

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/Watson 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-
Sequenzieretechnologie

1998
96er Kapillar-
Sequenzierautomaten

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) / Wellcome (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

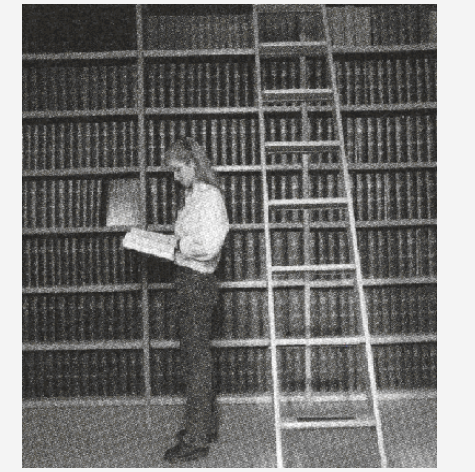
Die Ziele

- 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

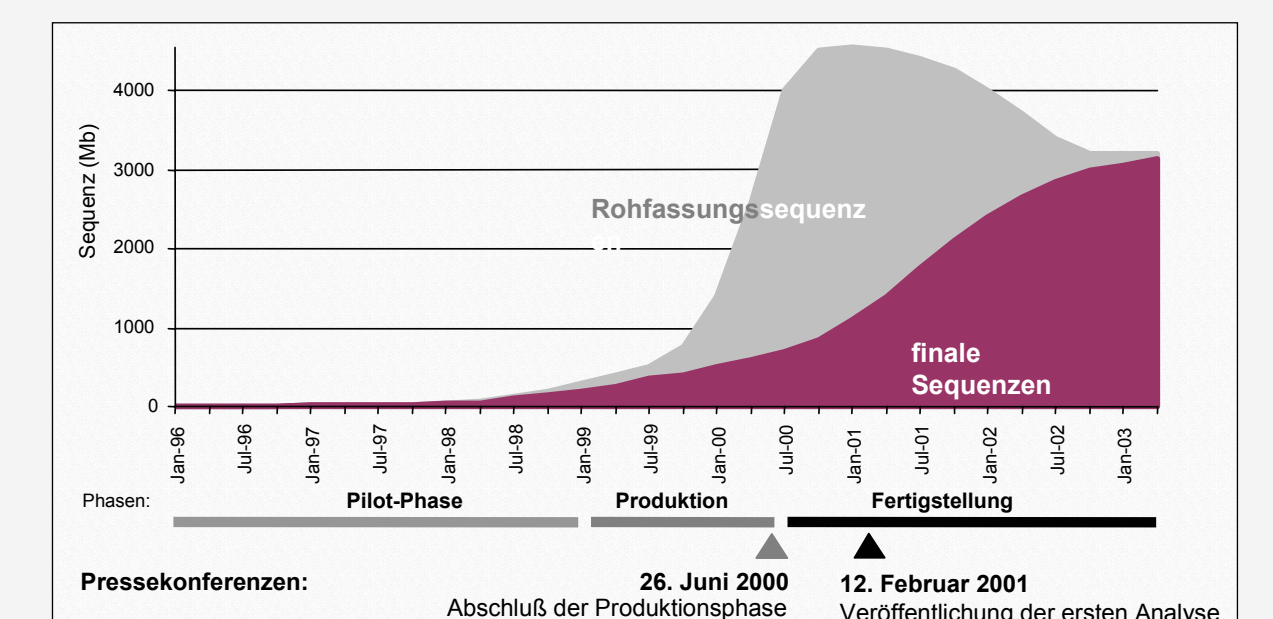
Etablierung von Kartierung und Sequenzierung im großen Maßstab

Produktion 1999-6/2000

Hochparallele und -automatisierte Erstellung der Rohdaten

Fertigstellung 6/2000-3/2003

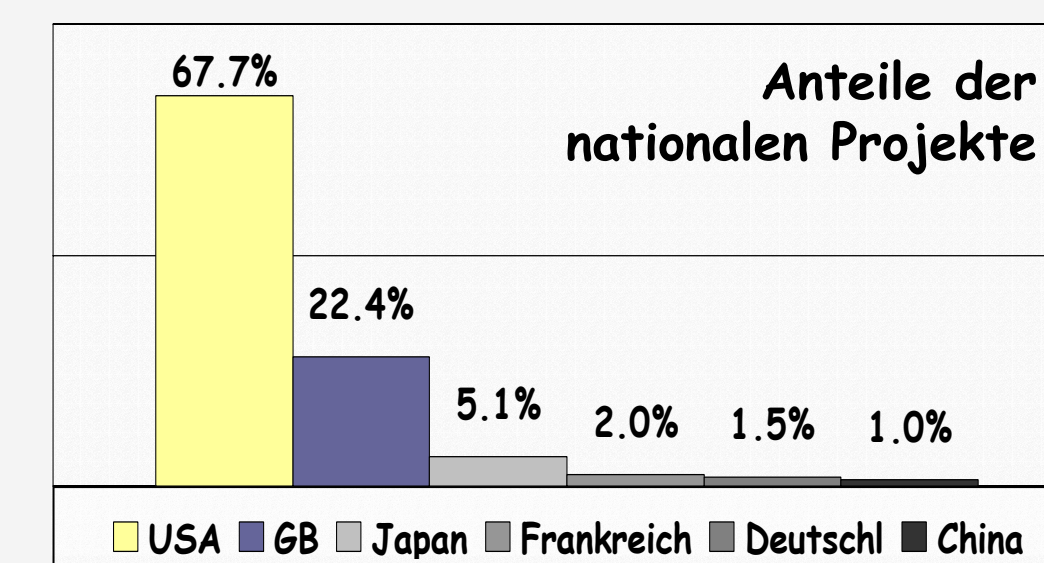
Manuelles Editieren und Lückenschließen bis zur finalen Sequenz (nahezu) ohne Lücken & zu 99,99% fehlerfrei



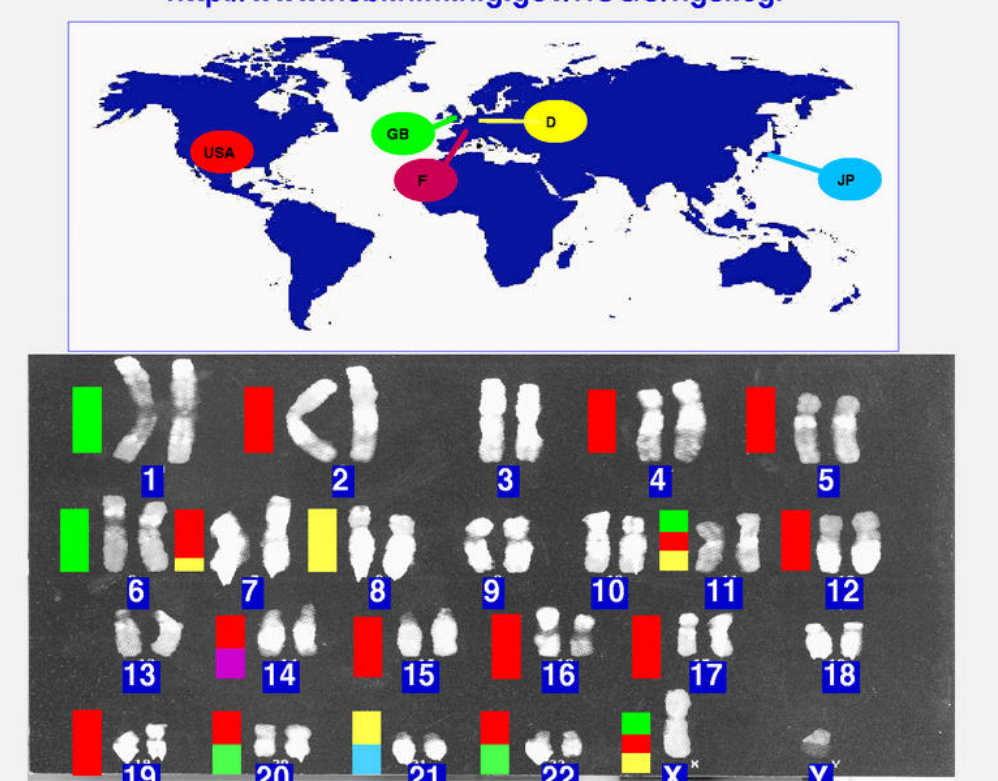
Die Kooperation

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 1999) 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
 - a) die Sequenzierung deutlich schneller zu betreiben,
 - b) mehrere hundert „essentielle“ Gene zu patentieren,
 - c) 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 Wissensvorlauf 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	sequenzierte Basen	2.65 Gb	
1 T	Klon-Lücken	54 T	
146 T	Sequenz-Lücken	116 T	
147 T	Lücken insgesamt	170 T	

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