

# Das Internationale Human-Genom-Projekt

## 1990-2003

Mai 1985  
Erste Diskussion in Santa Cruz  
1988  
Human-Genom-Organisation (HUGO) gegründet  
1989  
MRC Human Genome Mapping Project (GB)  
Oktober 1990  
NIH/DOE-15-Jahresplan zur Sequenzierung des Humangenoms (US)

Februar 1995  
Sulston/Waterson Plan bis 2001  
3 Zentren, 5 Jahre, 99,9%  
(nicht realisiert)  
Juni 1995  
Deutsches Human-Genom-Projekt

Februar 1996  
Selbstverpflichtung zur unverzüglichen Datenfreigabe "Bermuda" Regeln  
Mai 1996  
BAC-End-Sequenziertechnologie

1998  
96er Kapillar-Sequenzierroutinen  
April 1998  
Celera Genom "shotgun"-bis 2001  
Oktober 1998  
NIH/DOE (US)-Plan zur Fertigstellung bis 2003  
Rohfassung bis Ende 2001  
Finale Version bis 2003

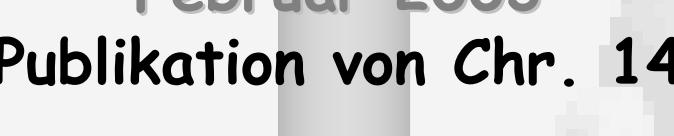
April 1999  
NIH (US) / Welcome (GB): Rohfassung bis 2000  
G5-Initiative  
Dezember 1999  
Veröffentlichungen des ersten Chromosoms Chr 22: GB/Japan/US  
Mai 2000  
Veröffentlichungen von Chr 21 Japan/ Deutschland



Juni 2000  
IHGP/Celera:  
Abschluß der Rohdatensammlung  
Pressekonferenz Clinton & Blair



Februar 2001  
Publikationen der Rohfassungen Nature/IHGSC & Science/Celera  
Dezember 2001  
Publikation von Chr. 20



Februar 2003  
Publikation von Chr. 14  
April 2003  
50 Jahre DNA-Doppelhelix  
April 2003  
Finale Sequenz des Human-Genoms

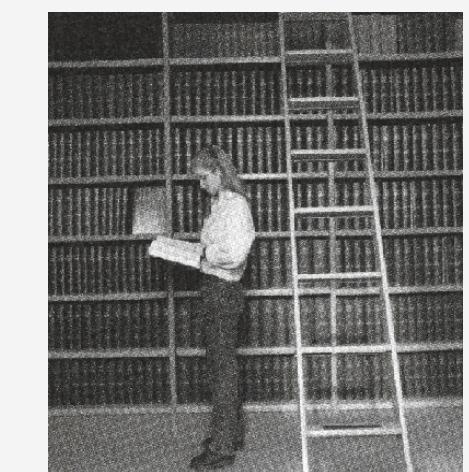
### Die Ziele

- Hochauflösende Kartierung des Genoms
- Vollständige Sequenzierung aller Chromosomen
- Identifikation aller Gene
- Technologie-Entwicklung
- Analyse von Modellorganismen
- Untersuchung der ethischen Konsequenzen

### Eine Bibliothek...

...im Zellkern:  
das Genom des Menschen besteht aus ca.  
**3.000.000.000 Nukleotiden**  
in 24 Molekülen (Chromosomen)

...das entspräche einer Bibliothek von  
3000 Büchern  
à 1000 Seiten  
à 1000 Buchstaben  
geordnet in 24 Regalen



### Die Herausforderung

**Größe:** Noch im Jahr 2000 erwies sich das humane Genom 25x größer als das größte bekannte Genom, d.h., 8x größer als alle bis dahin sequenzierte DNA  
**Gehalt an sich wiederholenden Sequenzen:** Es war das erste komplexe und an Sequenzwiederholungen reiche Genom (45%). (zum Vergleich: Ackerschmalwand 11%, Fadenwurm 7%, Fruchtfliege 3%)

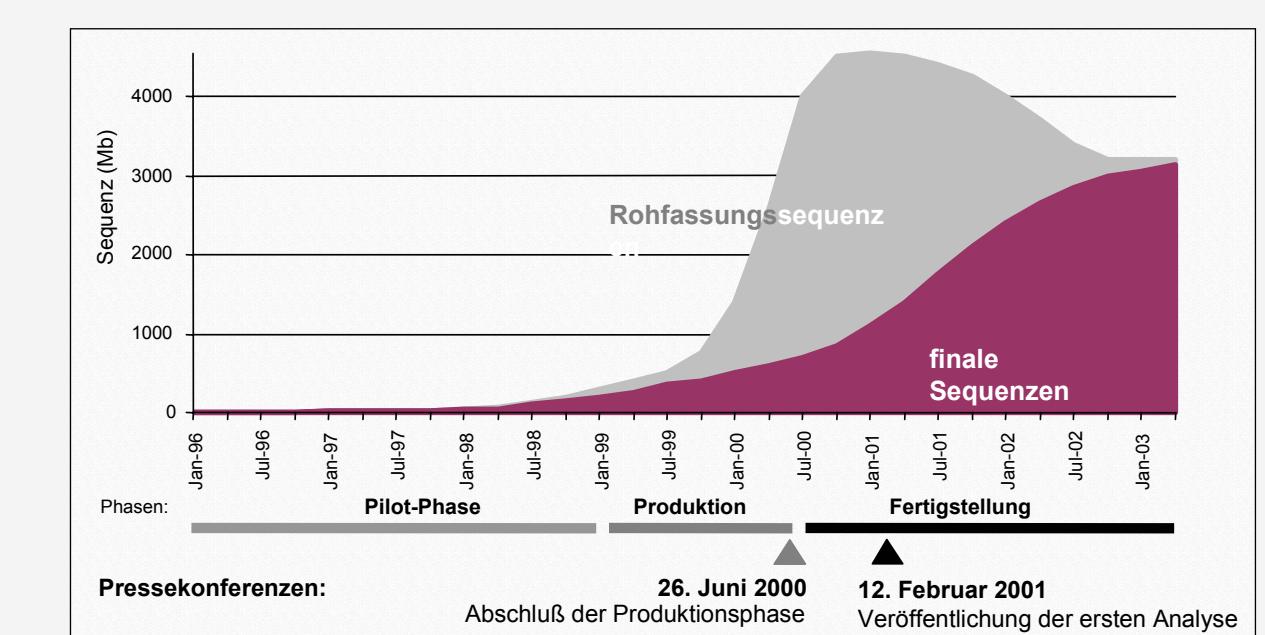
**Medizinische Relevanz:** Man erwartete Ergebnisse von hoher ethischer Brisanz.

**Internationale Koordination:** Zum Projektende waren 20 Zentren aus 6 Ländern beteiligt.

**Privatwirtschaftliche Konkurrenz seit 1998** und die Gefahr der Vermarktung der genetischen Grundlage der Spezies Mensch in ihrer Gesamtheit.

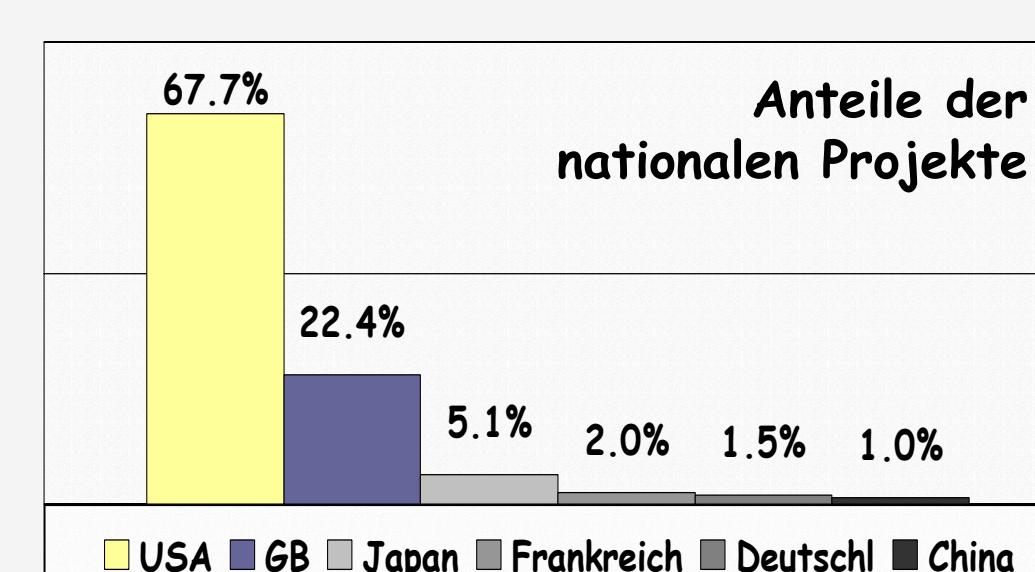
### Der Verlauf

**Pilotphase 1990-1998**  
Etablierung von Kartierung und Sequenzierung im großen Maßstab  
**Produktion 1999-6/2000**  
Hochparallele und -automatisierte Erstellung der Rohdaten  
**Fertigstellung 6/2000-3/2003**  
Manuelles Editieren und Lückenschließen bis zur finalen Sequenz (nahezu) ohne Lücken & zu 99,99% fehlerfrei

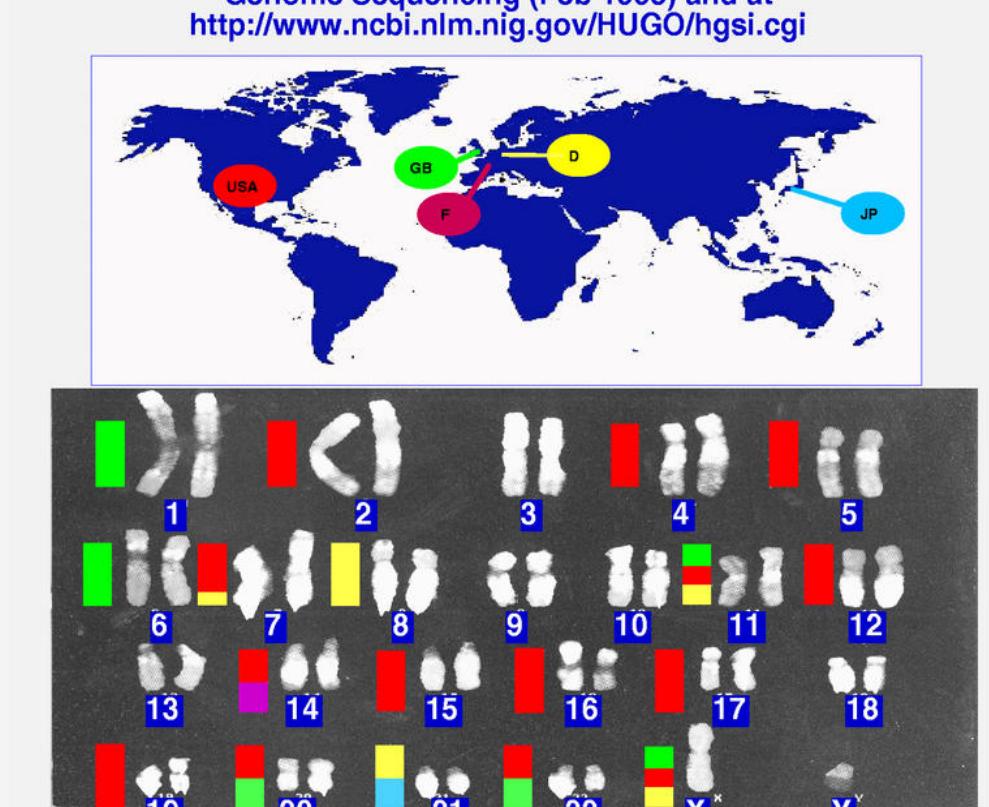


### Die Kooperation

20 Zentren haben im Rahmen von 6 nationalen Human-Genom-Projekten maßgeblich zur Sequenzierung beigetragen:  
USA (14)  
Großbritannien (1)  
Japan (2)  
Frankreich (1)  
Deutschland (3)  
China (1)



Claims at the 3rd International Strategy Meeting on Human Genome Sequencing (Feb 1998) and at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HUGO/hgsi.cgi>



### Die Konkurrenz

- 1998 wurde die Firma „Celera“ gegründet, um in Konkurrenz zum Internationalen akademischen Projekt die Sequenzierung des Humangenoms zu betreiben.
- Ausgehend von den bis dahin in der Pilotphase des öffentlich geförderten Projektes erzielten Kartierungsdaten strebte die Firma an, durch einen massiven gerätetechnischen Aufwand
  - die Sequenzierung deutlich schneller zu betreiben,
  - mehrere hundert „essentielle“ Gene zu patentieren,
  - das Human-Genom als Ganzes in Form einer Datenbank schrittweise zu vermarkten.

- Aufgrund der aus ethischen Gründen noch 1998 erfolgten deutlichen Aufstockung der akademischen Sequenzierkapazitäten besonders in den USA und GB ist es „Celera“ nie gelungen, einen nennenswerten Wissensvorrat zu erlangen.
- Das „Celera“-Genom ist nicht über den Stand einer Rohfassung hinausgekommen und die Sequenz bis heute nicht veröffentlicht.

### Die Rohfassung(en)

Im Februar 2001 wurden durch das Internationale akademische Konsortium und die Firma „Celera“ zeitgleich die Analysen zweier Rohfassungen des Humangenoms publiziert. Überraschenderweise war die Qualität der beiden Versionen sehr ähnlich, obwohl „Celera“ neben den eigenen Daten auch alle durch das öffentliche Konsortium generierten Sequenzen benutzte.

IHGP	Celera
2.72 Gb	2.65 Gb
1 T	54 T
146 T	116 T
147 T	170 T
	Lücken insgesamt

### Erste Analysen

- „nur“ 30.000-35.000 Gene  
die Erwartungen lagen zwischen 28.000 - 140.000 (Pflanze 25.700, Wurm 18.300, Fliege 13.300)
- komplexe Transkription
- komplexe Proteinarchitektur
- Gentransfer von Prokaryonten

- ungleichmäßige Genverteilung  
25% des Genoms sind „genlose Wüste“ (im Gegensatz zu Pflanze, Wurm, Fliege)
- 50% repetitive Sequenzen  
(zum Vergleich: Pflanze 11%, Wurm 7%, Fliege 3%)
- ungleichmäßige Verteilung der Variation  
interindividueller Unterschied 0.01%

### Was bleibt zu tun?

- Grundlagenforschung
  - Detaillierte Analyse & Publikation aller Chromosomen
  - Populationsgenetische Variabilität des Human-Genoms
  - Sequenzierung von Modell-Genomen der Vertebraten und Invertebraten, von Pflanzen und Mikroorganismen
  - Identifikation und Funktionsanalyse aller Gene

- Angewandte Forschung
  - Technologieentwicklung zur Bestimmung genetischer Individualität, z.B. Gen-Chip
  - Identifikation von Krankheitsgenen monogen, polygen
  - Bedeutung genetischer Variabilität für Diagnose, Therapie und Lebensplanung

- Sozialer Rahmen & Konsens
  - Recht auf Nichtwissen
  - Recht auf Nichtinformiertheit
  - Recht auf Wissen, Datenschutz und Finanzierung
  - Verhinderung genetischer Fremdbestimmung