

# TAG DER GENOMFORSCHUNG

# 2011



## Medizin von morgen

Auf dem Weg zur individualisierten Medizin

Forschungshighlights aus zehn Jahren  
Nationales Genomforschungsnetz

**10  
JAHRE  
NGFN**

NGFN Geschäftsstelle

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

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

NGFN

Nationales  
Genomforschungsnetz

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Eine Initiative des Bundesministeriums  
für Bildung und Forschung

Wissenschaftsjahr 2011

Forschung für  
unsere **Gesundheit**

# TAG DER GENOMFORSCHUNG 2011



## Medizin von morgen

Auf dem Weg zur individualisierten Medizin

Forschungshighlights aus zehn Jahren  
Nationales Genomforschungsnetz

10  
JAHRE  
NGFN

NGFN Geschäftsstelle

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

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

**NGFN**  
Nationales  
Genomforschungsnetz

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Eine Initiative des Bundesministeriums  
für Bildung und Forschung

Wissenschaftsjahr 2011

Forschung für  
unsere **Gesundheit**

# TAG DER GENOMFORSCHUNG 2011



## Medizin von morgen

Auf dem Weg zur individualisierten Medizin

Forschungshighlights aus zehn Jahren  
Nationales Genomforschungsnetz

10  
JAHRE  
NGFN

NGFN Geschäftsstelle

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

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

NGFN

Nationales  
Genomforschungsnetz

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Eine Initiative des Bundesministeriums  
für Bildung und Forschung

Wissenschaftsjahr 2011

Forschung für  
unsere **Gesundheit**

# Inhalt

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

# Grußwort



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

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

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

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

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

# Unser Genom: Bauplan unseres Lebens

## 1 Organismus

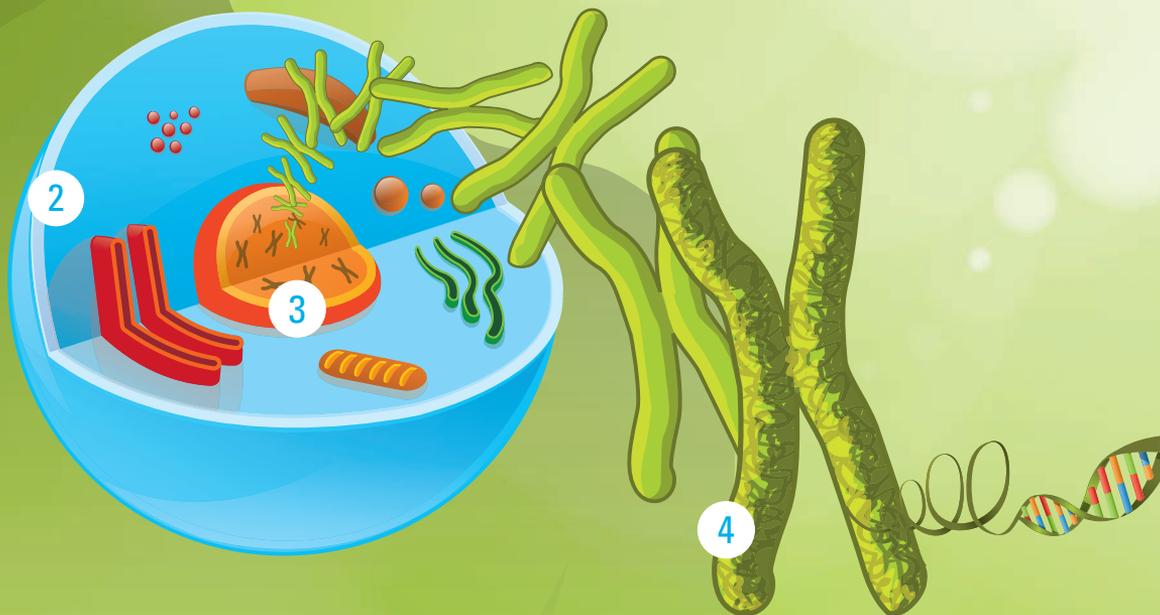
Ein Lebewesen besteht aus einer Vielzahl von Zellen und ihren Produkten. Die Steuerung des Organismus erfolgt über genetische Information, die auf der DNA gespeichert ist.

## 2 Zelle

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

## 3 Zellkern

Im Zellkern befindet sich die Erbinformation, aufgeteilt auf Chromosomen.



## 4 Chromosomen

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



## 7 Protein

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

## 5 DNA (dt.: DNS)

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

## 6 RNA (dt.: RNS)

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

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

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



**1990**

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



**1995**

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



**2003**

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



**2000**

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



**2002**

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



**2000**

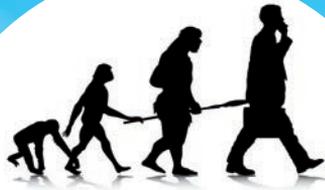
Am 26.06.2000 geben Francis Collins (HGP) und Craig Venter (Celera) an der Seite von US-Präsident Bill Clinton im Weißen Haus die erfolgreiche Entzifferung des menschlichen Erbguts bekannt.



Nationales Genomforschungsnetz

**2001**

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



**2005**

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



**2006**

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



**2004**

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



**2007**

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

## 1.000 Genome

**2008**

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



International  
Cancer Genome  
Consortium

**2009**

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

**TAG DER  
GENOMFORSCHUNG  
2011**

**2011**

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

**NGFN**

Nationales  
Genomforschungsnetz

**2010**

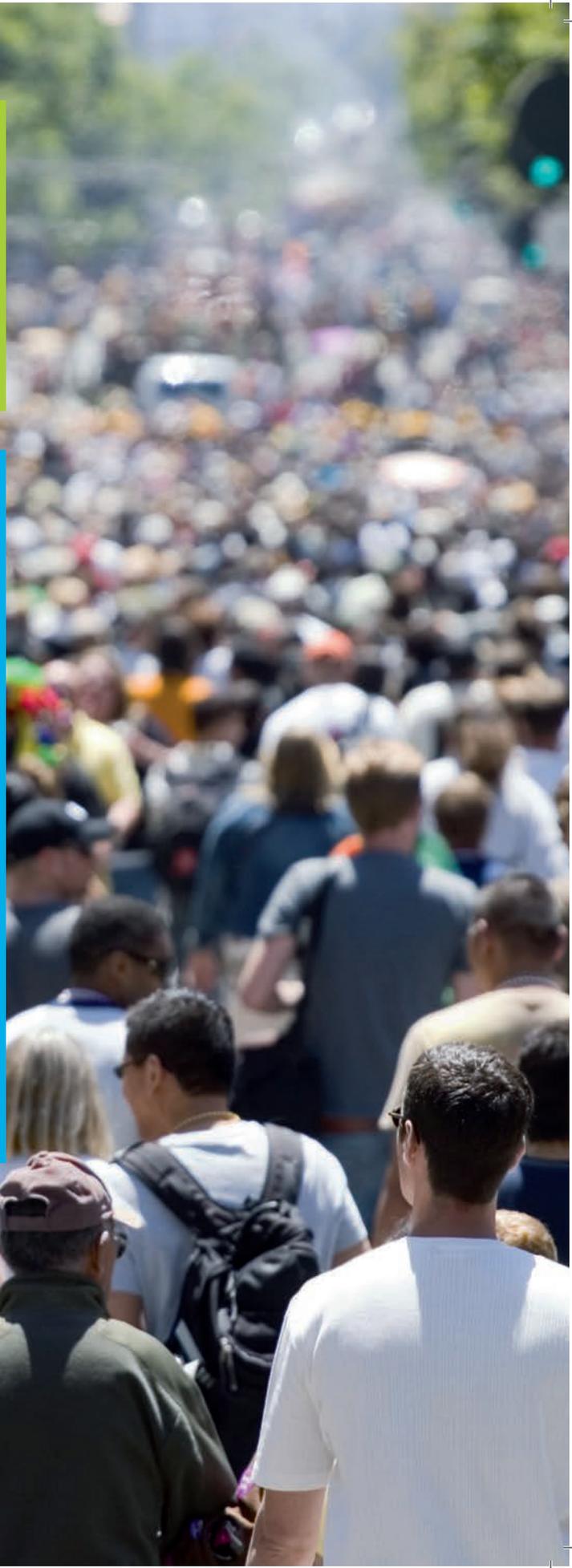
Zehn Jahre nachdem die erfolgreiche Sequenzierung des Humangenoms im Weißen Haus offiziell verkündet wurde, ist es auch für das NGFN Zeit, eine Zwischenbilanz zu ziehen. Die Arbeiten im NGFN haben entscheidend zu einem besseren Verständnis der Funktion von Genen beigetragen und deren Rolle bei verschiedensten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

# Herausforderungen und Ziele der medizinischen Genomforschung

## Demographischer Wandel als gesellschaftliche Herausforderung

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

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



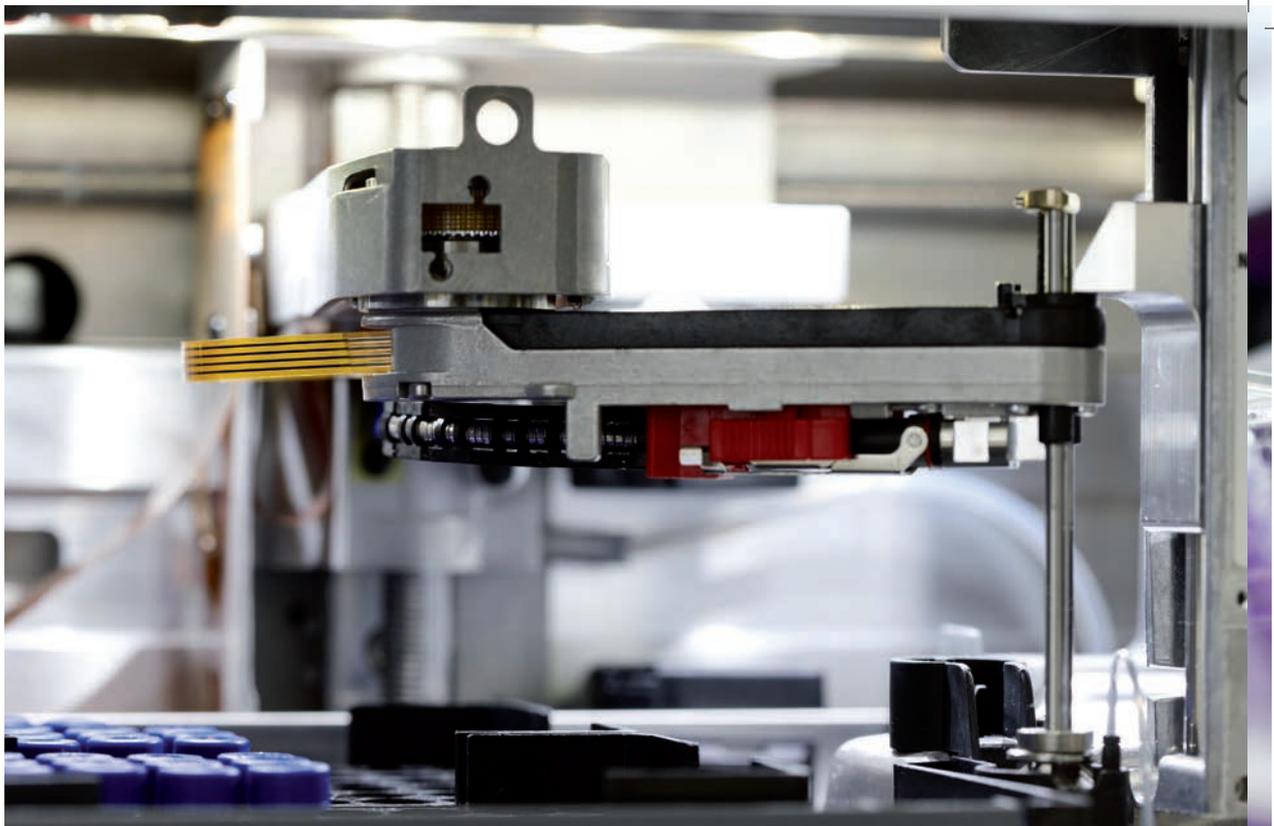


## Chancen potenzieren durch krankheitsübergreifende Forschung

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

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

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



## Von der Forschung zur Anwendung

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

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

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

## Individualisierte Medizin

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





## Marker ermöglicht Vorhersage über Erfolg einer teuren Rheumatherapie

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

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

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



## Gemeinsam mehr erreichen, auch über Deutschland hinaus

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

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

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

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



### Weitere genetische Ursachen des Noonan-Syndroms aufgedeckt

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

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

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

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





## Genvariante erhöht Asthma-Risiko bei Kindern

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

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

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

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

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



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

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

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

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

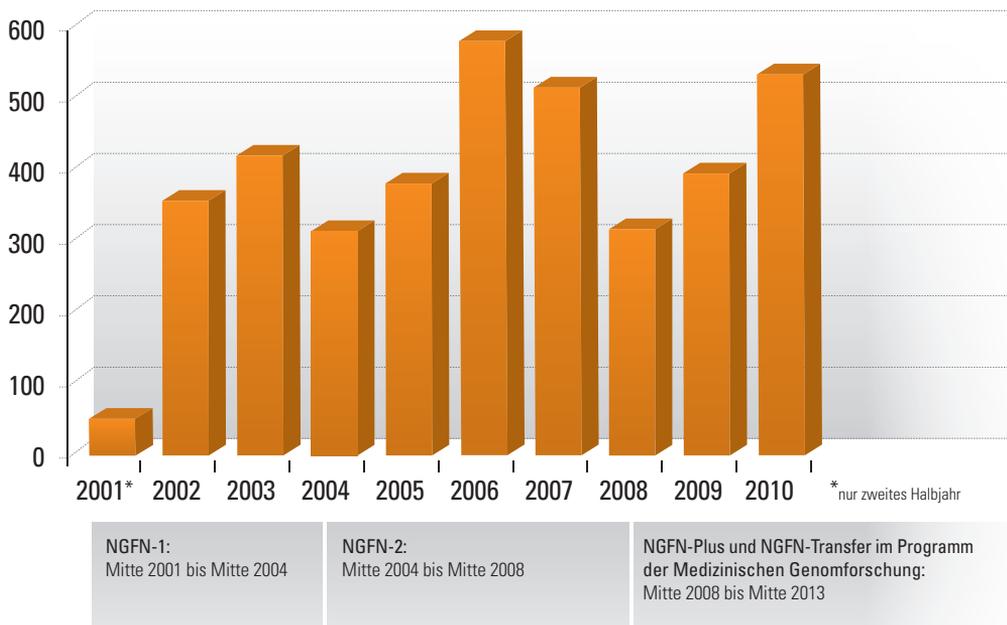
### Die vier Erfolgsrezepte des NGFN

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



## Gesammeltes Wissen aus 10 Jahren NGFN: Publikationserfolge

Zahl der NGFN-geförderten Veröffentlichungen in  
wissenschaftlichen Fachzeitschriften pro Jahr



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

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

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

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

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

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

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



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

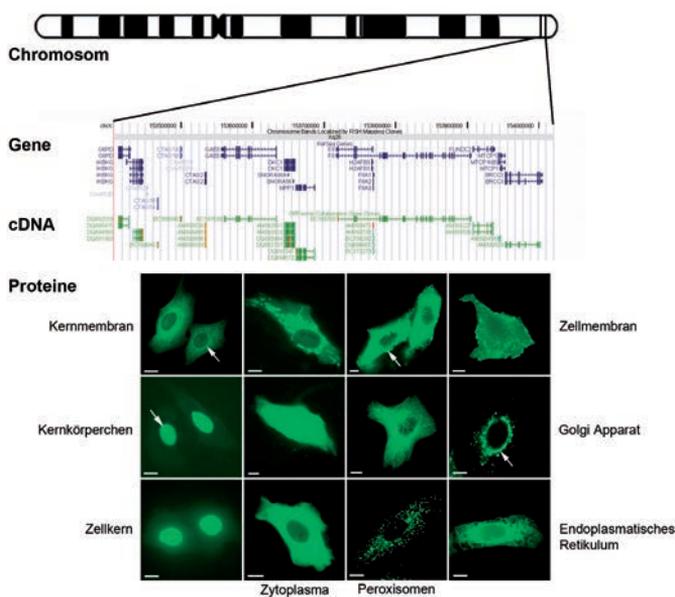
schaftler mit Forschern unterschiedlicher Fachgebiete, um weltweit das Verständnis von Volkskrankheiten und somit die Verbesserung von Diagnostik und Therapie voranzutreiben.



# Unsere Gene kennen und lernen was sie machen

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

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



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

# Impressum

## Herausgeber

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

## Layout

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

## Fotografien/Abbildungen/Grafiken

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

## Druck

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

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

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



# Inhalt

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

# Grußwort



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

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

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

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

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

# Unser Genom: Bauplan unseres Lebens

## 1 Organismus

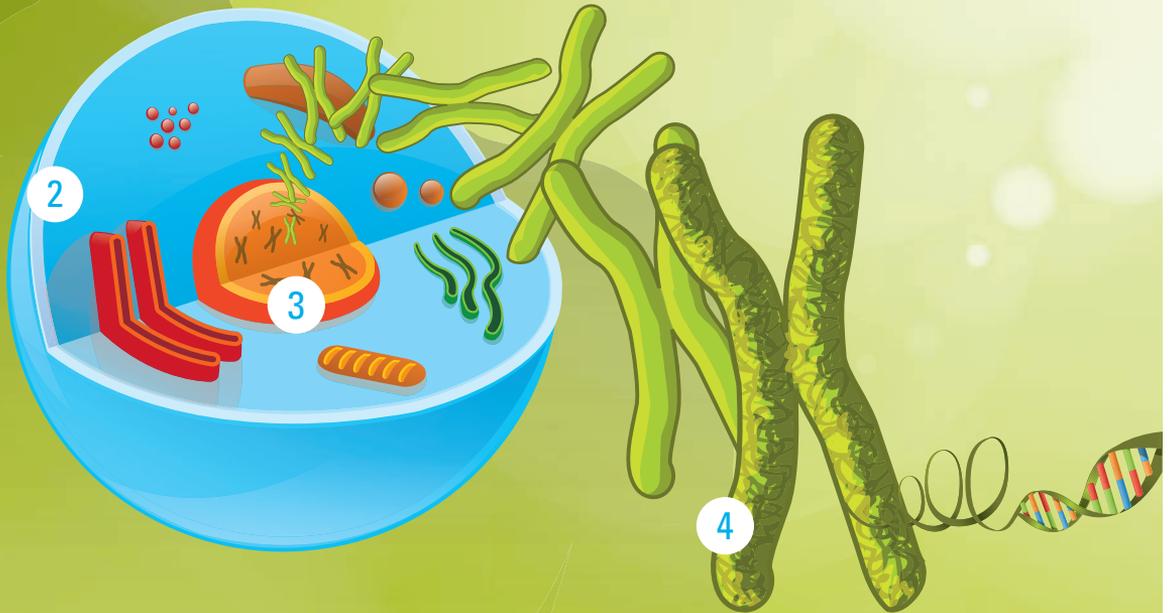
Ein Lebewesen besteht aus einer Vielzahl von Zellen und ihren Produkten. Die Steuerung des Organismus erfolgt über genetische Information, die auf der DNA gespeichert ist.

## 2 Zelle

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

## 3 Zellkern

Im Zellkern befindet sich die Erbinformation, aufgeteilt auf Chromosomen.



## 4 Chromosomen

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



## 7 Protein

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

## 5 DNA (dt.: DNS)

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

## 6 RNA (dt.: RNS)

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

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

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



**1990**

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



**1995**

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



**2003**

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



**2000**

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



**2002**

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



**2000**

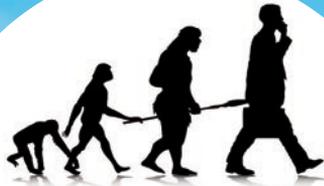
Am 26.06.2000 geben Francis Collins (HGP) und Craig Venter (Celera) an der Seite von US-Präsident Bill Clinton im Weißen Haus die erfolgreiche Entzifferung des menschlichen Erbguts bekannt.



Nationales Genomforschungsnetz

**2001**

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



**2005**

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



**2006**

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



**2004**

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



**2007**

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

## 1.000 Genome

**2008**

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



International  
Cancer Genome  
Consortium

**2009**

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

TAG DER  
GENOMFORSCHUNG  
2011

**2011**

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

NGFN

Nationales  
Genomforschungsnetz

**2010**

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



# Herausforderungen und Ziele der medizinischen Genomforschung

## Demographischer Wandel als gesellschaftliche Herausforderung

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

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

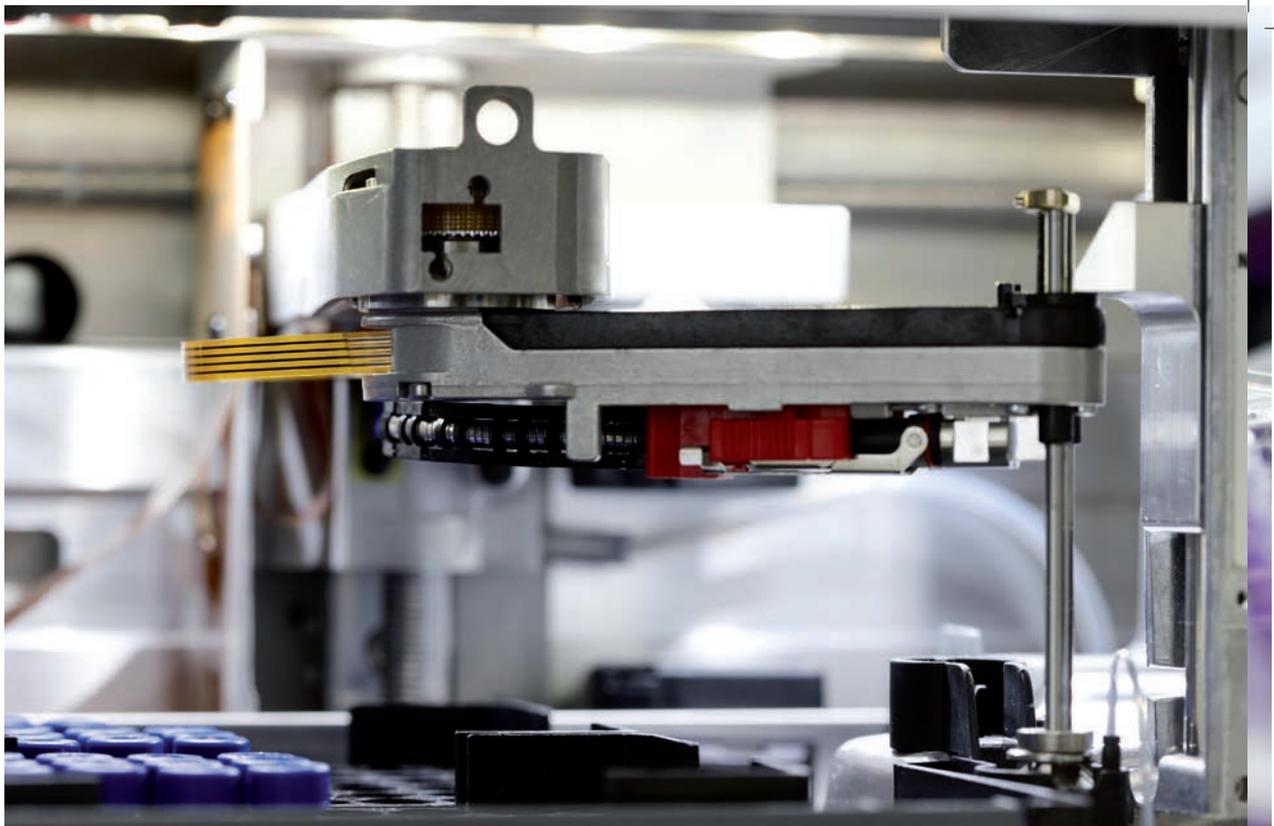


## Chancen potenzieren durch krankheitsübergreifende Forschung

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

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

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



## Von der Forschung zur Anwendung

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

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

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

## Individualisierte Medizin

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





## Marker ermöglicht Vorhersage über Erfolg einer teuren Rheumatherapie

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

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

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



## Gemeinsam mehr erreichen, auch über Deutschland hinaus

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

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

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

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



### Weitere genetische Ursachen des Noonan-Syndroms aufgedeckt

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

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

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

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





## Genvariante erhöht Asthma-Risiko bei Kindern

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

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

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

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

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



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

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

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

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

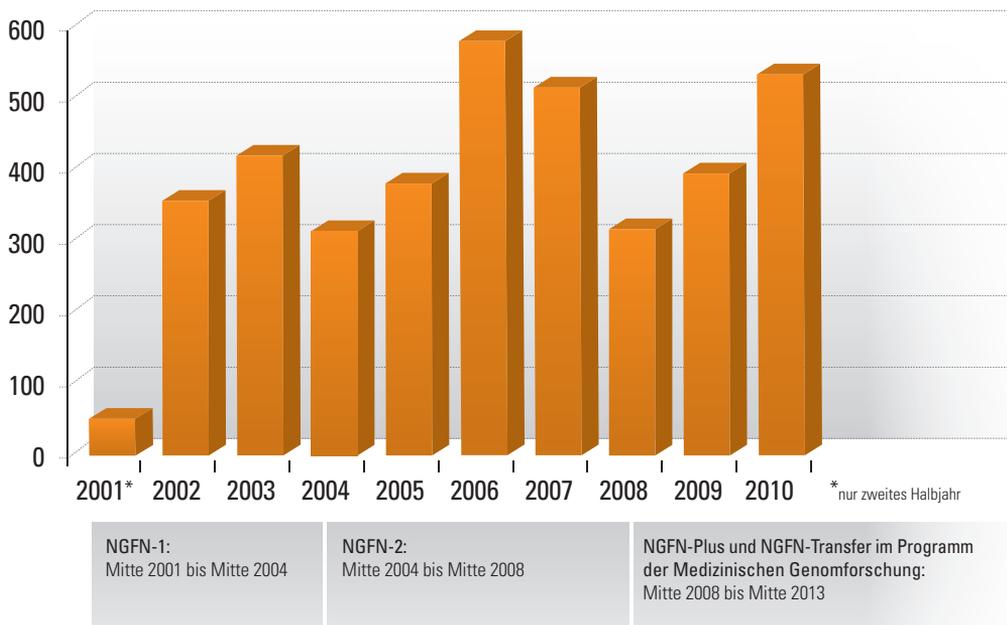
### Die vier Erfolgsrezepte des NGFN

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



## Gesammeltes Wissen aus 10 Jahren NGFN: Publikationserfolge

Zahl der NGFN-geförderten Veröffentlichungen in  
wissenschaftlichen Fachzeitschriften pro Jahr



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

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

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

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

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

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

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



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

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



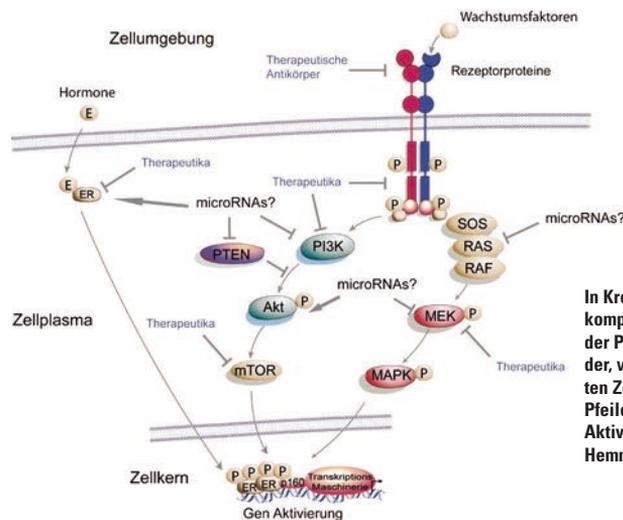
## Brustkrebs systematisch verstehen und behandeln

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

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

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

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

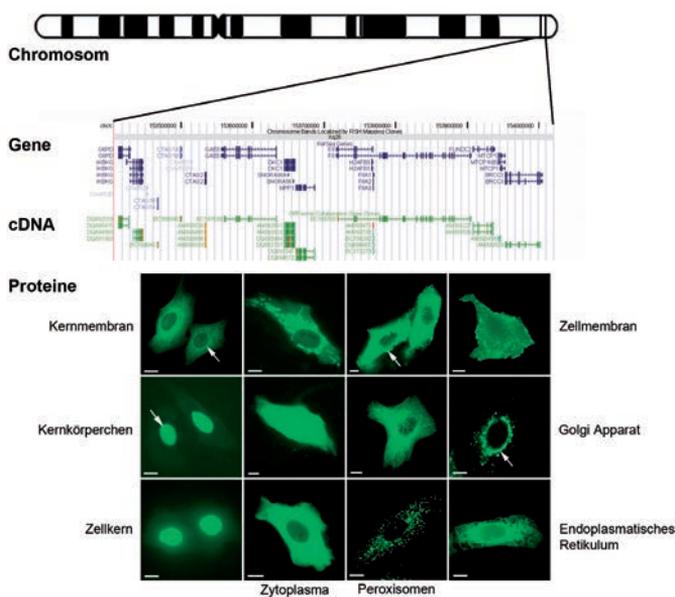


**In Krebszellen gerät das komplexe Wechselspiel der Proteine durcheinander, was zur ungebremsten Zellteilung führt. Die Pfeile symbolisieren Aktivierung (→) bzw. Hemmung (—).**

# Unsere Gene kennen und lernen was sie machen

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

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



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

# Impressum

## Herausgeber

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

## Layout

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

## Fotografien/Abbildungen/Grafiken

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

## Druck

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

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

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



# TAG DER GENOMFORSCHUNG 2011



## Medizin von morgen

Auf dem Weg zur individualisierten Medizin

Forschungshighlights aus zehn Jahren  
Nationales Genomforschungsnetz

10  
JAHRE  
NGFN

NGFN Geschäftsstelle

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

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

NGFN

Nationales  
Genomforschungsnetz

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Eine Initiative des Bundesministeriums  
für Bildung und Forschung

Wissenschaftsjahr 2011

Forschung für  
unsere **Gesundheit**

# Inhalt

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

# Grußwort



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

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

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

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

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

# Unser Genom: Bauplan unseres Lebens

## 1 Organismus

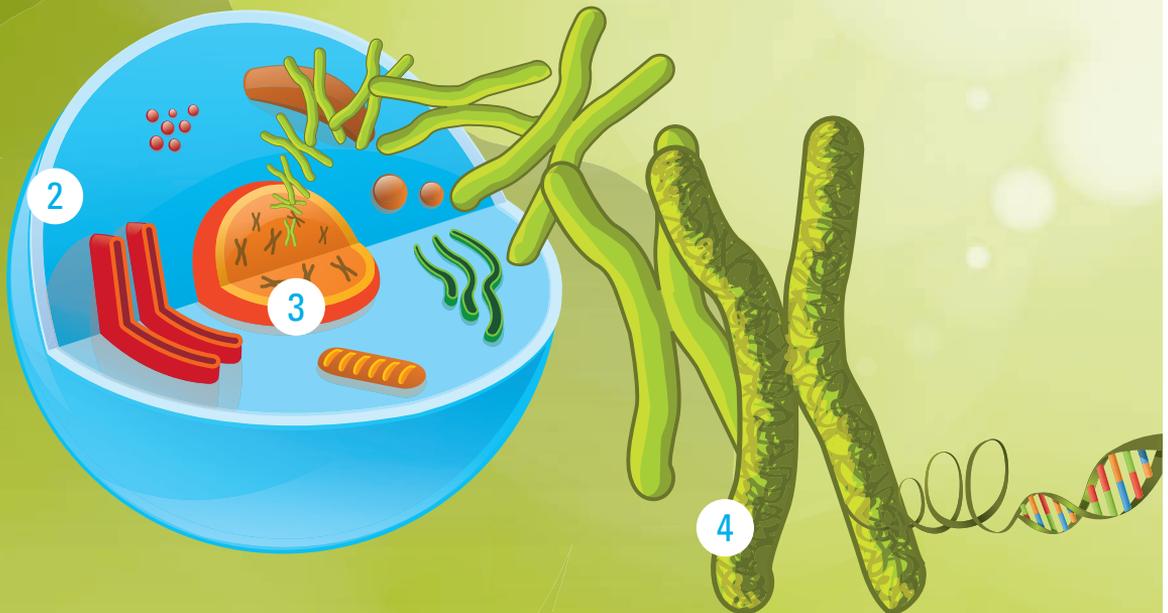
Ein Lebewesen besteht aus einer Vielzahl von Zellen und ihren Produkten. Die Steuerung des Organismus erfolgt über genetische Information, die auf der DNA gespeichert ist.

## 2 Zelle

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

## 3 Zellkern

Im Zellkern befindet sich die Erbinformation, aufgeteilt auf Chromosomen.



## 4 Chromosomen

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



## 7 Protein

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

## 5 DNA (dt.: DNS)

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

## 6 RNA (dt.: RNS)

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

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

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



**1990**

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



**1995**

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



**2003**

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



**2000**

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



**2002**

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



**2000**

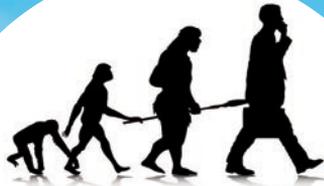
Am 26.06.2000 geben Francis Collins (HGP) und Craig Venter (Celera) an der Seite von US-Präsident Bill Clinton im Weißen Haus die erfolgreiche Entzifferung des menschlichen Erbguts bekannt.

**NGFN**

Nationales Genomforschungsnetz

**2001**

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



**2005**

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



**2006**

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



**2004**

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



**2007**

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

## 1.000 Genome

**2008**

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



International  
Cancer Genome  
Consortium

**2009**

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

TAG DER  
GENOMFORSCHUNG  
2011

**2011**

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

NGFN

Nationales  
Genomforschungsnetz

**2010**

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



# Herausforderungen und Ziele der medizinischen Genomforschung

## Demographischer Wandel als gesellschaftliche Herausforderung

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

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

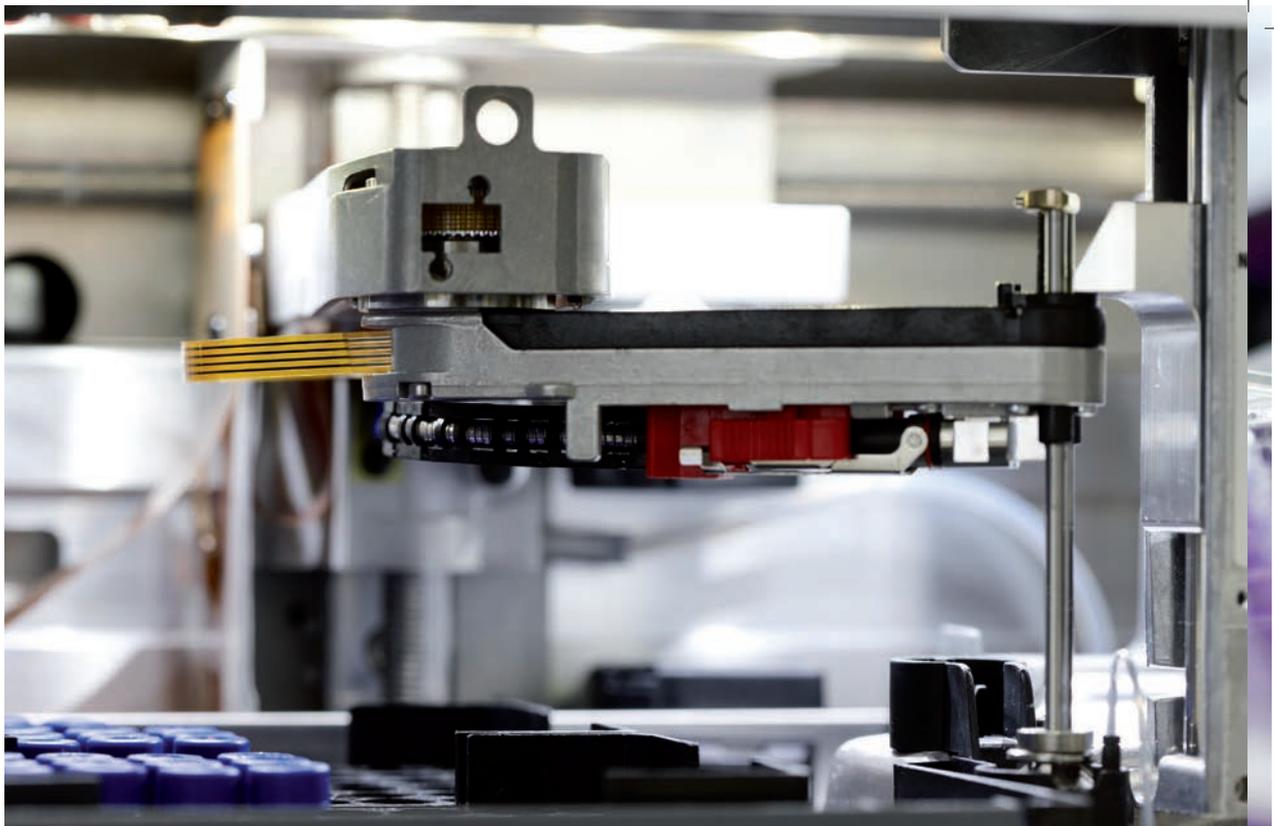


## Chancen potenzieren durch krankheitsübergreifende Forschung

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

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

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



## Von der Forschung zur Anwendung

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

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

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

## Individualisierte Medizin

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





## Marker ermöglicht Vorhersage über Erfolg einer teuren Rheumatherapie

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

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

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



## Gemeinsam mehr erreichen, auch über Deutschland hinaus

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

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

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

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



### Weitere genetische Ursachen des Noonan-Syndroms aufgedeckt

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

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

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

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





## Genvariante erhöht Asthma-Risiko bei Kindern

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

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

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

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

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



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

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

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

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

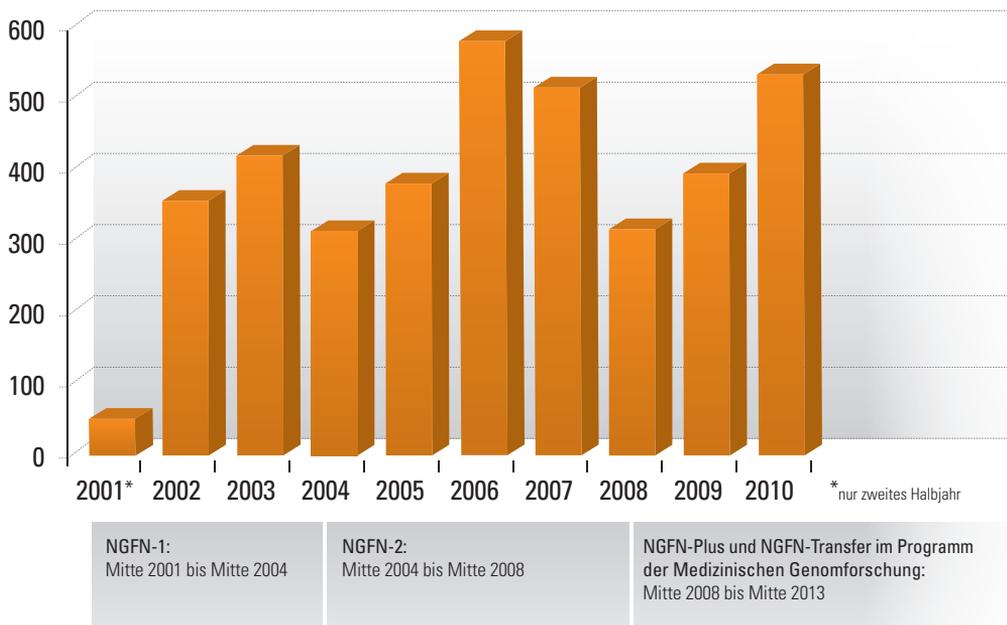
### Die vier Erfolgsrezepte des NGFN

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



## Gesammeltes Wissen aus 10 Jahren NGFN: Publikationserfolge

Zahl der NGFN-geförderten Veröffentlichungen in  
wissenschaftlichen Fachzeitschriften pro Jahr



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

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

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

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

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

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

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



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

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



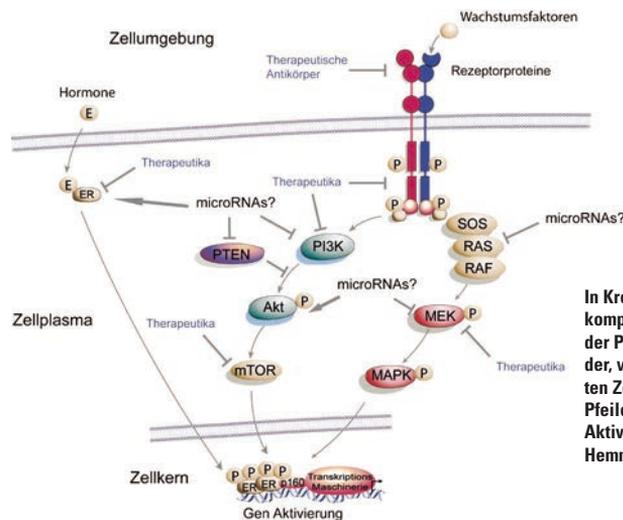
## Brustkrebs systematisch verstehen und behandeln

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

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

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

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

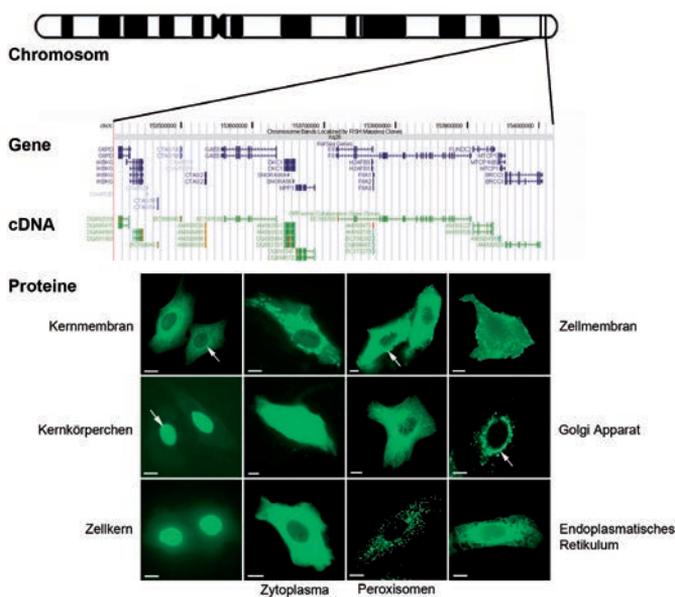


**In Krebszellen gerät das komplexe Wechselspiel der Proteine durcheinander, was zur ungebremsten Zellteilung führt. Die Pfeile symbolisieren Aktivierung (→) bzw. Hemmung (—).**

# Unsere Gene kennen und lernen was sie machen

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

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



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

# Impressum

## Herausgeber

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

## Layout

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

## Fotografien/Abbildungen/Grafiken

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

## Druck

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

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

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



# Inhalt

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

# Grußwort



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

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

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

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

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

# Unser Genom: Bauplan unseres Lebens

## 1 Organismus

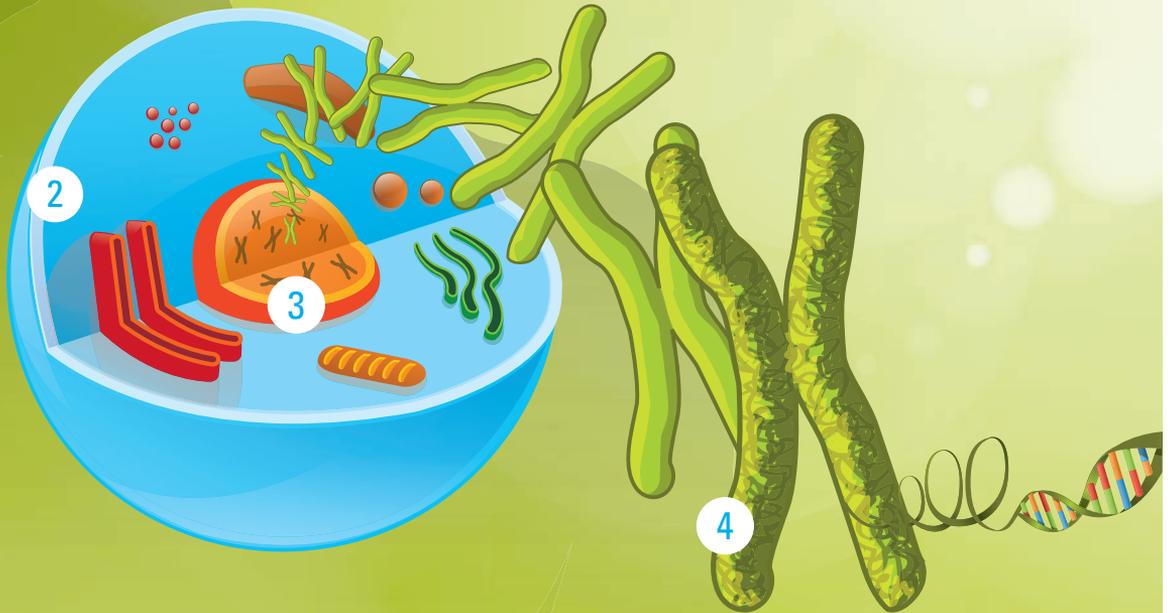
Ein Lebewesen besteht aus einer Vielzahl von Zellen und ihren Produkten. Die Steuerung des Organismus erfolgt über genetische Information, die auf der DNA gespeichert ist.

## 2 Zelle

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

## 3 Zellkern

Im Zellkern befindet sich die Erbinformation, aufgeteilt auf Chromosomen.



## 4 Chromosomen

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



## 7 Protein

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

## 5 DNA (dt.: DNS)

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

## 6 RNA (dt.: RNS)

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

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

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



**1990**

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



**1995**

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



**2000**

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



**2000**

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



**2003**

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



**2002**

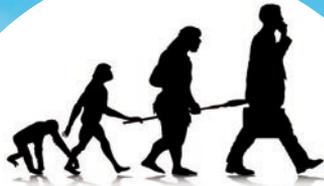
Unter Beteiligung von DHGP- und NGFN-Forschern wird ein detaillierter Genatlas von Maus-Chromosom 21 veröffentlicht.

**NGFN**

Nationales Genomforschungsnetz

**2001**

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



**2005**

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



**2006**

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



**2004**

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



**2007**

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

## 1.000 Genome

**2008**

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



International  
Cancer Genome  
Consortium

**2009**

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

TAG DER  
GENOMFORSCHUNG  
2011

**2011**

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

NGFN

Nationales  
Genomforschungsnetz

**2010**

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

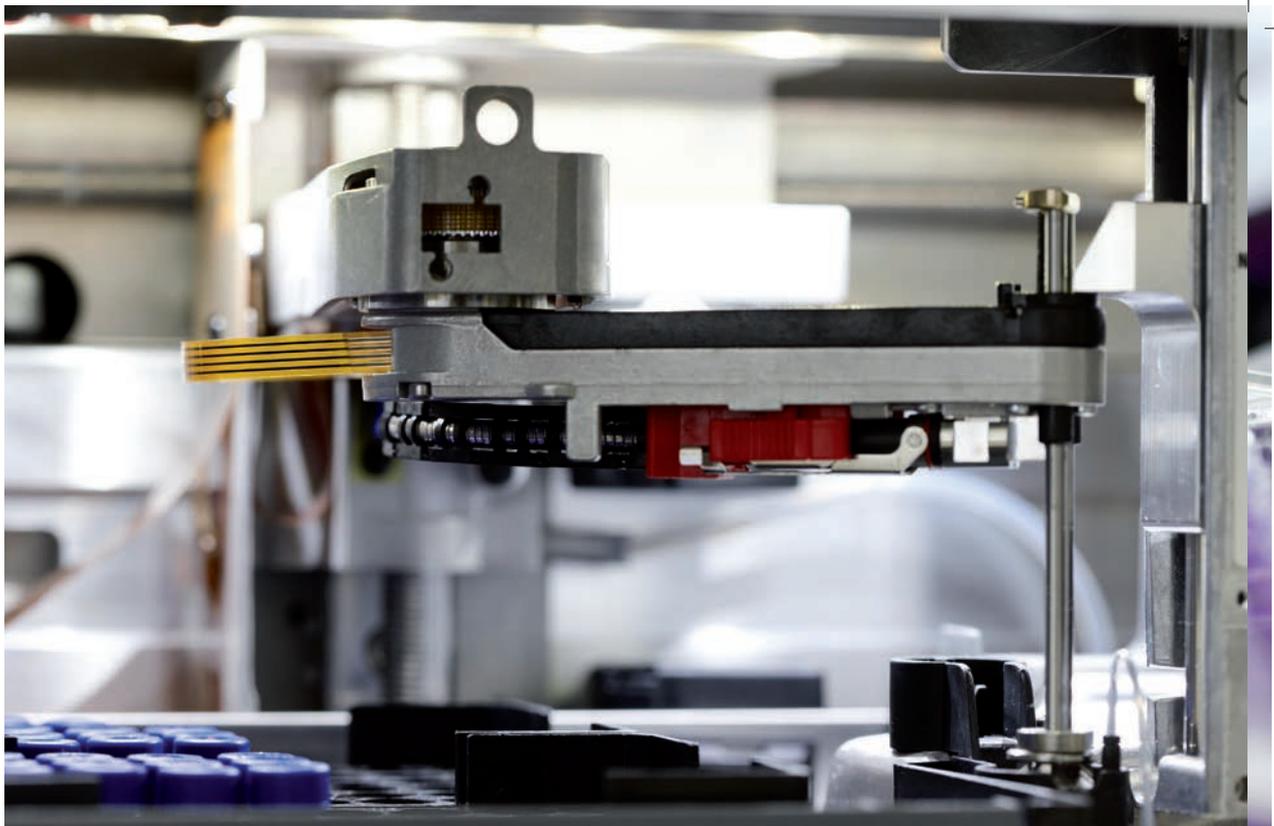


## Chancen potenzieren durch krankheitsübergreifende Forschung

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

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

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



## Von der Forschung zur Anwendung

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

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

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

## Individualisierte Medizin

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





## Marker ermöglicht Vorhersage über Erfolg einer teuren Rheumatherapie

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

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

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



## Gemeinsam mehr erreichen, auch über Deutschland hinaus

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

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

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

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



### Weitere genetische Ursachen des Noonan-Syndroms aufgedeckt

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

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

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

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





## Genvariante erhöht Asthma-Risiko bei Kindern

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

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

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

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

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



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

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

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

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

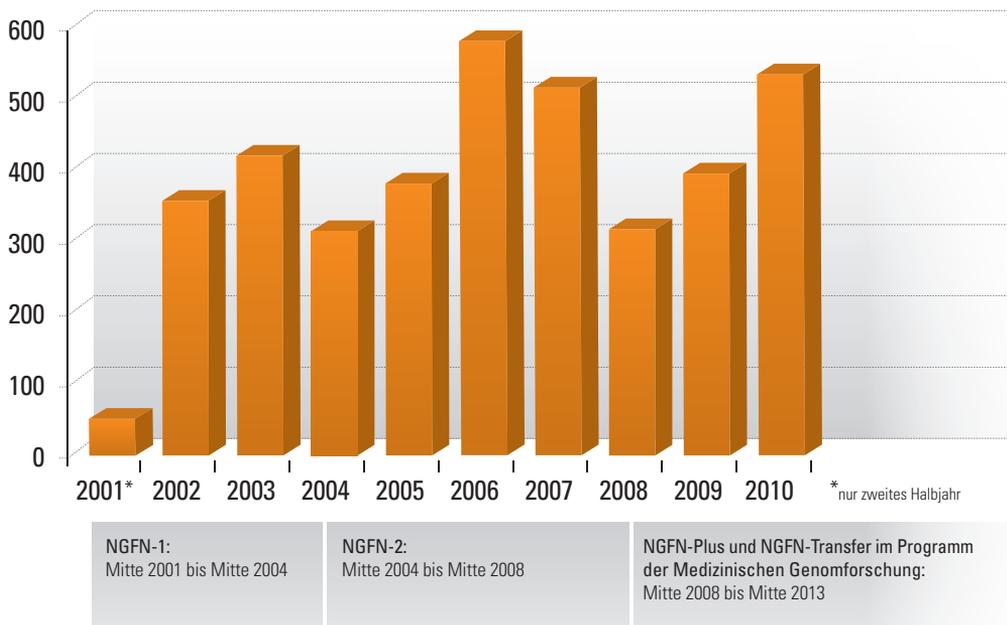
### Die vier Erfolgsrezepte des NGFN

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



## Gesammeltes Wissen aus 10 Jahren NGFN: Publikationserfolge

Zahl der NGFN-geförderten Veröffentlichungen in  
wissenschaftlichen Fachzeitschriften pro Jahr



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

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

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

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

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

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

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



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

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



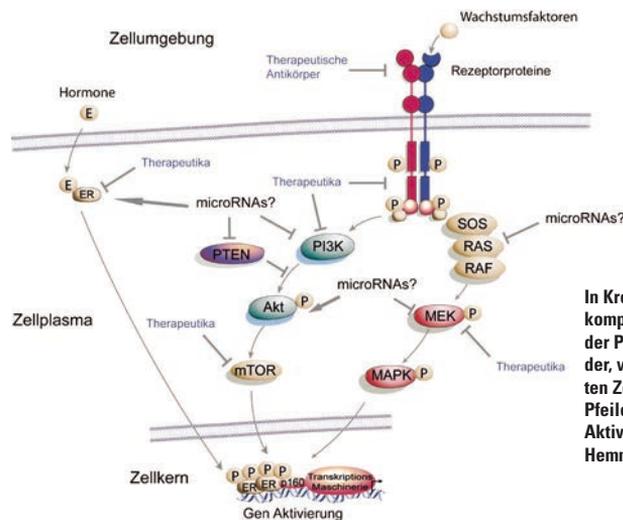
## Brustkrebs systematisch verstehen und behandeln

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

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

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

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

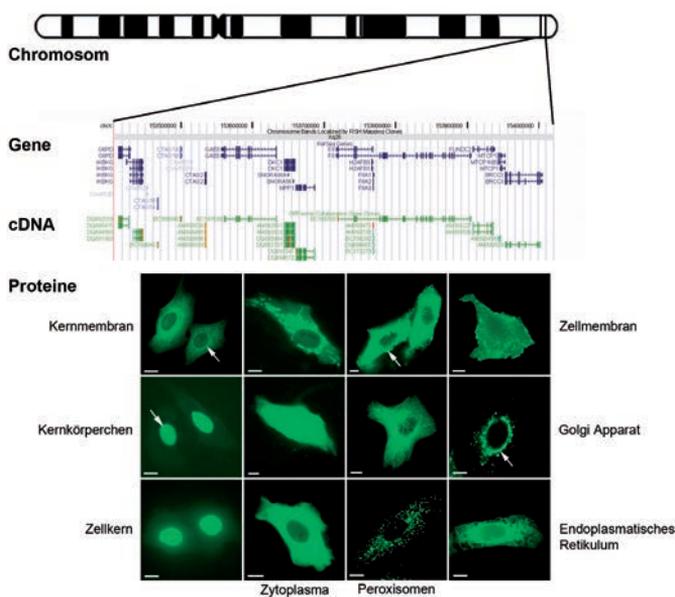


**In Krebszellen gerät das komplexe Wechselspiel der Proteine durcheinander, was zur ungebremsten Zellteilung führt. Die Pfeile symbolisieren Aktivierung (→) bzw. Hemmung (—).**

# Unsere Gene kennen und lernen was sie machen

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

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



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

# Impressum

## Herausgeber

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

## Layout

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

## Fotografien/Abbildungen/Grafiken

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

## Druck

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

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

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