



14. & 15 Oktober

Jahrestagung
der
AGD
2005

Tagungsstätte Harnack-Haus
Berlin-Dahlem

Gendiagnostik im Alltag

ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR GEN - DIAGNOSTIK E.V.
SITZ IN DÜSSELDORF
GEGR. 1984

Freitag 12:30

Begrüßung durch den Vorsitzenden (Peter Nürnberg, Uni Köln)

I. Die Rahmenbedingungen für die Gendiagnostik in Deutschland (12:45-15:15)

12:45 * Die paradoxe Einstellung der bundesrepublikanischen Gesellschaft zum naturwissenschaftlichen Fortschritt . (Jens Reich, MDC Berlin)

13:20 * Gendiagnostik und private Versicherung - Interessenlagen, Regulierungsmöglichkeiten, Gesetzgebungen (Joachim Bürger, Münchener Rück)

13:45 * DNA-Analysen im Zivil- und Strafverfahren als Konflikt zwischen Aufklärungsdrang und Schutz der Privatsphäre (Peter Schneider, Universität Köln)

14:10 * Gendiagnostik und prädiktive Medizin: Translationale Aspekte (Joachim Schultze, Universität Köln)

14:35 * Gendiagnostische Möglichkeiten und gesundheitspolitische Realitäten (Ingo Kailuweit, KKH)

Kaffeepause und Industrieausstellung (15:15-16:00)

II. Cardiovascular News (16:00-17:00)

16:00 * Medizinische Gentests bei kardiovaskulären Krankheiten (Herbert Schuster, Infogen)

16:30 * Prävention mit und ohne Gentest - was ändert sich? (Friedrich Luft, Franz Volhard Klinik)

III. Hearing Impairment News (17:00-18:15)

17:00 * Basics of hearing and molecular approaches to the inner ear (Markus Pfister, Universität Tübingen)

17:25 * Diagnostic aspects for hereditary hearing loss (Guy van Camp, Universität Antwerpen)

17:50 * "Des Einen Freud, des Andern Leid?" - Interessen und Wertkonflikte im Beratungsalltag (Christine Jung, Universität Heidelberg)

Buffet und Industrieausstellung (18:15-20:00)

Serenade zum Tagesausklang (20:00-21:00)

Mit Werken von Clara und Robert Schumann, Fanny Hensel und Felix Mendelssohn Bartholdy, Franz Liszt und Ludwig van Beethoven

Mitwirkende :

Ute Sturm, Hedda Schulze-Malchow Klavier
Barbara Nürnberg Alt Tilman Schulze Bariton

weitere Gespräche bei Käse und Wein

Samstag 8:30

IV. Novel Approaches in Molecular Oncology (8:30-12:30)

8:30 * Molecular signatures for predicting outcome and drug response in cancer patients (André Rosenthal, Signature Diagnostics, Potsdam)

8:55 * Assay technologies for predictive molecular signatures (Christoph Petry, Bayer Healthcare, Leverkusen)

9:15 * NimbleGen Array CGH: Absolute flexibility for the detection of copy number changes -- genome-wide and ultra-high resolution (Thorsten Rieck, RZPD, Berlin)

9:35 * Ras-pathway and molecular targets (Reinhold Schäfer, Charité, Berlin)

9:55 * Finding the needle in the haystack - LNA modified probes enhance SNP detection dramatically (Olfert Landt, TIBMoIBiol, Berlin)

Mitgliederversammlung der AGD (10:15-11:15)

Kaffee und Industrieausstellung (10:15-11:15)

11:15 * Substances for tailoring signal transduction inhibitors to cancer patients (Rosemarie Lichtner, Signature Diagnostics, Potsdam)

11:35 * AmpliChip CYP450 - the first DNA chip for routine diagnostics approved by the FDA (Uwe Radelof, RZPD, Berlin)

11:50 * GENIOM -- the first random access genomic analyzer that enables researchers to develop, distribute and commercialize tailor-made genetic analysis (Cord Stähler, febit biotech, Heidelberg)

12:10 * Methylation in Oncology (Christine Sers, Charité, Berlin)

Pause und Industrieausstellung (12:30-13:30)

V. Poster Presentation (13:30-14:15)

13:30 * Studies of chimerism in twins (Ryszard Slomski, University of Agriculture, Poznan, Poland)

13:45 * Towards understanding the Pathomechanism of Stüve-Wiedemann Syndrome (Anja Bliedtner, Institut für Klinische Genetik, TU Dresden)

14:00 * Comprehensive Mutation Screening in Candidate Genes for Cardiomyopathy (Dieter Weichenhan, Universitätsklinikum Heidelberg)

VI. New Tools for In Vitro Fertilization and Prenatal Diagnosis (14:15-16:00)

14:15 * FISH diagnosis on polar bodies of human oocytes in the context of IVF treatment (Heike Eckel, Kinderwunschzentrum an der Gedächtniskirche, Berlin)

Closing remarks

Jens Reich
MDC Berlin-Buch

**Die paradoxe Einstellung der
bundesrepublikanischen
Gesellschaft zum
naturwissenschaftlichen
Fortschritt**

Prof. Dr. Jens G. Reich
Max Delbrück Center for Molecular
Medicine
Department of Bioinformatics
Robert-Rössle-Str. 10
PO Box 740238
13092 Berlin
Fon +49-(0)30-94 06-38 93
Fax +49-(0)30-94 06-28 34
jens.reich@embl.de

Aufgrund der Erkenntnisse und Erfolge der experimentellen Zell- und Molekularbiologie hat sich unter den Biologen und Medizinern die Auffassung durchgesetzt, daß sowohl die Artgrenze als auch die immunologisch sich durchsetzende Individualitätsgrenze keine festen Gegebenheiten sind, sondern Konventionen, die sich praktisch bewährt haben, aber keine ontologischen Invarianten. Damit einher geht ein pragmatischer Umgang mit Zellkonstrukten, Klonen, Chimären und Hybriden auf der zellulären wie auch organischen und organismischen Ebene bis hin zu medizinischen Forschungen an von Menschen stammenden Objekten (Chromosomen, Zellen, Geweben).

Demgegenüber herrscht in der breiteren Öffentlichkeit eine kulturell tradierte, mehr oder weniger ausdrücklich formulierte Überzeugung, daß biologische Individualität und Artzugehörigkeit etwas Unberührbares, „Heiliges“ seien, und speziell diejenige Forschung frevelhaft sei, die dieses Tabu beim Menschen berührt oder durchbricht. Das führt dann (beim aktuellen Beispiel) dazu, daß Forschungsarbeiten an Nervenkrankheiten, bei denen das Regulationsverhalten von humanen Nervenzellen untersucht wird, die in Mausembryonen verbracht wurden, zwar legal, wohl auch medizinisch legitim und von zentralen Ethikgremien genehmigt stattfinden, aber heftige Reaktionen in den

Medien hervorrufen, wenn sie bekannt werden.

Hierbei ist eine gewisse Schizophrenie nicht zu übersehen, die einerseits vor solchen Entwicklungen romantisch geprägt zurückschaut, andererseits aber dringend Forschungsfortschritte gerade für schwere neurodegenerative Erkrankungen fordert. Das gleiche Inkonsistenzschema ist auch auf anderen Gebieten der Biomedizin zu beobachten. Durch die notwendige Aufklärungsarbeit kann man solchen Besorgnissen zu einer sachlich korrekten Begründung verhelfen, sie aber wohl nicht auflösen, da sie kulturell überkommen sind und sich letztlich aus anderen Quellen speisen. Man sollte ein solches Bewußtsein auch nicht herabsetzend kritisieren, denn es ist eine sehr wesentliche Voraussetzung dafür, daß die Gesellschaft die ökologische Bewahrung der Biosphäre angesichts der bevorstehenden Belastungen akzeptiert.

Jedoch tut eine klare Sprache not, die Bereichtschaft, Fakten von Illusionen zu trennen und sich ernsthaft auf die Diskussion der ethischen Implikationen der modernen molekular-, zell- und genetischen Erkenntnisse einzulassen, die Zukunftschancen darzustellen, aber auch den Besorgnissen ihre Begründung nicht zu verweigern.

The GeneChip® System 3000Dx (GCS3000Dx) is the first microarray instrumentation system for molecular diagnostic laboratories. The system consists of the FS450Dx Fluidics Station which automates hybridization, washing and staining of the array, the GCS3000Dx Scanner with AutoLoader Dx which allows you to load 48 microarrays to be scanned without operator intervention, and a Workstation with GCOSDx software.

The GCS3000Dx is 510(k) cleared and CE marked for in vitro diagnostic use in conjunction with the Roche Diagnostics AmpliChip CYP450 Test. The AmpliChip CYP450 Test is the first microarray based diagnostic test and the first product to be released through the Powered by Affymetrix partnership between Affymetrix and Roche Diagnostics.



Sponsor der AGD

**Joachim Bürger
Münchener Rück AG, München**

**Gendiagnostik und private
Versicherung -
Interessenlagen,
Regulierungsmöglichkeiten,
Gesetzgebungen**

Dr. Joachim Bürger
jbuerger@munichre.com
Kompetenzzentrum
Biowissenschaften
Münchener Rück AG
Tel.: +49 (0) 89/3891-3189
FAX: +49 (0) 89/3891-7-3189
Königinstraße 107
80791 München
Germany

Mit den ersten Gentests wurde Mitte der achtziger Jahre auch schon Angst vor genetischer Diskriminierung, u.a. bei Versicherungen, geäußert und nach Regulierung gerufen.

Im Deutschen meint Diskriminierung meist ungerechtfertigte Differenzierung. Für den Begriff „genetische Diskriminierung“ gibt es allerdings keine allgemein akzeptierte Definition. Die Prüfung des Risikos durch den Versicherer zum Zwecke der Festsetzung einer risikoadäquaten Prämie ist auch im Falle genetisch bedingter Risiken ein versicherungstechnisch begründeter Vorgang und daher nicht als „Diskriminierung“ anzusehen. Zu dieser Prüfung gehört wesentlich die Herstellung von Symmetrie der Information durch Offenlegung der Ergebnisse bereits durchgeführter Gentests.

Eine Analyse der humangenetischen Literatur zeigte extrem wenige Fälle von ungerechtfertigter Verwendung von Gentests durch Versicherer.

Die gegenwärtig praktizierte Lösung eines

freiwilligen Verzichts der Versicherer auf die Verwendung genetischer Informationen unterhalb bestimmter Versicherungssummen hat zwar den Nachteil der willkürlich gezogenen Grenze, scheint sich aber in der Praxis zu bewähren, da Antiselektion meist erst dann zu einem gravierenden Problem wird, wenn von Risikopersonen stark überhöhte Versicherungssummen abgeschlossen werden. Die bei einem Verbot der Verwendung genetischer Information drohende Antiselektion mit der Gefahr eines Zusammenbruchs der Versicherungsmärkte ist beim gegenwärtigen Stand des genetischen Wissens über die häufigen, komplexen Erkrankungen eher eine theoretische Möglichkeit.

Die Lösung mittels Summengrenzen trägt auch der in der Bevölkerung weit verbreiteten Intuition Rechnung, dass bei der Absicherung von Lebensrisiken im „normalen“ Umfang – etwa bei Versicherungen zur Absicherung von Hypothekendarlehen für ein Eigenheim – keine Differenzierung der Prämien auf Grund von Gentests vorgenommen werden sollte.

ABgene® produce a diverse range of molecular biology reagents, plastic consumables and instrumentation, enabling us to offer complete product solutions.

We provide local support and keep in close contact with the research community through our network of international sales offices and UK headquarters.

To ensure that we continue to meet your expectations, we have invested heavily in research, both in-house and through collaborations with universities and industrial partners. We have also continued to expand our manufacturing facilities, which includes a state-of-the-art injection moulding cleanroom and laboratories. Our aim is to build on our strengths of quality, competitiveness, innovation and responsiveness. We are confident that our commitment to science and new technologies will enable us to offer you the best products and service now and in the future



Sponsor der AGD

Peter M. Schneider
Institut für
Rechtsmedizin, Klinikum
der Universität zu Köln

DNA-Analysen im Zivil- und
Strafverfahren als
Konflikt zwischen
Aufklärungsdrang und
Schutz der Privatsphäre

Univ.-Prof.Dr. Peter M. Schneider
Institut für Rechtsmedizin
Klinikum der Universität zu Köln
Melatengürtel 60-62
50823 Köln
Tel (0221) 478-87506
Fax (0221) 478-4261
<http://www.rechtsmedizin-koeln.de>

Die DNA-Analyse von Short Tandem Repeat-Polymorphismen ist zu einem unverzichtbaren Bestandteil strafrechtlicher Ermittlungsverfahren geworden. Durch die Einführung der Deutschen DNA-Analyse-Datei (DAD) und der Schaffung der entsprechenden gesetzlichen Grundlagen in der Strafprozessordnung (§ 81a-g, DNA-Identitätsfeststellungsgesetz) ist ein Ermittlungswerkzeug geschaffen worden, welches die Aufklärung von bereits sehr lange zurückliegenden Straftaten oder auch von Straftaten ohne konkreten Täterhinweis ermöglicht. Es konnten dadurch in der jüngeren Vergangenheit bereits eine Reihe von spektakulären Fällen aufgeklärt werden (so z.B. der Mordfall Mooshammer im Jan. 2005). Der Einsatz der DNA-Analyse im Strafverfahren ist durch enge gesetzliche Vorgaben eingeschränkt. Dazu gehören der Richtervorbehalt, die Prognosestellung bei rechtskräftig verurteilten Straftätern, die Anonymisierung des Untersuchungsmaterials und die Vernichtung der Vergleichsproben von Beschuldigten und Zeugen nach Abschluß der Ermittlungen. Auch wenn der Gesetzgeber aufgrund des Erfolges der DNA-Analyse erwägt, die Anlassstrafaten zu erweitern und den Richtervorbehalt in einzelnen Fällen aufzulockern, so ändert dies nichts an der strikten Überwachung dieses Verfahrens.

Im Gegensatz dazu ist der Einsatz der DNA-Analyse im Zivilverfahren, also bei Vaterschafts- und Verwandtschaftsuntersuchungen, überhaupt nicht gesetzlich geregelt. Der gleiche Eingriff, der im strafrechtlichen Ermittlungsverfahren von einem Richter angeordnet werden muss

– also die Erhebung des sog. DNA-Identifizierungsmusters –, kann durch einen misstrauischen Vater ohne Einwilligung der Betroffenen (d.h. Kindesmutter und Kind) anhand von heimlich erlangten Proben (z.B. Haare, Kaugummis oder sogar Windeln) bei Privatlaboren in Auftrag gegeben werden. Der Bundesgerichtshof hat allerdings Anfang diesen Jahres in zwei Grundsatzentscheidungen klargestellt, dass derartige heimliche erlangte Proben und die daraus erhobenen Ergebnisse wegen der Verletzung des Grundrechtes auf informationelle Selbstbestimmung rechtlich unzulässig sind und daher nicht als Beweis vor Gericht verwendet werden dürfen.

Der Entwurf der Bundesregierung zum sog. Gendiagnostik-Gesetz vom Herbst 2004 sollte hier Abhilfe schaffen und hat eine klare Einwilligungsregelung vorgeschlagen. Dabei ist er aber offensichtlich über das Ziel hinaus geschossen, denn die Untersuchung ohne Einwilligung der Betroffenen sollte mit einer hohen Strafe bis hin zum Gefängnis bedroht werden. Aus meiner Sicht ist hierbei vielmehr eine Abwägung der Interessen des vermeintlichen Vaters und des Kindes gefordert. Dem Wunsch des Vaters um Wissen über seine Vaterschaft steht der begründete Anspruch des Kindes auf familiären Schutz sowie die Wahrung seiner Persönlichkeitsrechte entgegen. Daher sind klare Regelungen erforderlich, die diesen Interessenausgleich unter Vermeidung heimlicher und daher sowohl sachlich als auch rechtlich nicht verwertbarer Untersuchungen herbeiführt. Dazu werden fünf Thesen vorgestellt, die eine Grundlage dafür bieten können.

Defining the range of mutations in genes that cause human diseases is essential to perform precise carrier and prenatal diagnostics. Many mutations remain unknown as they do not involve gross rearrangements of the genes.

AGOWA offers an innovative and complete service for doctors and laboratories engaged in the field of molecular genetic diagnostics.

AGOWA utilizes DNA sequencing in diagnostic analysis with the ability to predict mismatches with an accuracy of >99.99%. This involves not only known mutations or polymorphisms; moreover, total sequencing of candidate genes will reveal every aberration to the wild-type sequence. Defects in following genes can be identified:

All analyses require 1 ml EDTA-blood sample. The dystrophin gene analysis requires special sample preparation. Please contact us.

AGOWA is also a leader in the field for development of cost effective sequencing strategies for the identification of new genes.

You may obtain the current price list and more detailed information by clicking on MD-PRICE@AGOWA.DE and sending an e-mail document containing your address.



Sponsor der AGD

Joachim Schultze
Universität Köln

**Gendiagnostik und prädiktive
Medizin: Translationale
Aspekte**

Professor Dr. Joachim L. Schultze
Molecular Tumor Biology and Tumor
Immunology
Clinic I for Internal Medicine
and
Virtual Institute for Interdisciplinary
Preventive Medicine
University of Cologne
Joseph-Stelzmann Str. 9
50924 Cologne
Germany
fon +49 (221) 478 3410
fax + 49 (221) 478 86095
joachim.schultze@uk-koeln.de
www.medizin.uni-koeln.de/mtbti

Die Gendiagnostik wird von einem großen Teil der Öffentlichkeit mit Risiken und Zukunftsängsten verbunden. Die Möglichkeit der Voraussage medizinischer Ereignisse aufgrund einer biologischen Konstellation – insbesondere, wenn diese genetisch determiniert ist und durch ‚Gentest‘ erfasst werden kann – wird in der Regel als Gefahr aufgefasst. Dies ist ein erstaunliches Phänomen, ist die Idee einer prädiktiven Medizin mit entsprechenden prädiktiven Markern unabhängig von der sich zunehmend entwickelnden Gendiagnostik bereits seit langem medizinischer Alltag. Man denke z.B. an die Blutdruckmessung, die einen hohen prädiktiven Stellenwert für Folgeerkrankungen wie Herz-/Kreislaufkrankungen hat.

Es soll zunächst versucht werden, die Schnittmenge zwischen Gendiagnostik und Prädiktiver Medizin besser zu beleuchten. Dies soll auch unter der Betrachtung genomischer Technologien erfolgen, bei der nicht die Analyse der DNA selbst sondern deren Produkte (RNA, Protein) im Vordergrund stehen. So sind insbesondere Studien zur Transkriptionsanalyse bei malignen Erkrankungen weit

fortgeschritten, die einen sehr hohen prädiktiven Wert solcher Untersuchungen für die Vorhersage des Verlaufs der Erkrankung oder der Wirksamkeit einer Therapie erwarten lassen.

Die Einführung von Technologien mit prädiktivem Wert in die medizinische Praxis, hier die Translation genomischer Innovationen in den medizinischen Alltag, bedarf einer gesonderten Betrachtung. Nach Fertigstellung des Humanen Genomprojektes waren die Erwartungen der Öffentlichkeit besonders hoch, dass die Genomforschung zu schnellen Lösungen bei den wichtigen Erkrankungen führen würde. Auf wissenschaftliche, organisatorische, und technische Rahmenbedingungen der Translation der Erkenntnisse aus der Genomforschung wird anhand weniger Beispiele eingegangen werden. Eine entsprechend sorgfältige Kommunikation dieser Rahmenbedingungen wird notwendig sein, um die Akzeptanz dieser aufregenden Entwicklungen der Biomedizinischen Wissenschaften in der Öffentlichkeit für die Zukunft zu gewinnen.

AmpliGrid™ AG240 E – AG480 E

Das AmpliGrid E-Format ist die Ikone des AlphaMetrix Leitthemas der "Integrierten mikrogenomischen Lösung". Es handelt sich um die erste Plattform, die die Durchführung von PCR Amplifikation und Detektion nach einmaligen Ansetzten ohne weitere mechanische Intervention und Unterbrechung ermöglicht. Die Oberfläche des Glasträgers ist mit Epoxy beschichtet und mit lithographisch hergestellten hydrophilen und hydrophoben Bereichen in Reaktionsbereiche, die Ankerplätze genannt werden, unterteilt.

Mit diesem System ist es zum ersten Mal möglich, in jedem Labor eigene Fängersonden auf den gekennzeichneten Ankerplätzen anzubringen und dann die PCR Reaktion und folgende Hybridisierung in einer mit speziellem Öl hermetisch abgeschlossenen Reaktionsblase ablaufen zu lassen. Die Miniaturisierung dieser Methode auf 1µl Reaktionsvolumen spart nicht nur teure Reagenzien, sondern erlaubt auch höhere Sensitivitäten durch geringere Verdünnung von in geringsten Mengen vorhandener DNA oder RNA z.B. aus einzelnen Zellen.

Die Träger stehen mit 24 oder 48 Ankerplätzen zur Verfügung, so dass flexibel auf den Probenanfall reagiert werden kann.



Sponsor der AGD

**Ingo Kailuweit,
Vorstand der KKH, Hannover**

**Gendiagnostische
Möglichkeiten und
gesundheitspolitische
Realitäten**

KKH – Die Kaufmännische
Ingo Kailuweit
Hauptverwaltung
Vorstand
Karl-Wiechert-Allee 61
30625 Hannover
Tel.: 0511-2802-1001
Fax: 0511-2802-1099
ingo.kailuweit@kkh.de
www.kkh.de

Die Gendiagnostik hat in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte zu verzeichnen. Die KKH hat sich deshalb der Frage zugewandt, inwieweit diese neuen Möglichkeiten nicht auch den Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung zugute kommen sollten und ein Modellvorhaben zum Einsatz des Gentests auf Hämochromatose durchgeführt. Über die ermutigenden Ergebnisse des Projektes wird berichtet. Die Erfahrungen mit dem Modellvorhaben erlauben grundsätzliche Aussagen zum möglichen Einsatz der Gendiagnostik in unserer Gesellschaft. Dabei ist es zwingend erforderlich, die gesundheitspolitischen Realitäten zu beachten, um einen Konsens zum künftigen Einsatz von Gentests in der Bundesrepublik Deutschland nicht zu gefährden. Noch wird über ein Gendiagnostikgesetz intensiv diskutiert. Die praktischen Erfahrungen der KKH mit dem Gentest auf Hämochromatose bieten die Chance zur Versachlichung der Diskussion. Erst die Verabschiedung eines solchen Gesetzes mit möglichst breiter parlamentarischer Mehrheit wird den gesamtgesellschaftlichen Konsens ermöglichen.

On June 1, 2004, the Diagnostics Division of Bayer HealthCare was divided into two entities - Bayer HealthCare Diabetes Care Division and Bayer HealthCare Diagnostics Division - to accelerate Bayer HealthCare's concentration on consumer health, and to afford both units greater operational flexibility in their respective markets. The newly created Diabetes Care division markets blood glucose monitoring systems directly to consumers and is headquartered in Elkhart, IN, U.S.A. The Diagnostics Division headquartered in Tarrytown, NY, U.S.A., markets diagnostics systems for customers in hospital, large-scale laboratories and physician's offices.



Bayer HealthCare

Sponsor der AGD

Herbert Schuster
INFOGEN, Berlin

Medizinische Gentests bei kardiovaskulären Krankheiten

Prof. Dr. med. Herbert Schuster
INFOGEN Institut für
Gesundheitsforschung und
Gesundheitsmanagement und
Privatärztliche Praxis für Prävention
Xantener Str. 10
10707 Berlin
(030) 310 187 24 Telefon
(030) 310 187 26 Fax
0172 276 16 66 Mobil
Email: herbert.schuster@infogen.de

Von der Reparaturmedizin zur selbst bestimmten Vorsorge

Der häufigste Grund für einen Besuch beim Arzt sind derzeit Symptome und klinische Zeichen, die eine bereits bestehende Krankheit anzeigen. Symptome und klinische Zeichen sind fast immer mehrdeutig, und die definitive Diagnose wird häufig erst im Verlauf von Krankheiten gestellt. In vielen Fällen beginnt deshalb die Behandlung zu spät und kann nur lindern aber nicht heilen und die Prognose wird dabei oft nur unwesentlich beeinflusst. Weil Krankheitsursachen und -risiken nur ungenügend erkannt werden, spielt Vorsorge im Gesundheitswesen heute noch immer eine untergeordnete Rolle.

Große Hoffnung wird deshalb auf die Analyse des menschlichen Genoms und die Entwicklung der molekularen Medizin gesetzt, zukünftig Erkrankungsrisiken frühzeitig zu erkennen und Vorbeugung zu betreiben, bevor Krankheitssymptome auftreten und Krankheiten unaufhaltsam fortschreiten (1). Ziel ist es, gesundheitlichen Beeinträchtigungen so frühzeitig und wirksam wie möglich entgegenzuwirken, um den individuellen Gesundheitszustand zu erhalten und gleichzeitig zum gesellschaftlichen Wohlstand beizutragen. Darin unterscheidet sich die präventive Medizin wesentlich von der palliativen und interventionellen Medizin.

Eine an ethischen Werten orientierte Medizin kann auf Präventionsmaßnahmen nicht

verzichten, weil der akute tödliche Verlauf vieler Krankheiten, die Unaufmerksamkeit chronischer Krankheiten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation und die Unbehandelbarkeit von Komplikationen dieser Patientengruppe nicht nur sehr teuer ist, sondern den Zugang zu neuen Erkenntnissen der molekularen Medizin von vornherein und systematisch versagt (2).

Traditionell werden die Potenziale der Prävention erheblich unterschätzt, obwohl nahezu alle epidemiologisch wichtigen chronischen Erkrankungen große präventive Potenziale aufweisen. Für Herz-Kreislauf-Krankheiten lassen sich diese schon heute exemplarisch durch Veränderungen der Lebensweise, vor allem im Hinblick auf Bewegungsverhalten, Ernährung und das Lebensumfeld sowie durch eine moderne funktionale ärztliche Versorgung mit Elementen der klinischen Präventionsmedizin aufzeigen.

Entstehungsprozesse von Krankheiten berücksichtigen

Um die Potenziale in der Gesundheitsförderung und Prävention zu realisieren, dürfen Maßnahmen und Strategien sich nicht allein auf die Behandlung von manifesten Krankheiten beziehen. Sie müssen vielmehr den gesamten Prozess der Gesundheitsschädigung und Krankheitsentwicklung mit seinen funktionellen Einschränkungen und dem drohenden oder tatsächlichen Verlust an körperlicher und mentaler Fitness sowie den daraus resultierenden

Problemen der sozialen Integration berücksichtigen. Krankheit darf nicht länger als Zustand aufgefasst werden sondern als Prozess.

Da Krankheitsverläufe höchst variabel sind, stellt sich zunächst das Problem der Risikostratifizierung. Das Abschätzen von Erkrankungsrisiken ist für den Arzt die größte Herausforderung, weil zahlreiche, interagierende, biomedizinische Parameter und Umweltfaktoren bestimmt und ausgewertet werden müssen. Dementsprechend unpräzise ist die Risikoabschätzung, wenn diese ausschließlich auf der subjektiven Erfahrung des Arztes, statt auf statistischer Analyse beruht. In der Regel wird niedriges Risiko über- und hohes Risiko unterschätzt und trägt damit wesentlich zur Fehlversorgung der Bevölkerung in der Gesundheitsförderung und Prävention bei (3). Dies ist die eigentliche Stärke ergänzender DNA-diagnostischer Tests. Ohne individuelle Risikostratifizierung können Vorsorgemaßnahmen nur auf die gesamte Bevölkerung angewendet werden und scheitern zumeist an der Finanzierbarkeit und mangelnden Compliance in der Bevölkerung.

Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten als Paradigma

Konzepte in der Gesundheitsförderung und Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten müssen dem multidimensionalen Charakter Rechnung tragen. Die für Herz-Kreislaufkrankheiten typische Multimorbidität beinhaltet unterschiedliche Arten und

Phasen von Kranksein nebeneinander. Die gleichzeitige Präsenz mehrerer Gesundheitsstörungen in unterschiedlichen Verlaufsstadien erfordert deshalb die gleichzeitige und gleichberechtigte Anwendung und Verzahnung von Maßnahmen der Gesundheitsförderung, Prävention und kurativen Intervention. Die Bestimmung individueller Erkrankungsrisiken ist dabei Voraussetzung für kosten-nutzen-effektive Prävention.

Angesichts der limitierten Möglichkeiten einer Heilung muß Prävention im Studium der latenten chronischen Krankheiten wie Bluthochdruck, metabolischen Störungen und Herzinsuffizienz beginnen. Die derzeit klinische Unterscheidung in Primär- und Sekundärprävention wird dem aktuellen Wissensstand über die Ätiologie und Pathogenese von Herz-Kreislauf-Krankheiten nicht mehr gerecht. Stattdessen müssen risikoabhängige, selektive Präventionsmodelle angewendet werden, wie sie unter anderem von Gordon vorgeschlagen wurden (4) und inzwischen in internationale Empfehlungen für die Erkennung, Bewertung und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren Eingang gefunden haben (5,6). Noch haben sich medizinische Gentests nur bei monogenen Erkrankungen bewährt. In der Erwachsenenmedizin sind diese sehr selten. Ob medizinische Gentests bei poligenen, multifaktoriellen Erkrankungen je von klinischer Bedeutung sein werden, darf zumindest aus heutiger Sicht bezweifelt werden.

Literaturhinweise

1. Brown MS, Goldstein JL (1996) Heart attacks: gone with the century? Science May 3 1996; 272 (5262): 629-32
2. Haseltine WA (1997) Discovering genes for new medicine. Sci Am Mar 1997; 276 (3):92-7
3. Grover, S. A. et al. (1995) Do doctors accurately assess coronary risk in their patients? Preliminary results of the coronary health assessment study. BMJ 1995; (310): 975-978.
4. Gordon, R.S. Jr. (1983) An operational classification of disease prevention. Public Health Reports, vol. 98, no. 2 107-109.
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, NIH Publication No. 01-3670, May 2001 (www.nhlbi.nih.gov/about/ncep)
6. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, www.chd-taskforce.com

Friedrich C. Luft
Franz Volhard Clinic and Max
Delbrück Center, Berlin-Buch

Serum lipids as complex genetic traits

Friedrich C. Luft, MD
Professor of Medicine
Chief, Nephrology/Hypertension Section
Medical Faculty of the Charité
Humboldt University of Berlin
HELIOS Kliniken - Berlin
Franz Volhard Clinic at the Max Delbrück
Center
Wiltberg Strasse 50
13125 Berlin, Germany

Tel: +49 30 9417 2202
Fax: +49 30 9417 2206
Email: luft@fvk.charite-buch.de

LDL, HDL, and total cholesterol are important risk factors for cardiovascular disease that are influenced by genetic variance. We studied 250 families including 1054 individuals and measured lipid phenotypes. A component analysis of the phenotypic variance relying on a standard genetic model showed that the genetic variance on LDL explained 26%, on HDL explained 38%, and on LDL/HDL explained 28% of the total variance, respectively. Genotyping 93 SNPs in 13 lipid-relevant genes generated 230 haplotypes. The association of haplotypes in all the genes tested explained a major fraction of the genetic phenotypic variance component. For LDL, the association with haplotypes explained 67% and for HDL 58% of the genetic variance. We concluded that these haplotypes explain most of the genetic variance in LDL, HDL, and LDL/HDL in these representative German families. An analysis of the contribution to the genetic variance at each locus showed that APOE (50%), CETP (28%), LIPC (9%), APOB (8%), and LDLR (5%) influenced variation in LDL. LIPC (53%), CETP (25%),

ABCA1 (10%), LPL (6%), and LDLR (6%) influenced the HDL variance. The LDL/HDL ratio was primarily influenced by APOE (36%), CETP (27%), LIPC (31%). We next analyzed independently recruited 371 Swiss and 157 German subjects for a case-control study. High LDL/low HDL versus low LDL/high HDL were compared by logistic regression with SNP genotypes as the independent factor. We examined locus-specific common SNPs within 10 lipid genes that densely cover the genomic regions. The statistical analysis was concordant in both ethnic samples and showed that APOE, ABCA1, CETP, and to a lesser degree LDLR, LIPC, and PLTP explained a substantial part of the genetic variation, whereas LPL was associated only in one sample. APOA1, LCAT, and SRB1 exerted no measurable influence. This comparison shows that common SNPs representing candidate regions can reproducibly validate significant linkage-dissociation with a complex metabolic trait. Moreover, complex genetics is not called complex for nothing!

febit's geniom[®] one is the world's first Random Access Genomic Analyzer: the geniom[®] platform provides fast and flexible random access to genomic information by customized genetic analyses on demand.

The platform consists of the geniom[®] instrument and a freely programmable biochip, the DNA processor[®].

In a matter of hours, geniom[®] automatically synthesizes large sets of short DNA strands (oligonucleotides) in situ within the biochip.

What's new:

- Meet us at the Biotechnica 2005 (Hall 2, Stand B30) in Hannover , Germany
www.biotechnica.de and get an introduction to our convenient microarray design software, Oct. 18-20, 2005
- NAR Hot-Paper: C. Mund et al., Nucleic Acids Research, 2005, Vol. 33, No. 8 e73
- Dietmar Hopp (co-founder of SAP) and Oliver Hopp main partners of febit biotech gmbh
- geniom[®] one available at particularly favorable conditions now – inquire!



Sponsor der AGD

Markus Pfister
Universität Tübingen

Basics of hearing and molecular approaches to the inner ear

PD Dr. med Markus Pfister
Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik
Tübingen
Elfriede Aulhornstrasse 5
72074 Tübingen
Tel. 07071-2988088
Fax: 07071-293311
email:mpfister@onlinehome.de

Introduction

Hearing loss is the most frequently occurring sensory deficiency and the second most common chronic illness in humans after arthritis (National Institute of Health Statistics, 1994). According to epidemiological studies by the British MRC Institute of Hearing Research, the total number of persons with hearing loss of at least 25 dB in 2005 is over 560 million worldwide. Around 190 million hearing-impaired people are reckoned to live in the industrialised countries: 80 million in Europe and over 30 million in the USA and Canada (Davis, 1999). These figures will continue to rise. It is estimated that in 2015 there will be over 700 million people with a significant loss of hearing worldwide (Davis, 1999). Exposure to noise in the workplace together with the noise trauma associated with stationary recreational activities will lead to hearing damage amongst the younger population. According to statistical studies in Sweden, more than 50% of people with a hearing impairment today are under 65 and thus of working age (Hearing Research Foundation, 1999). The imminent demographic crisis of an aging population in industrial societies will aggravate this problem since more than a third of the population in these is over 65.

Consequences of hearing loss

The ability to hear and thus communicate has profound effects on quality of life in nearly all professional and social areas and makes hearing loss the one of the main problems for

health care in a society dependent on communication (NCOA Research, 1999). The economic costs incurred due to loss of productivity caused by untreated hearing loss are currently estimated at €75 billion a year in Europe alone. This is expected to increase to €87 billion for 2005. These costs could be compared to those incurred in building a motorway five times all the way around the German border (Better Hearing Institute, 1999; Maastricht Report, 1999).

Causes and current treatment for hearing loss

Around 80% of those affected by hearing loss suffer from this sensory deficit of the inner ear. Causal treatment options for this are not available in current clinical practice. Loss of hearing in the inner ear is often caused by the irreversible loss of sensory cells located in the inner ear. Sensory cells convert physical acoustic signals into electrical and chemical signals which are transferred to the central nervous system. A loss of sensory cells results in an irreversible loss of hearing, also known as sensorineural hearing loss or perception hearing loss. This form of hearing impairment can currently only be alleviated by providing prosthetic hearing aids. This solution is, however, often unsatisfactory for those concerned due to a lack of speech discrimination and means that hearing aids are actually only used by a relatively small proportion of those with a hearing impairment. Furthermore, there is a negative attitude to

hearing devices amongst those concerned due to social stigmatism and cosmetic considerations. There are additional limitations for specific jobs.

The future

The objective of approaches concerning molecular therapy is therefore to throw light upon the cellular and molecular causes of hearing loss directly. Understanding these mechanisms forms the knowledge basis for a causal treatment of loss of hearing.

The possibility of successfully introducing genes into the periphery auditory system using various application forms and viral and non-viral transfer systems (vectors)

is the first significant step towards a possible molecular-genetic therapeutic strategy for diseases of the inner ear. The chosen application is the microinjection or positioning of the transfer system at the round window. The current transfer systems (vectors), however, require further development as regards higher specificity and lower risks for other organ systems.

New exciting research data on regeneration aspects of the inner ear based on stem cells or genes however will trigger the research to overcome the current obstacles and to develop at the end a molecular based therapy for this most common sensory deficit in Humans.

Guy Van Camp
University of Antwerp

Diagnostic aspects for hereditary hearing loss

Guy Van Camp
Dept of Medical Genetics
University of Antwerp
tel 32 3 820 2585
fax 32 3 820 2655
Guy.VanCamp@ua.ac.be

Hearing impairment (HI) is the most common sensory impairment, affecting 1/650 newborns. In approximately 30% of cases, a specific syndrome can be identified, with more than 400 syndromes claiming HI as a component. The remaining 70% of cases are nonsyndromic. Prelingual HI is caused by a mutation in a single gene (monogenic) in 60% of the cases. These monogenic cases can have an autosomal dominant (20%), autosomal recessive (80%), X-linked (1%) or mitochondrial (<1%) inheritance pattern. The main hallmark of hereditary HI is the extraordinary genetic heterogeneity. Currently, more than 100 genes have been localized for nonsyndromic HI, and 40 genes have been identified (Guy Van Camp and Richard JH Smith: Hereditary Hearing Loss Homepage, <http://webhost.ua.ac.be/hhh>). However, many more genes need to be discovered, and many more loci probably remain unidentified.

The most important obstacle for genetic diagnostics of HI is the extreme genetic heterogeneity. Nonsyndromic HI gives few clinical characteristics that can be used to sub-classify patients. Moreover, the few characteristics that are available are often poor indicators for the involvement of specific genes, as for most genes there is a significant clinical variability. A few exceptions exist, and in some situations a clue for a possible culprit gene can be obtained from clinical data. However, these exceptions only apply to a small percentage of patients. This has led to the

unfortunate situation that there currently exists a large gap between scientific achievements for deafness genes, and the diagnostic applications that result from it. With more and more deafness genes being found in a small number of patients, this gap increases as research progresses.

Despite these problems, there is one gene that has found widespread diagnostic applications. This gene is GJB2, and in several ways it is an excellent gene for DNA diagnostics. Firstly, it is responsible for a large fraction of deafness patients in some populations, ranging up to 50% of patients with genetic deafness in Mediterranean countries. A second major advantage of the gene is its very small size, which makes the genetic analysis of the gene affordable. However, for patients without GJB2 mutations, or for populations with a low incidence of GJB2 mutations, the genetic causes are distributed over dozens of genes, some of which are very large in size and hence expensive to analyze. Screening all known deafness genes for mutations would be extremely expensive with current technology, prohibiting the diagnostic use of this procedure. Therefore, the future improvement of DNA diagnostics for hereditary deafness will be greatly dependent on technological developments that will allow for fast and inexpensive mutation analysis of large sets of genes, as well as on scientific developments that will identify the remaining responsible genes.

IntegraGen führt molekularbiologische Diagnosen bei komplexen genetischen Erkrankungen durch.

Auf der Basis eigener Forschungs- und Entwicklungsergebnisse der IntegraGen SA (Evry, Frankreich) werden Verfahren für die Diabetes Typ-2 Diagnostik klinisch erprobt, daher ist diese Krankheitsgruppe auch unser erstes diagnostisches Ziel.

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ist eine bedeutsame Untergruppe des Diabetes Typ-2 (3-5% aller Diabetiker). Sie erfordert eine andere Therapie, hat eine andere Prognose und ist eine eindeutig genetische Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang.

Bei Verdacht auf MODY führen wir eine komplette Sequenzierung der vier relevanten MODY-Gene durch. Innerhalb von 10 Arbeitstagen nach Probeneingang liegt Ihnen der Analysenbericht und ein ausführlicher Befund vor.

Molekulargenetische Untersuchungen werden nach Ziffern aus dem Kapitel 11 bzw. 32 (ehemals Kapitel P) des EBM unter Angabe der Kennziffer 32010 abgerechnet. Sie belasten nicht Ihr Budget.

Betroffenen MODY-Familien wird dringend eine humangenetische Beratung empfohlen, die wir ebenfalls anbieten.



Sponsor der AGD

Christine Jung
Universität Heidelberg

**Des Einen Freud, - des Andern
Leid?**
**Interessen- und
Wertkonflikte in der
Genetischen Beratung**

Dr.med.Christine Jung
Ärztin für Humangenetik
Genetische Poliklinik
Im Neuenheimer Feld 344a
D-69120 Heidelberg
Tel. 0049-6221-56 5083
Fax. 0049-6221-56 5080
Christine.Jung@med.uni-heidelberg.de

Genetische Diagnostik steht im Bedeutungskontext des einzelnen Patienten und seiner Familie. Interessen- und Wertkonflikte können dabei - oft für die Ratsuchenden unerwartet - auftauchen und müssen vom Berater berücksichtigt werden. Bezüge zu den anderen Themen der Tagung werden hergestellt.

Beispiele aus der Alltagspraxis der Genetischen Beratung verdeutlichen die Problematik:

1. Die Diagnoseklärung bei einem Kleinkind mit Fragilem X-Syndrom (re-) aktiviert Familienkonflikte, eine „gerechte“ Behandlung aller Beteiligten erscheint unmöglich.

2. Prädiktive Diagnostik in einer großen HNPCC-Familie ist bei allen Beteiligten unterschiedlich motiviert, Vor- und Nachteile eines Befundes werden z. T. erst im Nachhinein deutlich.

Die Frage der Finanzierung von Beratungsleistungen bei knapper werdenden Ressourcen hat eine wesentliche ethische Dimension.

MicroDiscoverys Scientific Services sind unser Dienstleistungsangebot rund um Bioinformatik, Microarrays, Genomics, Proteomics und andere Hochdurchsatz-Technologien. Nutzen Sie unsere umfangreichen Erfahrungen für Ihre Projekte!

Wir bieten Ihnen je nach Aufgabenstellung abgestufte Leistungen:

- * Standard-Datenanalyse. Wir werten Ihre Daten nach einem festgelegten Leistungskatalog aus und liefern publikationsfähige Reports.

- * Wissenschaftliche Beratung und Custom-Analyse. Wir analysieren Ihre Daten nach Ihren Wünschen und beraten Sie beim experimentellen Design und bei der Interpretation der Daten. Je nach Aufgabestellung recherchieren wir geeignete Verfahren – oder entwickeln sie bei Bedarf neu.



Sponsor der AGD

André Rosenthal
Signature Diagnostics AG,
Potsdam

**Molecular signatures for
predicting outcome and drug
response in cancer patients**

Signature Diagnostics AG
Prof. Dr. A. Rosenthal, CEO
Voltaireweg 4B
14469 Potsdam
Germany

Phone +49-(0)3 31-6 20 75 75
Fax +49-(0)3 31-6 20 75 79

www.signature-diagnostics.de

For a long time pathologists have searched for single gene or protein markers which could be easily measured by immunohistochemistry in-situ hybridisation or real time PCR and would correlate with patient outcome and drug response. However, such universal markers have not been found. For instance, expression of HER2 is not sufficient to predict response to Herceptin, a therapeutic antibody against the HER2 receptor. Similarly, EGFR expression is not a suitable marker to predict response to Iressa or Erlotinib, two small molecule drugs which inhibit the tyrosine kinase of the EGF receptor.

The completion of the human genome project and array-based expression studies paved the way to study the coordinated expression of ten thousands of genes in a single experiment. This enabling technology allowed to address the following clinical-diagnostic questions in oncology for the first time:

1. Can we identify expression patterns of hundreds of genes which are reliable and accurate enough to allow the classification of tumor subgroups?

2. Can early stage tumors be differentiated by gene signatures in those who already have metastasized to distant organs and others which have not? Is it possible to predict the potential to metastasize (overall survival) from primary tumor samples?

3. Can drug response of individual cancer patients to different chemotherapies be predicted by gene signatures in primary tumors.

4. Are we at the beginning of a new area in which novel therapeutics need to be accompanied by companion diagnostics to improve their clinical efficacy?

In my talk I will review some of the present literature with respect to molecular gene signatures which are applied for tumor classification, relapse and drug response prediction with special emphasis on solid tumors.

I will also discuss some of the critical issues that need to be addressed in order to allow the identification and validation of such signatures in retrospective and prospective clinical studies.

MoBiTec's molecular and cell biology product lines are marketed worldwide and include innovative products such as new Yeast-Two-Hybrid and Phagemid Display Systems, immobilized and soluble enzymes, genomic libraries, antibodies for cell biology, versatile DNA cloning vectors as well as general laboratory equipment.

In parallel to its own product lines, MoBiTec distributes products from several international companies in Germany including fluorescent probes and research chemicals (Molecular Probes), filters for fluorescence microscopy, flow cytometry and other applications (TFI Technologies, Inc.), DNA purification kits, DNA polymerases and high-quality biochemicals and reagents (AMRESCO), glycobiology products (Dextra Laboratories), gene transfer products (Mirus), antibodies, reagents and kits for molecular and cell biology, virology (ViroGen), neurobiology, apoptosis, signal transduction and cancer research (MBL, TaKaRa, A.G. Scientific, HybriDomus).

Mo Bi Tec
MOLECULAR BIOLOGISCHE TECHNOLOGIE

Sponsor der AGD

**Christoph Petry
Bayer Healthcare, Leverkusen**

**Assay Technologies for
Predictive Molecular
Signatures**

Dr. Christoph Petry
Bayer HealthCare AG
Diagnostics Research Germany
Geb. Q18; R. 617
51368 Leverkusen
Tel.: +49 214 30 57859
Fax: +49 214 30 33347
e-mail:
christoph.petry@bayerhealthcare.com
Internet :
<http://www.bayerhealthcare.com>

Diagnostics assisted by Molecular Signatures is a comparatively new concept in molecular medicine. Early publications on multi-parameter algorithms exhibited sensitivities and specificities well exceeding the performance of established individual markers. Validation studies for these multi-marker algorithms run since then have chilled down some of the enthusiasm of the early days – still it appears that marker algorithms bear the potential to allow for a more rationale therapy selection, especially in cancer, than conventional patient stratification can accomplish.

There are a lot of commercial research tools available in proteomics and even more in genomics that would allow for assaying the suggested marker panels in patients. Nevertheless, the translation of these technology platforms to analyzers for routine clinical applications is still in its infancy. Gene expression analysis and genotyping, the most widely spread technologies to assay for genomic markers rely on three major technical concepts realized for the research market: PCR-based approaches, liquid arrays and planar arrays. While each of these technology platforms has highly attractive features they also have specific weaknesses either regarding cost, sensitivity or throughput. This casts doubt on their readiness for the clinical laboratory.

PCR and related technologies are considered

ideal in terms of sensitivity. Unfortunately, their potential for multiplexing is limited unless each assay is set up to employ multiple wells on a microtiter plate. This has implications on cost and instrument throughput. Planar arrays are ideal for running many assays in parallel, unfortunately their sensitivity is often poor and sophisticated target amplification protocols are required, increasing complication and costs. Liquid arrays offer the advantage of easy quality control but they show low sensitivity and limited multiplexing – albeit broader than PCR-based tests but worse than planar arrays.

Accordingly, an ideal technology for a genomic array analyzer would combine the sensitivity of PCR-based detection technologies with the multiplexing potential of planar arrays – an apparent achievement of the impossible.

Bayer HealthCare Diagnostics is developing an array technology based on Planar Wave Guides that exhibits a hundred- to thousand-fold higher sensitivity than conventional arrays read by confocal scanners. The approach allows for gene expression assays without requiring target amplification, therefore offering the potential to achieve a high level of multiplexing at affordable costs and significant throughput – a new platform technology to facilitate the transition molecular signatures from research to clinical use.

Gensynthese und Genomic Services
Individuelle Anforderungen an Sequenz und Funktionalität Ihrer DNA lassen sich am effizientesten durch de novo Gensynthese realisieren. Mit unserem Kooperationspartner, der Regensburger GENEART GmbH, bieten wir nach eingehender Beratung und Planung im Rahmen des GeneOptimizer™ - Gensynthese-Service die Optimierung und Synthese von Genen an, die schon nach rund drei Wochen kloniert und sequenzverifiziert geliefert werden. Kostenlos erhalten Sie eine erste Sequenzanalyse mit Optimierungsvorschlag. Weitere Dienstleistungen von GENEART sind: Klonierungen, Plasmidpräparationen (auch in cGMP-Qualität), Mutagenesen, Genbibliotheken und DNA-Sequenzierungen (ISO 9001:2000 konform).



Sponsor der AGD

Thorsten Rieck
RZPD, Berlin

NimbleGen Microarray
Applications: Array CGH and
ChIP-chip Assays

Thorsten Rieck
RZPD German Resource Center for
Genome Research
Heubnerweg 6, 14059 Berlin
Tel +49 30 32639 208
Fax +49 30 32639 111
Email nimblegen@rzpd.de

Oligonucleotide microarrays by NimbleGen Systems are synthesized in situ by Maskless Array Synthesizer (MAS) technology, which is a synthesis of digital projection and combinatorial chemistry. At the heart of the MAS is the Digital Micromirror Device (DMD), which contains about 786,000 individually addressable and freely programmable aluminum micromirrors on a computer chip. UV light is projected onto the DMD and – dependent on micromirror position – decouples a defined protection group of a growing oligonucleotide on the array, making it ready for the next coupling step.

NimbleGen's MAS technology produces a number of classical as well as novel microarray applications. These approaches all leverage NimbleGen's unique ability to make oligo arrays with high density, extreme flexibility, very long oligo probes, and short design times. Moving

beyond expression analysis of known genes or genotyping collections of SNPs, NimbleGen holds ready a variety of innovative approaches to study genetic variation and regulation. Services on NimbleGen microarrays are available at RZPD as its exclusive distributor in Germany and Austria.

Array based Comparative Genomic Hybridization (CGH) will detect chromosomal aberrations frequently associated with cancer in any region of the genome in so far unequaled resolution. Chromatin immunoprecipitation followed by hybridization on microarrays in a tiling-design (ChIP-chip) enables studies on chromatin remodelling which impacts transcriptional regulation. In addition, ChIP-chip identifies binding sites of transcription factors which can be critical modulators in the course of a disease. Both applications will be presented.

Roche Diagnostics offers precisely these capabilities with analytical equipment and data-management systems that provide reliable results and deliver that information where it's needed most. The range includes:

diagnostic instruments for critical-care testing when results have to be available at the right location within minutes,
products for on-the-spot diagnosis that help to start or adjust appropriate treatment without delay,
clinical chemistry, immunochemistry and urine chemistry systems,
easy-to-use, highly convenient instruments for your patients,
standard and customized biochemicals for the development of industrial applications and the manufacture of diagnostic kits.

Diagnostics



Sponsor der AGD

Reinhold Schäfer
Charité, Berlin

Ras pathway and molecular targets

Dr. rer. nat. Reinhold Schaefer
Professor für Molekulare
Tumorpathologie
Laboratories of Molecular Tumor
Pathology and of Functional Genomics

Charité Campus Mitte
Institut f. Pathologie
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin
Tel: 49 30 450 536 072
Fax: 49 30 450 536 909
E-mail: reinhold.schaefer@charite.de

Oncogenic Ras proteins modify the genetic program by controlling several signalling cascades. To study the relationship between Ras signalling, gene transcription and malignant properties of cancer cells, we have contrasted gene expression profiles of preneoplastic cells and Ras-transformed derivatives. Numerous genes associated with or causally involved in malignant properties were identified as Ras-responsive factors. In view of the complexities of gene expression profiles and the numerous potential interactions of proteins encoded by deregulated genes, integrated approaches for dissecting the systems biology of Ras-expressing cancer cells are desirable. I will discuss several strategies for assessing the regulatory principles down-stream of the cytoplasmic signalling cascades and for identifying target genes critical for malignancy.

RZPD is developer, producer and distributor of products and services for functional genome research as well as integration platform for genome data in full compliance with ISO9001:2000 quality standards.

RZPD´s search interface GenomeCube™ offers direct access to a multitude of validated material corresponding to your favourite genes:

- * Full length clones
- * Full ORF shuttle clones
- * Expression clones
- * Genomic clones
- * Sequence-verified cDNA clones
- * esiRNA Resources
- * Antibodies.

Just provide a gene name and find out what the GenomeCube™ can offer to boost your research.



Sponsor der AGD

Olfert Landt
TIB MOLBIOL, Berlin

Finding the needle in the haystack - LNA bases enhance SNP detection dramatically

Olfert Landt

TIB MOLBIOL Syntheselabor GmbH
Eresburgstraße 22-23
D-12103 Berlin (Germany)
Tel: +49(0)30-787994-55
Fax: +49(0)30-787994-99
www.tib-molbiol.com
email: dna@tib-molbiol.de

Sensitive qPCR detection of low copy numbers is sometimes still a challenge, but reachable. The background nucleic acid in a sample may interfere compared with 'synthetic' plasmid-based situations, but so long the background is basically non-related, qPCR should catch one to ten copies. Much different is the situation where search for a variant of mutation in the background of 'wildtype' sample. We applied competitor oligonucleotides containing Locked-Nucleic-Acid (LNA) bases in our established 'Clamped-Probe-Assay' LightCycler hybridization probes for the detection of highly diluted mutations. Depending on the individual application we were able to detect up to 10 copies of a single bases variant in a background of 1,000,000 wildtype genome equivalents, running a simple two-step PCR protocol, taking far less than one hour. We will present actual data for the detection of substitution and deletion mutations, with a focus on examples from cancer- and leukaemia diagnosis.

Scienion merges science and vision. This means for us: Utilizing our scientific knowledge in order to realize our vision. SCIENION will soon hold a leading position in genomics, proteomics and drug research, since we offer the manufacturing of generic standard micrarrays and at the same time provide extensive service for customized microarrays. All products are subject to the high demands of our quality control management, which among others uses our patented mass spectrometry method.

SCIENION started as a spin-off of the Max-Planck-Institute for Molecular Genetics in April 2001. The SCIENION-Team so far has more than 50 years of experience in microarray development and analysis. Due to its patented and award winning technology platform SCIENION has already become a one-stop solution in genome-, proteom- and medical research.

The logo for Scienion, featuring the word "scienion" in a lowercase, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a teal-colored dot and a teal-colored vertical bar extending downwards from the dot.

Sponsor der AGD

Rosemarie Lichtner
Signature Diagnostics AG,
Potsdam

Substances for Tailoring
Signal Transduction Inhibitors
to Cancer Patients

Dr. Rosemarie Lichtner
Signature Diagnostics AG,
Voltaireweg 4B
14469 Potsdam
Phone +49-(0)3 31-6 20 75 75
Fax +49-(0)3 31-6 20 75 79

www.signature-diagnostics.de

Innovative targeted therapies can address novel properties of tumor cells to selectively target them. Presently, the most advanced targeted tumor therapies are inhibitors of signal transduction pathways elicited by growth factors like EGF and VEGF interacting with their respective receptors on tumor and endothelial cells. Despite encouraging results in preclinical systems the success rates of EGFR and VEGFR inhibitors in the clinical setting are rather disappointing, even if patient selection was based on the expression of specific cell surface markers. New technologies are emerging that allow to identify patient subgroups based on proteomic, genomic, epigenomic and gene expression profiles. This paves the way to a more personalized medicine in oncology needed even for compounds with an apparently clear mode of action.

Assay Design in Real-Time PCR. In order help you optimize your performance with Real-Time PCR, we would be more than happy to lend our assistance in the design of suitable probes for either product quantification or nucleotide polymorphism detection. Our design department works on new assays, either based on established protocols or created from new targets. We are prepared to evaluate systems in our application and research laboratories. For some applications, we have established own systems or we may be aware of other existing or published assays. Customers' data, including sequences and projects involved, are treated strictly confidential. TIB MOLBIOL has designed more than 8,000 customer-specific assays within the last five years.

TIB MOLBIOL Syntheselabor GmbH

Genotyping and SNP analysis. TIB MOLBIOL has developed more than 3,000 typing assays.

DNA Chips. We have started strategic collaborations to develop a new platform in this promising technology.



Sponsor der AGD

Uwe Radelof
RZPD, Berlin

**AmpliChip CYP450 – der erste
DNA-Chip für die
Routinediagnostik,
zugelassen durch die FDA**

Dr. Uwe Radelof
Chief Production Officer
RZPD Deutsches Ressourcenzentrum
für Genomforschung GmbH
Heubnerweg 6
14059 Berlin
Tel +49 30 32639 122
Fax +49 30 32639 111
Email radelof@rzpd.de

Menschen
verstoffwechseln Wirkstoffe
unterschiedlich. Die
individuelle genetische
Ausstattung spielt hierbei
eine sehr wichtige Rolle. Eine
auf diese Ausstattung
abgestimmte Medikation
ermöglicht eine wirksamere
Behandlung von Patienten und
vermeidet den Einsatz
ungeeigneter Medikamente
und falscher Dosierungen, die
zu unerwünschten
Arzneimittelwirkungen führen
können. Schätzungen zufolge
ereignen sich in Deutschland
jährlich rund 16.000 Todesfälle
durch unerwünschte
Arzneimittelwirkungen und
120.000 schwere Arzneimittel
bedingte Zwischenfälle [1].

Die Verstoffwechslung
von ca. 25% aller
verschreibungspflichtigen
Medikamente erfolgt durch
die Leberenzyme CYP2D6 und
CYP2C19. Mit Hilfe des auf der
DNA-Chip-Technologie von
Affymetrix basierenden
AmpliChips CYP450 von Roche
Diagnostics werden die 33
wichtigsten Mutationen in
den Genen dieser Enzyme
gleichzeitig in einem einzigen
Experiment analysiert. Als
Ergebnis wird ermittelt,

welchem Stoffwechsellyp ein
Patient angehört, d.h. ob er
ein Medikament ultraschnell
(UM), schnell (EM), mittel (IM)
oder langsam/gar nicht (PM)
metabolisieren kann. Dieses
Resultat gestattet dem Arzt
eine wirkungsvollere Wahl und
Dosierung von Medikamenten
[2].

Der AmpliChip CYP450 ist
der erste DNA-Chip mit CE-IVD-
Kennzeichnung für die
Routinediagnostik. Seit
Dezember 2004 steht er in
Deutschland für den
klinischen Einsatz zur
Verfügung; Anfang Januar
2005 wurde er von der FDA
für die Diagnostik in den USA
zugelassen. Derzeit findet die
CYP450-Analyse in
ausgewählten
Servicezentren, zu denen
auch das RZPD Deutsches
Ressourcenzentrum für
Genomforschung gehört,
statt.

[1] Schönhöfer P,
Arzneimitteltherapie, Vol. 17:
83-86, 1999

[2] Roots et al., Drug
Metab. Rev., Vol. 36, pp. 617-
638, 2004

Cord Stähler
febit biotech, Heidelberg

**GENIOM - the first random
access genomic analyzer -
enables researchers to
develop, distribute and
commercialize tailor-made
genetic analysis**

Dipl.-Ing. Cord F. Staehler
- Geschäftsführer / President & CEO -
febit biotech GmbH
Im Neuenheimer Feld (INF) 515
69120 Heidelberg
Germany
www.febit.de
Tel.: #49 - 6221 - 87 33 44 - 0
Fax: #49 - 6221 - 87 33 44 - 2
Email: cord.staehler@febit.de

GENIOM is the worlds first integrated Bench top Instrument that enables Researchers to synthesize and analyse high density DNA Micro arrays at their lab, fully automated. This allows the user to tailor his experiments to his individual needs. That increases the quality of the results and reduces cost. The complete process is guided by easy to use software. The result will be a fast growing portfolio of highly specific tests to be exchanged or trade via Internet.

In a second step these tests developed by GENIOM users will form the basis for molecular diagnostics. The capabilities of the technology will then be used to group different test to fit a patients individual needs. This tailor-made testing will again avoid cost and the risk related with not communicating results to be generated by large test panels not paid for by the patient. The scalability of the Platform will allow more then 100.000 samples (Arrays) per single Instrument and year, addressing the needs of routine diagnostics combined with cost reduction per test.

Thus, GENIOM - the first random access genomic analyzer that enables researchers to develop, distribute and commercialize tailor-made genetic analysis - is paving the road to patient individual molecular diagnostics.

Christine Sers
Charité, Berlin

**Methylation in Oncology - a
role for oncogenic signalling
pathways in DNA methylation**

Christine Sers, Ph.D.,
Institute of Pathology,
AG Molekulare Tumorpathologie
Charité Campus Mitte
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin
Tel: 49 30 450 536 072
Fax: 49 30 450 536 909
E-mail: christine.sers@charite.de

Patterns of DNA methylation are substantially altered in human tumours. These alterations include a genome-wide loss of DNA methylation, but also specific, regional gains in DNA methylation. In the mammalian genome, methylation takes place at cytosines located 5' to a guanine within a CpG dinucleotide and is mediated via specialised enzymes, the DNA methyltransferases (DNMTs). In cancer, the hypermethylation of promoter regions of genes whose function is required for the regulation of normal cell growth and differentiation is nowadays the most well characterised epigenetic change occurring during transformation and tumour progression. In addition, there is a growing list of candidate tumour suppressor genes and of genes involved in the regulation of signal transduction that are silenced by promoter hypermethylation. Many of these genes are predicted to be important for tumorigenesis on the basis of their known or presumed function but do not seem to be frequently mutated in cancers. The specific alterations in DNA methylation known for many years now re-gain an enormous interest in several potential clinical applications such as early cancer detection and monitoring of therapy response.

In recent years there was an explosion of information on the nature of the different enzymes and factors involved in the regulation of chromatin, the modification of histones and DNA methylation. Nevertheless, it is still unclear how the specificity of DNA methylation at certain regulatory sites is achieved and what the order of events finally resulting in gene silencing is. In

our previous work, we have identified genes targeted by activated oncogenic RAS using genome wide high-throughput technologies. This approach has revealed similar numbers of genes up-regulated and down-regulated by oncogenic RAS. Furthermore, we could identify groups of genes regulated by distinct signal transduction pathways. Many of the genes down-regulated by RAS encode growth-regulatory proteins. While a number of transcription factors are known to be involved in RAS-dependent activation of gene expression, the mechanisms of gene suppression by RAS are still elusive. Therefore, we used several human and rodent cell culture models to investigate a potential role of RAS oncogene dependent signalling in the methylation of genes. These experiments showed that the MEK-ERK and the RALGDS-dependent signalling pathways regulate genes in a methylation-dependent and in a methylation-independent manner. Among these genes we detected growth and apoptosis regulatory genes, regulators of the extracellular matrix and of signalling and genes encoding important proteins of the immune response. A direct analysis of the CpG islands of a number of these genes revealed that only a subgroup of them is directly regulated via methylation of their regulatory regions in RAS-transformed cells. In conclusion our work shows that RAS oncogene-dependent signalling mediates gene silencing through DNA methylation. Considering the nature of the genes affected, it becomes clear that DNA methylation is one of the mechanisms regulating the intracellular signalling network.

**Heike Eckel
Kinderwunschzentrum an der
Gedächtniskirche, Berlin**

**Aneuploidiediagnostik an
Polkörpern durch Fluoreszenz-
in-situ-Hybridisierung (FISH)
im Rahmen der IVF/ICSI-
Behandlung – Erste
Erfahrungen**

Dr. Heike Eckel
Kinderwunschzentrum an der
Gedächtniskirche
Rankestr. 34

Zahlreiche Studien belegen, dass das Implantationsversagen von Embryonen nach erfolgter IVF/ICSI-Therapie sowie das Auftreten von Aborten im 1. Trimenon zu einem erheblichen Anteil auf spontan entstandene numerische Chromosomenanomalien (Aneuploidien) zurückzuführen ist, die mütterlichen Ursprungs sind. Für die Durchführung einer IVF/ICSI-Behandlung liegt daher der Gedanke nahe, durch Polkörperdiagnostik (PKD) aneuploide Eizellen vom Befruchtungsvorgang auszuschließen und damit den Anteil transferierter euploider Embryonen maßgeblich zu erhöhen. So haben wir in unserem Kinderwunschzentrum seit Anfang dieses Jahres eine Polkörperdiagnostik durch Fünffarben-FISH für die Chromosomen 13, 16, 18, 21 und 22 eingeführt. Die getesteten Chromosomen treten als Trisomien gehäuft bei Aborten auf und können zu einer bis zur Geburt überlebenden Trisomie 13, 18 oder 21 führen. Der Ausschluss von Eizellen, die Träger einer Fehlverteilung dieser Chromosomen sind, verhindert die Übertragung von Embryonen mit diesen Trisomien bis hin zur Geburt eines betroffenen Kindes. Wir führen die PKD überwiegend bei Patientinnen mit verringerten Aussichten auf eine Schwangerschaft im Rahmen einer IVF/ICSI-

Behandlung durch. Indikationen sind ein erhöhtes mütterliches Alter, multiple Fehlgeburten und/oder mehrere vorausgegangene erfolglose ICSI-Zyklen. Bislang erfolgten 81 PKD-ICSI-Behandlungen bei 76 Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 36,9 Jahren (23,5 – 46,7 Jahre; 4,6 SD). Hierbei wurden insgesamt 354 Eizellen im Vorkernstadium untersucht. 136 (38,4 %) Eizellen erwiesen sich nach der Fünffarben-FISH-Analyse ihrer Polkörper als aneuploid für die untersuchten Chromosomen und wurden von der weiteren Behandlung ausgeschlossen. Für Patientinnen im Alter von über 38 Jahren (n = 34) konnte durch dieses Vorgehen eine Schwangerschaftsrate von 41 % erzielt werden. Diese liegt deutlich über der Schwangerschaftsrate von 29 %, die bei uns derzeit für Patientinnen der gleichen Altersgruppe (n = 38) nach einer ICSI-Behandlung ohne PKD zu verzeichnen ist. Anhand dieser ersten Daten zeichnet sich ein deutlich positiver Einfluss der PKD durch Fünffarben-FISH insbesondere für Patientinnen höheren Lebensalters ab. Abzuwarten bleibt eine höhere Fallzahl an PKD-ICSI-Zyklen und eine damit größere Datenmenge, die eine statistische Absicherung und eine umfassendere Interpretation der Ergebnisse erlaubt.

Michael Bonin
Universität Tübingen

**A new microarray-based
diagnostic tool for
resequencing the entire BRCA1
and BRCA2 genes.**

M. Bonin Sr, O. Altug-Teber, F. Stutzmann,
S. Poths, O. Riess. Medical Genetics
Department, Institute for Human
Genetics

Dr. Michael Bonin
Microarray Facility Tübingen
Medical Genetics Department
Calwer Str. 7
72076 Tübingen
Tel.: +49 (0) 7071 -29-72295
FAX.: +49 (0) 7071 -29- 5172
michael.bonin@microarray-facility.de

It has been 10 years since the BRCA1 gene was first identified. During this decade, genetic testing for breast cancer susceptibility has been incorporated into the practice of oncology. In this process, the identification of families at the highest hereditary risk for cancer has served as a model to test strategies for prevention or early detection of breast malignancies. Here we report the first microarray-based resequencing analysis of the complete BRCA1 and BRCA2 genes. For this purpose, we used the oligonucleotide-microarray technology and designed a CustomSeq-Array for the coding region of both genes. Twenty-five unrelated patients and control persons were analysed. All exons of each sample were amplified by PCR using specific primers, pooled, labelled, fragmented, and hybridised to the BreastCancer-CustomSeq array. In addition all samples were confirmed by conventional sequencing procedure. All analysed BRCA mutations could be detected by the new diagnostic system. The BreastCancer-Array provides base calls at more than 99.5 accuracy which is comparable to capillary sequencing. Replicate experiments demonstrated a reproducibility of more than 99.95%. We conclude that array-based sequencing technology has the capability to efficiently and cost-effectively generate large-scale resequencing data of genes. The technology is in particular applicable to large genes with numerous different mutations, like BRCA, but is also utilized for highly heterogenous diseases. Furthermore CustomSeq arrays deliver a complete sequence within 48 hours which opens a revolutionary new era of sequence-based diagnostics.

Sascha Sauer
MPIMG, Berlin-Dahlem

**Detection of nucleic acids by
mass spectrometry**

Dr. Sascha Sauer
Max-Planck-Institut für Molekulare
Genetik
Innestrasse 73
D-14195 Berlin
Germany
Tel: 0049-30-84131565
Fax: 0049-30-84131365
Email: sauer@molgen.mpg.de

Genome variation analysis is considered to be an efficient tool to at least partly understanding the mechanisms of polygenic diseases or varying patient responses in medication. One important goal in these studies is finding the DNA polymorphisms that can act as prognostic markers. Diagnostics based on detection of DNA could be advantageous because it provides an early-stage indication. Mass spectrometry procedures such as Matrix-assisted laser desorption/ionisation (MALDI) are of great use for DNA variation analysis as they provide highly accurate data. Here we show our new developments and applications in this field, with a special focus on diagnostics.

Stephan Waldmueller
University of Witten Herdecke

**A protocol for semiautomatic
detection of mutations
associated with thoracic
aortic
aneurysms/dissections and
Marfan Syndrome**

Stephan Waldmüller¹, Melanie Müller¹,
Johannes Frömke², Petra Gehle³,
Jürgen Ennker³, Gerhard
Walterbusch^{1,2}, Priska Binner¹ and
Thomas Scheffold¹

¹Institut für Herz-Kreislaufforschung
der Universität Witten/Herdecke, 2St.-
Johannes-Hospital Dortmund,
³Herzzentrum Lahr/Baden, Lahr
0231-72515224

<OBJECTIVE>

Mutations in the Fibrillin-1 gene (FBN1) are the major cause of Marfan Syndrome (MFS) and are also associated with isolated aneurysms/dissections. Up to now, genetic analysis of FBN1 was restricted to a small fraction of patients, due to the limited availability of sensitive high-throughput/low-cost methods. The objective of this study is to establish a semiautomatic protocol for rapid sequencing of both FBN1 and TGFBR2, the recently discovered second Marfan gene.

<METHODS>

Main features of the protocol are: i) successive analysis of individual patient samples ii) optimized design of primer pairs allowing uniform conditions for both PCR amplification and sequencing iii) analysis of the sequencing products on a Beckman 8-capillary sequencer.

<RESULTS>

The protocol was validated by testing 25 consecutive patients referred to hospital for ectomy of the aneurysm/dissection of the

ascending aorta. 15 patients (60%) also showed other signs of MFS. A mutation in FBN1 could be identified in 12/25 patients (48%). 9/12 mutations were novel (75%). 67% of the patients with suspected MFS showed a FBN1 mutation, while only 20% of the patients with no further signs of MFS carried a FBN1-mutation. No alteration in the FBN1 coding sequence could be found in 13 out of 25 patients (52%), two of which were later found to harbor a mutation in TGFBR2 (8%). Following the validation process, a DNA extraction robot as well as a liquid handling robot have been implemented in order to achieve semiautomatic performance of all pre- and post-PCR steps.

<CONCLUSION>

A novel protocol for FBN1 and TGFBR2 gene testing has been developed to allow analysis of the patient before the end of hospitalization. Such a prompt detection of the disease causing mutation in the index patient may pave the way for a timely identification of (pre-symptomatic) relatives who carry a genetic risk factor and who should therefore be monitored closely.

Ryszard Słomski
University of Agriculture,
Poznan, Poland
Studies of chimerism in twins

Karolina Wielgus¹, Barbara Siemieniako¹,
Katarzyna Kowalska², Marlena Szalata¹,
Joanna Kempniak³, Grzegorz
Bręborowicz³, Ryszard Słomski²
1. Department of Biochemistry and
Biotechnology, University of Agriculture,
Poznan, Poland
2. Laboratory of Molecular Genetics,
Poznan, Poland
3. University of Medical Sciences,
Poznan, Poland
+48 61 8487202

It is already known that in vitro fertilization is associated with an increase in embryo splitting and monozygotic twinning. It may be also associated with an increase risk of embryonic fusion before implantation. Zygosity studies on DNA extracted from peripheral blood of 87 twins conceived by in vitro fertilization, born in Clinics of University of Medical Sciences, were undertaken. Analysis of restriction fragments length polymorphism (RFLP) detected by hybridization with molecular probes and detection of polymorphic minisatellite and microsatellite DNA sequences (STR) by PCR was performed. Nine genetic markers D1S7, D1S80, TPOX, D7S21, TH01, D12S11, PLA2A1, VWA and CYAR04 were analyzed. Quantitative studies were performed using radioactivity scanning of RFLP blots hybridized with molecular probes. The results of analysis show that in four cases among 173 twins blood chimerism may be considered, which suggests that the influence of in vitro fertilization on early embryonic development requires further investigation.

Anja Bliedtner
Technische Universität
Dresden

Towards understanding the Pathomechanism of Stüve- Wiedemann Syndrome

Anja Bliedtner¹, Stephanie Spranger²,
Sigrid Tinschert¹, Andreas Rump¹

¹: Institut für Klinische Genetik, TU
Dresden, Medizinische Fakultät, D-01307
Dresden

²: Praxis für Humangenetik, D-28205
Bremen
Klinische Genetik
0049-351-458-6857

Stüve-Wiedemann syndrome (SWS) is a severe autosomal recessive condition (OMIM 601559) characterized by bowing of the long bones, camptodactyly, respiratory distress, feeding difficulties and hyperthermic episodes responsible for early lethality. Dagoneau et al. (2004) have shown that SWS is likely to be caused by null mutations in the leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) gene. LIFR (OMIM 151443) maps to chromosome 5p13.1 and consists of 19 coding exons. The corresponding mRNA encodes a protein which is made up of 1097 amino acids and belongs to the family of hematopoietic cytokine receptors.

With approximately 50 patients reported worldwide, SWS is a very rare disorder. Thus, information concerning the pathomechanism in this disease is marginal and many open questions still remain: (1) How do the null-mutations, observed on gene level, affect transcription and translation? (2) Is the aberrant mRNA produced at all? (3) Does it reach the cytoplasm? (4) Does it lead to truncated versions of the receptor, as predicted from the genomic mutation? And most important: (5) Why do some individuals with verified mutations in both LIFR-alleles survive whereas most patients die within the first two years of life?

In order to elucidate at least some of these questions, we studied LIFR-

expression in cultivated fibroblasts and lymphoblastoid cells from a 12-year-old girl, who is one of the very rare survivors of SWS. The girl has non-consanguineous Caucasian parents and we have identified two different frame-shift-mutations in her LIFR-alleles. The maternal allele carries a deletion of 4 bp, which eliminates two coding nucleotides as well as the adjacent splice donor at the 5'-end of exon four. The paternal allele carries a 7 bp-deletion within exon 17, which is also likely to produce a frameshift during translation.

Our data on cDNA level indicate that the patient is able to activate cryptic intra-exonic splice sites in such a way that the maternal frame shift mutation is spliced out and the resulting mRNA carries an in-frame deletion, which may be able to encode a functional or semi-functional LIFR-protein that lacks 31 amino acids within a region of yet unclear function. Of course, one of our future goals will be to prove that this predicted aberrant LIF receptor truly exists.

Dagoneau et al.: Null Leukemia Inhibitory Receptor (LIFR) Mutations in Stüve-Wiedemann / Schwartz-Jampel Type 2 Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 74 (2004) 298-305

Dieter Weichenhan
Universitätsklinik Heidelberg

Comprehensive Mutation Screening in Candidate Genes for Cardiomyopathy

Raphael Zeller, Boris Ivandic, Philipp
Ehlermann, Oliver Mücke, Hugo A. Katus,
Dieter Weichenhan

Universitätsklinikum Heidelberg, Innere
Medizin III, Otto-Meyerhof-Zentrum, Im
Neuenheimer Feld 350, 69120 Heidelberg
Innere Medizin III
06221 561505

Dilated (DCM) and hypertrophic (HCM) cardiomyopathy are diseases of the heart muscle and major causes of morbidity and mortality. Familial aggregation is observed in a significant percentage of cases, mostly inherited in an autosomally dominant fashion. Many genetic loci and more than 20 genes causing HCM or DCM have been identified, mostly encoding components of the sarcomere, the cytoskeleton or the dystroglycan complex. In clinical practice, however, the genetic causes are only very rarely disclosed and used for prognosis of the disease. Moreover, the unusually high genetic heterogeneity renders the search for genetic causes a daunting task. Counselling patients and their relatives requires, however, extensive and reliable mutation screening which may also provide valuable information on novel disease pathways and the functional relevance of protein domains and interaction sites. We have established Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (DGGE) for comprehensive mutation screening in the coding exons of 10 known and 16 putative candidate genes for DCM and HCM. From 325 coding exons, we presently analyse 305 (94%) by DGGE. Identified variants are confirmed by resequencing. Screening of 20 DCM and 30 HCM patients for mutations in genes MYBPC3, MYH7 and TNNT2, known candidates for both DCM and HCM, revealed 18 mutations of which several were novel. We also identified a large number of different coding and non-coding polymorphisms. Screening of the DCM patients alone for mutations in the remaining 23 genes identified mutations in three novel candidate genes. In several instances, we observed clear segregation of the mutation with the disease. These data underscore the causative nature of the mutation and may be of particular value in counselling affected families. Regular clinical follow-up of patients will enable us to correlate the time course of the disease with a particular genetic defect and, thus, provide novel insights in the prognosis of the disease. Novel mutations and candidate genes are further characterized in functional assays and computer modelling.

**Christian Noack
Genius GmbH, Darmstadt**

**„Erfassen, verstehen,
urteilen, gestalten“
Entwicklung, Erprobung und
Evaluation multiplizierbarer
methodisch-didaktischer
Diskurs-Bausteine zum
Thema Gentests/
regenerative Medizin für
unterschiedliche
Bildungslevels**

Diskursprojekt zu ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen in der modernen Medizin und Biotechnologie gefördert durch das BMBF

5. Projektteam

Prof. Dr. Wolfgang Bender -
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für
Naturwissenschaft, Technik und
Sicherheit - IANUS an der TU Darmstadt
Dr. Kristina Sinemus - Genius GmbH -
Wissenschaft & Kommunikation
Dr. Christoph Ewen - team ewen
Dr. Michael Deneke - HDA - Hochschul-
Didaktische Arbeitsstelle der TU
Darmstadt

6. Kontakt

Christian Noack
Genius GmbH
Robert-Bosch-Straße 7
64289 Darmstadt
Tel: 06151-8724046
Mail: cnoack@genius-biotech.de

1. Ziel des Projekts

Ziel des Projekts ist es, Diskurs-Konzepte für Jugendliche/junge Menschen verschiedener Altersgruppen und Bildungsniveaus zu entwickeln. Über diese Konzepte soll eine möglichst hohe Zahl von Jugendlichen an absehbare Entwicklungen moderner biotechnologischer Forschung und Anwendung im Bereich von Gentests und regenerativer Medizin kritisch-reflexiv herangeführt werden. Dabei wird an persönliche Zugänge der Jugendlichen angeknüpft, um erstens die darin enthaltenen alltagsethischen Prämissen durchschaubar und diskutierbar zu machen und um zweitens die Technologien für eine umfassende und (eigen)verantwortliche Beurteilung der damit verbundenen ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen zu öffnen.

2. Thema des Projekts und seine gesellschaftliche Aktualität

Aus der Palette möglicher Themen im Bereich moderner Medizin und Biotechnologie wurden zwei Forschungsfelder herausgegriffen, die von besonderer gesellschaftlicher Relevanz sind und die es den Jugendlichen ermöglichen, Bezüge zu ihrer eigenen Lebenswelt herzustellen. Dies sind die genetische Diagnostik sowie die regenerative Medizin.

3. Konzeption und Durchführung des Projekts

A) Zielgruppen des Diskursprojekts

Das Diskursprojekt arbeitet mit Kooperationspartnern aus fünf

Bildungsinstitutionen zusammen: Rheingau-Gymnasium, Bildungswerk der Hessischen Wirtschaft e.V., Religionspädagogisches Studienzentrum der EKHN, Dekanatsjugendpfarrer Kreis Bergstrasse, IANUS: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für Naturwissenschaft, Technik und Sicherheit der TU Darmstadt. Es richtet sich an fünf (überwiegend jugendliche) Zielgruppen dieser Institutionen: Gymnasiasten der Sekundarstufe II, Jugendliche in Berufsvorbereitungsmaßnahmen, Religionslehrer und Religionslehrerinnen, Konfirmanden, Studierende (diese bilden eine Vergleichsgruppe).

B) Diskursebenen des Projekts

Der Diskurs zur Generierung der didaktischen Module wird auf drei Ebenen geführt.

Diskursebene 1: Auf dieser Ebene erarbeiten die fünf Bildungsinstitutionen in Kooperation mit dem Projektteam unterschiedliche didaktische Konzepte (Bausteine) bezogen auf ihre jeweilige Zielgruppe.

Diskursebene 2: Im Diskurs der Jugendlichen/Zielgruppen werden die erarbeiteten Konzepte in den vorhandenen „Settings“ der Bildungsinstitutionen angewendet, und zwar (je nach Vorwissen) in Unterrichts- und Arbeitseinheiten von 6 bis zu 25 Zeit- bzw. Schulstunden.

Diskursebene 3: Auf der dritten Ebene des Multiplikationsdiskurses werden die gewonnenen Erfahrungen und die entwickelten methodisch-didaktischen Konzepte verbreitet. Es entstehen Konzepte, die von den Kooperationspartnern

zukünftig in der Bildungsarbeit eingesetzt werden können.

4. Bisherige Ergebnisse

Durch das ansatzweise vorhandene Wissen besteht in allen Zielgruppen ein großes Interesse und ein hoher Bedarf an Kommunikationskontexten, die durch in der Thematik geschulte Pädagogen und Pädagoginnen begleitet werden und zweierlei möglich machen:

1. Sich fundierte Kenntnisse anzueignen.
2. Sich mit anderen über die ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen in der modernen Medizin und Biotechnologie differenziert auseinanderzusetzen.

Besonders das Planspiel, das Entscheidungsprozesse eines Ethik-Komitees simuliert, und das Werkstattgespräch, in dem Expertenbefragungen stattfinden, sind in der bisherigen Laufzeit des Projekts auf drei Zielgruppen dezidiert zugeschnitten worden. Diese beiden Bausteine finden unter den Jugendlichen große Resonanz, da sie sich im Zuge der Anwendung gleichsam als gesellschaftliche Öffentlichkeit in den Diskurs der wissenschaftlichen Experten einbezogen fühlen.

Andreas Hewelt
RZPD, Berlin

**The GenomeMatrix
Information Retrieval
System: A new
Database/Interface System
for Multi Gene and Multi
Species Queries in Functional
genomics**

Hewelt A. 1 Dong Q. 1 Ben Kahla A. 4
Drescher B. 1 Hennig S. 1 Heidtke K. 1
Himmelbauer H. 2 Jürchott K. 1
Zehetner G. 2 Krause A. 3 Haas S. 2
Vingron M. 2 Yaspo M.L. 2 Lehrach H. 2 1
RZPD German Resource Center for
Genome Research, Heubnerweg 6, D-
14059 Berlin, Germany 2 Max-Planck-
Institute For Molecular Genetics,
Innestr. 73, D-14195 Berlin, Germany 3
Technische Fachhochschule Wildau,
Department of Biosystems
Engineering/Bioinformatics, Bahnhofstra-
sse 1, D-15745 Wildau, Germany 4
Institute Pasteur of Tunis, 13, place
Pasteur BP78 1002 - Tunis, Tunisia

To simplify multi-gene, cross species analyses, we developed GenomeMatrix, a new database/interface system available at <http://www.genome-matrix.org>, able to integrate a wide range of information types. GenomeMatrix consists of organism-specific data modules (i.e. genome matrices) containing a set of genes and data mapped to the genes. Genome matrices are available for a number of different organisms, for which the genomic sequence is available. Orthology relationships between genes of different organisms are used to combine information on gene function across species. Information on genes and the different types of information is displayed as a matrix of colored boxes. Columns represent genes and rows information types linked to the genes. Information types can be selected from several organism matrices. They can be grouped freely, either by organisms, or by information type. During our work it has become clear that neither gene set defined by the most popular sources, e. g. Ensembl, UniGene, etc., is complete. To minimize incompleteness data from different gene sets (Ensembl, Tigr, UniGene) are combined to form a meta index of genes. Gene-related data attached to the meta index are provided in a relational database named Meta Annotated Sequence Investigation (MASI, <http://www.insilico.at>). The data can then be queried to find the most complete set of genes for the query terms a user might specify.