

## Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN -----	2. Berichtsart <b>Abschlussbericht</b>
3a. Titel des Berichts Kompetenznetz Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen – Koordinationszentrum und Teilprojekte der Universität Kiel	
3b. Titel der Publikation Bericht wurde nicht publiziert	
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Schreiber, Stefan	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.09.2004
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) _____	6. Veröffentlichungsdatum
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)  Uniklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, Brunswiker Str. 10, 24105 Kiel  Klinik für Allgemeine Innere Medizin Schittenhelmstr. 12 24105 Kiel	7. Form der Publikation wiss. Originalarbeit
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)  Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)  53170 Bonn	9. Ber. Nr. Durchführende Institution  10. Förderkennzeichen <sup>*)</sup> 01 GI 0284 11a. Seitenzahl Bericht 3 11b. Seitenzahl Publikation _____
16. Zusätzliche Angaben	12. Literaturangaben 42
17. vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) DLR e.V. Projektträger Gesundheitsforschung, Frau PD Dr. Hella Lichtenberg, in Bonn am 14.02.2003	14. Tabellen keine
18. Kurzfassung  Die genetischen Untersuchungen wurden mit dem Augenmerk auf der Beziehung zwischen dem abweichenden NOD2 Genotyp und einem bestimmten Subphänotyp von Morbus Crohn finanziert ( ileocecal Entzündungen, Lancet 2002). Die Kopplungsregion auf Chromosom 16 konnte weiter untersucht werden und es wurde herausgefunden, dass zumindest 2 andere Gene auf den Chromosomen 16p und 16q existieren (PNAS 2002).  Die Nutzung der populationsbasierten Zufallskohorte aus Südnorwegen (IBSEN), welche sich jetzt im zehnten Folgejahr befindet, wurde verstärkt und DNA-Proben von ca. 80% der Patienten wurden für das Genotyping erhalten.  Darüber hinaus wurde mit genetischen Varianten von DLG5 ein weiteres Krankheitsgen auf Chromosom 10q23 identifiziert. DLG5 kodiert ein Gerüstprotein, welches an dem Erhalt der epithelialen Integrität beteiligt ist. Wir identifizierten zwei distinkte Haplotypen, welche voneinander durch einen nonsynonymen SNP 113G->A unterscheidbar sind.  Ergebnisse der Grundlagenforschung wurden in klinische Untersuchungen eingebracht. Der funktionelle Nachweis von genetischen Analysen wurde erfolgreich mittels zellbiologischer Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses des Antikörpers Infliximab auf TNF- $\alpha$ durchgeführt.  Die Koordination klinischer Studien wurde weitergeführt und führte zu mehreren hochrangigen Publikationen. Wissenschaftliche Artikel wurden international veröffentlicht. Agenden wurden in andere wissenschaftliche Programme wie EU 6FP und NFGN integriert.  (siehe auch "Proposal for continuation of funding Oct 1, 2004 – Sept 30, 2007" und Sprecherbericht 2005)	15. Abbildungen keine
19. Schlagwörter  Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Molekulargenetik, SNP	
20. Verlag	21. Preis

<sup>\*)</sup> Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

## Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	2. Type of Report <b>Final Report</b>
3a. Report Title Competence Network Chronic Inflammatory Bowel Disease – Molecular Genetic Basis of the Etiology, Coordination of the Network	
3b. Title of Publication not published	
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s)) Schreiber, Stefan	5. End of Project 30.9.2004
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s)) ---	6. Publication Date —
8. Performing Organization(s) (Name, Address)  University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel Brunswiker Str. 10 24105 Kiel  here: Clinic for General Internal Medicine Schittenhelmstr. 12 24105 Kiel	7. Form of Publication —
13. Sponsoring Agency (Name, Address)  Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)  53170 Bonn	9. Originator's Report No.
16. Supplementary Notes	10. Reference No. 01 GI 0284
17. Presented at (Title, Place, Date) DLR e.V., Projektträger Gesundheitsforschung, PD Dr. Hella Lichtenberg, Bonn, 14.02.2003,	11a. No. of Pages Report 3
18. Abstract  Genetic research activities were funded with a focus on the relationship between the variant NOD2 genotype and a particular subphenotype of Crohn's disease (i.e. ileocecal inflammation, Lancet 2002). The linkage region on chromosome 16 could be explored further and it could be established that at least 2 other genes exist on chromosome 16p and 16q (PNAS 2002).  The collaboration with the population based incidence cohort from South-Norway (IBSEN), which undergoes presently the 10-year follow up, could be deepened and DNA samples from about 80% of the patients were now received for genotyping.  Further a disease gene was identified on chromosome 10q23 with genetic variants in DLG5. DLG5 encodes a scaffolding protein involved in the maintenance of the epithelial integrity. We identified two distinct haplotypes, which are distinguished by a nonsynonymous SNP 113G->A.  Results of basic research were transferred to further clinical investigations. Functional proof of the genetic analyses was accomplished successfully, as cell biological research on the effect of the antibody Infliximab on TNF- $\alpha$ was undertaken.  The coordination of clinical studies was continued and led to several high ranking publications.  Scientific papers were published internationally. Agendas were integrated in other scientific programs like EU 6FP and the NGFN.  (see also "Proposal for continuation of funding Oct 1, 2004 – Sept 30, 2007" and Speakers Report 2005)	11b. No. of Pages Publication —
19. Keywords Inflammatory Bowel Diseases, Molecular Genetics, SNP	12. No. of References 42
20. Publisher	14. No. of Tables -
21. Price	15. No. of Figures -

## Erfolgskontrollbericht

Förderkennzeichen: 01 GI 0284

**Vorhaben: Kompetenznetz CED**

Molekulargenetische Grundlage der Ätiologie und Koordination des Kompetenznetzes –  
2. Förderphase

### 1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms

Koordination des Gesamtnetzes aus Kiel. Stärkung der vertikalen und horizontalen Vernetzung. Einbringung von weiterführenden Agenden in andere Förderprogramme – dadurch Realisierung von Synergismen und Verstetigung: (s.a. Zwischenbericht 1/2004, Sprecher-Sonderbericht 7/2005)

1. IP im 6. Rahmenprogramm der EU: Altern führt zu Veränderungen der intestinalen Barrierefunktion. Durchführung von Studien, welche die biologischen und umweltbedingten Faktoren identifizieren, die zur "gesunden Langlebigkeit" beitragen.
2. Weiterführung von Agenden zur Positionsklonierung bei CED und Aufbau eines Vorhabens zur Exploration von Patienteneinstellung zur molekulargenetischen Forschung und genetischen Medizin (DCCV als Partner). Förderung durch ein RTD/STREP Vorhaben im 5. Rahmenprogramm sowie eine DFG-Forschergruppe („Polygene Erkrankungen“) und drei DFG Einzelvorhaben.
3. NGFN (BMBF) Einbringung der Expertise zum Betrieb einer SNP Hochdurchsatzplattform in das Nationale Genomforschungsnetz als Teil der Nationalen Genotypisierungsplattform. Aufbau von über den M. Crohn hinausreichenden Agenden im Bereich der Barrierefunktion (entzündliche Haut, Schleimhaut und Lungen Erkrankungen).

BMBF – PopGen – Aufbau einer Schleswig-Holstein weiten populationsrepräsentativen Stichprobe für 20 Erkrankungen (darunter M. Crohn). Dadurch Verschmelzung aus horizontaler (molekulare Ressourcenplattform mit anderen akademischen Institutionen) und vertikaler (Entwicklung einer genetischen Medizin) Vernetzung.

### 2. Wissenschaftlicher oder technischer Erfolg des Vorhabens inkl. erreichter Nebenergebnisse und wesentlicher Erfahrungen

Es erfolgte mit DLG5 die Aufdeckung eines weiteren Krankheitsgens für M. Crohn. (ZB2004/Projekt 1.11) Es wurden 2 Haplotypen identifiziert, welche sich durch den nichtsynonymen SNP 113G->A unterscheiden. Durch molekulargenetische Untersuchungen wurden weitere Verdachtsregionen beschrieben. In der polygenen Erkrankung M. Crohn werden hier noch weitere Krankheitsgene vermutet.

Zellbiologische Arbeiten beschäftigten sich mit dem Wirkmechanismus des TNF- $\alpha$  Blockers Infliximab. Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit dem TNF- $\alpha$  bindenden AK Infliximab eine Aktivierung der p38MAPK über Ligation von mTNF- $\alpha$  hervorruft. Weiterführende Studien zum Wirkmechanismus von TNF- $\alpha$ -bindenden Proteinen zeigten, dass die Ligation von mTNF in aktivierten Monozyten zu einer Todesrezeptor-unabhängigen Form von Apoptose führen kann (ZB2004/Projekt 1.12).

Projektstand der in Kiel angesiedelten Teilprojekte im wesentlichen dem vorgesehenen Meilensteinplan entspricht (siehe Fünfjahresbericht 2004).

Durchführung internationaler multizentrischer Therapiestudien mit Publikation in internationalen Fachzeitschriften (ZB2004/2.1.7).

Wissenschaftlicher Beitrag zur Durchführung von Konsensuskonferenzen zur Erarbeitung von evidenzbasierten Leitlinien.

ZB2004/Projekt 1.9 „Mutation detection and genetic map“: Im Berichtszeitraum wurden 50 weitere Zelllinien mittels EBV-Transformation angelegt, so dass jetzt insgesamt je 100 Zelllinien von Crohn-Patienten und Colitis Ulcerosa-Patienten und Kontrollen zur Verfügung stehen. Weiterhin wurden in dieser Zeit aus den 300 Zelllinien, z.T. wiederholt, RNA und genomische DANN präpariert. Die RNA wurde für die anschließende Mutationsanalyse in Kiel in cDNA umgeschrieben. Alle Proben wurden fristgerecht bereitgestellt.

---

### **3. Einhaltung des Finanzierungs- und Zeitplans**

---

Einhaltung des Finanzierungs- und Zeitplans

**Förderkennzeichen: \_01 GI 0284**

---

### **4. Fortschreibung des Verwertungsplans**

---

Patente zur Protektion von DLG5 wurden im Rahmen einer Kooperation mit AstraZeneca eingereicht. Eine unmittelbare wirtschaftliche Umsetzung erfolgt nicht. Basierend auf den Ergebnissen erfolgt jedoch eine weitere Exploration der von DLG5 ausgehenden Stoffwechselwege mit dem Konzept einer zukünftigen Medikamentenentwicklung.

Conaris hat Patente zu GP130 frei von royalties gegenüber der Universität generiert. Einnahmen sind für das KN nicht zu erwarten. Conaris hat bei Biochance und Biochance Plus jeweils erfolgreich Forschungsgelder beim BMBF eingeworben und ist momentan dabei, einen Partnerschaftsvertrag mit einer Pharmafirma für die gemeinsame weitere Entwicklung von GP130 zu schliessen.

Zukünftige Ziele: Patentierung weiterer Krankheitsgene bei CED. Verwertung der bioinformatischen Auswertumgebung durch Lizenzvergabe.

---

### **5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer (Angaben, soweit die Art des Vorhabens dies zulässt)**

---

1. Wissenschaft: Überdurchschnittliche Zahl von Originalarbeiten in internationalen Journalen von hoher Qualität.
2. Vertikal: Internetpräsentation unter [www.mucosa.de](http://www.mucosa.de), [www.ikmb.uni-kiel.de](http://www.ikmb.uni-kiel.de), Präsentation auf den Plattformen der AG Öffentlichkeitsarbeit.  
Präsentation von Kompetenznetz-Agenden auch in anderen (neutralen) Umfeldern.  
Durchführung von Arzt-Patienten-Seminaren  
Durchführung internationaler Kongresse (Kiel 2002 und 2005)

## **6. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben**

---

keine

---

## **7. Darstellung der Zusammenarbeit im Kompetenznetz**

---

Individuell:

Intensive Kollaboration um wissenschaftliche Fragestellungen.

Fortführung und Vertiefung des Anbieter-Dienstleister-Verhältnisses mit Wissenschaftlern in Schlüsseltechnologien in den 3 Zentren. Vorhaltung der DNA-Bank zur Durchführung von Projekten für andere Forschungsgruppen, welche ansonsten aufgrund der nicht verfügbaren Patientenressourcen und hohem Aufwand nicht durchführbar gewesen wären.

Strategisch:

Gemeinsame Strategiediskussionen im Kreis der wissenschaftlichen Sekretäre und des Vorstands. Festlegung gemeinsamer Arbeits- und Ausführungsrichtlinien. Gemeinsame Entscheidung über die Prioritäten von Vorhaben.