwerke zur bakteriellen Genomforschung in Deutschland (GenomXpress 1/01). Am 10. und 11. Oktober 2002 fand nun an der Universität Bielefeld die Tagung «Gegenwart und Zukunft der bakteriellen Genomforschung in Deutschland» statt, zu der die drei Netzwerke eingeladen hatten. Mit ca. 400 Teilnehmern und über 100 Posterbeiträgen stieß die Konferenz auf eine erfreulich große Resonanz. Als ein wichtiges Ergebnis der Tagung ist festzuhalten, daß Deutschland auf dem Gebiet der bakteriellen Genomforschung zur europäischen Spitze aufgeschlossen hat. Für Oktober 2003 ist eine europäische Folgekonferenz zur prokaryontischen Genomforschung an der Universität Göttingen geplant.

Der internationale Stand der bakteriellen Genomforschung wurde während der Bielefelder Tagung in Plenarvorträgen anhand von drei ausgewählten Beispielen auf den Gebieten Biotechnologie, Medizin und Umwelt dargestellt. Sir David Hopwood vom John Innes Institut, Norwich, U.K. berichtete über die Produktion neuartiger Sekundärmetabolite mit Hilfe von *Streptomyces*-Genomdaten. Christoph Dehio von der Universität Basel, Schweiz, stellte neue

Ergebnisse der Genomforschung an *Bartonella henselae* vor, einem erst in den letzten Jahren in seiner Bedeutung erkannten Pathogen. Frank Kunst vom Institute Pasteur, Paris, Frankreich schließlich referierte über das Genomprojekt *Photorhabdus luminescens*, einem biolumineszenten Bakterium, das in Symbiose mit Nematoden lebt.

Das Bielefelder Netzwerk «Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie» präsentierte insgesamt fünf bakterielle Genomprojekte, deren aktueller Stand in Tabelle 1 zusammengefasst ist. Die Mehrzahl der Bielefelder Genomprojekte betreffen Bakterien mit landwirtschaftlicher Bedeutung. Die Genomforschung an dem Bakterium *Azoarcus* sp. hat zum Ziel, den pflanzenwuchsfördernden Effekt insbesondere bei der bedeutenden Nutzpflanze Reis aufzuklären. Auf dem Gebiet der phytopathogenen Bakterien werden Genomanalysen an dem Gram-negativen Bakterium *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* sowie dem Gram positiven Bakterium *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* durchgeführt. Es wird erwartet, dass sich aus dem Verständnis des Infektionsverlaufs neue Strategien zur Bekämpfung dieser Pflanzenschädlinge ergeben. Auf dem Umweltsektor ist das Öl-abbauende, marine Bakterium *Alcanivorax borkumensis* von großer Bedeutung, da es



zur Bekämpfung von Ölverschmutzungen im Meer geeignet erscheint. Das Myxobakterium *Sorangium cellulosum* schließlich ist von herausragendem medizinischen Interesse, da es die tumorwuchshemmende Substanz Epothilon produziert, die bereits in Phase II der klinischen Prüfung auf ihre therapeutische Wirkung hin getestet wird. Eine weitere Aktivität des Bielefelder Netzwerks betrifft die Suche nach neuartigen Antibiotika mit Hilfe der kombinatorischen Biosynthese. Hierbei sollen durch Kombination von Genclustern aus *Streptomyces* neuartige antibiotisch wirkende Sekundärmetabolite hergestellt werden.

Das Göttinger Netzwerk «Genomforschung an Bakterien für die Analyse der Biodiversität und ihre Nutzung zur Entwicklung neuer Produktionsverfahren» stellte den Stand der Genom- (siehe Tabelle 1) und Metagenomprojekte auf den Gebieten Umwelt und Biotechnologie dar. Im Fokus der Arbeiten des Göttinger Netzwerks steht die biotechnologische Nutzung des Potentials von Bakterien wie *Bacillus amyloliquefaciens* oder *Bacillus licheniformis* zur Synthese industriell verwertbarer Enzyme. Ein Beispiel hierfür sind Proteasen, die in der Waschmittelindustrie Verwendung finden. Auch die fermentative Gewinnung von Vitamin C durch *Gluconobacter oxydans* wird in diesem Netzwerk bearbeitet. Einen weiteren Schwerpunkt bilden sogenannte

Metagenomanalysen. Hierunter versteht man die Herstellung und Analyse von Umwelt-Genbibliotheken. Der weitaus größte Teil der Bakterienarten eines Habitats entzieht sich einer systematischen Analyse, da die Bakterien nicht in Reinkultur angezogen werden können. Mittels direkter Extraktion der DNA aus Umweltproben und ihrer Klonierung in Wirtsstämmen wie zum Beispiel *Escherichia coli* gelingt es, Umwelt-Genbibliotheken zu erstellen, die anschließend im Hochdurchsatzverfahren auf interessante Aktivitäten hin überprüft werden können.

Das Würzburger Netzwerk «Pathogenomik» berichtete über den Stand der Genomanalysen an pathogenen Bakterien (siehe Tabelle). Durch Vergleich der Genomsequenzen pathogener und eng verwandter apathogener Bakterien wird die Identifizierung neuer Pathogenitäts-spezifischer Gene erwartet. Auf der Grundlage des Verständnisses der komplexen Regulation von Pathogenitätsgenen und der Aufklärung ihrer Funktion können neue diagnostische Werkzeuge entwickelt und neue Therapieansätze entworfen werden. Angegliedert an das Würzburger Netzwerk ist das Netzwerk Stuttgart, das sich mit der

Entwicklung von diagnostischen DNA-Mikroarrays für klinische Routineuntersuchungen beschäftigt. Ziel ist es, DNA Mikroarrays herzustellen, mit denen pathogene Bakterien rasch auf Speziesebene identifiziert werden können. Daneben soll mit Hilfe von Microarray-Analysen auch das Antibiotika-Resistenzspektrum pathogener Keime ermittelt werden, um so rasch eine effektive Therapie einleiten zu können.

Teil der Bielefelder Tagung war auch eine Podiumsdiskussion, an der Prof. Bärbel Friedrich (Humboldt-Universität Berlin und Vizepräsidentin der DFG), Prof. Michael Hecker (Universität Greifswald) und Dr. Frank Laplace (BMBF, Bonn) sowie die drei Netzwerkkoordinatoren teilnahmen. Dabei wurde auch die neuartige Förderstruktur hervorgehoben, die das BMBF mit der Einrichtung von Netzwerken verfolgt. Die Verankerung von Kompetenzzentren an Universitäten wurde übereinstimmend als zukunftsweisend angesehen, da die damit verbundene Etablierung von Spitzenforschung auch die Qualität der universitären Lehre positiv beeinflusst. Als überaus wichtiges Gebiet für die zukünftige Entwicklung der GenoMik Netzwerke wurde der Bioinformatiksektor genannt.

Informationen zu den Netzwerken:

Prof. Dr. W. Goebel
Universität Würzburg,
Lehrstuhl für Mikrobiologie
Biozentrum, Am Hubland,
D-97074 Würzburg
Tel.: 0931-888-4400 Fax: 0931-888-4402
goebel@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. G. Gottschalk
Georg-August-Universität Göttingen,
Institut für Mikrobiologie und Genetik
Grisebachstr. 8, D-37077 Göttingen
Tel.: 0551-39-3781, Fax: 0551-39-3808
ggottsc@gwdg.de

Prof. Dr. A. Pühler
Universität Bielefeld, Lehrstuhl für Genetik, Postfach 100 131, D-33501 Bielefeld
Tel.: 0521-106-5607, Fax: 0521-106-5626
puehler@genetik.uni-bielefeld.de

Prof. Dr. R.D. Schmid
Universität Stuttgart,
Institut für Technische Biochemie
Allmandring 31 D-70569 Stuttgart
Tel.: 0711-685-3192, Fax: 0711-685-3196
Rolf.D.Schmid@rus.uni-stuttgart.de

Bakterium	Genomgröße (in Mb)	Status des Genomprojekts
Netzwerk Bielefeld		
<i>Alcanivorax borkumensis</i>	3,1	Finishing-/Polishingphase(*)
<i>Azoarcus sp.</i>	4,5	Finishing-/Polishingphase
<i>Clavibacter michiganensis</i> subsp. michiganensis	3,4	Shotgunphase(§)
<i>Sorangium cellulosum</i>	12,0	Shotgunphase
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. vesicatoria	5,4	Finishing-/Polishingphase
Netzwerk Göttingen		
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	4,0	Finishing-/Polishingphase
<i>Bacillus licheniformis</i>	3,9	Shotgunphase
<i>Gluconobacter oxydans</i>	3,5	Finishing-/Polishingphase
<i>Picrophilus torridus</i>	1,6	abgeschlossen
<i>Ralstonia eutropha</i>	7,8	Shotgunphase
Netzwerk Würzburg		
<i>Bordetella petrii</i> (apathogen)	5,2	Annotationsphase(#)
<i>Listeria ivanovii</i> (pathogen)	3,0	Annotationsphase
<i>Listeria welshimeri</i> (apathogen)	2,7	Annotationsphase
<i>Neisseria meningitidis</i> (6 pathogene Isolate)	2,2	Annotationsphase (2 Genome) Finishing-/Polishingphase (4 Genome)
<i>Staphylococcus carnosus</i> (apathogen)	2,4	abgeschlossen
<i>Streptococcus mitis</i> (apathogen)	1,9	abgeschlossen
<i>Streptococcus pyogenes</i> (pathogen)	1,9	abgeschlossen

Tabelle: Gegenwärtiger Stand der Genomprojekte der drei GenoMik Kompetenznetzwerke

(§)Shotgunphase: Sequenzierung von kurzen genomischen DNA-Fragmenten im Hochdurchsatzverfahren
(*)Finishing-/Polishingphase: Schließen noch vorhandener Lücken in der Genomsequenz/Verbesserung der Sequenzqualität in unsicheren Bereichen
(#)Annotation: Zuweisung von Funktionsvorschlägen für Gene

PARTNERING FORUM HUMANGENOMFORSCHUNG 2002 IN DER FRANKFURTER BÖRSE: INDUSTRIEPLATTFORM FÜR START UPS UND FORSCHERGRUPPEN

Christina Schröder, Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V., Frankfurt am Main

Zum dritten Mal hat der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. («Förderverein») am 12. und 13. September 2002 «Partnering Days» veranstaltet: DHGP, NGFN, insgesamt fünf Industrieverbände und die IHK Frankfurt haben unter Federführung des Fördervereins zum Partnering Forum Human Genome Research 2002 in die Frankfurter Börse eingeladen – ein «Börsengang» also auch für all diejenigen, denen dieses Ziel derzeit in unerreichbare Ferne gerückt zu sein scheint.

Nach einer Besichtigung des «Börsenparketts» wurde das Partnering Forum am Abend des 12. September 2002 eröffnet mit einem Vortrag von Prof. Dr. Bernd Groner, Direktor des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts Georg-Speyer-Haus in Frankfurt und Koordinator des Krebs-Netzes im Nationalen GenomforschungsNetz. Sein Thema: «Do cancer cells have Achilles heels and how do we find them?». Anschließend hatte Dr. Werner Schiebler, Morphochem AG, stellvertretender Vorsitzender des Fördervereins und federführender Organisator des Forums, auf dem Podium etwas ketzerisch die Frage «Will genome research ever cure a patient?» gestellt und sie

außer mit Prof. Groner mit Dr. Siegfried Throm vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), dem Biotech Entrepreneur Prof. Dr. Kris Venkat und Michael Wrede von der Future Capital AG diskutiert. Ergänzt wurde diese Diskussion am Morgen des 13. September 2002 um die Perspektive der großen Pharmaunternehmen mit dem Vortrag von Dr. Frank Douglas, Executive Vice President Aventis S.A., der unter den Teilnehmern auf große Zustimmung stieß. Dr. Douglas sprach zum Thema «Delivering the Pipeline» (online unter www.fvdhgp.de/partnering02pressemappe.htm).

Anschließend präsentierten über dreißig Startup-Unternehmen und akademische Forschergruppen (deren Anteil gegenüber der Vergangenheit erfreulich zugenommen hat) ihre neuesten Forschungsergebnisse und Technologien auf der Suche nach geeigneten Kooperationspartnern in der Industrie. Rund 150 Teilnehmer, darunter Vertreter aller großen Pharmaunternehmen, nutzten die Partnering Sessions ihrerseits zum Aufspüren innovativer Ansätze und Unternehmen. Im Vergleich zu den Vorjahren weniger stark vertreten waren in diesem Jahr die Finanzdienstleister: Ihr Interesse orientiert sich

offenbar eher vordergründig am aktuellen Börsenwert der Unternehmen als an den langfristigen Perspektiven der Humangenomforschung.

Neben Förderverein (www.fvdhgp.de) und IHK (www.frankfurt-main.ihk.de) hatten die Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie; (www.vci.de/dib/), DECHEMA und VBU (Vereinigung deutscher Biotechnologie-Unternehmen; www.dechema/vbu) sowie der VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller; www.vfa.de) zu dem Partnering Forum eingeladen. Gemeinsam bilden sie eine Industriepattform, die alle einschlägigen Unternehmen umfasst, die an einer Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlern des DHGP und des NGFN interessiert sind. Sie unterstützen so gleichzeitig das BMBF in dem Bemühen, die von ihm geförderte Forschung hierzulande in medizinische Innovationen und Wertschöpfung umzusetzen.

Für das kommende Jahr ist das Partnering Forum 2003 bereits geplant: Am 04. und 05. Juni 2003 steht das Konferenzzentrum der IHK Frankfurt wieder für einen «Börsengang» zur Verfügung.



*Teilnehmer der Podiumsdiskussion:
Siegfried Throm, Kris Venkat, Werner Schiebler,
Bernd Groner und Michael Wrede (v.l.n.r.)*

BIOBANKEN IN DER DISKUSSION

Tagung des Nationalen Ethikrats · Achim Raschka

Die ethische Diskussion in Deutschland zu den Biobanken «steckt noch in den Kinderschuhen», so Professor Spiros Simitis, Vorsitzender des Nationalen Ethikrates, auf der Jahrestagung des Nationalen Ethikrates am 24. Oktober. Diese Biobanken sind Sammlungen von Körpermaterialien wie Gewebe- und Blutproben sowie die dazugehörigen genetischen Informationen in Datenbanken. Sie ermöglichen die langfristige Nutzung einer großen Menge von Patientenmaterialien und gewährleisten eine einheitliche und vergleichbare Probenahme und Datenerfassung, wie sie in der medizinischen Forschung für die Entwicklung neuer Diagnosen und Therapien benötigt werden. Bislang besteht kein strukturiertes Konzept zur Speicherung von medizinischen Daten. Konflikte entstehen vor allem durch die unterschiedlichen Interessen von Patienten, Forschern und der Pharmaindustrie sowie durch die nicht geklärte Frage, als wessen Eigentum diese Materialien und Daten betrachtet werden. Um die Diskussion zu begleiten, rekrutierte der Nationale Ethikrat hochkarätige Experten, die das Thema von verschiedenen Seiten beleuchteten.

Den Anfang machte Prof. Dr. Stefan Schreiber von der Universität Kiel, Sprecher des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN). Er stellte die Fortschritte und Perspektiven der molekularen Medizin dar. Am Beispiel chronischer Darmentzündungen stellte er die Rolle der Genomforschung einschließlich der Diagnostik und die Entwicklung neuartiger Therapien dar. Als klinischer Mediziner betonte er die Wichtigkeit der Mithilfe der Patienten, die sehr an den medizinischen Fortschritten interessiert seien. «Über die Forschung und die ethischen Probleme diskutieren immer nur Gesunde,» stellte er in der späteren Diskussion heraus, «die Kranken bringen uns freiwillig ihre Proben und wollen, dass wir damit die Forschung voranbringen.» Die Erforschung komplexer Krankheiten ist abhängig von hohen Zahlen nicht verwandter Familien und Tausenden von betroffenen Einzelpatienten. Bisher gibt es nur wenige dezentralisierte Datensammlungen in Deutschland. Einen Weg zur Etablierung einer sehr großen Biobank stellte Prof. Dr. Tom Meade, verantwortlicher Leiter der UK Biobank am Medical Research Council in London, dar. Er informierte über den Aufbau und die Ziele der UK Biobank. Mit ihr soll

im Laufe der nächsten Jahrzehnte eine Sammlung entstehen, die neben medizinischen Daten, Blut- und Gewebeproben sowie genetische Informationen auch Daten und Informationen über den Lebensstil von über 500.000 Patienten im Alter von 45 bis 69 Jahren beinhaltet. Die aktuelle fünfjährige Phase des Projekts konzentriert sich auf die Rekrutierung der Spender, die alle persönlich informiert und befragt werden sollen und eine Zustimmung zur Speicherung ihrer Daten geben müssen («informed consent»). Die Ziele und Hoffnungen liegen vor allem in Fortschritten bei komplexen Erkrankungen wie etwa den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, verschiedenen häufigen Krebsformen und Diabetes sowie anderer Stoffwechselkrankheiten. Die Daten sollen für alle Interessenten einschließlich derer mit kommerziellem Interesse zur Verfügung stehen, ein individuelles Feedback der Patienten ist nicht vorgesehen. Zur Vermeidung des Missbrauchs und zum Schutz der Spender werden die Daten anonymisiert, eine Re-Identifikation ist nur wenigen Personen innerhalb der Organisation möglich.

Ihre Eindrücke mit der Errichtung der isländischen Biobank stellte Frau Dr. Sigridur Thorgeirsdottir von der University of Iceland vor. In Island wurde im Jahr 2000 durch die isländische Regierung per Gesetz der Gentechnologiefirma deCODE die Privatlizenz zur kommerziellen Nutzung der Gesundheitsdaten aller Bürger des Landes zum Aufbau einer Gesundheitsdatenbank erteilt. Island gilt mit seinen nur 286.000 Einwohnern als optimaler Ort für Forschungen auf dem Gebiet der «population genomics», so Frau Thorgeirsdottir. Ethische Probleme entstehen vor allem durch die «angenommene Einwilligung» («presumed consent»), bei der davon ausgegangen wird, dass alle Bürger freiwillig ihre Daten zur Verfügung stellen. Nur 7% der Bevölkerung hat das Recht in Anspruch genommen, die Daten zu verweigern. Auf die Information der Bevölkerung über die Ziele und Risiken der Biobank wurde weitestgehend verzichtet. Auch über die Eigentumsrechte ist eine «sachliche, ethische und juristische Debatte kaum in Gang gekommen.»

Frau Dr. Rita Wellbrock, Referatsleiterin für das Gesundheitswesen und hessische Datenschutzbeauftragte, stellte vor allem die datenschutzrelevanten Probleme dar, die durch den Aufbau und

Gebrauch von Biobanken entstehen. Eine umfassende Information und die Einwilligung durch den Spender (den sogenannten «informed consent») in jede mögliche Nutzung der Proben sieht sie als Minimalforderung an. Des Weiteren wies sie auf die eher unzureichenden Möglichkeiten der Anonymisierung der persönlichen Daten hin, die keinen ausreichenden Schutz des Spenders vor der Kenntnisnahme durch Dritte und eine etwaige Diskriminierung gewährleisten.

Dr. Ingrid Schneider von der Universität Hamburg versuchte in ihrem Beitrag die «Ökonomisierung im Spannungsfeld zwischen privater Aneignung und Gemeinwohl» zu beleuchten und Lösungsansätze für diese Problematik zu formulieren. Das Problem sieht sie darin, dass vom Patienten meist eine gemeinnützige Haltung verlangt wird und er entsprechend seine Körpermaterialien ohne Gewinninteressen zur Verfügung stellt. Andere Instanzen, angefangen vom behandelnden Arzt über die Biobank bis hin zur Pharmaindustrie wollen mit diesen Spenden wirtschaftlich umgehen. Eine direkte Gewinnbeteiligung oder eine pauschale Vergütung der Spende ist jedoch aus ihrer Sicht problematisch, da der finanzielle Anreiz für den Verkauf von Teilen des eigenen Körpers zu groß würde. Alternativ schlägt sie die Bildung von Patientenfonds aus Gewinnanteilen vor, wie sie bereits im «Statement on Benefit-Sharing» der Human Genome Organisation (HUGO) formuliert wurde. Mit diesen Fonds könnten Gegengewichte zur «Mainstream-Forschung» finanziert oder der Ausbau der medizinischen Infrastruktur vorangetrieben werden. Ebenfalls denkbar wäre eine Form des «Access-Sharing», die den Spendern von Patientenmaterialien den kostenlosen Zugang zu resultierenden Diagnose- oder Behandlungsmethoden ermöglicht.

Prof. Dr. Klaus Lindpaintner stellte als Vertreter des Pharmaunternehmens Hoffmann-La Roche die Perspektive der pharmazeutischen Industrie dar. Er fordert eine einheitliche, zumindest europaweite Regelung für die Sammlung und Nutzung von Patientenmaterialien, besonders bei der Frage der Anonymisierung des Spendermaterials. Für die Entwicklung von neuen Pharmazeutika sei aktuell nur eine begrenzte Menge von Patientenmaterial notwendig, da die effektivsten und kostenneutralsten Studien derzeit vor allem in der Über-

prüfung bestehender Krankheitshypothesen bestehen. Die Spender können ausreichend über die Verwendung des Materials aufgeklärt werden, eine Zustimmung zu weiter reichenden Forschungszwecken im Sinne einer Blankozustimmung («general consent») ist nicht notwendig. Eine Gewinnbeteiligung der Spender hält er für überflüssig, stattdessen sieht er den «Erfolg des möglichen neuen Medikaments als Gewinn für den Patienten.» So sind es vor allem die Fragen

um den Umfang und die Form des «informed consent», die ethische Beurteilung der Kommerzialisierung des Probenmaterials und des Datenschutzes sowie der damit zusammenhängenden Anonymisierung, die den Nationalen Ethikrat bis zur endgültigen Formulierung seiner Stellungnahme zum Thema Biobanken beschäftigen werden. Diese endgültige Fassung soll im Frühjahr des Jahres 2003 vorliegen. Den abschließenden Statements der Mitglieder des Arbeitskreises Bioban-

ken innerhalb des Ethikrates ist aufgrund der Fülle unterschiedlicher Meinungen zu entnehmen, dass bis dahin noch eine Reihe von spannenden Diskussionen anstehen. Eine möglichst schnelle Reaktion ist auf jeden Fall notwendig, da die Bundesregierung im Koalitionsvertrag eine gesetzliche Regelung für Gentests angekündigt hat. «Es kann keine Reflexion über Gentests geben, die nicht das Thema Biobanken einbezieht», meinte hierzu Professor Simitis.

MIT SPANNUNG UND UNGEDULD ERWARTET: DIE AUSSCHREIBUNG ZU GABI 2

«Schon etwas Neues gehört? Wann soll der Text veröffentlicht werden? Welche Schwerpunkte werden gesetzt werden? Wann soll es weitergehen?» Seit knapp einem Jahr sind dies die Fragen, die viele Wissenschaftler in Deutschland bewegen. Erwartungsvoll und mit gesteigerter Unruhe wartete man auf die zweite Hälfte des Jahres 2002. Thesenpapiere über die weitere Ausgestaltung und Schwerpunktsetzung wurden durch Wissenschaftler im akademischen Bereich und dem assoziierten Wirtschaftsverbund verfasst. Diskussionen im offenen, wie auch auf informeller Ebene wurden geführt, zu Seminaren und Workshops wurde eingeladen.

Im Oktober wurde mit ca. einem Monat Verspätung der so erwartete Text veröffentlicht. Aber was ist ein Monat in einem bewegten Jahr wie diesem, mit einer Bundestagswahl, einer Flutkatastrophe und der Suche nach Rezepten, die aus der wirtschaftlichen Rezession herausführen. Mit Sicherheit ist es mindestens 50% der Leserschaft völlig klar, über welchen Text hier geschrieben werden soll.

Die Ausschreibung zur zweiten Projektphase von GABI ab 2004

Die Pflanzengenomforschung ist eines der innovativsten Felder der heutigen Wissenschaft, das durch strategisches Interesse getragen wird. Pflanzen sind die Grundlage für alles Leben und Überleben auf der Erde und die politische Entscheidungsfreiheit in Europa bedarf einer gewissen Autarkie. Charakteristisch für die Pflanzengenomforschung sind jährlich

weltweit steigende staatliche und private Investitionen (s. unser Gastautor in diesem Heft). Der Etat für das amerikanische Pflanzengenomprogramm beträgt z.B. im laufenden Finanzjahr 75 Mio. Dollar plus wahrscheinlich weitere 20 Mio. für Sequenzieraufgaben plus 15 Mio. für die Forschung am Modellorganismus Arabidopsis. In diesem Kontext sehen die deutschen Pflanzengenomforscher die Entscheidungen im Wissenschaftsetat im kommenden Jahr für GABI 2.

GABI 1 ist von Anbeginn als eine aus mehreren Phasen bestehende Initiative konzipiert worden. In der ersten Projektphase (1999 – 2003) wurden und werden Grundlagen geschaffen, an die es anzuknüpfen gilt und die weiterentwickelt werden sollen.

Ein funktionierendes Netzwerk der deutschen Pflanzengenomforscher wurde geschaffen und die manchmal auch kritisch hinterfragte Partnerschaft von Akademia und Industrie funktioniert in den meisten Forschungsverbänden reibungslos mit Synergien für alle Beteiligten. In den zurückliegenden Jahren konnte sich GABI zu einem Markenzeichen im In- und Ausland entwickeln und hat zusammen mit anderen europäischen Programmen wie Génoplante (F), GARNet (U.K.) oder Biosystems Genomics (NL) dazu beigetragen, dass Wissenschaftler in Europa nicht nur nachlesen, was auf anderen Kontinenten geforscht und in Zukunft die Praxis beherrschen wird, sondern selbst einen entscheidenden Beitrag dazu leisten. Darüber hinaus gelang es in GABI 1, Kooperationen mit Génoplante und GARNet aufzubauen. Ein

enger Kontakt zur niederländischen Genominitiative besteht bereits und kann über die GABI Geschäftsstelle vermittelt werden.

Der seit dem 10. Oktober 2002 vorliegende Text findet bei den meisten involvierten und interessierten Gruppen Anklang und wurde in der wissenschaftlichen Gemeinschaft als sehr positives Signal interpretiert. Die Lesarten des Ausschreibungstextes sind sehr vielgestaltig und natürlich stark vom eigenen Standort beeinflusst. GABI 2 wird anwendungsorientierter werden – der Ausschreibungstext spricht von einer «größeren Anwendungsnähe». Geschaffene Grundlagen sollen also verstärkt in die Anwendung überführt werden. Den sogenannten Brückenprojekten kommt eine besondere Bedeutung zu, denn diese sollen die Forschung am Modell mit der angewandten verbinden.

Natürlich bleiben die finanziellen Zuwendungen durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und selbstverständlich sind diese Steuermittel wie bisher im öffentlichen Interesse einzusetzen. Forschungsgelder können einen An Schub geben und besitzen eine Innovationskraft, sie können aber nicht generelle, strukturelle Probleme lösen.

Die zwei Forschungsbereiche haben sich bewährt

Im Ausschreibungstext ist der Wunsch des BMBF, die Struktur von zwei Forschungsbereichen («Area 1» und «Area 2») beizubehalten, eine klare Antwort was Spekulationen in die eine oder andere Richtung angeht. Auf Seite zwei des Textes heißt es hierzu: «...Projekte

der erkenntnisgetriebenen und angewandten Forschung an Modell- und Kulturpflanzen, sowie der Fortentwicklung zentraler Technologien und Ressourcen für die Beantwortung von konkreten biologischen Fragestellungen von strategischer und anwendungsnahe Bedeutung (Forschungsbereich 1) und deren konkreter Anwendung (Forschungsbereich 2).»

Die Themenfelder, auf welche in GABI 2 fokussiert wird, werden auf Seite 3 benannt. Dies sind:

- die Verbesserung der physiologischen Leistungsfähigkeit von Pflanzen;
- die Beeinflussung des reproduktiven Wachstums;
- Ansätze zur Aufklärung und Umsteuerung der metabolischen Netzwerke und
- die gesteigerte Toleranz oder Resistenz gegenüber biotischen und abiotischen Umwelteinflüssen.

Natürlich soll all dies unter Einbeziehung und Entwicklung innovativer Verfahren und Techniken, einschließlich der Bioinformatik geschehen.

GABI als Bestandteil weltweiter Bemühungen

Die äußerst positiven Erfahrungen beim Ausbau der Zusammenarbeit mit Géoplante in der ersten Projektphase haben sich im Ausschreibungstext niedergeschlagen. «Ziel der Pflanzengenomforschung in Deutschland ist es, durch Kooperationen mit internationalen Partnern Synergieeffekte zu erzielen und damit den Ertrag und die Wettbewerbsfähigkeit der Forschungsergebnisse erheblich zu steigern.» Bis zu 25% der in GABI bereitgestellten Mittel können für derartige Kooperationen zur Verfügung stehen. In diesem Zusammenhang wäre

es schön, wenn der von allen Seiten akzeptierte Vorschlag des wissenschaftlichen Koordinierungskomitees in GABI (SCC) nach jährlichen Ausschreibungen seine Verankerung im Text gefunden hätte. Aus der Sicht des SCC sind jährliche Ausschreibungen ein geeignetes Mittel, um auf aktuelle, weltweite Entwicklungen schnell reagieren zu können und auftretende Lücken im eigenen Programm zeitnah zu schließen. Für potentielle Kooperationsprojekte mit dem Ausland wären jährliche Ausschreibungen ein handhabbares Instrument. Wir sind uns sicher, dass diese Anregungen vom BMBF aufgegriffen werden und in Zukunft die bestehenden internen juristischen Hürden genommen werden.

Hausaufgaben bleiben für alle Beteiligten.

Für die Wissenschaftler gilt es sich in der zweiten GABI Phase mehr mit genomischen Ansätzen auseinander zu setzen. Einzelgenanalysen sollten nach dem vorliegenden Ausschreibungstext in GABI 2 der Vergangenheit angehören. Strategisches Denken, wo man in etwa 10 Jahren stehen sollte, wird die zu beantragenden Forschungsvorhaben prägen. Beispiele dafür gibt es im internationalen Vergleich. Die gerade beginnende Sequenzierung des Maisgenoms in den USA ist ein solches Beispiel. Die politisch determinierte Zielgröße ist ein Abschluss der Arbeiten Ende 2004. Der Aufbau der entsprechenden Pflanzenlinien wurde in einer strategischen Dimension vor ungefähr 10 Jahren begonnen und schuf die Basis für das nun beginnende Großprojekt.

Für die Technologieentwickler besteht die Hausaufgabe in einer klaren Trennung von Technologieentwicklung und Service. Im Ausschrei-

bungstext heißt es hierzu: «Die Entwicklung von neuen Technologien und die Bereitstellung von Serviceleistungen sind zwei voneinander unterschiedene Aufgaben mit unterschiedlichen Zielsetzungen und stellen gleichzeitig tragende Säulen von GABI dar. Technologieentwicklungen müssen einen klaren Bezug zu den anderen Forschungsprojekten in GABI haben, für deren kompetitive Durchführung unentbehrlich und auf dem Markt (z.B. Ressourcenzentren anderer Genomforschungsprogramme, Firmen im In- und Ausland) so nicht verfügbar sein.»

Auf die Patent- und Lizenzagentur für GABI, den Wirtschaftsverbund Pflanzengenomforschung (WPG) und die GABI Geschäftsstelle kommen Hausaufgaben zu, was die Vorbereitung der zweiten Phase angeht. «Partnering Days» gilt es zu organisieren und die Netzwerkbildung muss weiterhin stimuliert werden. Anspruchsvoller und umfassender werden auch die Aufgaben durch den Ausbau der internationalen Kooperation. Die gesammelten Erfahrungen aus dem Prozess mit der französischen Partnerinitiative Géoplante werden hier wertvolle Dienste leisten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle am Text beteiligten Gruppen gute Arbeit geleistet haben. Der durch das BMBF nun vorgelegte Ausschreibungstext trifft den Zahn der Zeit und erfüllt die Erwartungen, die in die akademisch und wirtschaftlich orientierte Forschergemeinschaft sowie in die an GABI assoziierten Gruppen gesteckt wurden. Die Basis hierfür wurde durch die vielen hervorragenden Forschungsleistungen in GABI 1 geschaffen.

Disorders of Body Weight Regulation Clinical Aspects and Identification of Novel Drug Targets

PARTNERING-DAY 29-31 JANUARY 2003 IN MARBURG

Organized by Prof. Dr. Hebebrand, Philipps Universität Marburg, Technology Transfer Agency of NGFN (TT-NGFN)

Contact: sekrhebe@med.uni-marburg.de Tel.: 06421/2866466, ngfn@pst.fraunhofer.de, Tel.: 089/1205 - 141

Program: <http://www.pst.fraunhofer.de/ngfn/veranst>

Registration and poster abstracts are still accepted



Genomics and Cancer

Integrating Genomics with Clinical Research and Therapy

25th - 28th May 2003

The German Cancer Research Centre, Heidelberg, Germany

Programme:

Sunday 25th May 2003

Opening Reception and Welcome Remarks.

Keynote Presentation:

Axel Ullrich (MPI Martinsried, Germany)
"Gene-based Cancer Therapy"

Monday 26th May 2003

Cellular Mechanisms of Cancer
Clinical Prerequisites for Genomics
Technology Development

Tuesday 27th May 2003

Functional Genomics
Bioinformatic Analysis of Complex Data Sets
Therapeutic Strategies I

Wednesday 28th May 2003

Therapeutic strategies II
Perspectives
Keynote Presentation:
Alex Matter (Novartis, Basel, Switzerland)
"Molecular Targets: from pathways to drugs"

Contact:

Patricia McCabe
Deutsches Krebsforschungszentrum
Department of Molecular Genome Analysis (H0600)
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany.
Email: p.mccabe@dkfz.de

Website: http://www.dkfz.de/gfp_db/conference

Scientific Committee: Annemarie Poustka, DKFZ, Heidelberg; Bernd Groner, Georg-Speyer-Haus Frankfurt; Holger Sültmann, DKFZ, Heidelberg; Peter Lichter DKFZ, Heidelberg; Harald zur Hausen, DKFZ, Heidelberg.

Confirmed Speakers:

Lauri Aaltonen

Academy of Finland, Helsinki, Finland

Harald zur Hausen

DKFZ, Heidelberg, Germany

Ian Humphrey-Smith

Utrecht University, The Netherlands

Magnus von Knebel Doeberitz

University of Heidelberg, Germany

Hans Lehrach

Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Germany

Peter Lichter

DKFZ, Heidelberg, Germany

Paul Meltzer

National Institutes of Health, Bethesda, USA

Rainer Pepperkok

EMBL, Heidelberg, Germany

Hans-Georg Rammensee

University of Tübingen, Germany

Guido Sauter

University of Basel, Switzerland

Giulio Superti-Furga

Cellzome, Heidelberg, Germany

Martin Vingron

Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Germany

Peter Walden

Charité, Humboldt University, Berlin, Germany

Paul Workman

Cancer Research UK, Surrey, United Kingdom

Kurt Zatloukal

University of Graz, Austria



Nationales
Genomforschungsnetz



B
G E N O M I C S 2 0 0 3
N
N



Genetics of Complex Diseases

Feb. 10 - 11, 2003

Federal Conference Center
Wasserwerk

Bonn, Germany

Prof. Dr. Max P. Baur

Institute for Medical Biometry,
Informatics, and Epidemiology

Prof. Dr. Peter Propping

Institute of Human Genetics

- Disorders of the Central Nervous System
- Phenotypes - Genotypes - Haplotypes
- Presentations by the Industry
- Animal Models
- Genetic Epidemiology of Complex Diseases
- Metabolic and Immunological Disorders -
the First Genes Found



Medical Faculty, University Bonn

- Forschergruppe 423
- GEM Bonn
- Neuronetz Bonn
- Graduiertenkolleg 246
- SFB 400
- SFB / TR3
- LIFE & BRAIN



Registration

The capacity of the conference site is limited to 350 participants. Registration will be handled by the «first come first serve» rule. The conference fee for Genomics Bonn 2003 is 100 Euro per participant before December 31st 2002, it will be 125 EURO after January 1st. 2003. The fee includes access to the symposium, conference material, four coffee breaks, two lunches, and the conference dinner. You can register online -

www.meb.uni-bonn.de/genomics.bonn/

The conference fee has to be transferred to the following bank account:
Genomics Bonn, Kto: 0 2106 462 01, Dresdner Bank Bonn, BLZ: 370 800 40.
Your registration is only active and will be confirmed after the fee has been deposited in the conference account. For further information please contact us:

www.meb.uni-bonn.de/genomics.bonn/

e-mail: genomics.bonn@ukb.uni-bonn.de

fon: (+49) 228 287 4628 · fax: (+49) 228 287 4572

DIE HUPE GIBT SIGNAL ODER – LEHRER AUF DER SCHULBANK

Im GenomXPress berichteten wir regelmäßig über die Aktivitäten zum Jahr der Lebenswissenschaften 2001. Solche Aktionsjahre sind wichtig und richtig, um Schwerpunkte in den Fokus der Öffentlichkeit zu bringen. In diesem Jahr stehen die Geowissenschaften im Mittelpunkt. Das Jahr 2003 wird zum «Jahr der Chemie». Aktionsjahre bieten darüber hinaus auch die Chance, unterschiedliche Einrichtungen und Interessensgruppen zusammenzuführen. Im Jahr der «Lebenswissenschaften» waren es 10 Brandenburger und Berliner Einrichtungen, welche gemeinsam Veranstaltungen und Aktivitäten organisierten und durchführten. Die Aktivitäten dieses Konsortiums der «lebenden Zelle» waren so erfolgreich, dass es schade wäre, wenn es mit dem Ende des «Jahres der Lebenswissenschaften» zerfallen wäre und man auf Nachhaltigkeit verzichtet hätte.

Die «lebende Zelle» als HUPE

Eine noch schlummernde Idee der «lebenden Zelle» war es, eine mehrtägige und einmal jährlich stattfindende Fortbildung für Biologielehrer zum Thema HUPE zu organisieren. Die HUPE fasst die medizinische (Human-), Umwelt-, Pflanzen- und Ernährungsforschung zusammen. Die diesjährige Lehrerfortbildung vom 23. bis 25. Oktober war eine Initiative des Max Planck Instituts für Molekulare Genetik in Berlin-Dahlem (www.mpimg-berlin-dahlem.mpg.de), des Max Planck Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm (www.mpimp-golm.mpg.de), des Deutschen Human-genomprojekts (www.dhgp.de) und des Deutschen Pflanzengenomprojekts GABI (www.gabi.de). Damit waren beste Voraussetzungen garantiert, um ein vielseitiges und dem ganzheitlichen Ansatz verpflichtetes Programm über die Lebenswissenschaften zu füllen. Die Lehrerfortbildung wurde im Vorfeld der Jahrestagung des Verbandes der Biologen (VdBiol) in Potsdam organisiert, was die Ortswahl am Max Planck Institut für Molekulare Pflanzenphysio-

logie (MPI-MP) in Golm zur greifbaren Nähe werden ließ. Das MPI-MP besitzt durch seine Aktivitäten im Bereich der Öffentlichkeitsarbeit in Zusammenarbeit mit GABI ein «Lehr- und Versuchslabor». Bisher war dieses leider jedoch ausschließlich zum «Tag der offenen Türen» und für interessierte Schulklassen bei Besichtigung des Instituts bzw. beim Besuch in der GABI Geschäftsstelle geöffnet. Nun sollten auch Lehrer darin arbeiten.

Keine Langeweile auf der Schulbank

Vormittag Schule und Nachmittag Labor waren das Konzept der HUPE Fortbildung. Nach den Erfahrungen einer Massenveranstaltung für Lehrer unter Schirmherrschaft des Landesamtes für Landwirtschaft, Umwelt und Raumordnung des Landes Brandenburgs im vergangenen Jahr wurde für die HUPE Exklusivität und Praxisnähe gewählt. Lediglich eine kleine Gruppe von Lehrern (max. 10) sollten intensiv und parallel in Theorie und Praxis geschult werden. Bei der Praxis kam es den Veranstaltern weniger auf den direkten Transfer von Experimenten in die Schulen an. Es ging primär um den Abbau von Ängsten gegenüber der Gentechnik und natürlich um das bessere Verständnis der Theorie. Darüber hinaus bot das Labor die Möglichkeit zum intensiven Kontakt zwischen Lehrern und «lehrenden» Wissenschaftlern.

Programmschwerpunkte der Theorieausbildung waren:

- Grundlagen der Bakterientransformation; Agrobakterien als Werkzeuge der Natur
- Allgemeine Methoden der Genomforschung
- Verpackte Genome – Aufbau von Bakterien; Aufbau von Genomen; bakterielle künstliche Chromosomen (BACs), künstliche Hefechromosomen (YACs) und artifizielle Chromosomen
- Genome, Transkriptome, Proteome und Metabolome – Charakteristiken der heutigen Biowissenschaften
- «Genomic Sightseeing» – Genomforschung

und das Internet

- Genomforschung als Bindeglied zwischen Mensch-Ernährung-Pflanze-Umwelt (HUPE). Beispiel: die Analyse ernährungsbedingter Krankheiten durch «Nutrigenomics»
- Überblick über die Genomforschung in Deutschland (DHGP, NGFN, GABI, AFGN und GenoMik)
- Wohin führt uns die Genomforschung? – Ausblicke unter besonderer Berücksichtigung von ethischen Aspekten, Patenten und der wirtschaftlichen Verwertung der Ergebnisse der Genomforschung

Die Vorträge zu den einzelnen Themen waren mit viel Engagement und Liebe zur Sache vorbereitet und sehr interessant vorgetragen. Allen Beteiligten ist für diese Arbeit zu danken. Um die Nachhaltigkeit der Veranstaltung sicherzustellen und den Lehrern eine Hilfestellung zur Erstellung von zukünftigen Lehrmitteln im Unterricht zu geben, wurden die Vorträge auf CDs gebrannt und den Lehrern übergeben.

«Hands on Science» – die Wissenschaft zum Anfassen

Nach einer Sicherheitseinweisung in das Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen und einer Belehrung über das vorschriftsmäßige Arbeiten im Labor ging es dann endlich los. Kittel an, Pipette in die Hand und «Hands on Science» hieß es täglich im Praxisteil des Fortbildungskurses. Für die meisten Teilnehmer war es der erste Aufenthalt in einem Labor der Sicherheitsstufe 1 und das erste Arbeiten mit gentechnisch modifizierten Organismen (GMO). Ein Ziel des praktischen Teils der Fortbildung war es, gebräuchliche Methoden der molekularen Biologie zu vermitteln und potentielle Einsatzfelder dieser aufzuzeigen. Am Beispiel des Nachweises eines *Bacillus turingensis* Gens in einer Probe aus gentechnisch verändertem Maismehl (Bt-Mais) wurde die Polymerasekettenreaktion für die Lebensmittelüberwachung erlernt. Der Bt-Mais syn-



Zurück auf der Schulbank. Mit Spannung wird den Ausführungen der Referenten gelauscht. Dass alle voll bei der Sache waren, erfuhr jeder Vortragende. Wenn Fragen sprichwörtlich Löcher im Bauch verursachen würden, sähe alle Referenten wie Schweizer Käse aus. Keine Vortrags- oder Trainingseinheit ging pünktlich zu Ende. Proteste über die so geleisteten «Überstunden» kamen von keiner Seite.



Können Bakterien wirklich grün fluoreszieren? Ja, sie konnten und das Experiment war geglückt. Dazu gab es noch eine erstklassige Einführung in die konfokale Mikroskopie und die funktionelle Genomaufklärung durch (hier im Bild) und von Berthold Lechtenberg.



Die Ergebnisse der Gelelektrophorese wurden im Kurs wie im normalen Laboralltag mit Spannung erwartet. Die Erleichterung bei der Auswertung der Fotos war bei den «Trainern» genau so groß wie bei den Kursteilnehmern. Sichtbare DNA Banden am rechten Fleck. Der häufigste Ausspruch an dieser Stelle im Praktikum: «Ach so einfach geht das mit den Geltaschen, das klang im Buch immer viel komplizierter».

thetisiert ein Toxin, das Menschen und Tieren keinen Schaden zufügen kann, aber Insekten wie dem Maiszünsler auf ökologisch verträglichem Weg den Garaus macht, nämlich ohne Pestizideinsatz. Durch den stärker in das öffentliche Bewusstsein gerückten Verbraucherschutz war es den Kursleitern wichtig, dieses Experiment durchzuführen und darzustellen, dass Verbraucherschutz ohne molekulare Grundlagen und Methoden nicht realisierbar ist.

Ein weiterer Schwerpunkt im praktischen Teil waren Übungen zur Bakterientransformation. *Escherichia coli*, das «Haustierchen» eines jeden Molekularbiologen, egal ob mit Tieren, Mikroorganismen oder Pflanzen arbeitend, sollten neue Gene bzw. Genfragmente eingesetzt bekommen. Die Klonierung und anschließende Transformation eines PCR Fragments mit Hilfe des «Topoisomerase Kits» und die Transformation eines «grünfluoreszierenden Proteins» (GFP) machten diese Standardmethoden erlebbar. Am letzten Kurstag wurde die DNA aus den Zellen isoliert, geschnitten und auf ein Gel geladen, als Beweis, dass was auf dem Kulturröhrchen steht auch wirklich drin ist. Welcher Wissenschaftler freut sich nicht, einmal bei der Plasmid DNA Präparation (Mini-Präp) aus Bakterien zuzusehen, statt selbst zwischen Zentrifuge und Arbeitsplatz hin und her zu rennen. DNA-Isolation, Restriktionsverdau und Gelelektrophorese waren die «low throughput» Methoden die erlernt wurden, und nun helfen, bei DNA Sequenzierung, Genchips, Proteom und Metabolitenprofilierung besser mitreden zu können. Dass das GFP ein wichtiges Markermolekül zur Funktionsaufklärung in Pflan-

zen ist, wurde am konfokalen Lasermikroskop und klassischen Fluoreszenzmikroskop gezeigt. Durch die Unterstützung von Wissenschaftlern am MPI-MP in Golm konnten auch Pflanzenproben bestaunt und besprochen werden.

Die Quintessenz der ersten HUPE Fortbildung
Erstens: weiter so.
Zweitens: A-ha.
Drittens: Nachhaltigkeit.

Allen beteiligten Wissenschaftlern und Lehrern hat diese Fortbildung Spaß gemacht und viel Neues gebracht. Für die Wissenschaftler war es eine Herausforderung, ihre sonst lediglich auf der Fachebene getauschten Erfahrungen und Erkenntnisse so aufzubereiten, dass diese von nicht hochspezialisierten aber interessierten Menschen bestens verstanden und hinterfragt werden können. Für die teilnehmenden Lehrer war es eine Bereicherung, mit Wissenschaftlern in direkten Kontakt zu kommen und den Stand der momentanen Forschung erklärt zu bekommen. Besonders gefiel, dass die Veranstaltung nicht eine Beschreibung der schönen neuen Welt wurde, sondern dass die Wissenschaftler oft auf Grenzen des Wissens und der Erkenntnis hinwiesen. Hochtechnisierte Methoden sind eben nicht alles. Der gesunde Menschenverstand bleibt auch in Zukunft wichtigste Komponente in der Wissenschaft. Diesen bei den heranwachsenden Schülern zu fördern und zu fordern ist eine Hoffnung, die an den Multiplikator «Lehrer» gestellt wird. Das Gefühl, ein paar Tage an einer etablierten Forschungseinrichtung arbeiten zu können und in deren Alltag hineinzutauchen,

war eine neue und wichtige Erfahrung. Generell sollte in den Ministerien darüber nachgedacht werden, ob es nicht besser wäre, Lehrern, bevor diese «ausbrennen», ein «Sabbatical» an Forschungseinrichtungen zu gewähren. Diese Idee wurde im Kurs angesprochen und löste bei den Lehrern Begeisterung aus. Es müssen ja nicht immer Max Planck Institute sein, die eine halb- oder einjährige Mitarbeit in der Forschung zum Gewinn werden lassen. Deutschland ist übersät mit erstklassigen Universitäten, die sich hier sicherlich anbieten würden.

Durch den engen Kontakt zwischen «Lehrenden» und Lehrern während des Kurses wurden auch Grundsteine für zukünftige Kooperationen gelegt. So können brennende Fragen direkt an den fachlich versierten Wissenschaftler X,Y oder Z gestellt werden. Wenn dieser es nicht weiß, so kennt er bestimmt jemanden, der es wissen sollte. Aber auch Spezialstunden in der Schule gehalten von Wissenschaftlern, Doktoranden etc. können einfach und unkompliziert vereinbart werden. Dies alles berührt schon den Punkt einer Nachhaltigkeit der Fortbildung. Viel Arbeit floss in die Vorbereitung der Veranstaltung ein. Vorträge wurden zusammengestellt, kleinere wissenschaftliche Experimente wurden erarbeitet und sollen den Grundstock legen für eine nun jährlich stattfindende Fortbildung der HUPE. Wenn sich weitere interessierte Einrichtungen daran beteiligen möchten, so ist die Redaktion des GenomXPress die richtige Kontaktstelle. Gleiches gilt für Lehrer, die sich für die HUPE 2003 vormerken lassen möchten.

PROF. ARYA SHARMA NIMMT RUF AN UNIVERSITÄT IN KANADA AN

Einen Ruf an die kanadische McMaster Universität in Hamilton/Ontario hat der Berliner Spezialist für die Erforschung und Behandlung der Fettsucht (Adipositas) und des Bluthochdrucks, Prof. Arya Sharma, angenommen. Er wird im Herbst dieses Jahres nach Kanada gehen. Prof. Sharma war im Mai 2000 vom Universitätsklinikum Benjamin Franklin (Freie Universität Berlin) auf eine C3-Professur an die Franz-Volhard-Klinik (Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Berlin-Buch) berufen worden. Im Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch, das eng mit dieser Klinik zusammenarbeitet, leitete er eine Forschungsgruppe.

Prof. Sharma erforscht seit rund zehn Jahren die

Entstehung von Übergewicht und die damit verbundenen Folgeerkrankungen, Bluthochdruck und Typ 2 Diabetes. Sie schädigen Blutgefäße, Herz und Nieren. Viele adipöse Menschen entwickeln deshalb Herzgefäßerkrankungen, die häufig einen Herzinfarkt oder Schlaganfall nach sich ziehen. Der beste Weg, diese Folgen zu verhindern, ist abzunehmen. Das ist nicht nur schwierig, sondern meist ist der Erfolg auch nicht von Dauer. Offenbar spielen für die Regulation des Körpergewichts auch genetische Faktoren eine Rolle. Darüber hinaus können Fettzellen selbst zur Entstehung von Bluthochdruck und Stoffwechselstörungen beitragen. Zudem erschwert vermutlich auch die medikamentöse Behandlung von Bluthochdruck und Diabetes oft

das Abnehmen. Die Hoffnung des Mediziners ist, dass auf der Basis dieser Erkenntnisse neue Strategien sowie wirksamere Medikamente zur Vermeidung von Adipositas und ihren Folgen entwickelt werden können.

Arya Sharma wurde 1959 in Berlin geboren. Er ging 1965 nach Indien. Nach dem Schulabschluss in Neu Delhi studierte er an der Freien Universität (FU) Berlin Medizin. Es folgten 1986 die Approbation, 1987 die Promotion und 1995 die Habilitation. Im Alter von 35 Jahren hatte er eine Professur an der FU am Universitätsklinikum Benjamin Franklin erhalten, danach einen Ruf an die Spezialklinik der Charité der Humboldt-Universität in Berlin-Buch.

Quelle: *idw* 30.09.2002

PROF. GANTEN MIT TREVIRANUS-MEDAILLE AUSGEZEICHNET

Prof. Detlev Ganten, Stiftungsvorstand des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch, ist am 25. Oktober 2002 in Potsdam mit der Treviranus-Medaille, der höchsten Auszeichnung des Verbandes deutscher Biologen (vdbiol) geehrt worden. Er erhielt die Medaille im Rahmen der Jahrestagung des Biologenverbandes in Potsdam für seine Verdienste beim Aufbau des 1992 gegründeten MDC, einer

Forschungseinrichtung der Helmholtz-Gemeinschaft in Berlin Buch, sowie für seinen «beständigen Dialog mit Politik und Gesellschaft».

Die Medaille ist benannt nach dem Bremer Arzt und Naturforscher Gottfried Reinhold Treviranus, der in seinem zu Beginn des 19. Jahrhunderts erschienenen Hauptwerk «Biologie oder Philosophie der lebenden Natur für Naturforscher und Ärzte» den Begriff «Biologie» als Klammer des

damals schon existierenden Spektrums an «Lebenswissenschaften» einführte. Bisherige Preisträger der Treviranus-Medaille waren unter anderem Prof. Hubert Markl, der ehemalige Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, sowie Prof. Ludwig Winnacker, Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Quelle: *idw* 23. 10. 2002

NEUE INSTITUTIONEN FÜR DEN GESUNDHEITLICHEN VERBRAUCHERSCHUTZ

Am 1.11. ist ein neues Gesetz in Kraft getreten, das den gesundheitlichen Verbraucherschutz in Deutschland neu regelt. Gleichzeitig haben zwei neue Behörden ihre Arbeit aufgenommen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist u.a. für die Zulassungen von Lebens- und Futtermitteln aus gentechnisch veränderten Organismen

zuständig. Künftig sollen Verfahren und Ergebnisse der wissenschaftlichen Risikoanalyse grundsätzlich öffentlich gemacht werden. Die zweite neue Behörde ist das Bundesamt für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), zuständig etwa für die Koordination der Lebensmittelüberwachung,

Zulassung von Zusatzstoffen und Pflanzenschutzmitteln. Die Behörden im Netz:

BfR (www.bfr.bund.de/cms/detail.php?template=internet_de_index_js)

BVL (<http://www.bvl.bund.de/index.htm>)

Quelle: *TRANSGEN (Online)* 04.11.2002

SPITZENFORSCHER VON CELERA GENOMICS KEHRT AUS DEN USA NACH DEUTSCHLAND ZURÜCK

Professor Dr. Knut Reinert, bisher Mitarbeiter der Firma Celera Genomics in den USA, hat zum 1. Dezember 2002 einen gemeinsamen Ruf des Berliner Centrums für Genombasierte Bioinformatik (BCB) und des Instituts für Informatik der Freien Universität Berlin auf eine C4-Professur für Algorithmen in der Bioinformatik angenommen. «Damit sind sämtliche Leitungspositionen des BCB innerhalb von 18 Monaten erfolgreich besetzt worden», so Professor Martin Vingron, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und wissenschaftlicher Koordinator des BCB. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms hat eindrucksvoll bewiesen, dass moderne biologische und medizinische Forschung zukünftig untrennbar mit dem Einsatz von infor-

matischen Methoden verbunden ist. Knut Reinert (Jahrgang 1968) gehört trotz seiner vergleichsweise jungen wissenschaftlichen Karriere bereits zu den profiliertesten Wissenschaftlern der internationalen Bioinformatik-Szene. Der gebürtige Saarländer hat in Saarbrücken Informatik studiert und am Max-Planck-Institut für Informatik promoviert. Von dort holte ihn die Firma Celera Genomics 1999 in die USA, wo er maßgeblich an der Entwicklung der neuen Techniken zur Genomsequenzierung beteiligt war. Der Mitautor des berühmten Science-Papers, in welchem Celera 2000 eine erste Version des menschlichen Genoms vorstellte, beschäftigt sich vor allem mit der Entwicklung der Computerprogramme, die aus vielen kleinen DNA-Stückchen das giganti-

sche Puzzle des menschlichen Erbgutes zusammensetzen («hierarchischer Assembler»). Knut Reinert beschäftigt sich mit der Formulierung von Algorithmen im Bereich der Bioinformatik, d.h. der Beschreibung von informatischen und mathematischen Wegen zur Lösung biologischer Probleme. Nach den Erfolgen bei der Genomanalyse hat er sich in jüngerer Zeit verstärkt Methoden der Proteomanalyse, der Untersuchung der Gesamtheit aller Proteine einer Zelle, zugewendet. Weiterhin zählt die Sequenzalignierung von RNA-Molekülen und Proteinen zu seinen Forschungsinteressen.

Quelle: [idw 2.12.02](#)

MEHRHEIT IM EU PARLAMENT FÜR AUFHEBUNG DES GVO-DE-FACTO-MORATORIUMS

Das Europäische Parlament hat am 21.11.2002 mit großer Mehrheit die Aufhebung des in der EU seit 1998 bestehenden De-facto-Moratoriums für die Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen gefordert.

In einer Stellungnahme unterstützt das Straßburger Parlament die von der EU-Kommission im Frühjahr präsentierte einheitliche Biotechnologie-Strategie. Die Parlamentarier begrüßen den Aktionsplan der Kommission zur Weiterentwicklung der Biowissenschaften und Biotechnologie. Sie halten die Auffassung für falsch, dass die Gentechnik in der Medizin überwiegend Chancen biete, in der Landwirtschaft hingegen hauptsächlich mit Risiken verbunden sei. In beiden Bereichen gebe es große Chancen, die genutzt werden sollten, aber auch erhebliche Risiken, die durch geeignete Vorschriften gemindert werden müssten, differen-

ziert das EU-Parlament.

Die Parlamentarier unterstützen die Einführung von Schwellenwerten für zufällige Spuren gentechnisch veränderter Stoffe in Lebens- und Futtermitteln, um dem Verbraucher Wahlmöglichkeiten zu eröffnen. Die Schwellenwerte sollten auf «ein angemessenes Niveau» festgelegt werden, das in der Praxis anwendbar sei, und sich auf wissenschaftliche Bewertungen stützen. Als Voraussetzung müsse gelten, dass diese Stoffe gemäß den EU-Standards als unbedenklich eingestuft worden seien.

An die Mitgliedstaaten richtet das Plenum den Appell, die Freisetzung-Richtlinie für gentechnisch veränderte Pflanzen baldmöglichst umzusetzen. Ferner fordert das EU-Parlament, der Gebrauch von gentechnisch veränderten Produkten und der Einsatz von Gentechnik in der Herstellung müsse mit einer Begleitforschung

versehen werden, insbesondere im Hinblick auf die Langzeitwirkungen. Die Politik sollte in Abstimmung mit der Wirtschaft und der Forschung ein sorgfältig ausgearbeitetes Forschungs- und Begleitprogramm zum Anbau von gentechnisch veränderten Pflanzen auf den Weg bringen.

Diese Stellungnahme ist rechtlich nicht bindend, sendet aber ein starkes politisches Signal an die europäischen Agrarminister, die am 28. November die Diskussion über neue Kennzeichnungsbestimmungen für gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermittel wieder aufnehmen. Auch an die Minister dürfte daher die Warnung der EU-Parlamentarier gerichtet sein, dem Abwandern von Wissenschaftlern und einer Abhängigkeit von Einfuhren biotechnologischer Erzeugnisse entgegenzuwirken.

Quelle: [bioSicherheit \(Online\) 22.11.2002](#)

KOMPROMISS IM KENNZEICHNUNGSSTREIT BEI LEBENS- UND FUTTERMITTELN IN DER EU

Die EU-Landwirtschaftsminister haben sich am gestrigen Abend in Brüssel auf einen Kompromiss zur Kennzeichnung gentechnisch veränderter Lebens- und Futtermittel geeinigt.

Künftig sollen Lebens- und Futtermittel als gentechnisch verändert gekennzeichnet werden müssen, wenn sie mehr als 0,9 Prozent gentechnisch veränderter Bestandteile enthalten. Ursprünglich hatte die Europäische Kommission einen Schwellenwert von 1,0 Prozent vorgeschlagen. Die Entscheidung der Minister fiel mit qualifizierter Mehrheit nach langen und harten Verhandlungen. Bundesverbraucherministerin Renate Künast stimmte

für den Kompromiss. Großbritannien lehnte die Regelung ab und beharrte auf einer Schwelle von 1,0 Prozent, während Luxemburg und Österreich einen niedrigeren Wert als 0,9 Prozent verlangten. Sie wissen dabei das Europäische Parlament hinter sich, das sich in erster Lesung im Juli für einen maximalen Anteil von 0,5 Prozent ausgesprochen hatte.

Der Streit um die Höhe des Schwellenwerts hatte bislang eine Einigung der Agrarminister über die von der Kommission vorgeschlagene neue Verordnung über gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermittel verhindert.

Die im Ministerrat erzielte Einigung sieht vor, dass der Schwellenwert in einem Ausschussverfahren gesenkt werden kann. Die Kennzeichnungspflicht wird unabhängig von der Nachweisbarkeit gentechnisch veränderter Bestandteile in dem jeweiligen Lebens- und Futtermittel gelten. Produkte von Tieren, die gentechnisch verändertes Futter erhielten, sollen nicht als Gen-Lebensmittel etikettiert werden müssen. Damit würde beispielsweise Milch von Kühen, die gentechnisch veränderte Soja gefressen haben, der Kennzeichnungspflicht nicht unterliegen.

Quelle: bioSicherheit (Online) 29.11.2002

BEI TESTS AUF GVO BESTANDTEILE WAR JEDES ZEHNTE LEBENSMITTEL POSITIV

In etwa jedem Zehnten soja- oder maishaltiger Lebensmittel sind Bestandteile gentechnisch veränderter Pflanzen nachweisbar. Das geht aus dem Jahresbericht 2001 des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelüberwachung hervor. In einigen Fällen lag der GVO-Anteil über 1%. Keines dieser Produkte war gekennzeichnet. In den Jahren 2000 und 2001 untersuchten die bayrischen Kontrolleure 2083 sojahlaltige Lebensmittel, wie etwa Brot, Backwaren, Desserts, Fertiggerichte, Säuglings- und Diätahrung. In 267 Produkten (12,8%) wurden Bestandteile aus gentechnisch veränderten Sojabohnen (RoundupReady-Herbizidresistenz) nachgewiesen. Gegenüber 2000 stieg der Anteil der Produkte mit einem positiven Nachweis von 9% auf 17%. In 31 Proben (11,6%) überstieg der gemessene GVO-Anteil den Schwellenwert von 1%. Kein Produkt

war ordnungsgemäß gekennzeichnet. Bei 115 Proben (43,1%) lag der Anteil transgener DNA zwischen 0,1% und 1,0%. In 121 Fällen (45,3%) lag der Anteil unter 0,1% bzw. war nicht quantifizierbar.

2000 und 2001 prüfte die Bayerische Behörde 1726 maishaltige Lebensmittel auf Bestandteile aus verschiedenen herbizidtoleranten oder insektenresistenten GVO-Maissorten (Bt 176, Bt 11, MON 810, T25). Analysiert wurden etwa Backwaren, Knabbergebäck, Chips, Fertiggerichte oder Maismehl. In 156 Lebensmittelprodukten (9%) konnte GVO-Mais festgestellt werden. In 5 Fällen (3,2%) überschritt der GVO-Anteil die 1,0%-Schwelle. Bei 32 Proben (20,5%) lag der Anteil transgener DNA zwischen 0,1% und 1,0%. In 119 Produkten lag der nachweisbare GVO-Anteil unter 0,1%.

Auch in fünf Bio-Produkten wurde GVO-Soja, in einem GVO-Mais nachgewiesen (in 2001) – bei zwei Produkten betrug der Anteil 4% bzw. 10%, bei den übrigen lag er unter 1%. Die Produkte waren mit Hinweisen wie «aus kontrolliert ökologischem Anbau» oder «ohne Gentechnik» deklariert.

Betriebsbegehungen. Bei einem GVO-Anteil von 0,1% bis 1,0% sind Lebensmittel von der Kennzeichnungspflicht ausgenommen, wenn es sich um eine zufällige Beimischung handelt und der Hersteller nachweisen kann, dass er sich bemüht hat, diese zu vermeiden – etwa durch den Kauf von Rohstoffen, die als «GVO-frei» zertifiziert sind. Das bayrische Amt für Lebensmittelüberwachung prüft diese Voraussetzung durch Betriebsbegehungen.

Quelle: TRANSGEN (Online) November 2002

VIRUSRESISTENTE ZUCKERRÜBEN - IN DER UMWELT NICHTS BESONDERES

Wenn Landwirte Zuckerrüben anbauen, fürchten sie die Rizomania-Krankheit, vor allem in Süddeutschland. Statt einen großen Rübenkörper auszubilden, zeigen die befallenen Pflanzen einen kümmerlichen Wuchs. Es entstehen lange, wurzelartige Fäden – daher heißt die Krankheit auch «Wurzelbärtigkeit». Sie ist die wirtschaftlich bedeutendste Krankheit im Zuckerrübenanbau. Der Zuckergehalt der betroffenen Pflanze kann unter 10 Prozent sinken.

Auslöser der Krankheit ist das BNYV-Virus (Beet Necrotic Yellow Vein Virus). 1974 wurden die ersten befallenen Rüben in Deutschland entdeckt. Lange Zeit fanden die Pflanzenzüchter kein Mittel gegen das Rizomania-Virus. Nach intensiver Ent-

wicklungsarbeit sind inzwischen konventionelle Zuckerrübensorten mit einer erhöhten Widerstandsfähigkeit gegen die Krankheit erhältlich.

Einen anderen Weg eröffnete die Gentechnik. Durch Übertragen des Gens für die Eiweißhülle eines pathogenen Virus auf Pflanzen lässt sich eine Immunisierung der betreffenden Pflanze erzeugen. Ab Mitte der 1990er Jahre wurden transgene Zuckerrüben mit einer gentechnisch vermittelten Virusresistenz gegen die Rizomania-Krankheit intensiv im Freiland getestet.

Fast zehn Jahre ist die virusresistente Zuckerrübe auf mögliche Umweltrisiken untersucht worden. Dabei ging es um ein gegenüber konventionellen Zuckerrüben verändertes Umweltverhalten, um

Auskreuzung und Ausbreitung transgener Rüben, ihre Beziehung zu Wild- und Unkrautrüben, aber auch zu anderen verwandten Pflanzen wie etwa Mangold.

Weitere Themen der Begleitforschung waren Auswirkungen virusresistenter Rüben auf den Boden, die Möglichkeit eines Gentransfers von der Pflanze auf Mikroorganismen (horizontaler Gentransfer) sowie der Entstehung neuer krankheitsauslösender Viren. Nach fast zehn Jahren ökologischer Begleitforschung haben sich keine offenkundigen Anhaltspunkte für eine ökologische Sonderrolle der untersuchten transgenen Rüben gefunden.

Quelle: bioSicherheit (Online) 22.11.2002

DFG-BÜRO IN WASHINGTON

Zentrale Aufgabe in der Beratung deutscher Wissenschaftler in den USA

Am 17. September eröffnete der Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) Professor Ernst-Ludwig Winnacker offiziell das neue DFG-Büro in Washington, DC. Das Verbindungsbüro in der amerikanischen Hauptstadt ist die zweite Auslandspräsenz der DFG nach dem Chinesisch-Deutschen Zentrum für Wissenschaftsförderung in Peking; im Frühjahr 2003 soll als drittes ein Verbindungsbüro in Moskau eröffnet werden.

In seiner Eröffnungsansprache skizzierte der DFG-Präsident die wesentlichen Aufgaben des neuen Büros, das unter der Leitung von Dr. Walther Klofat bereits im Mai dieses Jahres seine Arbeit aufgenommen hat. Danach liegt eine Hauptaufgabe in der Unterstützung und dem Rat für die große Zahl von DFG-Stipendia-

ten in den Vereinigten Staaten, vor allem mit Blick auf ihre weitere Karriereplanung nach der Rückkehr nach Deutschland. Ebenso, so Winnacker weiter, solle das neue Büro in Washington dazu beitragen, amerikanischen Post-docs die Möglichkeiten von Forschungsaufenthalten in Deutschland und darüber hinaus in Europa aufzuzeigen, um auch hier neue wissenschaftliche Erfahrungen zu sammeln und die Grundlage für lebenslange bilaterale wissenschaftliche Kooperation zu legen. Schließlich solle die neue DFG-Repräsentanz in der amerikanischen Hauptstadt die Beziehungen und Netzwerke zu den dort ansässigen großen Wissenschaftsorganisationen wie der National Science Foundation (NSF), der NIH (National Institute of Health) und anderen durch persönliche Kon-

takte verstärken und vertiefen.

Als Beispiel für bereits existierende erfolgreiche Zusammenarbeit mit den Vereinigten Staaten nannte Winnacker die internationalen Graduiertenkollegs und die erst vor wenigen Tagen bewilligten 20 Kooperationsprojekte im Programm Arabidopsis Functional Genomics Network, das von der DFG in Kooperation mit der NSF durchgeführt wird.

Nähere Informationen:

*Dr. Walther Klofat
Head of Washington Office,
1627 I Street NW, Suite 540,
Washington, DC 20006-4020
walther.klofat@dfg-usa.org
www.dfg-usa.org*

Quelle: DFG - Nr. 44 - 23. September 2002

SCIENCE DIGEST

Mausgenom entschlüsselt

Eine internationale Forschergruppe hat das gesamte Genom der Maus entziffert. Die Wissenschaftler hoffen, mit dem Wissen die Ursachen verschiedener menschlicher Erbkrankheiten aufklären zu können. An der Entschlüsselung waren über hundert Forscher weltweit beteiligt, darunter auch die Arbeitsgruppe des Neurobiologen Andreas Zimmer von der Universität Bonn. In den Millionen von «Buchstaben» des genetischen Codes haben die Forscher auch bereits mehrere zehntausend «Wörter» ausfindig gemacht: die eigentlichen Gene. Das Erbgut eines jeden höheren Lebewesen setzt sich aus vier Grundbausteinen zusammen, den so genannten Basen. Diese sind unterschiedlich miteinander kombiniert, und manche Abfolgen der Basen enthalten Baupläne für die Eiweiße, die der Organismus braucht. Nach der Entschlüsselung des genauen Musters der Basen wird im Detail untersucht, ob ein Abschnitt einen Bauplan enthält oder nicht. In der Gentechnologie werden diese Untersuchungen häufig mithilfe künstlich hervorgerufener Fehler in der Basenabfolge durchgeführt. Die Forscher beobachten anschließend welchen Schaden eine solche Mutation in lebenden Mäusen anrichtet, um Rückschlüsse auf die ursprüngliche Funktion des Genproduktes ziehen zu können.

Die Maus ist schon heute der wichtigste Modellorganismus zur Untersuchung von Krankheitsmechanismen. Denn das Erbgut von Maus und Mensch entspricht sich in weiten Teilen und für viele Gene des Menschen gibt es auch eine entsprechende Erbanlage bei der Maus. Kennt man die entsprechenden Gene der Maus und weiß, was sie machen, ist es sehr viel leichter, beim Menschen für eine Erbkrankheit verantwortliche Kandidatengene zu benennen.

Quelle: Nature Bd. 420, S. 520

Über die Maus zum Down-Syndrom: Welche Gene stecken dahinter?

Das Chromosom 21 steht in direktem Zusammenhang mit einer der häufigsten genetischen Erkrankungen, der Trisomie 21, auch «Down-Syndrom» genannt: Welche der etwa 200

bis 250 Gene auf dem Chromosom 21 für die Symptome des Down-Syndroms verantwortlich sind, ist nach wie vor unklar. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie um Dr. Bernhard Herrmann und des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik um Dr. Marie-Laure Yaspo erstellten gemeinsam mit den Arbeitsgruppen von Dr. Ruiz I. Altaba vom Skirball Institut (New York, USA) und Dr. Nadia Dahmane (CNRS, Marseille, Frankreich) eine so genannte Expressionskarte genau jener Gene in der Maus, die den Genen auf dem Chromosom 21 des Menschen entsprechen (Nature, 5. Dezember 2002). Um die Aussagekraft ihrer Untersuchungen zu erhöhen, setzten die Max-Planck-Forscher drei verschiedene Techniken ein: Bei der so genannten «whole-mount in situ Hybridisierung» wird der gesamte Mausembryo mit einer Gen-spezifischen Sonde markiert, die durch Anfärbung sichtbar gemacht wird. Dadurch kann das Muster der Genexpression im gesamten Embryo sichtbar gemacht werden. Darüber hinaus wurde die Genexpression in Schnitten des Gehirns zwei Tage nach der Geburt vor dem Hintergrund der besonderen Auswirkungen des Down-Syndroms auf dieses Organ detailliert untersucht. Schließlich wurde ein computerbasiertes Verfahren, der so genannte «elektronische Northern-blot», eingesetzt. Dabei wird das Muster der Genexpression aus dem im Rahmen der so genannten «EST»-Sequenzierung weltweit verfügbaren Datensätzen abgeleitet.

Eine vierte, neu entwickelte Technik wendeten die Forscher des Max-Planck-Instituts für experimentelle Endokrinologie gemeinsam mit den Teams von Dr. Stylianos Antonarakis (Genf) und Dr. Andrea Ballabio (Neapel) an. Die Technik erlaubt es, die Expressionsmuster von Tausenden von Genen in relativ kurzer Zeit sichtbar zu machen. Dazu isolierten die Wissenschaftler zunächst relevante Abschnitte der entsprechenden Maus-Gene und stellten Gen-Sonden her. Über so genannte RNA in situ-Hybridisierungen (ISH) wurden an Schnitten von Mäuseembryonen dann die Expressionsmuster detektiert. Die daraus resultierenden ausgesprochen detailreichen Informationen ermöglichen die Rekonstruktion eines Gesamtbildes der Genaktivität im Gehirn und in verschiedenen Organen. Die als GenePaint bezeichnete Methode nutzten die Forscher, um insgesamt 6.500

Gewebeschnitte aus Mäuse-Embryonen zu analysieren. Für ihren «Chromosom 21-Atlas» stellten die Forscher auch die Expressionsmuster in ganzen Embryonen dar. Mit der vorliegenden Karte der Aktivitätsmuster jener Maus-Gene, die den Genen auf dem menschlichen Chromosom 21 entsprechen, bestehen somit gute Voraussetzungen, um den Ursachen der zahlreichen Fehlbildungen, die zum Krankheitsbild Down-Syndrom beitragen, nachgehen zu können.

<http://chr21.molgen.mpg.de/hsa21/>

<http://tigem.it/ch21exp/>

Quelle: MPG 5. 12. 02

Hitzeresistente Symbiose zwischen Pflanze und Pilz

Forscher entdeckten einen Pilz und eine Pflanze, die - wenn sie zusammenarbeiten - bei einer Temperatur von über 50°C gedeihen können. In dieser Symbiose siedeln sie um heiße Quellen in den Lassen Volcanic und Yellowstone National Parks.

Der erst kürzlich entdeckte Pilz entstammt einer großen Klasse symbiotischer Pilze, die unterirdisch leben und die Wurzeln ihrer Wirtspflanzen – in diesem Fall die des Grases *Dichanthelium lanuginosum* - umschlingen. Der Pilz gehört zur Gattung *Curvularia*.

Im Labor kann keine der beiden Spezies ohne den anderen bei 50°C existieren, berichten Russell Rodriguez und seine Kollegen vom US Geological Survey. Gemeinsam widersteht das Gespann kurzzeitig sogar Temperaturen von bis zu 65°C.

Es ist noch unklar wie das Paar zusammenarbeitet, um solche Temperaturen aushalten zu können. Der Pilz könnte über sein ausgedehntes Zellnetzwerk Wärme von der Pflanze ableiten oder beide Organismen könnten schützende Stoffe austauschen.

Worin auch immer der Mechanismus besteht, dies ist ein weiteres Beispiel für die Eroberung unwirtlicher Lebensräume durch Pflanzen dank der Hilfe von Freunden - Pilze versorgen Pflanzen oft mit lebenswichtigen Nährstoffen, erhöhen deren Resistenz gegenüber Trockenheit und vieles andere mehr.

Quelle: Nature (Online) erschienen in Science 298: 1581 (2002)

Neue Theorie zum Ursprung des Lebens: Zuerst war die Zelle, dann das Leben

Europäische Forscher haben eine neue Theorie über den Ursprung des Lebens: Es entstand in kleinen Hohlräumen eisensulfidhaltiger Felsen am Meeresgrund, glauben William Martin von der Universität Düsseldorf und Michael Russell vom Umwelt-Forschungszentrum in Glasgow. In diesen Zellen sammelten sich auf engstem Raum Wasserstoff, Cyanide, Sulfide und Kohlenmonoxid und damit auch Ur-Substanzen des Lebens. Sie reagierten schließlich miteinander und bildeten so die ersten lebenden Organismen. Ihre Theorie stellen die Wissenschaftler im Fachblatt «Philosophical Transactions B» vor. Bisher gingen Wissenschaftler davon aus, dass sich die Bausteine des Lebens durch chemische Reaktionen in der Ur-Atmosphäre bildeten und sich dann zu den ersten Zellen zusammensetzten. Nach der Theorie von Martin und seinen Kollegen ist es wesentlich wahrscheinlicher als bisher angenommen, dass es auf anderen Planeten in unserem Sonnensystem Leben gibt. Es könne auf jedem nassen, steinigen Planeten entstehen, sagen die Forscher.

Quelle: *BdW (Online)* 04.12.2002

Neuer Genreis trotz Salz, Trockenheit und Kälte

Amerikanische Forscher haben einen genetisch veränderten Reis vorgestellt, der selbst unter extremen Umweltbedingungen noch gedeiht. Mit Hilfe einer zusätzlichen Erbanlage kann der Reis Trockenheit, Kälte und versalzene Böden widerstehen, berichten die Wissenschaftler im Fachmagazin «Proceedings» der amerikanischen Nationalen Akademie der Wissenschaften. Die Forscher um Ajay Garg von der Cornell-Universität in Ithaca (USA) haben dem Reis das Gen für ein Zuckermolekül mit dem Namen Trehalose eingepflanzt. Der Zucker macht die Zellen von Pflanzen gegenüber harschen Umweltbedingungen besonders widerstandsfähig, weshalb er auch in Wüstenpflanzen genutzt wird, um Dürreperioden zu überstehen. Das entsprechende Gen ist unter Lebewesen zwar weit verbreitet, kommt in natürlichem Reis aber kaum vor. Tests haben bereits die Wirksamkeit der Manipulation gezeigt. Das neue Gen wird zudem vom Reis an kommende Pflanzengenerationen weitergegeben. Bauern, die den veränderten Reis anbauen, geraten daher nicht in die Abhängigkeit von Genfirmen, betonen die Forscher. Die neue Erbanlage lässt zudem die Zusammensetzung der Reiskörner unverändert, erklären Garg und seine Kollegen. Es wird ledig-

lich in anderen Bereichen der Pflanze aktiv. Die Tests haben zudem ergeben, dass das Gen den Reis sogar ergiebiger macht. Reis ist eine der Hauptnahrungsquellen der Erde. Dürren, Kälteeinbrüche und versalzene Böden gehören jedoch zu den Faktoren, die dem Ertrag von Reisernten weltweit am meisten zusetzen. Der Genreis soll hier für Abhilfe sorgen. Die Forscher haben die Manipulation zwar als Patent angemeldet, wollen die Technik aber frei zugänglich machen, damit sich auch arme Länder den neuen Reis leisten können.

Quelle: *BdW (Online)* 26.11.2002

Weniger wölfisch

Haushunde stammen nicht direkt vom Wolf ab, sondern von einem bereits gezähmten Urhund, der sich schon vor 15.000 Jahren in Asien und Europa und bis nach Amerika ausbreitete. Das berichtet ein internationales Forscherteam im Fachmagazin «Science» (Bd. 298, S. 1610). Schwedische und chinesische Wissenschaftler hatten über DNA-Analysen den genetischen Ursprung von Haushunden der Neuen und der Alten Welt miteinander verglichen. Sie fanden dabei heraus, dass alle Hunde auf einen gemeinsamen Vorfahren, eine Art Urhaushund zurückgehen und nicht wie ursprünglich angenommen direkt vom Wolf abstammen. Die Wissenschaftler fanden bei Hunden in Ostasien die größte genetische Vielfalt. Die Forscher vermuten, dass dort vor 15.000 Jahren die ersten Hunde gezähmt wurden. Von Ostasien aus verbreiteten sie sich über Asien und Europa und eroberten vor 12.000 bis 14.000 Jahren als Begleiter des Menschen sogar die Neue Welt.

Quelle: *BdW (Online)* 22.11.2002

Ein Gen macht Rauchern das Aufhören schwer

Ein bestimmtes Gen könnte die Ursache sein, warum es manchen Menschen besonders schwer fällt, mit dem Rauchen aufzuhören. Das berichten amerikanische Wissenschaftler in der Fachzeitschrift «Pharmacogenetics» (Bd. 12, S. 627).

Die Forscher um Caryn Lerman von der Universität in Philadelphia untersuchten 426 Raucher, die versuchten, ihre Sucht los zu werden. Bei den Probanden, die dabei besonders große Schwierigkeiten hatten, entdeckten die Wissenschaftler eine veränderte Form eines bestimmten Gens. Dieses Gen enthält normalerweise den Bauplan für ein Enzym, das für den Abbau von Nikotin im Gehirn verantwortlich ist. Die leicht veränderte Form dieses Gens führt dazu, dass Nikotin nicht mehr so

schnell abgebaut werden kann. Dadurch reichert es sich kurzfristig im Gehirn an.

Der Raucher gewöhne sich schnell an die dauerhaft erhöhte Konzentration, erklärt Lerman. Der endgültige Verzicht auf den Glimmstengel fällt so den Betroffenen erheblich schwerer, vermuten die Forscher.

BdW (online) 12.11.02

Eiweiß 55.000 Jahre alter Bisonknochen analysiert

Eiweiße können in Fossilien möglicherweise über Millionen von Jahren erhalten bleiben und Einblicke in die Evolutionsgeschichte geben. Christina Nielsen-Marsh von der University of Newcastle und Kollegen berichten im Fachblatt *Geology* (Bd. 30, S. 1099), dass sie ein Protein namens Osteocalcin aus mindestens 55.000 Jahre alten Knochen des ausgestorbenen Steppenbisons isoliert haben.

Nach den Berechnungen der Forscher könnte Osteocalcin, das am Aufbau der Knochen beteiligt ist, unter günstigen Umständen bis zu zehn Millionen Jahre lang erhalten bleiben kann. Die Forscher konnten die Abfolge der Aminosäuren entziffern und stellten fest, dass das Osteocalcin des Steppenbisons exakt gleich aufgebaut ist wie beim modernen Bison. Es unterscheidet sich in nur einer Aminosäure von Rindern, deren Vorfahren sich seit etwa einer Million Jahren getrennt von den Bisons entwickelten.

Mit Hilfe von Osteocalcin oder anderer Proteine ließe sich auch der unübersichtliche Stammbaum des Menschen entwirren, schreibt das Wissenschaftsmagazin »New Scientist« in seiner Online-Ausgabe. Die Proteine von Menschen, Schimpansen und Orang-Utans unterscheiden sich nur in ein paar Aminosäuren. Durch Vergleich mit den Proteinen aus den Knochen verschiedener Vorfahren ließe sich klären, wer mit wem näher verwandt ist.

Allerdings müssten dafür die wertvollen Knochen der Hominiden teilweise zerstört werden. Osteocalcin ist aber auch in Zähnen enthalten, die häufiger gefunden werden.

Quelle: *BdW (Online)* 18.11.2002

Herzschrittmacher aus der Petrischale

Amerikanischen Forschern ist es gelungen, aus körpereigenen Muskelzellen einen natürlichen Herzschrittmacher zu entwickeln. Das berichtete Douglas B. Cowan vom Kinderkrankenhaus in Boston auf dem Kongress der amerikanischen Herzgesellschaft in Chicago. Mit dem neuen Verfahren könnten in Zukunft künstliche

Herzschrittmacher überflüssig werden.

Die Zellbiologen entnahmen Ratten geringe Mengen noch nicht entwickelter Muskelzellen. Nur diese so genannten Myoblasten produzieren noch ein besonderes Eiweiß, das Herzmuskelzellen miteinander verbindet und so die Übertragung elektrischer Signale ermöglicht. Die Forscher vermehrten die entnommenen Zellen im Labor und pflanzten die entstandenen Zellstreifen im Herzen von Ratten ein. Dort übernahmen sie die Aufgabe der Zellen im so genannten Sinusknoten, der elektrische Impulse aussendet und damit für einen gleichmäßigen Herzrhythmus sorgt.

Bisher wurde Patienten mit Herzfehlern zur Stabilisierung ihres Herzrhythmus häufig ein künstlicher Herzschrittmacher eingesetzt. Doch gerade bei Neugeborenen mit schweren Herzfehlern ist diese Operation ein gefährlicher Eingriff. Dieser muss im Laufe der Jahre häufig wiederholt werden, da das Kind wächst.

Quelle: *BdW (Online)* 18.11.2002

Helicobacter pylori lebt schon seit mehr als 11.000 Jahren in menschlichen Mägen

Das im Magen lebende Bakterium *Helicobacter pylori* begleitet den Menschen schon seit mindestens 11.000 Jahren. Das legen Genanalysen des Magenbewohners nahe, berichten amerikanische Forscher in der Fachzeitschrift «Proceedings of the National Academy of Sciences».

Mediziner kennen *H. pylori* seit etwa zwanzig Jahren. Das spiralförmige Bakterium wird als eine der Ursachen für Magengeschwüre und -krebs betrachtet. Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung trägt es im Magen mit sich herum, schätzen Mediziner. Der Mikrobiologe Martin Blaser und seine Kollegen hatten bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen nach speziellen genetischen Variationen des Bakteriums gesucht. Die von ihnen untersuchten Varianten kommen nur bei Menschen vor, die aus ostasiatischen Ländern wie Korea, China und Japan stammen. Auch wenn sie in andere Länder wie zum Beispiel die USA auswandern, behalten sie ihren Bakterienstamm.

Diesen speziellen genetischen Fingerabdruck fanden die Forscher jedoch auch bei südamerikanischen Indianern, die in isolierten Gemeinschaften in Venezuela leben. Diese Ureinwohner Amerikas können diese *H. pylori*-Variante nur haben, weil bereits ihre Vorfahren, die vor mehr als 11.000 Jahren aus Ostasien nach Amerika kamen, den Magenbewohner mitbrachten, schließen die Forscher.

BdW (Online) 05.11.2002

Gentherapie gegen Parkinson

Amerikanische Mediziner versuchen erstmals, mit einer Gentherapie Parkinsonkranke zu behandeln. An Parkinson leidende Nagetiere konnten auf diese Weise bereits erfolgreich therapiert werden, berichteten Forscher aus Neuseeland und den USA in der Fachzeitschrift »Science« (Ausg. 298, S. 425). Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse genehmigten es die amerikanischen Behörden, die neue Therapie jetzt in einer klinischen Studie an Patienten zu testen. Ziel der Gentherapie ist es, das unkontrollierbare Zittern zu mindern. Dazu wird ein Gen, das für die Synthese des körpereigenen Botenstoff namens «GABA» benötigt wird, direkt in die betroffenen Gehirnregionen gebracht. Dieser Botenstoff dämpft die Aktivität der Nervenzellen, die das Zittern und den Kontrollverlust verschiedener Bewegungen verursachen und lindert so die typischen Symptome von Parkinson.

Doch das sei nur ein Aspekt der Gentherapie, erklärt Matthew J. Doring. Die neue Behandlungsform könne den Verlauf der Krankheit stark verzögern oder sogar aufhalten. An der klinischen Studie nehmen ausgesuchte Patienten teil, bei denen die herkömmlichen Medikamente nicht mehr wirken

BdW (online) 11.10.02

Neue Technik ermöglicht Einblick ins Leben einer Hefezelle

Eine neue Technik ermöglicht jetzt mit geringem Zeitaufwand, die Aktivität und das Zusammenspiel der Gene zu untersuchen. David Gifford vom Technologiezentrum und Richard Young vom Whitehead Institut für biomedizinische Forschung in Massachusetts entwickelten eine besondere Form von DNA-Chips. Auf diese winzig kleinen Glasplättchen werden Teile des Erbgutes aufgetragen und anschließend untersucht. Das erlaubt Wissenschaftlern, die Aktivität vieler Gene gleichzeitig zu erforschen. Bisher sei es immer nur möglich gewesen, einzelne Abschnitte des Erbgutes zu untersuchen. Bei dem beschriebenen, neuartigen Chip konnte erstmals das gesamte Erbgut einer Hefezelle auf die neuen DNA-Chips auftragen werden. Die Kenntnis über diese Zellabläufe habe große Auswirkung auf die medizinische Forschung, erklärt Young. Mit diesem Wissen sei es Forschern möglich, neue Medikamente zu entwickeln. Denn viele Krankheiten würden dadurch entstehen, dass Zellen bestimmte Eiweiße zuviel oder zu wenig produzieren.

Quelle: *Science Band 298, S. 799*

Gen für Rosenduft entdeckt

Israelische Forscher haben ein Gen entdeckt, das mit für den Duft von Rosen verantwortlich ist. Das berichten sie in der Fachzeitschrift «The Plant Cell» (Onlinepublikation 10.1105/tpc.005207). Mithilfe dieser Information könnten Wissenschaftler hochgezüchteten Rosensorten, die sich zwar lange in der Vase halten, jedoch kaum noch duften, ihren Wohlgeruch wieder zurückgeben.

Die Biologen um Inna Guterman und David Weiss von der Hebräischen Universität Jerusalem untersuchten zwei Rosenarten: die rote stark duftende «Fragrant Cloud» und die gelbe kaum riechende «Golden Gate». Sie analysierten, welche Gene in den Blüten der Pflanzen angeschaltet werden und welche Eiweiße somit in den Blütenblättern produziert werden. Um dem Duft auf die Spur zu kommen, verglichen die Biologen dabei die Aktivität der Gene in vollentwickelten Blüten und in den Knospen.

Dabei fiel ihnen vor allem ein Gen auf, das ein Eiweiß kodiert, welches eine Substanz namens «Germacrene D» produziert. Diese flüchtige Chemikalie fanden sie nur in der Nähe der duftenden Fragrant Cloud nicht aber bei Golden Gate. Germacrene D trägt jedoch nur einen Bruchteil zum Bukett einer Rose bei, sagen die Forscher. Für den vollendeten Duft einer Rose sind noch eine ganze Reihe weiterer Geruchsstoffe nötig.

BdW (online) 02.10.02

Ein einzelnes Gen bringt Birnen und Tomaten in Form

Ein einzelnes Gen bringt Früchte in Form und sorgt dafür, dass Tomaten rund und Birnen birnenförmig sind. Das berichten amerikanische Forscher in der Fachzeitschrift «Proceedings» der amerikanischen Nationalen Akademie der Wissenschaften (Onlinepublikation doi: 10.1073/pnas.162485999).

Die Biologen um Steven Tanksley von der Cornell Universität in Ithaca hatten bei Tomaten das Gen «OVATE» ausgeschaltet, und die Früchte wuchsen birnenförmig. Ohne dieses regulierende Gen wächst die Spitze einer Frucht mehr als ihr Boden, und es entsteht die typische Birnenform mit langem Hals und knolligem Fuß. Bei runden Früchten stoppt OVATE dieses Wachstum, indem das Gen ein Eiweiß produziert, das wiederum andere Gene kontrolliert, vermuten die Wissenschaftler. Die meisten wilden Früchte sind rund. So ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass ein Tier, das sich über eine Frucht hermacht, auch etwas von den Samen in ihrer Mitte verpeist und verbreitet. Doch seit der Mensch Pflanzen kultiviert, haben birnenför-

mige Früchte auch eine Chance, da der Mensch die ungewöhnliche Form mag. So haben Menschen vermutlich aus ästhetischen Gründen Früchte wie Birnen oder Avocados hervorgebracht, vermuten Botaniker.

Schon in den 20er Jahren des vergangenen Jahrhunderts hatten Forscher birnenförmige Tomaten gezüchtet. Doch die Unterlagen zu diesen Versuchen waren verloren gegangen. Tanksley und seine Kollegen haben diese Früchte wieder erfunden

BdW (online) 18.09.02

Gentherapie heilt Maus von Mukoviszidose

Mit einer neu entwickelten Gentherapie konnten australische Forscher erstmals eine an Mukoviszidose erkrankte Maus über einen längeren Zeitraum heilen. Die Lungenzellen nahmen das reparierende Gen auf und erholten sich sichtbar von den schweren Symptomen der Krankheit, berichten Wissenschaftler des Frauen- und Kinderkrankenhauses in Adelaide.

Die heilende Wirkung hielt bislang für 110 Tage an, sagen die Forscher um David Parsons. Da sich Lungenzellen alle drei Monate regenerieren, sei dies ein Zeichen dafür, dass das neue Gen tatsächlich die Stammzellen erreicht, aus denen die neuen Zellen gebildet werden.

Jeder Versuch, ein Gen langfristig in Lungenzellen zu schleusen, scheiterte bisher am äußerst effektiven Verteidigungssystem der Lunge. Doch die Mediziner nutzten nun eine natürlich in der Lunge vorkommende Substanz, die die Zellen «überredet», das fremde Korrektur-Gen doch aufzunehmen. Nun wollen die Wissenschaftler ihre Methode noch verbessern und sicherer machen, um sie künftig auch an menschlichen Patienten testen zu können.

Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit, die etwa einen von 2500 Menschen betrifft. Bei den Betroffenen ist der Schleim in der Lunge so zähflüssig, dass er nicht wie bei einem Gesunden über die Flimmerhärchen abtransportiert oder abgehustet werden kann. Er verstopft die Bronchien und ihre Verästelungen. Im Schleim enthaltene Bakterien verbleiben in der Lunge und können zu Infektionen führen. Im Schnitt erreichen die Patienten ein Alter von vierzig Jahren.

Quelle: BdW (Online) 21.10.2002

Was beim Zwiebelschneiden die Tränen in die Augen treibt

Japanische Forscher haben den «Tränenfaktor» in der Zwiebel entdeckt: Das Enzym ist für die Entstehung der Substanz verantwortlich, die Hausfrauen und -männern beim Zwiebelschneiden das Wasser in die Augen treibt. Mit diesem

Wissen könnte es bald die erste genmanipulierte «Anti-Tränen-Zwiebel» geben.

Bisher hielten Wissenschaftler die reizende Substanz für ein Nebenprodukt bei der Entstehung des Zwiebelgeschmacks. Das «Tränenfaktor»-Enzym, das in Wirklichkeit dahintersteht, hängt jedoch nicht mit den Geschmacksstoffen der Zwiebel zusammen, fanden die Forscher vom Somatech-Forschungszentrum in Chiba heraus. Eine genmanipulierte Zwiebel ohne das Enzym müsste daher genauso schmecken wie eine gewöhnliche, ohne beim Schneiden Tränen in die Augen zu treiben.

Quelle: Nature Bd. 419 S. 685

Ungesättigte Fettsäuren treiben Krebszellen in den Selbstmord

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie sie beispielsweise in Fisch vorkommen, eignen sich möglicherweise zur Krebstherapie. Diese so genannten Omega-3-Fettsäuren können bei bestimmten Krebsarten die Kraftwerke der Zellen, die Mitochondrien, zerstören und die Krebszellen so zum Selbstmord zwingen, hat eine norwegische Forscherin herausgefunden. Das berichtet die Norwegische Krebsvereinigung auf ihrer Internetseite www.kreft.no.

Die Ernährungsforscherin Hilde Heimli von der Universität Oslo untersuchte in Zellkulturen, wie verschiedene Krebszellen mehrfach ungesättigte Fettsäuren aufnehmen. Heimli gab die Fettsäuren mit in die Nährlösung für die Krebszellen, so dass der Vorgang dem natürlichen Stoffwechsel im Körper ähnelte.

Manche der Zellen, die ein bestimmtes Enzym in ausreichender Menge enthielten, reagierten auf das Fischfett mit Selbstmord, beobachtete die Wissenschaftlerin. Dieses Enzym aktiviert offenbar die Fettsäuren, die daraufhin die Mitochondrien zerstören, sagt Heimli. Die neuen Erkenntnisse könnten dazu beitragen, Vorbeugung und Behandlung von bestimmten Krebsarten zu verbessern, hofft die Wissenschaftlerin.

Quelle: BdW (Online) 16.10.2002

Allergisch auf das eigene Erbgut

Osaka (Japan). Fruchtfliegen reagieren allergisch auf das eigene Erbgut, wenn es beim Absterben von Zellen frei wird. Das berichten japanische Wissenschaftler in der Fachzeitschrift «Genes & Development» (Ausgabe 16, Band 20). Shigekazu Nagata und seine Kollegen von der Universität in Osaka vermuten, dass auch im Menschen DNA-Überreste Allergien auslösen und so

Autoimmunerkrankungen verursachen könnten.

Die Forscher untersuchten genmanipulierte Fruchtfliegen, denen besondere Enzyme fehlten und die daher die DNA aus abgestorbenen Zellen nicht abbauen konnten. Sie fanden heraus, dass sich die DNA in den lebenden Zellen ansammelte und bei den Fliegen zu allergischen Reaktionen führte.

Der gezielte Zelltod, Apoptose genannt, ist ein wichtiger Prozess in jedem Organismus. Dabei zerstört der Körper fehlerhafte Zellen, die sonst Krankheiten wie Krebs auslösen können.

Quelle: DDP (Online) 15.10.2002

Steroidhormone verantwortlich für die Vielfalt menschlicher Proteine

Körpereigene Hormone spielen eine wichtige Rolle dabei, welches Protein Zellen herstellen, berichteten amerikanische Wissenschaftler in der Fachzeitschrift «Science» (Ausg. 298, S. 416). Die Hormone wirken als «Co-Aktivatoren» direkt auf das Erbgut, haben Bert O'Malley und seine Kollegen vom Baylor College of Medicine herausgefunden.

Östrogen, Progesteron und Cortisol gehören zur Gruppe der Steroidhormone und sind die einzigen Hormone, die in das Zellinnere gelangen. Daher können diese Hormone wie eine Art Schalter wirken, der kontrolliert, welches Protein gebildet werden soll.

Diese Funktion zeige, was für eine entscheidende Rolle diese Botenstoffe spielen. Bei bestimmten hormonbedingten Erkrankungen ist eventuell also nicht das Hormon als solches der Auslöser, sondern vielmehr die Tatsache, dass das falsche Protein hergestellt wurde, vermutet O'Malley. Wenn sich diese Annahme bestätigt, könnte sie die Forschung und Entwicklung von Medikamenten gegen Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs stark verändern.

Wird ein Gen aktiviert, übersetzen Enzyme die genetische Information für ein Protein in eine Transportform, die so genannte m-RNA. Diese wird dann wiederum am Ribosom umgesetzt, und es entsteht ein fertiges Protein. Es gibt jedoch verschiedene Möglichkeiten, die m-RNA zu übersetzen – beispielsweise können Teilbereiche übersprungen oder weggelassen werden. Aus einem einzigen genetischen Bauplan können so verschiedene Proteine gebildet werden.

Dieser Prozess wird von Wissenschaftlern auch als «alternative splicing» bezeichnet. So können die 30.000 menschlichen Gene über 100.000 Proteine kodieren. Die Hormone übernehmen in diesem Vorgang die Schlüsselrolle, haben O'Malley und

sein Team gezeigt.

Quelle: *BdW (Online)* 12.10.2002

Vom Wurm zum Menschen

Der Medizin-Nobelpreis des Jahres 2002 geht an Sydney Brenner aus Berkley (USA), H. Robert Horvitz aus Cambridge (USA) und John E. Sulston aus der gleichnamigen britischen Universitätsstadt. Das gab das Alfred-Nobel-Komitee in Stockholm heute bekannt. Die Preisträger haben die wichtigsten Gene bei der Regulierung der Organentwicklung und des programmierten Zellsterbens entdeckt. Außerdem wiesen sie entsprechende Gene auch bei höher entwickelten Organismen wie dem Menschen nach.

Der menschliche Körper besteht aus vielen hundert verschiedenen Zelltypen, die alle von einer befruchteten Eizelle stammen. Während der embryonalen Entwicklung steigt die Anzahl der Zellen an, die reifen und sich spezialisieren, um die verschiedenen Gewebe und Organe zu bilden. Parallel zu dieser Zellvermehrung stirbt im Embryo und im Erwachsenen ein gewisser Prozentsatz der Zellen. Dieses kontrollierte Zellsterben reguliert die Zahl der Zellen eines Gewebes.

Sydney Brenner aus Berkley führte den Nematoden *C. elegans* als neuen Modellorganismus ein und ermöglichte damit, die Zellteilung und Spezialisierung von der befruchteten Eizelle bis zum erwachsenen Individuum genau zu verfolgen. Brenners Entdeckung gilt als der Grundstein des diesjährigen Preises.

John Sulston aus Cambridge (Großbritannien) entwickelte den Zellstammbaum, auf dem jede Zellteilung und Zellreife während der Entwicklung eines Gewebes von *C. elegans* verfolgt werden kann. Sulston bewies, dass bestimmte Zellen programmiertes Zellsterben als einen Teil der normalen Entwicklung durchmachen und identifizierte die erste Mutation in einem Gen, das an diesem Prozess beteiligt ist.

Robert Horvitz aus Cambridge (Massachusetts) entdeckte und beschrieb die Gene, die den programmierten Zelltod bei *C. elegans* steuern. Er wies nach, wie diese Gene zusammenarbeiten und dass es entsprechende Gene beim Menschen gibt.

Quelle: *BdW* 7.10.2002 (Online)

Genmanipuliertes Kraut holt giftiges Arsen aus dem Boden

Eine genmanipulierte Variante der Ackerschmalwand kann arsenverseuchte Böden reinigen. Das unscheinbare Kraut nimmt das giftige und krebserregende Schwermetall über die Wur-

zeln auf und reichert es in den Blättern an. Wird die Pflanze dann abgeerntet, kann das enthaltene Arsen leicht unschädlich gemacht werden. Das berichten Wissenschaftler der Universität von Georgia im Fachblatt «Nature Biotechnology» (7. Oktober).

Die Forscher um Richard Meagher bauten in die Ackerschmalwand – einer nahen Verwandten von Senf und Raps – zwei Gene des Bakteriums *Escherichia coli* ein. Das eine Gen bewirkt, dass die von den Wurzeln aufgenommene Arsenverbindung in den Blättern umgewandelt wird. Das führt dazu, dass die Wurzeln ständig neues Arsen nachliefern und sich das Gift in den Blättern mehr und mehr anreichert. Das andere Gen verhindert eine Vergiftung der Pflanze, indem es das Schwermetall an Schwefel bindet.

Die Entwicklung könnte in vielen Ländern die gewaltigen Umweltprobleme mit dem Gift lösen helfen, hoffen die Wissenschaftler. Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO zufolge ist allein in Indien und Bangladesch das Trinkwasser von 112 Millionen Menschen mit Arsen belastet.

Quelle: *BdW (Online)* 07.10.2002

Ursache und Therapieansatz für Glutenallergie entdeckt

Ein amerikanisch-norwegisches Forscherteam hat die Ursache für Zöliakie und eine mögliche Behandlung ausgemacht. Menschen, die unter dieser Krankheit leiden, können das Getreideeiweiß Gluten nicht verdauen, was unter anderem Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Mangelerscheinungen hervorruft.

Die Entdeckung, die die Forscher im Reagenzglas und bei Ratten gemacht haben, könnte der erste Schritt für eine Therapie dieser Erkrankung sein, schreiben die Biochemiker in der Fachzeitschrift *Science* (Bd. 297, S. 2275). Bisher hilft Zöliakie-Patienten nur eine strenge Diät.

Die Wissenschaftler um Lu Shan von der Stanford-Universität simulierten den Verdauungsprozess der Getreideeiweiße im Reagenzglas. Dabei identifizierten sie ein großes Eiweiß-Fragment aus der Gruppe der so genannten Gliadine, das bei der Verdauung von Zöliakie-Patienten nicht in kleine Stücke gespalten werden kann. Das komplette Protein ist sogar noch gefährlicher als seine Einzelbestandteile, fanden die Biochemiker, und löst Entzündungen im Dünndarm aus.

Da sie nun die Struktur des Eiweißes kannten, konnten die Forscherin und ihr Team ein Enzym finden, das das große Eiweiß in kleinere, harmlose Stücke zerteilt. Das funktionierte sowohl im Reagenzglas als auch im Verdauungssystem von Ratten. Da sich die komplexe Krankheit im

ganzen an Tieren bislang kaum simulieren lässt, wird es wohl noch lange dauern, bis die Wissenschaftler die Methode auch am Menschen testen können.

Quelle: *BdW (Online)* 28.09.2002

Strudelwürmer verlieren nie den Kopf

Wenn bei Strudelwürmern der Kopf verletzt oder zerstört wird, erneuert sich das Gewebe vollständig: Ein neuer Kopf samt Gehirn wächst nach. Hinter dieser besonderen Fähigkeit steckt ein einzelnes Gen. Mit Hilfe dieses Gens könne es vielleicht einmal möglich sein, auch menschliche Nervenzellen zu regenerieren.

Das so genannte ndk-Gen sorgt dafür, dass vor allem die gehirnartigen Strukturen im vorderen Teil des Strudelwurms regeneriert und dort verankert werden. Das Gen kommt auch bei Amphibien vor und enthält den Bauplan für einen Wachstumsfaktor, der eine wichtige Rolle in der Gehirnentwicklung spielt, fanden Kiyokazu Agata und seine Kollegen vom RIKEN Institut für Entwicklungsbiologie in Kobe heraus. Die Forscher erhoffen sich daher auch neue Erkenntnisse über die Abläufe der menschlichen Gehirnentwicklung.

Quelle: *Nature* Band 419, S. 620-624

Gen verhindert Selbstmord von Nervenzellen

Amerikanische Forscher haben ein Gen ausfindig gemacht, das verletzte Nervenzellen vor dem Selbstmord rettet. Das Gen «Hsp27» anzuschalten, könnte möglicherweise bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen die Neuronen vor dem Absterben schützen, schreiben die Forscher in der Fachzeitschrift «Neuron» (Ausgabe vom 26. September). Bei solchen Krankheiten wie etwa der «amyotrophen Lateralsklerose» bilden sich unter anderem die motorischen Nervenzellen im Rückenmark zurück, was zu Muskelschwund, Lähmung und nachlassendem Sprechvermögen führen kann.

Das Hsp27-Gen ist in jungen Nervenzellen nicht aktiviert, weshalb sie nach einer Verletzung absterben, fanden Clifford Woolf vom Allgemeinen Krankenhaus in Massachusetts und seine Kollegen heraus. Während der Entwicklung ist es wichtig, dass Zellen zu Grunde gehen können, da der Körper zu dieser Zeit weit mehr davon bildet, als er tatsächlich braucht. Daher schaltet der Körper Hsp27 ab, vermuten die Forscher.

Im Erwachsenenalter dagegen können Nervenzellen nicht so leicht ersetzt werden. Der Körper aktiviert dann normalerweise das Gen. Das mit seiner Hilfe hergestellte Eiweiß verhindert den Selbst-

mord verletzter Zellen – sie können repariert werden.

Mit gentherapeutischen Methoden konnten die Forscher auch in jungen Zellen das Gen aktivieren – die Zellen überlebten Verletzungen. Wenn Hsp27 auch bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose und ähnlichen Erkrankungen die Zellen am Selbstmord hindern kann, könnten die Mediziner den Zerfall der Zellen mithilfe des Gens stoppen. Das würde neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen, hoffen die Forscher.

Quelle: *BdW (Online)* 26.09.2002

Retardation nach Genveränderung auf Chromosom 4

Unter den genetischen Ursachen für geistige Behinderungen ist erstmals ein Gen auf einem anderem Chromosom als dem X-Geschlechts-Chromosom entdeckt worden. Im Pariser Necker-Hospital wurde festgestellt, dass die Veränderung eines Gens auf dem 4. Chromosom eine geistige Behinderung verursachen kann. Die Ergebnisse der Studie, die unter der Leitung von Laurence Colleaux erstellt wurde, erschienen in der Wissenschaftszeitschrift «Science».

Die Entdeckung dürfte nach Einschätzung der Wissenschaftler in vielen Fällen eine gezieltere Diagnose des geistigen Zurückbleibens ermöglichen. Darüber hinaus könne sie für genetische Beratungen genutzt werden. Die zuvor bekannten elf Gene mit möglichen Beeinträchtigungen für die geistige Entwicklung wurden alle auf dem X-Chromosom gefunden.

Die Wirkweise, durch die genetische Mutationen geistige Behinderungen hervorrufen, ist kompliziert. In vielen Fällen wird die Bildung von Enzymen und damit die Funktionsweise von Nervenschaltstellen (Synapsen) behindert. Von den zahlreichen Möglichkeiten geistiger Retardierung sind rund drei Prozent der Bevölkerung betroffen. Allerdings kann bis heute in 40 Prozent der Fälle keine klare Diagnose gestellt werden.

Für die Studie am Necker-Hospital wurden Patienten ausgewählt, die aus Verbindungen zwischen nahen Verwandten hervorgegangen waren. Das nicht funktionsfähige Gen auf dem 4. Chromosom ist für die Bildung des Enzyms Neurotrypsin verantwortlich, das höchstwahrscheinlich bei Verbindungen an Nervenschaltstellen eine Rolle spielt. Durch die geistige Retardierung werden unter anderem das Lernen und die Gedächtnisleistungen beeinträchtigt. Insgesamt gibt es nach heutigem Wissensstand rund 300 Gene, die ein geistiges Zurückbleiben verursachen können.

Quelle: *AFP* 28.11.02

Typ 2 Diabetes – wichtiger genetischer Risikofaktor gefunden

Etwa 15 Prozent aller Diabetes Typ 2-Fälle werden durch eine einzige genetische Abweichung verursacht. Das haben Pharmakologen der Technischen Universität Braunschweig jetzt nachgewiesen. Die Forschungsergebnisse können Wege zu neuen Therapieansätzen aufzeigen.

Der Typ 2 Diabetes, unter dem mehr als 90 Prozent aller Betroffenen leiden, zeichnet sich im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes dadurch aus, dass Insulin zwar freigesetzt wird, die Menge jedoch nicht ausreicht. Neben Übergewicht hatten Wissenschaftler auch erbliche Veranlagung im Verdacht, die Stoffwechselstörung zu begünstigen. Etwa zehn bis zwanzig Polymorphismen wurden bisher als mögliche Auslöser gehandelt - einer der wichtigsten wurde jetzt von Dr. Christina und Prof. Mathias Schwanstecher, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der TU Braunschweig, aufgedeckt. (*Diabetes* Vol 51, Supplement 3, December 2002, *Diabetes* Vol 51, March 2002)

Die Wissenschaftler haben den Einfluss von Polymorphismen in einem Zellbestandteil untersucht, der eine Schlüsselrolle bei der Ausschüttung von Insulin und Glucagon besitzt, dem so genannten ATP-sensitiven Kaliumkanal. Liegt dort in Position 23 der Aminosäurekette Lysin anstelle von Glutamat vor, so trägt dies mittelbar zu einem Anstieg des Blutzuckers bei: Das Risiko für Diabetes steigt. Das Forscherehepaar Schwanstecher sieht in der Identifizierung des Polymorphismus eine wichtige Basis für neue Behandlungsansätze, wie Gentests zur Erstellung eines persönlichen Risikoprofils. Wer bei starker genetischer Belastung Übergewicht vermeidet, könnte dadurch den Ausbruch der Krankheit dennoch verhindern. Neue Arzneimittel könnten durch direkte Wirkung auf den ATP-sensitiven Kaliumkanal der Erhöhung des Blutzuckers entgegensteuern.

Weltweite Studien haben bereits ergeben, dass konstant etwa 60 Prozent aller Europäer, Nordamerikaner und Japaner genau diesen Polymorphismus in ihrem Erbgut tragen. Die nahezu identische Häufigkeit dieser Abweichung in den verschiedenen Bevölkerungen ist für die Wissenschaftler ein Indiz dafür, dass der Polymorphismus den Trägern auch genetische Vorteile verleiht. Christina und Mathias Schwanstecher vermuten, dass der Polymorphismus die Nährstoffversorgung des Gehirns verbessern oder vor zu starker Einlagerung in die Fettzellen und damit vor Übergewicht schützen kann.

Quelle: *idw* 26.11.2002

Erbgut des Malaria-Erregers und der Anopheles-Mücke entziffert

Das Erbgut des Malaria-Erregers und der Malaria-Mücke ist entziffert. Die Genomdaten könnten zur Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente, Insektengifte und Impfungen werden, hoffen die Wissenschaftler.

Malaria ist die weltweit bedeutsamste Tropenkrankheit. Sie tötet nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation etwa eine Million Menschen im Jahr. Rund 90 Prozent der Opfer leben in Afrika südlich der Sahara, fast drei Viertel sind Kinder unter fünf Jahren. Zwischen 300 Mill. und 500 Mill. Menschen werden jährlich neu infiziert.

Das britische Fachblatt «Nature» (Bd. 419, S. 498) veröffentlichte die Analyse des Genoms von «*Plasmodium falciparum*». Der einzellige Parasit vermehrt sich in der Leber und den roten Blutkörperchen des Menschen und verursacht dabei die für Malaria typischen Fieberschübe. Diese Arbeit entstand unter Leitung von Malcolm Gardener vom Institut für Genomforschung in Rockville (US-Staat Maryland).

Die Entschlüsselung des Erbguts der Malaria-Mücke «*Anopheles gambiae*» wurde in «Science» (Bd. 298, S. 129) publiziert. Die Moskitos sind die wichtigsten Überträger der Einzeller, die mit den Blut saugenden Insekten von Mensch zu Mensch gelangen. Erstautor dieser Untersuchung ist Robert Holt vom US-Biotechnik-Unternehmen Celera Genomics (ebenfalls Rockville). Die Genomdaten von Stechmücke und Einzeller stehen anderen Forschern zur Verfügung, heißt es in den beiden Studien.

Die Mücke hat nach den neuen Ergebnissen schätzungsweise etwa 280 Millionen Erbgut-Bausteine, bei *Plasmodium* sind es rund 23 Millionen. Zum Vergleich: Der Mensch besitzt drei Milliarden DNA-Bausteine.

Die Daten seien nur die Grundlage für die Schaffung neuer Strategien gegen die Malaria, betonen beide Forscherteams. Jetzt müsse in den Genomen der beiden Organismen nach Zielen und Mechanismen für neue Medikamente gesucht werden. Derartige Substanzen könnten künftig beispielsweise verhindern, dass die Mücken ihre menschlichen Opfer erschnüffeln. Wirksam sei es voraussichtlich auch, das Eindringen der Einzeller in die roten Blutkörperchen zu verhindern. Denkbar wäre ebenfalls, gentechnisch veränderte und damit für den Menschen ungefährliche Mücken in die Natur zu entlassen. Sie sollen dann die natürlichen Varianten verdrängen.

Quelle: *dpa*, 02.10.02

Nach ethischer Neubewertung Fortsetzung klinischer Gentherapie-Prüfungen empfohlen

Das Paul-Ehrlich-Institut und die Bundesärztekammer (BÄK) empfehlen die Weiterführung bestimmter klinischer Studien unter Verwendung lebender, retroviral modifizierter Zellen. Bedingung dafür sind Änderungen der schriftlichen Risiko-/Nutzenanalyse und der Patienteninformation – insbesondere eine umfassende Aufklärung über Nutzen und Risiken.

Als Ergebnis einer Sitzung am 19. November 2002 empfehlen das Paul-Ehrlich-Institut und die Bundesärztekammer (BÄK) die Weiterführung bestimmter klinischer Studien unter Verwendung lebender, retroviral modifizierter Zellen. Diese Entscheidung war möglich, nachdem die Studienprotokolle aufgrund einer ethischen Neubewertung geändert worden waren. Den Leitern der klinischen Prüfungen in Deutschland wurde unter anderem vorgeschrieben, die Beschreibung des Leukämiefalls in Frankreich und den vermuteten Zusammenhang mit dem Einbau retroviraler Vektoren in das Erbgut menschlicher Zellen in die

Patienteninformationsschrift aufzunehmen.

Nach einer Expertensitzung am 17. September 2002 hatten das Paul-Ehrlich-Institut und die Kommission Somatische Gentherapie (KSG) des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer empfohlen, in Deutschland alle klinischen Gentherapie-Studien mit lebenden, retroviral modifizierten Zellen zu unterbrechen, nachdem in Frankreich ein Leukämiefall bei einer Studie mit retroviralem Gentransfer aufgetreten war. Bei der Expertensitzung war über den möglichen Zusammenhang zwischen dem in Frankreich aufgetretenen Leukämiefall und der Behandlung des betroffenen Kindes mit retroviral modifizierten Blutstammzellen beraten worden. Ein Zusammenhang wurde zunächst nicht ausgeschlossen und ist nach dem derzeitigen Wissensstand zu vermuten. Die Behandlung hatte im Beobachtungszeitraum von drei Jahren zur Heilung der angeborenen Immundefizienz SCID-X1 geführt. Die Leiter der klinischen Prüfungen hatten zur Vorbereitung der Sitzung am 19. November, bei der eine Empfehlung über die Fortsetzung ihrer klinischen Prüfungen beraten werden sollte, eine Änderung des Studienprotokolls vorlegen müssen. Die

Protokolländerung sollte eine neue Risiko-/Nutzenanalyse der Studie, Aussagen zu einer möglicherweise notwendigen Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten und eine Änderung der Patienteninformation umfassen.

Als Ergebnis der Sitzung verlangt die KSG nun weitere Änderungen der Patienteninformation und der schriftlichen Risiko-/Nutzenanalyse für die drei verbleibenden klinischen Studien. Nach Erhalt der Änderungen wird die KSG den zuständigen, nach Landesrecht gebildeten Ethikkommissionen ein positives Votum zu den Studien empfehlen. Das Paul-Ehrlich-Institut, mit dem das Votum abgestimmt wurde, wird diese Empfehlung an die zuständigen Landesbehörden weitergeben.

«Ein Risiko wie das der Leukämieentstehung einzugehen, ist nur bei lebensbedrohlichen Krankheiten und in Erwartung eines zukünftigen Behandlungserfolgs vertretbar», so Cichutek. Über die Teilnahme an klinischen Prüfungen müsse jeder Patient selbst entscheiden, weshalb er umfassend insbesondere über Nutzen und Risiken aufzuklären sei.

Quelle: *idw*, 22.11.2002

JOBBÖRSE



Bei der **Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen (BAZ) – Institut für landwirtschaftliche Kulturen**

Rudolf-Schick-Platz 3, 18190 Groß Lüsewitz – ist im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projektes die Stelle einer/eines

WISSENSCHAFTLICHEN MITARBEITERIN/ MITARBEITERS (DOKTORAND)

zum frühestmöglichen Zeitpunkt befristet für 36 Monate zu besetzen. Das Arbeits-

verhältnis richtet sich nach den Bestimmungen des Bundesangestelltentarifvertrages-Ost (BAT-O).

Aufgabengebiet: Anwendung molekularer Markertechniken (SSR, RFLP, AFLP, SAMPL) bei Hafer und Genotypisierung von Kartierungspopulationen; AB-QTL-Analyse von qualitätsbestimmenden und agronomischen Merkmalen bei Hafer. Anforderungen: Hochschulabschluss im Studiengang Agrarwissenschaften oder Biologie, praktische Erfahrung in molekularbiologischen Techniken, Grundkenntnisse in Genetik und Pflanzenzüchtung, Englischkenntnisse in Wort und Schrift, Teamfähigkeit. Die Bezahlung erfolgt nach BAT IIa (Ost)/halbe.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen (Lebenslauf, Lichtbild, Abschluss- und ggf. Beschäftigungszeugnisse) sind bis 15. Dezember 2002 unter Angabe der Kenn-Nr. GL-WA01/02 zu richten an: Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen, Hauptverwaltung, Neuer Weg

22/23, 06484 Quedlinburg.

Anfragen sind möglich unter der Telefonnummer 038209/45200

Dr. Peter Wehling

oder per e-mail: p.wehling@bafz.de



POSTDOCTORAL POSITION

in Evolutionary Genomics/Bioinformatics

A POSTDOCTORAL POSITION (2 YEARS)

is available immediately in the Department of Genetics and Evolution at the Max-Planck-Institute for Chemical Ecology in Jena, Germany.

The HFSP-funded project is a collaboration with Ziheng Yang (University College, London) and Rasmus Nielsen (Cornell University) and examines the role of positive selection in the evolution of rapidly diverging

genes and gene families in the model plant *Arabidopsis thaliana* and close relatives. The project is currently focused on genes of unknown function ("orphans") and genes involved in the synthesis of secondary metabolites. The work involves the identification of gene and gene families for comparative sequencing by genome mining, the annotation of sequence data generated in the project and tests of evolutionary hypotheses with phylogenetic methods.

The ideal candidate is interested in the computational analysis of DNA and protein sequences, has a good understanding of molecular evolution, and quantitative and computer skills (databases, object-oriented programming). The work provides good training opportunities through the Jena Center of Bioinformatics (www.imb-jena.de/jcb) and visits to the project collaborator's labs.

Our department (www.ice.mpg.de/departments/Gen/) provides an excellent work

environment with a modern genomics and bioinformatics infrastructure and a critical mass of scientists working on evolutionary and bioinformatics projects. The MPI of Chemical Ecology is international in character and English is the official language at the institute.

My contact address for applications or further information is:

Dr. Karl Schmid

Max-Planck-Institute of Chemical Ecology

Beutenberg Campus · Winzerlaer Str. 10
07745 Jena · Germany

Tel: +49 3641 571465

Email: schmid@ice.mpg.de

Internet: www.ice.mpg.de/~schmid



An der

Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen (BAZ) – Institut für Resistenzforschung und Pathogendiagnostik,

Theodor-Roemer-Weg 4, 06449 Aschersleben- ist im Rahmen eines vom BMBF (InnoRegio Nordharz/Börde) geförderten Forschungsprojektes, vorbehaltlich der Mittelbereitstellung, die Stelle einer/eines

WISSENSCHAFTLICHEN ANGESTELLTEN

ab sofort (bevor Jahresende) befristet bis 30. September 2005 zu besetzen.

Das Arbeitsverhältnis richtet sich nach den Bestimmungen des Bundesangestelltentarifvertrages-Ost (BAT-O).

Aufgabengebiet:

- Herstellung u. Charakterisierung polyklonaler Antisera und monoklonaler Antikörper gegen phytopathogene Pilze
- Klonierung von Hybridomzellen und immunologische Arbeiten zur Charakterisierung von Antikörpern gegen pilzliche Antigene
- Entwicklung und Optimierung von Testmethoden zur Resistenzbewertung von Getreidearten gegen Fusarium-Befall
- Praktische Testerprobung unter Feldbedingungen zum Nachweis von Fusarium-Antigenen in Getreidekörnern
- Evaluierung von Getreidearten auf Resistenz gegen Fusarium-Befall (Freilandversuche)

Anforderungen:

- Abgeschlossene Hochschulbildung oder Promotion der Biologie, Landwirtschaft, Gartenbau oder verwandter Gebiete
- Kenntnisse auf dem Gebiet der Immundiagnostik
- Kenntnisse auf dem Gebiet der Phytopathologie, insbesondere der Pathogendiagnostik und Zellkulturtechnik

Arbeitszeit: 40 Stunden/Woche

Vergütung: Vergütungsgruppe II a BAT-O Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen (Lebenslauf, Lichtbild, Abschluss- und Beschäftigungszeugnisse) sind bis 30.

November 2002 unter Angabe der Kenn-Nr.: ASL-WA 04/02 zu richten an:

Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen

Hauptverwaltung

Neuer Weg 22/23 · 06484 Quedlinburg

Anfragen sind möglich unter

Tel. 03473-879-201 (Dr. Frank Rabenstein) oder Email: f.rabenstein@bafz.de

Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt; von ihnen wird nur ein Mindestmaß an körperlicher Eignung verlangt.



Am

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik

ist in der Abteilung von Prof. Dr. H. Lehrach, im Rahmen eines vom BMBF geförderten Forschungsprojekt «Genomanalyse im biologischen System Pflanze», befristet für zunächst 1 Jahre, ab dem 01.01.2003 eine Stelle zu besetzen, als:

BTA ODER MTA VERGGR. VB BAT

In der Arbeitsgruppe werden mit Hilfe automatisierter Technologien Fragestellungen in der funktionellen Genomanalyse bearbeitet.

Aufgabengebiet: Die/der erfolgreiche Bewerber(in) soll in einem interdisziplinären Team an der Analyse genom-weiter Genexpressionsmuster in verschiedenen Forschungsprojekten mitarbeiten. Dies umfasst die Herstellung und Anwendung von DNA-Chips, PCR, Isolierung von DNA/RNA sowie die Durchführung von Hybridisierungen und deren Auswertung. Voraussetzung: Wir suchen motivierte Mitarbeiter/-innen, die in der Lage sind, selbstständig zu arbeiten. Grundkenntnisse in Methoden der molekularen Genetik,

EDV und der englischen Sprache sind Voraussetzung für eine erfolgreiche Bewerbung.

Das MPI für Molekulare Genetik strebt eine Erhöhung des Frauenanteils an. Deshalb sind Bewerbungen von Frauen ausdrücklich erwünscht.

Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Weitere Auskünfte erteilt:

Dr. W. Nietfeld

(Nietfeld@molgen.mpg.de),

Tel.: 030-8413 1405

Ihre Bewerbungen richten Sie bitte an:

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik

Personalabteilung · Ihnestr. 73

D-14195 Berlin



GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

VETERINÄRMEDIZINER/IN PROMOVIERT (# 144/02)

für die selbstständige Planung und Durchführung von tierexperimentellen Studien zur Abschätzung des Gesundheitsrisikos von ultrafeinen Partikeln. Am Tiemodell der Ratte und der Maus soll die genetische Suszeptibilität und erworbene Prädisposition untersucht werden sowie die zugrunde liegenden Pathomechanismen für topische und kardiovaskuläre Reaktionen evaluiert werden. Wir erwarten langjährige wissenschaftliche Erfahrung auf dem Gebiet der Immunologie und der Genetik an Ratte oder/und Maus.

Von Vorteil sind auch fundierte Kenntnisse im Bereich der kardiovaskulären Physiologie und Pathophysiologie. Gute statistische und Computerkenntnisse sind für die Datenauswertung erforderlich. Da wir ein interdisziplinäres Team sind ist Kooperationsbereitschaft und Interesse an gemeinsam getragenen Studien Voraussetzung. Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben.

Englischkenntnisse sind erwünscht.

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 Dr. Schulz

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Institut für Inhalationsbiologie,
Postfach 1129, 85758 Neuherberg.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Herrn Dr. Schulz, Telefon 089-3187-3071

schulz@gsf.de

http://www.gsf.de/



GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

NATURWISSENSCHAFTLER/IN

PROMOVIERT (# 140/02)

Die Aufgaben umfassen Abschluß, Koordination und Verwaltung von Materialüberlassungen; Überwachung von Industrieprojekten; Akquise von Erfindungen vor Ort in den wissenschaftlichen Instituten der GSF.

Wir erwarten ein abgeschlossenes naturwissenschaftliches Hochschulstudium und interdisziplinäres fachübergreifendes Interesse an Technologietransfer und Patentwesen.

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 zwei Jahre befristet.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Herrn Dr. J.-K. Gerber

GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Wissenschaftlich Technische Abteilung,
Bereich Patent- und Technologietransfer
Postfach 1129 · 85758 Neuherberg.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Herrn Dr. J.-K. Gerber

Telefon 089-3187-2481.

gerber@gsf.de

http://www.gsf.de/



Institut für Molekulare Biotechnologie e.V.

In der Abteilung Genomanalyse ist eine Stelle für eine/n

BIOINFORMATIKER/IN

zu besetzen.

Aufgabengebiete: theoretische Arbeiten zur Sequenzanalyse, Datenbankrecherchen, vergleichende Genomanalyse, Aufbau von Datenbanken mit www-Anbindung.

Anforderungen: Erfahrungen im Umgang mit UNIX, C, Perl und anderen Skript-Sprachen sowie HTML/CGI sind erwünscht.

Kenntnisse auf den Gebieten Molekularbiologie/ Humangenetik und Erfahrungen im rechnergestützten Umgang mit großen Datenmengen wären von Vorteil. Kommunikationsfähigkeit sowie Bereitschaft zur Teamarbeit werden erwartet.

Die Stelle wird nach BAT-O (IIa) vergütet und ist zunächst von 01/2003 bis 12/2004 befristet.

Weitere Informationen erhalten Sie unter <http://genome.imb-jena.de>. bzw. im Sekretariat der Abt. Genomanalyse
Tel: 03641/656240,
email: pmoeckel@imb-jena.de,
mplatzer@imb-jena.de
<http://genome.imb-jena.de>

Humboldt Universität zu Berlin Institut für Informatik

2 STELLEN WISSENSCHAFTLICHE/R MITARBEITER/IN VGR. IIA - BAT-O

(Drittmittelfinanzierung befristet für 3 Jahre)

Der neugeschaffene Lehrstuhl für Wissensmanagement in der Bioinformatik widmet sich den Problemen des Management großer molekularbiologischer Datenbanken. Die Professur ist eingebettet in das 'Berlin Center for Bioinformatics' (www.bcbio.de), einen Verbund verschiedener Forschungsinstitute und Hochschulen im Raum Berlin. Als solches öffnen sich hervorragende Möglichkeiten zur interdisziplinären Forschung zwischen Informatikern, Medizinern und Molekularbiologen.

Aufgabengebiet: Wissenschaftliche Dienst-

leistungen in Forschung und Lehre (Wissensrepräsentation und -management, Bioinformatik, Management großer Datenmengen)

Anforderungen: Promotion oder Hochschulabschluss in Informatik, Bioinformatik oder vergleichbarem Fachgebiet; solide Kenntnisse im Bereich Datenbanken und Informationssysteme; Kenntnisse im Bereich Wissensrepräsentation und Bioinformatik
Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen sind bis zum 05.12.2002 unter Angabe der Kennziffer DR/048/02 zu richten an:

Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät II

Institut für Informatik
Prof. Dr. Leser · Tel. 030-20933902
Rudower Chaussee 25 · 12489 Berlin
leser@informatik.hu-berlin.de
<http://www.informatik.hu-berlin.de/wbi/>



Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

We are looking for a senior (e.g. 2nd PostDoc)

MOLECULAR BIOLOGIST OR MOLECULAR GENETICIST

Job description: The successful candidate will involve himself or herself in the positional cloning agendas in Crohn's disease. He/she should lead the molecular exploration of a lead region that has been generated through high-density SNP-based association mapping in one of the linkage regions. Previous experience and skills in conducting positional cloning projects should be documented.

The group: The center is part of the NGFN and DHGP funding schemes. It concentrates on the positional and functional exploration of disease genes in several inflammatory disorders (Crohn's disease, psoriasis, sarcoidosis, atopic dermatitis). Large patient samples and cohorts typically comprising several thousand patients (DNA and tissue) are available. The center operates a part of the National Genotyping platform and an expression screening

plattform in cooperation with the MPI-MG.

The group speaks English as the main language and is constituted to >50% from non-Germans.

Paylevel: BAT IIa/Ib or C1 as permitted by previous experience and education
Closing date: January 30, 2002

Prof. Stefan Schreiber

Medizinische Klinik
Schittenhelmstrasse 12 · 24105 Kiel
T: 0431-597-2350 · F: 0431-597-1842
s.schreiber@mucosa.de
www.mucosa.de

Universität Würzburg

MEDIZINISCHER DOKUMENTAR (AUCH BERUFSPRAKTIKUM)

Mit dem DHGP-geförderten Projekt "A gene anatomy atlas of the human retina in health and disease" verfolgen wir eine systematische Strategie, um Netzhaut-spezifische Gene zu identifizieren und zu charakterisieren. Damit soll u.a. eine Voraussetzung für Untersuchungen zur genetischen Disposition bei genetisch komplexen Netzhautdegenerationen geschaffen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sollen in einer öffentlichen Datenbank zugänglich gemacht werden. Gleichzeitig könnte eine solche Datenbank eine interaktive Plattform für die internationalen ophthalmogenetischen Forschungsbemühungen bilden.

Ihre Aufgabengebiete:

- Konzeption und Generierung einer interaktiven Datenbank «Gene Anatomy Atlas Database»

- Dateneingabe, -verarbeitung und -pflege

Prof. Dr. Bernhard Weber

Institut für Humangenetik, Biozentrum

Am Hubland · D-97074 Würzburg

Telefon: 0931/888-4062

Fax: 0931/888-4069

bweb@biozentrum.uni-wuerzburg.de



Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Vacancy for

GROUP LEADER (POST-DOC TO ASSOCIATE PROFESSOR)

The department of Human Molecular

Genetics deals with the elucidation of genetic disorders as key to understanding the (patho)physiological function of human genes. We have built up the logistic and methodological infrastructure for studying inherited defects in a systematic fashion, with a focus on mental disorders and eye diseases, and have already identified dozens of novel candidate genes.

To study the function of these genes in model organisms, we are looking for an independent, enthusiastic mouse (zebra fish, fly) geneticist who is expected to build up his own group.

Departmental support includes positions for 2 PhD students and one technician, appropriate laboratory space and equipment as well as bench fees; additional positions are available through grants. The salary will depend on experience and qualification (range: BAT IIa to C3), and the position is available immediately. This is an excellent career opportunity for scientific high-potentials.

Applications should be directed to:
Professor H.H. Ropers

Max-Planck-Institute for Molecular Genetics

Inhnestr. 73 · 14195 Berlin

Tel.: +49 30 8413 1241

ropers@molgen.mpg.de

www.molgen.mpg.de/research/ropers/



University of Munich/GSF

PHD STUDENTSHIP

We are working on the functional characterization of the CALM/AF10 leukemic fusion gene (PNAS 93:4804; 1996). The work will involve the identification of target genes via expression profiling and the identification of protein interaction partners using yeast two hybrid screens.

A background in molecular biology and/or protein biochemistry is welcome but not required. The position is funded according to BAT IIa/2. It is available immediately.

Prof. Stefan Bohlander

Klinische Kooperationsgruppe Leukämie
GSF, 003

Marchioninstr. 25 · 81377 München

Tel 089-7099-357 · Fax 089-7099-400

bohlander@gsf.de



Georg-August-Universität Göttingen

Für die Abteilung Genetische Epidemiologie des Zentrums Informatik, Statistik und Epidemiologie des Bereichs Humanmedizin der Georg-August-Universität Göttingen ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt die Stelle eines/r

WISSENSCHAFTLICHEN MITARBEITER/IN

für Statistik und/oder Epidemiologie (Studium in Statistik, Mathematik, Informatik, Naturwissenschaften oder Medizin)

zur Betreuung genetisch-epidemiologischer Forschungsaufgaben sowie weiterer Institutsaufgaben zu vergeben. Aufgaben (Schwerpunkt und genaues Anforderungsprofil je nach Stelle): Studienplanung, Koordination von Feldarbeit, Entwicklung bzw. Anwendung geeigneter statistischer Verfahren zur Auswertung, statistisch-epidemiologische Beratung, Lehre.

Ein abgeschlossenes Hochschulstudium in Statistik, Mathematik, Informatik, Physik, Chemie, Biologie oder Medizin mit fundierter statistischer Ausbildung auf dem Niveau der statistischen Ausbildung während des Mathematik-Studiums werden vorausgesetzt. Kenntnisse speziell in der Genetischen Epidemiologie sind von Vorteil, aber nicht Voraussetzung. Fortgeschrittene Kenntnisse in der einschlägigen statistischen Auswertungssoftware (SAS oder S-Plus) werden erwartet. Englische Sprachkenntnisse sind notwendig. Dem Stelleninhaber/der Stelleninhaberin wird gegebenenfalls die Möglichkeit zur Weiterbildung (Promotion, Habilitation) geboten. In diesem Zusammenhang ist der Promotionsstudiengang «Angewandte Statistik und Empirische Methoden» in Göttingen hervorzuheben. Außerdem wird es Teilnehmern des Master of Science Studiengangs Epidemiologie in Bielefeld gegebenenfalls ermöglicht, diesen Studiengang gemeinsam mit einer Teilzeitarbeit in unserer Abteilung fortzuführen bzw. aufzunehmen. Teilzeitarbeit ist grundsätzlich möglich.

Bei gleicher Eignung werden bei der Aus-

wahl Schwerbehinderte bevorzugt. In vielen Bereichen der Universität Göttingen sind Frauen unterrepräsentiert. Deshalb sind die Bewerbungen von Frauen besonders willkommen und werden in Arbeitsbereichen, in denen Frauen unterrepräsentiert sind, bei entsprechender Qualifikation im Rahmen der rechtlichen Möglichkeiten mit Vorrang berücksichtigt. Frau Prof. Dr. Heike Bickeböller
Abt. Genetische Epidemiologie
Humboldtallee 32 · 37073 Göttingen
Tel.: 0551-39-14019
Fax: 0551-39-14094
email: hbickeb@gwdg.de
www.genepi.med.uni-goettingen.de

Charité – Humboldt Universität Berlin

WISSENSCHAFTLERSTELLE BAT IIA

Das Projekt befasst sich mit der Weiterentwicklung und Anwendung der siRNA Technik zum funktionellen «knock down» von Krebs-relevanten Targetgenen und ist im Forschungsverbund des NGFN Krebsnetzes angesiedelt.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Bewerbung sind mehrjährige Erfahrungen in der Zellbiologie und oder der Molekularbiologie. Die Position ist zunächst auf zwei Jahre befristet und kann ab dem 01.01.2003 besetzt werden.

Bewerbungen von Frauen sind ausdrücklich erwünscht. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Qualifikation bevorzugt.

Prof. Dr. Christian Hagemeier

Labor für Funktionale Genomforschung

Charité

Humboldt-Universität Berlin
Ziegelstr. 5-9 · 10098 Berlin
Tel: 030-450 56 60 82
christian.hagemeier@charite.de

Deutsches Krebsforschungszentrum

POSTDOKTORAND/IN

Beschreibung: Im Rahmen des NGFN wird die Entwicklung eines cDNA Microarrays zur Analyse der Genexpression in den wichtigsten menschlichen Erkrankungen gefördert. Die Aufgabe besteht in der Identifizierung differenziell exprimierter Gene in metabolischen Prozessen und Sig-

naltransduktionswegen. Ziel ist die Ermittlung gemeinsamer genetischer Änderungen zwischen Krankheiten, die auf gemeinsame Mechanismen der Krankheitstehung oder -progression zurückzuführen sind.

Die Arrays werden mit Hilfe der auf der Chip-Plattform des DKFZ vorhandenen Geräten produziert, auf ihre Qualität kontrolliert und mit DNA aus den klinischen Proben hybridisiert. Die Datenanalyse ist als integraler Bestandteil in der Gruppe fest etabliert.

Qualifikation: abgeschlossenes Studium der Biologie oder Biochemie mit Promotion, Fähigkeit zu selbständigem wissenschaftlichen Arbeiten, Erfahrung mit molekularbiologischen Methoden, Bereitschaft zu interdisziplinärer Tätigkeit.

Die Stelle ist befristet bis 30.6.2004.

PD Dr. Holger Sültmann

DKFZ

Im Neuenheimer Feld 580
69120 Heidelberg
Tel.: 06221-424705
h.suelmann@dkfz.de
www.dkfz-heidelberg.de/abt0840

Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie

MITARBEITERIN

für DNA-Sequenzierungsgruppe

Auf den Spuren der genetischen Entwicklungsgeschichte des Menschen und seiner näheren Verwandten, den Menschenaffen, sucht die Abteilung Evolutionäre Genetik des Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie in Leipzig zum nächstmöglichen Termin einen technisch versierten Mitarbeiter mit Interesse an wissenschaftlichen Fragestellungen als Verstärkung für unsere DNA-Sequenzierungsgruppe. Das Hauptaufgabengebiet umfaßt die Routinetätigkeiten, die in dieser Gruppe anfallen (automatisierte DNA-Reinigung/Isolierung, Cyclesequencing und begleitende Qualitätskontrollen) sowie die Betreuung der dort verwendeten Großgeräte (Kapillarsequenzierer: ABI 3700 und Pipettierroboter: Qiagen 9600, Tecan Genesis). Eine darüber hinaus gehende Mitwirkung bei der Durchführung von Forschungsprojekten auf laborpraktischer und/oder datenauswertender Seite ist je nach Interessenlage wünschenswert, wird aber nicht zwingend vorausgesetzt.

Eine ausreichende Einarbeitungszeit wird von uns gewährleistet, grundlegende Kenntnisse auf dem Gebiet der molekula-

ren Genetik und die Bereitschaft, sich auf dem Umgang mit komplexeren Geräten einzulassen, sind aber notwendig.

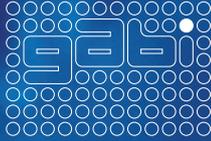
Wir möchten hiermit ausdrücklich Interessenten unterschiedlicher Qualifikationen wie z. B. Technische Assistenten und Hoch- oder Fachhochschulabsolventen einschlägiger Studiengänge ansprechen. Die Vergütung richtet sich nach BAT. Bewerbungen von Schwerbehinderten sind ausdrücklich erwünscht und werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt. Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie

Personalabteilung
Kennwort: MitarbeiterIn
DNA-Sequenzierungsgruppe
Inselstraße 22 · 04103 Leipzig
hoeffner@eva.mpg.de oder
schwarz@eva.mpg.de
www.eva.mpg.de



Deutsches
Humangenomprojekt



Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze

IMPRESSUM

GenomXPress Nr. 4/02 · Dezember 2002

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 28.2.03.

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

dhgp-info@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: