

Molekulare Medizin:

Bericht der Berlin Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Leitung der Arbeitsgruppe: Prof. Dr. Dr. hc. Wolfgang Gerok, BBAW

1. Aufgabe und Ziel des Berichts
2. Konzept der Molekularen Medizin
3. Wirtschaftliches Potential der Molekularen Medizin
4. Beteiligte Institutionen
5. Vernetzung der beteiligten Institutionen
6. Begutachtungsverfahren
7. Schwerpunkte innerhalb des Forschungsschwerpunkts Molekulare Medizin

- 1. Schwerpunkt „Infektion und Immunologie“
 2. Schwerpunkt „Neurowissenschaften“
 3. Schwerpunkt „Herz-Kreislauf-Forschung“
 4. Schwerpunkt „Krebsforschung“

1. Interdisziplinäre Forschungsverbünde

- 1. Forschungsverbund „Klinische Pharmakologie“
 2. Forschungsverbund „Genomforschung“
 3. Forschungsverbund „RNA-Technologien“
 4. Forschungsverbund „Strukturelle Biologie“

1. Zusammenfassung und Perspektiven: 7 Empfehlungen

Anlage 1: An der Erstellung dieses Berichts beteiligte Wissenschaftler

Anlage 2: Am Schwerpunkt beteiligte Einrichtungen und Verbundvorhaben

1. Aufgabe und Ziel des Berichts

Die Molekulare Medizin hat in Berlin mit seiner langen medizinischen Tradition einen einmaligen Standort. Rudolf Virchow publizierte hier das Konzept, dass Krankheiten ihren Ursprung in der fehlerhaften Funktion von Zellen haben. Robert Koch erkannte, dass bestimmte Erkrankungen durch Mikroorganismen übertragen werden. Auf dieser grundlegenden Entdeckung beruht unser heutiges Verständnis der Pathogenese von Infektionskrankheiten. Beide Konzepte, die zunächst widersprüchlich schienen, prägen unser Verständnis der Krankheitsentstehung. Paul Ehrlich erweiterte den Denkansatz von der zellulären auf die molekulare Ebene. Seine Vorstellung von Substanzen, die über spezifische Rezeptoren („Magischen Kugeln“) gezielt mit Mikroorganismen oder körpereigenen Zellen - z. B. Tumorzellen - reagieren, leitete den Beginn einer molekular orientierten Therapie ein. Max Delbrück legte mit seinen Arbeiten über die Natur der Genmutation und der Genstruktur die Grundlagen für die moderne molekulare Genetik und Molekularbiologie.

Diese große, naturwissenschaftlich geprägte Tradition gilt auch heute noch als Leitbild der Berliner Wissenschaft. Mit der Wiedervereinigung konnte die Chance genutzt werden, an die Historie und den internationalen Standard der Molekularen Medizin anzuknüpfen. Vor diesem Hintergrund bat

die Senatsverwaltung für Wissenschaft, Forschung und Kultur den Präsidenten der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften um Unterstützung bei der Strukturbildung auf dem Gebiet der Biomedizin/ Biotechnologie und insbesondere der Entwicklung der Molekularen Medizin in Berlin. Aufgabe einer für diesen Zweck von der Akademie eingesetzten interdisziplinären Arbeitsgruppe war es, Konzepte für die Bildung von Schwerpunkten der Forschung auf dem Gebiet der Molekularen Medizin in Berlin aufzuzeigen und Möglichkeiten der Kooperation aber auch Entwicklungspotentiale und -wege zu suchen. Die Arbeitsgruppe, an der eine größere Zahl Berliner Wissenschaftler beteiligt war, tagte unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Gerok aus Freiburg im Laufe der Jahre 1996 und 1997. Für die jeweiligen Schwerpunktbereiche wurden Vorbereitungsgruppen bzw. Koordinatoren eingesetzt, die in ihrer Arbeit sowohl die Ergebnisse einer früheren, zur selben Thematik zusammengerufenen Kommission als auch die Voten externer Experten berücksichtigten. Die Berlin-Brandenburgische Akademie übernahm dabei vereinbarungsgemäß die Rolle des Moderators.

Der vorliegende Bericht basiert auf dem zusammenfassenden Ergebnisbericht der von der Akademie beauftragten Arbeitsgruppe und entspricht dem Stand von Anfang 1999. Eingeflossen ist die vom Leiter der Arbeitsgruppe verfasste Darstellung „Molecular Medicine in Berlin“ . Ebenfalls berücksichtigt wurden die Empfehlungen und Stellungnahmen des Wissenschaftsrates zu den Perspektiven der Berliner Hochschulmedizin, zur Entwicklung der Klinischen Pharmakologie, zum Robert Koch-Institut (RKI), zum [Deutschen Rheumaforschungszentrum \(DRFZ\)](#) sowie zum Aufbau der [Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Humboldt-Universität Berlin am Standort Adlershof](#).

2. Konzept der Molekularen

Die Entwicklung der modernen Zell- und Molekularbiologie und die Entschlüsselung des menschlichen Genoms wird in den kommenden Jahren zu einem fundamentalen Paradigmenwechsel in der medizinischen Diagnostik und Therapie sowie der Prävention von Krankheiten führen. Durch den molekularen Ansatz gelingt es, Mechanismen und Funktionsweisen einzelner Zellen und die Aufgaben bestimmter Zellbestandteile zu erkennen und die Regeln ihres Zusammenspiels in Geweben und Organen sowie die Rolle genetischer Steuerungsmechanismen im menschlichen Organismus zu erklären. Aus diesem Verständnis der biologischen Prozesse ergibt sich die Möglichkeit zu rationaler, gezielter Therapie im Gegensatz zu den bisher weitgehend empirischen Verfahren. Das gilt zunächst für die sogenannten monogenetischen Erkrankungen, die durch die Fehlfunktion eines einzelnen Gens verursacht werden. Von besonderer Bedeutung werden die molekularbiologischen Erkenntnisse aber auch für die als multikausal angesehenen Krankheiten - insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Infektionskrankheiten und neurologische Leiden - sein, die durch die Aktivität mehrerer Gene verursacht werden. Damit wird es möglich sein, anstelle der bisher zumeist symptomatischen Herangehensweise die ursächlich krankmachenden Mechanismen auf Zellebene anzugehen. Für die Diagnostik, insbesondere aber für die pharmakologische Therapie, eröffnen sich damit neue Wege, die neben den molekular- und zellbiologischen Techniken auch Erkenntnisse der Gentechnologie und der Bioinformatik nutzen.

Die Herstellung beispielsweise von körpereigenen Eiweißen, wie z. B. Gerinnungsfaktoren, Insulin und Interferon mittels rekombinanter Mikroorganismen und die Verwendung spezifischer Antikörper zur Diagnostik und Therapie bestimmter Krankheiten stellen Erfolge der molekular ausgerichteten Forschung dar und sind mittlerweile gängige Praxis. Weitere Meilensteine stellten die Klonierung und Charakterisierung der Kandidatengene beispielsweise monogenetischer Formen der Hypertonie sowie der familiären Cardiomyopathie dar. Studien über Genexpression und Genregulation haben wichtige Erkenntnisse über pathophysiologische Zusammenhänge erbracht. Die Aufklä-

rung von Genfunktionen konnte insbesondere durch den Einsatz transgener Tiermodelle erfolgreich vorangebracht werden. Diese Entwicklung wird voranschreiten und parallel mit den wachsenden Erkenntnissen aus der Genomforschung weitere Möglichkeiten zur Bekämpfung bisher schicksalhafter Krankheiten eröffnen.

4. Beteiligte Institutionen in Berlin

Der Standort Berlin mit dem umgebenden Brandenburg verfügt über die Voraussetzungen, die notwendig sind, um sich auch am internationalen Wettbewerb der Molekularen Medizin erfolgreich zu beteiligen. Mit den biomedizinischen und naturwissenschaftlichen Instituten der Humboldt-Universität (HU) und der Freien Universität (FU) sowie den beiden Medizinischen Fakultäten mit den Universitätsklinika UKBF und Charité, zahlreichen Forschungsinstituten sowie einer Vielzahl von Einrichtungen der Krankenversorgung im kommunalen und privaten Bereich sind Bedingungen gegeben, die besondere Schwerpunkte in der Molekularen Medizin erlauben. Als wesentliche Träger der Forschung sind neben den universitären Einrichtungen außeruniversitäre Institutionen in diesen Verbund der Molekularen Medizin eingebunden; zu nennen sind das Forschungszentrum für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin-Buch, das Deutsche Rheuma-forschungszentrum (DRFZ), das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) mit dem benachbarten Biomedizinischen Technologiepark der Region Berlin-Brandenburg, das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik mit dem Ressourcenzentrum des Deutschen Humangenomprojektes, das Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, die Forschungsgruppen der Schering AG sowie das Centrum für Somatische Gentherapie an der Freien Universität, aber auch kommunale Kliniken und private Institutionen, wie das Deutsche Herzzentrum Berlin. Günstig ist auch die Möglichkeit der Kooperation mit Arbeitsgruppen des Robert Koch-Instituts (RKI), des BESSY II und des Hahn-Meitner-Instituts.

Die Schwerpunkte der Molekularen Medizin orientieren sich zum einen an klinischen Fragestellungen, insbesondere in den Bereichen

- Infektion und Immunologie
- Neurowissenschaften
- Herz-Kreislauf-Forschung
- Krebsforschung.

Diese Schwerpunkte richten sich zum einen auf Krankheiten, für die in Zukunft am ehesten die Aussicht einer molekular orientierten Therapie besteht. Zum anderen haben die Berliner Forschungseinrichtungen in Querschnittsbereichen der Grundlagenforschung Schwerpunkte gesetzt. Sie konzentrieren sich auf Schlüsseltechnologien (sogenannte Enabling Technologies), das sind technologische und methodologische Grundkompetenzen, mit deren Hilfe Fortschritte in der Molekularen Medizin, aber auch in benachbarten Wissenschaftsbereichen - etwa der Robotertechnik oder der Nanotechnologie - zu erzielen sind.

Zu den Schwerpunkten der Grundlagenbereiche gehören

- Klinische Pharmakologie
- Genomforschung
- RNA-Technologien
- Strukturelle Biologie

Eine detaillierte Übersicht über die beteiligten Einrichtungen, die Schwerpunkte und die jeweils leitenden Wissenschaftler gibt Anlage 2.

5. Vernetzung der beteiligten Institutionen

Die Schwerpunkte sind miteinander vernetzt und nutzen wechselseitig Methoden und Erkenntnisse. Allerdings könnte die Kooperation zwischen den Arbeitsgruppen verstärkt und verbessert werden, ein Aspekt, der in den Beratungen immer wieder deutlich geworden ist. Die Arbeitsgruppen stehen überdies in Verbindung mit Partnereinrichtungen im näheren und weiteren Umland. Besonders enge Beziehungen entstanden durch gemeinsame Berufungen von leitenden Wissenschaftlern sowie durch kooperative Konzepte, insbesondere im Rahmen von Sonderforschungsbereichen und interdisziplinären Verbänden. Elemente der Zusammenarbeit sind darüber hinaus gemeinsam abgehaltene Seminare und Vortrags-Veranstaltungen - wie beispielsweise die „Charité-MDC-Vorlesung“ und die „Berlin-Lecture on Molecular Medicine“.

6. Begutachtungsverfahren

Entscheidend für den Qualitätsstandard in der Molekularen Medizin sind die verschiedenen regelmäßigen Begutachtungsverfahren, denen sich die Partnereinrichtungen unterziehen. Zu nennen sind insbesondere die Begutachtungsverfahren der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Max-Planck-Gesellschaft (MPG), der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren (HGF) sowie die Begehungen und Begutachtungen des Wissenschaftsrates, die übergreifenden Bereichen - beispielsweise der Hochschulmedizin in Berlin und den Naturwissenschaften in Berlin und Brandenburg - oder aber bestimmten Einrichtungen, beispielsweise der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz (WGL) und den Bundeseinrichtungen, gelten. Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurden darüber hinaus Wissenschaftler aus dem In- und Ausland befragt und zu Rate gezogen, um das Entwicklungspotential der Molekularen Medizin am Standort Berlin zu bewerten. Die Erfahrung zeigt, dass solche regelmäßigen Bestandsaufnahmen und Begutachtungen durch kritische externe Sachverständige essentiell sind für das Beibehalten bzw. das Erreichen eines hohen wissenschaftlichen Standards und das Einbringen neuer Gebiete und methodischer Kompetenzen.

7. Schwerpunkte innerhalb

7.1 Schwerpunkt „Infektion und Immunologie“

Frühere Konzeptionen der Pathogenese von Infektionskrankheiten basierten auf der Annahme, dass ein einzelnes infektiöses Agens Ursache einer definierten Infektionskrankheit sei. Die moderne Infektionsbiologie hingegen versteht Infektionskrankheiten als gleichermaßen abhängig vom pathogenen Erreger wie vom Wirtsorganismus. Das neue Verständnis hat auch Auswirkungen auf die Entwicklung von Impfstoffen und Chemotherapeutika. Unter dieser Vorstellung werden in den Berliner Forschungseinrichtungen bakteriell, viral und parasitär bedingte Erkrankungen wissenschaftlich bearbeitet. Weitere Schwerpunkte befassen sich mit Themen aus den Bereichen Allergie und Autoimmunität, Immun- und Entzündungsreaktionen sowie mit Fragen der rheumatischen Erkrankungen. Beteiligt sind

- Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik
- Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie
- Deutsche Rheumaforschungszentrum (DRFZ)
- Arbeitsgruppen von UKBF und Charité sowie des Robert Koch-Instituts (RKI)

Synergien werden sich insbesondere durch die enge Nachbarschaft des MPI für Infektionsbiologie und des Deutschen Rheumaforschungszentrums in dem gemeinsamen Neubau ergeben, der auf dem Gelände der Charité in Berlin-Mitte in unmittelbarer Nähe zu den Kliniken errichtet wird. Am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie werden im Endausbau vier Abteilungen etabliert sein, die sich mit Immunologie, Molekularbiologie, Zellbiologie und Evolutionsbiologie/ Epidemiologie von Infektionskrankheiten beschäftigen. Diese Arbeiten sind zwar grundlagenorientiert, haben aber direkten Anwendungsbezug, insbesondere zur Impfstoffentwicklung. Dementsprechend werden auch neue Strategien der Impfstoffentwicklung bearbeitet. Die Etablierung einer neuen C4-Professur für Infektiologie an der Charité wird in Zukunft die gewünschte enge Verknüpfung zwischen Klinik und Grundlagenforschung verbessern. Am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik werden mit molekularbiologischen Methoden epidemiologische Fragestellungen untersucht. Am Deutschen Rheumaforschungszentrum werden molekulare und zelluläre Grundlagen der Entstehung rheumatoider Erkrankungen bearbeitet. Auch hier sind anwendungsbezogene und grundlagenorientierte Fragestellungen eng miteinander verknüpft. Zwischen dem Deutschen Rheumaforschungszentrum und der Klinik für Innere Medizin (Rheumatologie) besteht bereits eine enge Zusammenarbeit.

In den vergangenen Jahren ist es gelungen, aus diesem Schwerpunkt heraus den SFB 421 zum Thema „Protektive und pathologische Folgen der Antigenverarbeitung“ aufzubauen. Außerdem fördert die DFG einen im Sinne einer klinischen Forschergruppe strukturierten Verbund auf dem Gebiet der Rheumaforschung. Damit ist es gelungen, ein Votum der externen Gutachter umzusetzen, die eine stärkere Fokussierung der Forschungsprojekte und eine engere Zusammenarbeit angeraten hatten.

Eine andere Forschungsrichtung stellt die Genom- und Proteomanalyse verschiedener pathogener und nichtpathogener Erreger dar, die am MPI für Molekulare Genetik und am MPI für Infektionsbiologie betrieben wird. Aus diesen Untersuchungen ergeben sich u.a. Schlüsse auf die am Krankheitsprozeß beteiligten Gene pathogener Keime sowie die Epidemiologie von Krankheitserregern.

7.2 Schwerpunkt „Neurowissenschaften“

Forschung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften findet an mehreren Stellen in Berlin statt. An den Kliniken und Instituten der Charité besteht eine enge Verbindung von Grundlagen- und klinischer Forschung. Die Arbeitsgruppen befassen sich insbesondere mit den akuten Schädigungen des Gehirns, etwa durch Schlaganfall und mit chronischen Erkrankungen, wie der Epilepsie sowie der Alzheimer'schen und der Parkinson'schen Krankheit. Eine molekular-orientierte Forschung findet ebenfalls am MDC statt. Schwerpunkte sind hier die Gliaforschung und die Entwicklungsbiologie des Gehirns. Hereditäre und neoplastische Erkrankungen werden von verschiedenen Gruppen, auch in Kooperation mit außeruniversitären Instituten, bearbeitet. Auch die Institute der Grundlagenforschung sowie des Fachbereichs Humanmedizin der FU befassen sich mit den Mechanismen der neuronalen Plastizität und mit molekularen Mechanismen der Signaltransduktion. Außerdem werden neurologische und genetische Mechanismen bei der Demenz bearbeitet. Eine umfangreiche Forschung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften findet auch bei der Schering AG statt mit

Schwerpunkt auf Folgeaktionen einer Hypoxie und den Schäden bei neurodegenerativen Krankheiten. Abgerundet wird der Schwerpunkt durch molekulargenetische Arbeiten am MPI für Molekulare Genetik.

Hervorzuheben sind drei durch die DFG geförderte Sonderforschungsbereiche, es sind der SFB 366 „Zelluläre Signalerkennung und -umsetzung“, der SFB 507 „Bedeutung nichtneuronaler Zellen bei neurologischen Erkrankungen“ und der SFB 515 „Mechanismen entwicklungs- und erfahrungabhängiger Plastizität des Nervensystems“. Außerdem werden eine klinische Forschergruppe zum Thema „Neue Methoden zur nichtinvasiven Funktionsdiagnostik des ZNS“ und eine Forschergruppe unter der Überschrift „Kortikale Plastizität: Psychophysiologische Untersuchungen zur läsions- und verhaltensinduzierten Funktionsveränderung kortikaler Areale“ durch die DFG gefördert. Eine weitere klinische Forschergruppe zum Thema „Untersuchungen am GABA-Benzodiazepam-System bei psychopharmakainduzierten und krankheitsbedingten Verhaltensänderungen“ wurde über die volle Laufzeit durch die DFG gefördert und im Anschluß daran als selbständige Gruppe etabliert. Im Bereich der Neurowissenschaften gibt es darüber hinaus drei flankierende Graduiertenkollegs der DFG.

7.3 Schwerpunkt „Herz-Kreislauf-Forschung“

Die moderne Herz-Kreislauf-Forschung erfordert die fachübergreifende Kompetenz von Epidemiologie, Klinik und Grundlagenforschung. Sie erfordert aufgrund der erblichen Komponente darüber hinaus den Einsatz molekular-biologischer und gentechnischer Verfahren zur Ursachenforschung und Therapieentwicklung. Themen der Herz-Kreislauf-Forschung werden vor allem an den folgenden Standorten in Berlin wissenschaftlich bearbeitet:

- Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch (MDC)
- Franz Volhard-Klinik der Charité, Campus Berlin-Buch
- Universitätsklinikum Benjamin Franklin (UKBF)
- Charité, Campus Berlin-Mitte
- Deutsches Herzzentrum

Die Herz-Kreislauf-Forschung kann im wesentlichen den folgenden Schwerpunkten zugeordnet werden:

Diese Gebiete stehen in engem Zusammenhang und bilden das Raster der modernen kardiovaskulären Forschung. Zur Aufklärung der molekularen Mechanismen des gestörten Zellwachstums im Herz-Kreislaufsystem wurden Zellkultursysteme entwickelt, an denen die intrazelluläre Signaltransduktion sowie Zell-Matrix-Interaktionen untersucht werden. Hierzu zählen vor allem die Regulation des Wachstums von Herzmuskelzellen und Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen und deren pathologische Veränderung im Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen. Schäden an Herz, Niere, Gehirn und Blutgefäßen stehen auch im Mittelpunkt der Erforschung der Blutdruckregulation und der Pathogenese der Hypertonie. Hier ergeben sich überdies Verbindungen zur Hirnforschung und zur Hormonforschung, denn fast alle Hormonsysteme sind an der Blutdruckregulation und damit an der Entstehung der Hypertonie beteiligt. Als besonders fruchtbares Gebiet der Herz-Kreislauf-Forschung hat sich auch das Zusammenspiel zwischen Endothel und glatten Muskelzellen bei der Entstehung der Arteriosklerose erwiesen. Wie bei den anderen Schwerpunkten spielt die experimentelle und klinische Genetik eine wichtige Rolle und die Herstellung transgener und kongener Tiermodelle sind wichtige Ansätze der Grundlagenforschung.

Die genetischen Ursachen und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten zur kausalen Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten werden durch mehrere Berliner Arbeitsgruppen wissenschaftlich be-

arbeitet. Am Universitätsklinikum Benjamin-Franklin der FU stehen Probleme der Hypertonie im Vordergrund, an der Franz-Volhard-Klinik der Charité Fragen der kardialen Hypertrophie und Dysfunktion des Herzmuskels. Grundlagenforschung zu diesem Thema wird insbesondere an den Instituten für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie und Toxikologie sowie den Instituten für Physiologie des UKBF und der Charité betrieben. Am Deutschen Herzzentrum stehen klinische Fragen der internistischen und chirurgischen Therapie im Mittelpunkt. Querverbindungen bestehen zu Forschergruppen am MPI für Molekulare Genetik und am Institut für molekulare Pharmakologie. Forschungsarbeiten im Herz-Kreislauf-Bereich wurden im Rahmen von zwei Sonderforschungsbereichen der DFG gefördert; derzeit werden die Projekte im Rahmen einer unlängst bewilligten Forschergruppe zum Thema „Mechanismen der vaskulären Regulation“ durch die DFG unterstützt. Weitere Projekte werden im Rahmen des Forschungsverbundes „Klinische Pharmakologie Berlin-Brandenburg“ durch das BMBF gefördert.

7.4 Schwerpunkt „Krebsforschung“

Ein zentrales Anwendungsgebiet der Molekularen Medizin ist die Forschung und Therapie in der Onkologie. Dass Fortschritte in der Krebsbehandlung mit den etablierten Verfahren der klinischen Onkologie, wie Bestrahlung und Chemotherapie, schon seit längerer Zeit nur in begrenztem Umfang erreichbar waren, konzentrieren sich die Hoffnungen auf neue Therapieformen mit Hilfe der Gentherapie. Voraussetzung für einen erfolgreichen Weg zur klinischen Anwendung sind umfangreiche und exakte Kenntnisse der Regulationsmechanismen des Wachstums der normalen Zellen und deren Abweichungen und Fehlsteuerungen in den bösartigen Tumorzellen.

In den vom Verfahren geforderten Zeitgrenzen ist es der eingesetzten Vorbereitungsgruppe Onkologie nicht gelungen, eine quantitative und qualitative Erhebung des Feldes in einer den anderen Schwerpunkten vergleichbaren Form durchzuführen. Der Arbeitskreis vermag deshalb die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit der einzelnen Forschungsgruppen der molekularen Tumorforschung in Berlin sowie das Potential zur Intensivierung ihrer Kooperation nicht abschließend zu beurteilen. Dies muss ggf. anderen bzw. späteren Analysen überlassen bleiben.

8. Interdisziplinäre Forschungsverbände

8.1 Forschungsverbund „Klinische Pharmakologie“

Die klinisch-pharmakologischen Arbeitsgruppen in Berlin und Brandenburg haben sich 1994 zu einem die Institutionen übergreifenden Verbund „Klinische Pharmakologie Berlin-Brandenburg“ zusammengeschlossen, um durch die Vernetzung von Forschungsprojekten und Arbeitsgruppen zur Entwicklung neuer Therapieprinzipien und zum kausalen Verständnis bereits bestehender Therapieformen beizutragen. Dieser Verbund wird seit 1995 im Rahmen der Förderinitiative des BMBF zur Intensivierung der klinisch-pharmakologischen Forschung unterstützt. Forschungsschwerpunkte sind Gentherapie, Pharmakogenetik und Pharmakoepidemiologie in den klinischen Bereichen Herz-Kreislauf, Krebs und Neurowissenschaften. Sprecherhochschule ist die FU, die Geschäftsstelle ist am MDC etabliert. Beteiligt sind neben Arbeitsgruppen des MDC und den beiden Forschungskliniken in Berlin-Buch die Institute für Klinische Pharmakologie am Klinikum Benjamin-Franklin und an der Charité sowie klinische Abteilungen der beiden Medizinischen Fakultäten. Eingebunden sind unter anderem auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das Deutsche Herzzentrum, das Institut für Pharmakoepidemiologie und Technologieanwendung in Potsdam, das Institut für Humanpharmakologie der Schering AG, das Institut für Medizinische Statistik, Epidemiologie und Informatik (UKBF) sowie das Zentrum für Epidemiologie und Gesundheits-

forschung in Berlin-Zepernick. Das MDC und die Schering AG betreiben in diesem Rahmen gemeinsam eine Einrichtung zur Herstellung von Good Manufacturing Practice (GMP)-konformen Materialien für die Gentherapie. Der Verbund fördert insbesondere gentherapeutische, pharmakokinetische und pharmakoepidemiologische Forschungsarbeiten. Besonderer Wert wird auf die Ausbildung des Nachwuchses gelegt. Ein Graduiertenkolleg „Molekulare Therapie“ unterstützt dieses Anliegen.

8.2 Forschungsverbund „Genomforschung“

Die Genomanalyse bietet die Möglichkeit, Lebensvorgänge beim Menschen und anderen Organismen über die Analyse der Information zu verstehen, die diesen Vorgängen zugrundeliegt. Genomforschung im Bereich der Medizin bietet die Möglichkeit, Krankheiten besser zu verstehen (Pathogenese), zu erkennen (Diagnostik) und zu behandeln (Therapie).

Die Genomanalyse beschränkt sich nicht nur auf das Studium menschlicher Gene. Es werden auch die Genome von Organismen wie Maus, Ratte, Zebrafisch und Hefe untersucht, die als Modellorganismen für menschliche Krankheitszustände, die erblich determiniert sind, große Dienste geleistet haben. Von großer Bedeutung für die Gesundheit des Menschen ist auch die Genomanalyse von Mikroorganismen. Die Genomforschung erfordert einen hochdifferenzierten Aufwand in der Gewinnung von Primärdaten (Roboter-Technologien) und bei der Auswertung der laufend anfallenden Datenflut (Bioinformatik). Diese Technologien und auch der Versuch, eine objektive und quantifizierbare Symptomatologie genetischer Erkrankungen zu erreichen, verlangen fortlaufende Verbesserungen und Weiterentwicklungen, wie sie besonders am MPI für Molekulare Genetik und am MDC vorgenommen werden. Eine besonders wichtige Rolle in der Genomforschung spielt das Ressourcenzentrum des Deutschen Humangenomprojektes, das eine der größten Sammlungen genomischer und cDNA-Bibliotheken weltweit darstellt. Dazu gehört auch das Mikrosatellitenzentrum, eine zentrale Einheit zur Kartierung menschlicher Krankheitsgene. Träger dieses Forschungsverbundes sind insbesondere das MPI für Molekulare Genetik und das Max-Delbrück-Centrum (MDC). Es ist geplant, das Genomzentrum Berlin erheblich auszubauen.

Besonders zu erwähnen ist, dass im Rahmen dieses Projektes eine zunehmende Zahl an innovativen, technologie-orientierten Firmengründungen stattgefunden hat, die die wirtschaftliche Bedeutung des Forschungsverbundes belegen. Besonders hervorzuheben ist auch die gemeinsame Berufung von humangenetisch orientierten Institutsdirektoren durch die Humboldt-Universität und die Max-Planck-Gesellschaft. Die Möglichkeit, eine vergleichbare Verbindung zwischen dem MPI für Molekulare Genetik und der FU zu erstellen, ist z. Z. in der Diskussion.

8.3 Forschungsverbund „RNA-Technologien“

Die RNA-Technologien repräsentieren ein neues, sich rasch entwickelndes Gebiet, das für die Medizin und Biotechnologie von zunehmender Bedeutung sein wird. Diese Technologien basieren auf der Möglichkeit, durch den kombinierten Einsatz von invitro-Evolutionstechniken und chemischer RNA-Synthese sogenannte Ribozyme und/oder hochaffine RNA-Moleküle, sogenannte Aptamere und Spiegelmere, herzustellen, die voraussichtlich in der medizinischen Diagnostik und Therapie sowie im Bereich der Biotechnologie und der Biosensorik einsetzbar sind. Am Institut für Biochemie der Freien Universität werden neuartige RNA-Moleküle entwickelt, die sich aufgrund ihrer Stabilität besonders für den Einsatz in der Medizin eignen werden. Ähnliches gilt für die in-vitro-Synthese von Proteinen mit Hilfe eines Proteinbioreaktors, der in Zusammenarbeit des Instituts für Biochemie der Freien Universität und der Firma Boehringer Mannheim entwickelt wurde. Diese

Forschungsarbeiten sind auch Gegenstand des Sonderforschungsbereichs 344 „Regulationsstrukturen von Nukleinsäuren und Proteinen“ und stehen im Mittelpunkt eines Graduiertenkollegs, das unter der Überschrift „Modellstudien zu Struktur, Eigenschaften und Erkennung biologischer Moleküle auf atomarer Ebene“ steht. Es ist zu erwarten, dass dieses Netzwerk zu weiteren Firmengründungen in der Region Berlin-Brandenburg führen wird. Die wirtschaftliche Bedeutung dieses Verbundes belegt die Tatsache, dass die daraus hervorgegangene „RiNA-Netzwerk RNA-Technologien GmbH“ durch das BMBF mit insgesamt 120 Mio. DM gefördert wird.

8.4 Forschungsverbund „Strukturelle Biologie“

Alle Lebensvorgänge werden von biologischen Makromolekülen vermittelt. Katalyse, Stofftransport und molekulare Erkennung laufen hoch spezifisch, effektiv und schnell ab. Die chemische Konstitution der beteiligten Makromoleküle lässt sich häufig relativ leicht ermitteln. Entscheidend für die Funktion ist aber der räumliche Aufbau der Makromoleküle und ihrer Verbände, der einer chemischen Analyse nicht unmittelbar zugänglich ist. Die Forschungsrichtung der Strukturbiologie hat zum Ziel, die dreidimensionale Struktur und das dynamische Verhalten biologischer Makromoleküle bis in den Bereich atomarer Auflösung zu ermitteln und ihren Zusammenschluss zu größeren Funktionseinheiten zu untersuchen. Der Strukturforschung kommt daher in allen Bereichen der modernen Molekularbiologie, der Biochemie, der Therapieforschung und der Molekularen Medizin eine zentrale Bedeutung zu.

Durch die Initiative der in diesem Feld tätigen Wissenschaftler und mit Unterstützung der Berliner Senatsverwaltung für Wissenschaft und Forschung wurde im Juli 1995 ein Forschungsverbund „Strukturbiologie“ gegründet. Aus ihm gingen zwei Sonderforschungsbereiche 312 „Gerichtete Membranprozesse“ und 449 „Struktur und Funktion membranständiger Rezeptoren“ sowie ein Graduiertenkolleg hervor. Auch dieser Forschungsverbund lässt die Gründung von technologieorientierten Firmen erwarten. Die Verfügbarkeit wichtiger Methoden wie Röntgenkristallographie (FU, MDC), Magnetresonanzspektroskopie (FMP) und Synchrotronstrahlenquellen (Bessy II) machen Berlin zu einem Zentrum dieser Forschung in Deutschland.

9. Zusammenfassung und Perspektiven - 7 Empfehlungen

Die künftige Entwicklung der biomedizinischen Forschung wird vor allem im molekularbiologischen und gentechnologischen Bereich stattfinden. Sie verspricht ursachenbezogene Möglichkeiten für Prävention, Diagnostik und Therapie schwerwiegender Erkrankungen und erfordert eine enge Zusammenarbeit von Wissenschaft und Wirtschaft.

Die in Berlin konzentrierten wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der Molekularen Medizin stellen ein zukunftsweisendes Potential dar. Sie zeichnen sich durch die Verbindung von Grundlagen- und Klinischer Forschung sowie durch die Kooperation mit der Wirtschaft aus. Zur Heranbildung dieses Forschungspotentials haben die Unterstützung durch das Land Berlin und die Förderung durch DFG und BMBF und viele andere Förderorganisationen in der Vergangenheit maßgeblich beigetragen. Um das Niveau der Molekularen Medizin zu halten und zu stärken, fordert die von der Berlin-Brandenburgischen Akademie eingesetzte Arbeitsgruppe das Land Berlin auf, die Molekulare Medizin als besonders förderungswürdiges Arbeitsgebiet zu betrachten.

Als zentrale Gesichtspunkte einer solchen Förderung werden erachtet:

- *Berufungen sollten aufeinander abgestimmt werden und die Molekulare Medizin sowie die damit verbundenen Schwerpunkte sollten besonders berücksichtigt werden.*
- *Kliniken, Institute und Studiengänge, die am Konzept der Molekularen Medizin beteiligt sind, sollten bei der Ausstattung mit Sachmitteln und bei notwendigen Bauvorhaben besonders berücksichtigt werden.*
- *Der institutionelle Status der an den Schwerpunkten der Molekularen Medizin beteiligten Einrichtungen sollte gesichert bleiben. Dies gilt besonders für das UKBF, die Charité und Buch, die entsprechend den Empfehlungen des Wissenschaftsrates erhalten bleiben sollten.*
- *Die Kooperation zwischen den grundlagenorientierten und den klinischen Arbeitsgruppen sollte intensiviert und auf zentrale Themen fokussiert werden.*
- *Es sollte überlegt werden, ob für Forschungsprojekte der Molekularen Medizin zusätzliche Mittel bereitgestellt werden können, die dann innerhalb der Verbünde nach Leistungskriterien vergeben werden.*
- *Zur kontinuierlichen Sicherung der Qualität sollten regelmäßige externe Begutachtungen in allen beteiligten Einrichtungen durchgeführt werden.*
- *Die Kooperation von universitären und außeruniversitären Wissenschaftlern, Arbeitsgruppen und Institutionen mit der Wirtschaft sollte gefördert werden. Ausgründungen von Biotechnologie-Firmen durch junge Wissenschaftler bedürfen der besonderen Unterstützung.*

Die Arbeitsgruppe hat den Eindruck gewonnen, dass die an den Verbänden beteiligten Wissenschaftler willens sind, die bestehenden Strukturen der Zusammenarbeit auszubauen und zu verstärken. Dies wird ihnen aus Sicht der Arbeitsgruppe dann gelingen, wenn das Land bereit ist, den herausragenden Arbeitsgruppen der Molekularen Medizin in Berlin eine besondere Förderung zuteil werden zu lassen.

Anlage 1

An der Erstellung dieses Berichts beteiligte Wissenschaftler

Der vorliegende Bericht wurde auf Bitten der Senatsverwaltung für Wissenschaft, Forschung und Kultur erstellt. An der von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften eingesetzten Arbeitsgruppe waren folgende Wissenschaftler beteiligt:

Leitung: Prof. Dr. Dr. hc. Wolfgang Gerok, BBAW

Prof. Dr. Heinz Bielka, BBAW
Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester, Humboldt-Universität zu Berlin, Rheumatologie
Prof. Dr. Dieter Cech, Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Chemie
Prof. Dr. med. Manfred Dietel, Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Pathologie
Prof. Dr. med. Rainer Dietz, Humboldt-Universität zu Berlin, Franz-Volhard-Klinik
Prof. Dr. med. Bernd Dörken, Robert-Rössle-Klinik
Prof. Dr. Karl M. Einhäupl, Humboldt-Universität zu Berlin, Neurologische Klinik
Prof. Dr. Volker Erdmann, Freie Universität Berlin, Institut für Biochemie
Prof. Dr. Eckart Fleck, Deutsches Herzzentrum Berlin, Kardiologie
Prof. Dr. Cornelius Frömmel, Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Biochemie
Prof. Dr. med. Peter Gaehtgens, Freie Universität Berlin, Institut für Physiologie
Prof. Dr. Detlev Ganten, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch
Prof. Dr. Hanfried Helmchen, Freie Universität Berlin, Psychiatrische Klinik und Poliklinik
PD Dr. Helmut Kettenmann, Max-Delbrück-Centrum, Zelluläre Neurowissenschaften
Prof. Dr. Eckhard Köttgen, Humboldt-Universität zu Berlin, Klinische Chemie u. Biochemie
Prof. Dr. Stefan H. E. Kaufmann, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Immunologie
Prof. Dr. Harald Mau, Humboldt-Universität zu Berlin, Kinderheilkunde und Kinderchirurgie
Prof. Dr. Randolf Menzel, Freie Universität Berlin, Institut für Neurobiologie
Prof. Dr. Martin Paul, Freie Universität Berlin, Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. Pontus B. Persson, Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Physiologie
Prof. Dr. Kurt Possinger, Humboldt-Universität zu Berlin, Hämatologie und Onkologie
Prof. Dr. Hans-Wolfgang Presber, Humboldt-Universität zu Berlin, Mikrobiologie, Parasitologie
Prof. Dr. Andreas Radbruch, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
Prof. Dr. Werner Reutter, Freie Universität Berlin, Institut für Molekularbiologie und Biochemie
Prof. Dr. med. E.-O. Riecken, Freie Universität, Institut für Gastroenterologie und Infektiologie
Prof. Dr. Walter Rosenthal, Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie
Prof. Dr. Wolfram Saenger, Freie Universität Berlin, Institut für Kristallographie
Prof. Dr. med. Heinz-Peter Schultheiss, Freie Universität Berlin, Kardiologie und Pulmologie
Prof. Dr. Günter Schultz, Freie Universität Berlin, Institut für Pharmakologie
Prof. Dr. med. Harald Stein, Freie Universität Berlin, Institut für Pathologie
Prof. Dr. Wolfram Sterry, Humboldt-Universität zu Berlin, Dermatologie, Allergologie
Prof. Dr. Günter Stock, Schering AG
Prof. Dr. Rudolf Tauber, Freie Universität Berlin, Klinische Chemie und Pathobiochemie
Prof. Dr. Franz Theuring, Humboldt-Universität zu Berlin Inst. f. Pharmakologie u. Toxikologie
Prof. Dr. Thomas A. Trautner, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik
Prof. Dr. Burkhardt Wittig, Freie Universität Berlin, Institut für Molekularbiologie u. Biochemie

Berlin Brandenburgische Akademie der Wissenschaften

Jägerstraße 22/23

D 10117 Berlin

<http://www.bbaw.de/>

Anlage 2

Beteiligte Einrichtungen und Verbundvorhaben im Forschungsbereich Molekulare Medizin

3. DFG-geförderte Sonderforschungsbereiche Beteiligte Institutionen

Beteiligte Institutionen

1. Universitäre Fachbereiche und Institute

Hochschule/Institut	Fachbereich/Institut
Freie Universität Berlin	FB Humanmedizin FB Biologie, Chemie, Pharmazie FB Physik
Humboldt-Universität zu Berlin	Medizinische Fakultät/Charité Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät I Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät II
Technische Universität Berlin	FB Chemie FB Verfahrenstechnik, Umwelttechnik, Werkstoffwissenschaften FB Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie

2. Helmholtz Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren

Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin (MDC)	Prof. Dr. D. Ganten
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik	Prof. Dr. H. Lehrach Prof. Dr. H. Ropers Prof. Dr. Th. Trautner
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie	Prof. Dr. S.H.E. Kaufmann Prof. Dr. T.H. Meyer
Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie	Prof. Dr. L. Willmitzer

3. Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz

Forschungszentrum für molekulare Pharmakologie (FMP) Prof. Dr. W. Rosenthal

4. Bundeseinrichtungen

Robert Koch-Institut (RKI) Prof. Dr. R. Kurth

6. Landeseinrichtung

Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ)

Prof. Dr. A. Radbruch

Sonderforschungsbereiche

Titel des Sonderforschungsbereichs	Sprecher/in	Sprecherhochschule
Gerichtete Membranprozesse (312)	Prof. Dr. H. J. Furkop	FUB
Mechanismen entwicklungs- und erfahrungs-abhängiger Plastizität des Nervensystems (515)	Prof. Dr. R. Menzel	FUB
Signalerkennung und -umsetzung an Zelloberflächen (366)	Prof. Dr. W. Reutter	FUB /UKBF
Onkotherapeutische Nukleinsäuren (506)	Prof. Dr. H. Stein	FUB/UKBF
Struktur und Funktion membranständiger Rezeptoren (449)	Prof. Dr. W. Saenger	FUB
Die Bedeutung nicht-neuronaler Zellen bei neurologischen Erkrankungen (507)	Prof. Dr. K. M. Einhäupl	HUB/Charité
Protektive und pathologische Folgen der Antigenverarbeitung (421)	Prof. Dr. P.-M. Klötzel	HUB/Charité

DFG geförderte Graduiertenkollegs

Titel des Graduiertenkollegs	Sprecher/in	Sprecherhochschule
Signalerkennung und -umsetzung	Prof. Dr. B. Wiedemann	FUB/UKBF
Signalketten in lebenden Systemen	Prof. Dr. R. Menzel	HUB
Gerontologie in der Psychologie und Psychiatrie: Psychische Potentiale und Grenzen im Alter	N. N.	FUB/UKBF
Klinische und Kognitive Neurowissenschaften	Prof. Dr. H. Flor	HUB
Modell-Studien zu Struktur, Eigenschaften und Erkennung biologischer Makromoleküle auf atomarer Ebene	Prof. Dr. W. Höhne	HUB
Molekulare Grundlagen der Therapie	Prof. Dr. W. Birchmeier	HUB
Schadensmechanismen im Nervensystem	Prof. Dr. U. Heinemann	HUB

DFG geförderte Innovationskollegs

Titel des Innovationskollegs	Sprecher/in	Sprecherhochschule
Kompensations- und Regenerationsmechanismen nach definierten Veränderungen bzw. Schädigungen an Transmissionssystemen und ihre Bedeutung für Hirnfunktion/Hirnleistung	Prof. Dr. H. Fink	HUB
Biomolekulare Erkennungssysteme	Prof. Dr. Höhne	HUB/Charité
Theoretische Biologie	Prof. Dr. B. Ronacher	HUB

DFG geförderte Forscherguppen

Titel der Forschergruppe	Sprecher/in	Sprecherhochschule
Mechanismen der vaskulären Regulation	Prof. Dr. M. Paul	FUB/UKBF
Kortikale Plastizität: Psychophysiologische Untersuchungen zur Läsions- und verhaltensinduzierten Funktionsveränderung kortikaler Areale	Prof. Dr. H. Flor	HUB

DFG geförderte klinische Forschergruppen

Titel der Forschergruppe	Sprecher/in	Sprecherhochschule
Neue Methoden zur nicht-invasiven Funktionsdiagnostik des ZNS	Prof. Dr. A. Villringer	HUB/Charité

Interdisziplinäre Forschungsverbünde des Berliner Senats

Forschungsverbund	Sprecherhochschule	Koordinator/in
IFV Glykobiotechnologie	Prof. Dr. W. Reutter	FUB
IFV Klinische Pharmakologie	Prof. Dr. D. Ganten	FUB/MDC
IFV Molekularbiologie und Klinik des Mamma- und Ovarialkarzinoms	Prof. Dr. M. Dietel	HUB/Charité
IFV Strukturforschung	Prof. Dr. U. Heinemann	FUB/MDC

Einrichtungs- und disziplinübergreifende Verbundvorhaben

Verbundvorhaben	Ansprechpartner/in	Sprecherhochschule
BMBF-Leitprojekt „Strukturanalyse mit hohem Durchsatz für medizinisch relevante Proteine“ (Proteinstrukturfabrik)	Prof. Dr. U. Heinemann	FUB/MDC
Pharmakogenetische Diagnostik: Verbesserung von Therapie und Arzneimittelwirkung	Prof. Dr. I. Roots	HUB/Charité
Netzwerk RNA-Technologien	Prof. Dr. V. Erdmann	FUB
Systemische entzündlich-rheumatische Krankheiten	Prof. Dr. R. Burmester	HUB/Charité/DRFZ
MedNet Systemische entzündlich-rheumatische Erkrankungen im Kindesalter	Prof. Dr. G. Henze	HUB/Charité
Detektionssysteme	PD Dr. Schneider-Mergener	HUB/Charité
Molekulare Sensoren	PD Dr. Schneider-Mergener	HUB/Charité
MedNet Krebserkrankungen im Kindesalter	Prof. Dr. G. Henze	HUB/Charité
Verbund Klinische Pharmakologie Berlin-Brandenburg: Gentherapie Pharmakogenetik - Pharmakoepidemiologie	Prof. Dr. D. Ganten	FUB/MDC
Validierte Lead Target Systeme: Proteinmoleküle von Signalkomplexen und deren Liganden als Ansatz für Molekulare Intervention	Prof. Dr. M. Paul Prof. Dr. K. Mölling	UKBF FUB