

Abteilungsleiter/in | Head of Department

Prof. Dr. Heike Bickeböllner

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Bickeböllner, Heike

Prof. Dr.

hbickeb@gwdg.de

Telefon

39-14019

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Genetisch Epidemiologisches Methodenzentrum (GEM)
- ▶ Krankheitsorientierte Genomforschung im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)
- ▶ Familienstudie zur Untersuchung des Einflusses von Genen für metabolisierende Enzyme und zellzyklusrelevante Gene auf die Suszeptibilität für Lungenkrebs im jungen Alter (LUCY)
- ▶ Statistische Methoden für Longitudinal- und Survivaldaten in der genetischen Epidemiologie
- ▶ Statistische Methoden für Assoziationsstudien mit Pathway- oder genomweiter Strategie

Research Foci

- ▶ Centre of Excellence for Genetic Epidemiological Methods (GEM)
- ▶ Disease Specific Genome Research within the German National Genome Research Network (NGFN)
- ▶ A Family Study to Investigate the Role of Genes for Metabolising Enzymes and Cell-cycle Relevant Genes for the Susceptibility to Lung Cancer in the Young (LUCY)
- ▶ Statistical Methods for Longitudinal and Survival Data in Genetic Epidemiological Studies
- ▶ Statistical Methods for Association Studies in a Pathway or Genomewide Strategy

Einleitung

Die Abteilung Genetische Epidemiologie ist im Bereich Humanmedizin der Georg-August-Universität Göttingen Mitglied des interdisziplinären Zentrums für Statistik, Informatik und Epidemiologie und weiterhin Mitglied im fakultätsübergreifenden Zentrum für Statistik. Sie ist die erste eigenständige universitäre Einrichtung dieses Fachgebiets in Deutschland. Abteilungsdirektorin ist Frau Prof. Dr. Heike Bickeböller. Derzeit sind weitere sieben Wissenschaftler/innen, vier technische Mitarbeiter/innen, und drei studentische Hilfskräfte/ bzw. Medizindoktoranden/innen beschäftigt.

Forschungsschwerpunkte sind die Untersuchung genetischer Einflüsse bei komplexen Erkrankungen und die Entwicklung statistischer Verfahren hierfür. Ziel ist es, die Auswirkungen der individuellen genetischen Zusammensetzung auf Krankheitsentstehung, Verlauf, Prognose und Therapie auch im Wechselspiel mit Umweltfaktoren wie zum Beispiel Rauchen besser verstehen zu können. In Kooperationen werden beispielsweise Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems erforscht. Die Abteilung deckt damit nicht nur die klassische Epidemiologie ab, sie hat auch große Bedeutung für die klinische Forschung.

In der Abteilung wurde eines der wenigen bundesweit von der Regierung geförderten Genetisch Epidemiologischen Methodenzentren (GEM) des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) eingerichtet. In enger interdisziplinärer Kooperation betreuen wir Projekte mit hoher medizinischer Relevanz, um mit vorhandenem Know-how und neuen Technologien die internationale Wettbewerbsfähigkeit der krankheitsorientierten Genomforschung in Deutschland zu erhöhen.

Preface

Founded in September 2001 as the first ever independent university institute in its field in Germany, the Department of Genetic Epidemiology of the Faculty of Medicine and University Hospital of the Georg-August-University Göttingen is the newest department in the interdisciplinary Centre for Statistics, Informatics and Epidemiology. Furthermore, the department is also a member of the inter-faculty Centre for Statistics of the University. Headed by Prof. Dr. Heike Bickeböller, the department currently employs seven scientific staff, four technical staff and three student assistants/medical doctoral students.

Research in the department focuses on the investigation into the influence of genetics on complex diseases and the development of statistical methods for these investigations. The aim is to improve our understanding of the effect of the genetic make-up of individuals on the origin of a disease, its course, prognosis and treatment, as well as the interplay with environmental factors such as smoking, for example. Research is being carried out for instance into cancer, cardiovascular disease and diseases of the nervous system involving numerous cooperations. Not only does the department cover the classical field of epidemiology, it also has an important role to play in clinical research.

Within the framework of a major nationwide initiative funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the Department of Genetic Epidemiology in Göttingen is the site of one of a select few national Centres of Excellence for Genetic Epidemiological Methods (GEM) of the National Genome Research Network (NGFN). In close interdisciplinary cooperation with each other and the specific project coordinators, the GEMs oversee and provide advice for all epidemiological and statistical aspects for projects particularly relevant to the field of medicine. Thus, with all the available know-how and new technologies our aim is to increase the international competitiveness of disease oriented genome research in Germany.

1. Genetisch Epidemiologisches Methodenzentrum (GEM)

Das GEM Göttingen ist eines der wenigen bundesweit geförderten Genetisch Epidemiologischen Methodenzentren. Kurz zusammengefasst sind die Forschungsziele und Aufgaben der genetisch-epidemiologischen Methodenzentren: i) Ausarbeitung von standardisierten Verfahrensprotokollen (SOPs = Standard Operational Procedures) für genetische Studien komplexer Krankheiten; ii) Etablierung von Qualitätsmanagementverfahren für die Kommunikation der verschiedenen Kompetenzzentren untereinander und Koordination des Studienflusses; iii) Entwicklung neuer biometrischer Methoden in der Genetischen Epidemiologie und deren Implementierung in Software; iv) Erstellung und Nutzung einer gemeinsamen Datenbank; v) Training in Biometrie und Genetischer Epidemiologie für Wissenschaftler. Die Entwicklung neuer biometrischer Methoden ist auch in unseren weiteren Forschungsschwerpunkten (Statistische Methoden für Longitudinal- und Survivaldaten und Assoziationsstudien) integriert.

Besonders intensiv beschäftigt sich GEM Göttingen mit dem Training in Biometrie und Genetischer Epidemiologie für Wissenschaftler. Dies beinhaltet einerseits Trainings-Workshops mit besonderem Fokus auf statistischer Beratung, aber auch andererseits eine fundierte methodische Betrachtung der Einbringung genetischer Forschungsergebnisse in die medizinische Praxis. Diagnostische Aussagekraft und Risk Scores sind hier besonders relevant (s. auch Forschungsschwerpunkt Survivaldaten).

1. Centre of Excellence for Genetic Epidemiological Methods (GEM)

Göttingen is one of a select few nationally funded Centres of Excellence for Genetic Epidemiological Methods (GEM). Quickly summarised, the research aims and tasks of the GEMs are: i) the preparation of standard operational procedures (SOPs) for genetic studies into complex diseases; ii) the establishment of quality assurance procedures for the communication between individual centres of competence and for the coordination of the study in question; iii) the development of novel biometric methods in genetic epidemiology and their implemen-

tation in software packages; iv) the creation and utilisation of a common database; v) training in biometry and genetic epidemiology for scientists. The development of novel biometric methods is also integrated into further research aims of the department, such as statistical methods for longitudinal and survival data and association studies.

GEM Göttingen is especially deeply involved in the training of scientists for biometry and genetic epidemiology. On the one hand this includes training workshops with a special focus on statistical consulting know-how and on the other hand in-depth methodological treatment of the translation of genetic research results into medical practice. Diagnostic value and risk scores are particularly relevant (see focus survival data).

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Heike Bickeböller

Kooperationen | Cooperations

M. P. Baur, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

C. Fischer, Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

M. Krawczak, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

K. Rhode, Institut für Bioinformatik, Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

H. Schäfer, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Philipps-Universität Marburg

H. E. Wichmann, Institut für Epidemiologie, GSF, Neuherberg

A. Ziegler, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, Gesundheitsforschung, 2002-2007

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Bickeböller H (2005) Genetic Epidemiology. In: Springer (Hg.) Ahrens W, Pigeot I Handbook of Epidemiology. Springer Verlag, Heidelberg, 1139-68.

Rosenberger A, Janicke N, Köhler K, Korb K, Kulle B, Bickeböller H (2005) Surrogate phenotype definition for alcohol use disorders: a genome-wide search for linkage and association. BMC GENET, 6 Suppl 1: S55.

Schroers R, Griesinger F, Trümper L, Haase D, Kulle B, Klein-Hitpass L, Sellmann L, Dührsen U, Dürig J (2005) Combined analysis of ZAP-70 and CD38 expression as a predictor of disease progression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. LEUKEMIA, 19(5): 750-8.

Brinck U, Jacobs S, Neuss M, Tory K, Rath W, Kulle B, Füzesi L (2004) Diffuse growth pattern affects E-cadherin expression in invasive breast cancer. ANTICANCER RES, 24(4): 2237-42.

Kauffmann F (2004) Post-genome respiratory epidemiology: a multidisciplinary challenge. EUR RESPIR J, 24(3): 471-80.

2. Krankheitsorientierte Genomforschung im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)

Das GEM Göttingen ist als Teil der Technologie-Plattformen im NGFN eingebunden und unterstützt derzeit krankheitsorientierte NGFN-Projekte im NGFN-Netz für Herz-Kreislauf Erkrankungen in Mainz und in Göttingen. Von Interesse sind hier Risikofaktoren für Herzinsuffizienz.

Beispielsweise haben wir genetische prädiktive Marker für Doxorubicin-induzierte Herzinsuffizienz in Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom aus der Deutschen Non-Hodgkin Lymphom (NHL-B) Studie untersucht, für die Follow-up Untersuchungen bzgl. der Entwicklung einer Herzinsuffizienz im

Median für mehr als drei Jahre vorlagen. SNPs aus 82 Kandidatengenomen für ACT wurden ausgewählt. Von den 1697 Patienten entwickelten 55 eine akute und 54 eine chronische ACT (kumulative Inzidenz dieser Formen 3,2%). Wir fanden 5 signifikante Assoziationen mit Polymorphismen der NAD(P)H Oxidase und Doxorubicin Efflux Transportern. Chronische ACT war mit einer Variante der NAD(P)H Oxidase Untereinheit NCF4 assoziiert (rs1883112, -212A>G, OR: 2,5, 95 % KI: 1,3 – 5,0). Akute ACT war assoziiert mit dem His72Tyr Polymorphismus in der p22phox Untereinheit (rs4673, OR: 2,0, 95 % KI: 1,0 – 3,9) und mit der Variante 7508T>A (rs13058338, OR: 2,6, 95 % KI: 1,3 – 5,1) der RAC2 Untereinheit desselben Enzyms. Zusätzlich war akute ACT assoziiert mit der Gly671Val Variante des Doxorubicin Efflux Transporters MRP1 (OR: 3,6, 95 % KI: 1,6 – 8,4) und mit dem Val1188Glu-Cys1515Tyr (rs8187694-rs8187710) Haplotypen des funktionell ähnlichen MRP2 (OR: 2,3, 95 % KI: 1,0 – 5,4). Polymorphismen in adrenergen Rezeptoren, die in früheren Studien Assoziation mit Herzinsuffizienz zeigten, waren in dieser Studie nicht mit ACT assoziiert.

2. Disease specific Genome Research within the German National Genome Research Network (NGFN)

GEM Göttingen is an integral element of the NGFN Technology Platform and is currently supporting NGFN projects within the NGFN cardiovascular disease network in Mainz and in Göttingen. Of interest are risk factors for heart failure.

For example, we looked for genetic markers predictive of doxorubicin-induced heart failure in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma of the German Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL-B) study who were followed up for the development of heart failure for a median of more than 3 years. SNPs were selected from 82 genes with conceivable relevance to ACT. Out of 1697 patients, 55 developed acute and 54 chronic ACT (cumulative incidence of either form 3.2%). We detected 5 significant associations with polymorphisms of the NAD(P)H oxidase and doxorubicin efflux transporters. Chronic ACT was associated with a variant of the NAD(P)H oxidase subunit NCF4 (rs1883112, -212A>G, OR: 2.5, 95 % CI: 1.3 - 5.0). Acute ACT was associated with the His72Tyr polymorphism in the p22phox subunit (rs4673, OR: 2.0, 95 % CI: 1.0 - 3.9) and with the variant 7508T>A (rs13058338, OR: 2.6, 95 % CI: 1.3 - 5.1) of the RAC2 subunit of the same enzyme. In addition, acute ACT was associated with the Gly671Val variant of the doxorubicin efflux transporter MRP1 (OR: 3.6, 95 % CI: 1.6 - 8.4) and with the Val-1188Glu-Cys1515Tyr (rs8187694-rs8187710) haplotype of the functionally similar MRP2 (OR: 2.3, 95 % CI: 1.0 - 5.4). Polymorphisms in adrenergic receptors previously demonstrated to be predictive of heart failure were not associated with ACT.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Heike Bickeböller

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, Nationales Genomforschungsnetz, 2002-2007

Kooperationen | Cooperations

J. Brockmüller, Abteilung Klinische Pharmakologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

W. Engel, G. Schlüter, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

G. Hasenfuss, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

L. Trümper, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

L. Wojnowski, Institut für Pharmakologie, Universität Mainz

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Berger M, Mattheisen M, Kulle B, Schmidt H, Oldenburg J, Bickeböller H, Walter U, Lindner TH, Strauch K, Schambeck CM (2005) High factor VIII levels in venous thromboembolism show linkage to imprinted loci on chromosomes 5 and 11. *BLOOD*, 105(2): 638-44.

Kulle B, Schirmer M, Toliat MR, Suk A, Becker C, Tzvetkov MV, Brockmüller J, Bickeböller H, Hasenfuss G, Nürnberg P, Wojnowski L (2005) Application of genome-wide SNP arrays for detection of simulated susceptibility loci. *Hum Mutat* (Internet-Ausgabe), 25(6): 557-65.

Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, Vonhof S, Bickeböller H, Toliat MR, Suk EK, Tzvetkov M, Kruger A, Seifert S, Kloess M, Hahn H, Loeffler M, Nürnberg P, Pfreundschuh M, Trümper L, Brockmüller J, Hasenfuss G (2005) NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*, 112(24): 3754-62.

Holmer SR, Bickeböller H, Hengstenberg C, Rohmann F, Engel S, Lowel H, Mayer B, Erdmann J, Baier C, Klein G, Riegger GA, Schunkert H (2003) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and myocardial infarction a large association and linkage study. *INT J BIOCHEM CELL B*, 35(6): 955-62.

3. Familienstudie zur Untersuchung des Einflusses von Genen für metabolisierende Enzyme und zellzyklus-relevante Gene auf die Suszeptibilität für Lungenkrebs im jungen Alter (LUCY)

Lungenkrebs ist die häufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland. Bei jungen Patienten wurde eine familiäre Häufung nachgewiesen. Eine Kombination von Rauchen und genetischer Disposition begünstigt möglicherweise einen frühen Erkrankungsbeginn. Für einige Kandidatengene wird eine Prädisposition zum Lungenkrebs vermutet. Die Analyse dieser Gene, speziell bei jungen Patienten, ist daher der nächste Schritt, um die genetische Disposition für diese Subpopulation genauer zu untersuchen. In einer Studie werden speziell Polymorphismen in Genen für fremdstoffmetabolisierende Enzyme, Tumorsuppressor- und Onkogenen, apoptose- und zell-zyklus-relevanten Genen, DNA-Reparatur-Genen und Genen der Matrix-Metalloproteinasen sowie deren Wechselwirkung untereinander und mit Tabakrauchen untersucht. Multizentrisch werden Lungenkrebspatienten mit einem Erkrankungsalter von höchstens 50 Jahren, ihre Eltern und Geschwister rekrutiert. Signifikante Assoziationen der Fall-Kontroll-Studie (mit bereits rekrutierten Bevölkerungskontrollen und Indexprobanden ohne Familienangehörige) sollen in der Familienstudie mit Familien repliziert werden, um ein hohes Maß an Validierung zu erreichen. Im Zwischenbericht August 2002 wurden 97 Familien statistisch untersucht. Es ergaben

sich erste mögliche Hinweise für genetische Effekte und Gen-Tabakrauch-Interaktionen. Wegen der noch geringen Fallzahl wurde auf die Untersuchung von Gen-Gen-Interaktionen verzichtet.

3. A Family Study to Investigate the Role of Genes for Metabolising Enzymes and Cell-cycle Relevant Genes for the Susceptibility to Lung Cancer in the Young (LUCY)

Lung cancer is the most common cancer-related cause of death in the male population in Germany. Familial aggregation is greater in the case of young patients, with the combination of smoking and genetic disposition perhaps favouring the early onset of disease. Predisposition to cancer is suspected for a number of candidate genes. Thus, the analysis of these genes, particularly in young patients, is the next step necessary in order to examine the genetic disposition of this subpopulation more closely. We are studying polymorphisms in genes for metabolising enzymes, tumour suppressor and oncogenes, apoptosis and cell-cycle relevant genes, DNA repair genes and matrix-metalloproteinase genes, as well as their interaction between each other and tobacco smoking. Lung cancer patients with an age at onset of disease of no greater than 50 years, their parents and their siblings are being recruited on a multicentre scale. We aim to replicate the significant associations of the case-control study (in which the population controls and index probands without family members have already been recruited) with families in the family study, in order to reach a high degree of validation. 97 families were examined statistically as part of the interim report in August 2002. Our results displayed first possible indications of genetic effects and gene-tobacco interactions. We dispensed with the investigation into gene-gene interactions at this point in time, however, owing to the still too small number of cases.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Heike Bickeböller

Drittmittelförderung | Funding

BfS, Auftrag, 2005-2008

DFG, Einzelförderung, 2002-2003

HGF, Programmorientierte Förderung, 2005-2007

Kooperationen | Cooperations

E. Meese, Institut für Humangenetik, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

G. Sybrecht, Innere Medizin V, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

H.-E. Wichmann, T. Illig, W. Sauter, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig Maximilians-Universität München

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Korb K, Dr. med., Untersuchung des Einflusses von Kandidatengenen auf die Suszeptibilität für Lungenkrebs in jungem Alter im Rahmen einer familienbasierten Assoziationsstudie (LUCY). Dissertation Universität Göttingen 2004.

4. Statistische Methoden für Longitudinal- und Survivaldaten in der genetischen Epidemiologie

Auf dem Gebiet der genetischen Epidemiologie gibt es laufend neue Herausforderungen an statistische Methoden zur Datenanalyse. In zunehmendem Maße müssen zum Erkenntnisgewinn über Krankheiten ordinale Beobachtungen (ordinale Phänotypen, z.B. verschiedene Schweregrade einer Herzinsuffizienz), longitudinale Phänotypen (z.B. wiederholte Beobachtungen des Therapieverlaufs über die Zeit) und auch Überlebenszeiten (z.B. in der Onkologie) betrachtet werden. Dies ist insbesondere auch bei pharmakogenetischen Studien besonders wichtig.

Wenige statistische Verfahren der genetischen Epidemiologie lassen seit kürzester Zeit die Analyse longitudinaler Daten zu. Keine Methode hat sich jedoch bislang etabliert oder als ausreichend und effizient gezeigt. Die Abteilung hat sich daher zum Ziel gesetzt, entsprechende Methoden für ordinale und longitudinale Phänotypen zu entwickeln und zu erproben. In der Abteilung wurde eine nichtparametrische Faktorenanalyse für longitudinale Daten an unabhängigen Geschwisterpaaren entwickelt, bei der die quadratische Differenz der Beobachtungen an den Geschwistern (Phänotypen) durch den IBD-Status modelliert wird.

Zum EU-TRANSNET Projekt "Identification of genomic and biological markers as predictive/ diagnostic/ therapeutic tools for use in allogeneic stem cell transplantation: Translational research towards individualized patient medicine" tragen wir durch Survivalanalysen für Patienten nach einer Stammzelltransplantation bei, wobei die Patienten in Kliniken in mehreren europäischen Ländern rekrutiert wurden. Das Ziel ist die Prognose der Überlebenszeit basierend auf klinischen Faktoren mit Hilfe genetischer Faktoren weiter zu verbessern. Mit unserer Forschung möchten wir Verfahren für Überlebenszeiten für die genetische Epidemiologie unter Berücksichtigung von Interaktionen anwenden und erweitern.

4. Statistical Methods for Longitudinal and Survival Data in Genetic Epidemiological Studies

The field of genetic epidemiology provides statistical methods for data analysis with endless new challenges. To an increasing extent we need to consider ordinal observations (ordinal phenotypes, such as varying degrees of severity of heart failure), longitudinal phenotypes (such as repeated observations of the course of treatment with time) and survival data (e.g. in oncology). This is particularly important when dealing with pharmacogenetic studies.

Only a few statistical techniques in genetic epidemiology have allowed us to analyse such longitudinal data recently. However, none of these methods has either established itself or shown itself to be efficient or sufficient. Thus, the depart-

ment has set the aim to develop and test respective methods for ordinal and longitudinal phenotypes. So far, the non-parametric factor analysis for longitudinal data for independent sib pairs has been developed, with which the quadratic differences of observations in the sibs (phenotypes) is modelled by the IBD-status.

We are contributing to the EU-TRANSNET project "Identification of genomic and biological markers as predictive/ diagnostic/ therapeutic tools for use in allogeneic stem cell transplantation: Translational research towards individualized patient medicine", by performing survival analysis on stem cell transplant patient data collected at clinical partner centres across Europe with the aim to improve the prediction of survival times based on clinical factors with the addition of genetic factors. Our research here aims to extend and apply survival analysis methods to the field of genetic epidemiology with special emphasis on possible interactions between several factors.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. H. Bickeböllner

Drittmittelförderung | Funding

EU, Marie-Curie, 2005-2008

Kooperationen | Cooperations

J. Barrett J, G. Crockford, Cancer Research UK, University of Leeds, UK

G. Chen, National Human Genome Centre, Howard University, Washington, USA

J. Cui, Centre of Genetic Epidemiology, University of Melbourne, Australien

E.W. Daw, Department of Epidemiology, University of Texas, Houston, USA

AM Dickinson, Hematological Sciences, University of Newcastle, UK

Eliane Gluckman, Institut d'Hématologie, Unite de Recherch Clinique, Paris, Frankreich

H Greinix, Bone Marrow Transplantation Unit, Universitätsklinik Wien, Österreich

E Holler, Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie, Universität Regensburg

I Hromadníková, 2nd Clinic of Paediatrics, University Hospital Motol, Prag, Tschechien

K. Jacobs, C. Gray-McGuire, T. Wang, Department of Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

K. James, Department of Preventive Medicine and Biometrics, University of Colorado, Denver, USA

K. Kopciuk, D. Pinnaduawage, Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Kanada

KJ Kolb, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum Großhadern, München

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Bailey-Wilson JE, Almasy L, de Andrade M, Bailey J, Bickeböllner H, Cordell HJ, Daw EW, Goldin L, Goode EL, Gray-McGuire C, Hening W, Jarvik G, Maher BS, Mendell N, Paterson AD, Rice J, Satten G, Suarez B, Vieland V, Wilcox M, Zhang H, Ziegler A, Maccluer JW (2005) Genetic Analysis Workshop 14: microsatellite and single-nucleotide polymorphism marker loci for genome-wide scans. BMC GENET, 6 Suppl 1: S1.

Bickeböllner H, Bailey JN, Papanicolaou GJ, Rosenberger A, Viel KR (2005) Dissection of heterogeneous phenotypes for quantitative trait mapping. GENET EPIDEMIOL, 29 Suppl 1: S41-7.

Bickeböllner H, Barrett JH, Jacobs KB, Rosenberger A (2003), „Modeling and dissection of longitudinal blood pressure and hypertension phenotypes in genetic epidemiological studies“, Genetic Epidemiology 25: S72-S77

Kulle B, Kohler K, Rosenberger A, Loesgen S, Bickeböllner H (2003) Nonparametric longitudinal allele-sharing model. BMC GENET, 4 Suppl 1: S85.

5. Statistische Methoden für Assoziationsstudien mit Pathway- oder genomweiter Strategie

Für die Untersuchung der Assoziation zwischen Erkrankung und genetischen Markern stehen zwei Ansätze zur Verfügung, nämlich die genomweite Suche oder die Untersuchung in Kandidatengenomen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen jedoch gesetzte Annahmen, wie das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) bei einer Fall-Kontrollstudie für Kontrollen oder das Zugrundeliegen einer genetisch nahezu homogenen Bevölkerung, geprüft werden. In der Abteilung werden derzeit mehrere methodische Aspekte weiterentwickelt. Ein Beispiel ist die Berücksichtigung inhomogener Populationsstrukturen. Familienbasierte Studien sind ein Lösungsweg, wenn Populationsstrukturen vorhanden sein können. In der Abteilung werden auch Erweiterungen familienbasierter Designs entwickelt. Besonderes Interesse gilt hier Erweiterungen für Gen-Gen-Interaktionen, die die gezielte Untersuchung von Pathways zulassen.

Bei genomweiten Suchen hat die Abteilung zu methodischen Entwicklungen bei Kopplungsstudien beigetragen, nun sollen auch genomweite Suchen für Assoziationsstudien angewendet und erweitert werden. Auch hier wird das Thema Interaktionen gerade auch in Bezug auf Haplotypen betrachtet.

5. Statistical Methods for Association Studies in a Pathway or Genomewide Strategy

A wide range of statistical methods is available for the investigation into the association between disease and genetic markers either as a candidate genes strategy or in a genome wide scan.

Set assumptions, such as Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) in case-control studies for controls, or taking a genetically almost homogeneous population as a basis need to be validated when interpreting the results. Several methodical aspects are being further developed. An example is the consideration of population heterogeneity in case control studies. Family-based studies are one solution, when population substructures are present. The department develops extensions of such family-based designs. Special interest is in extensions for gene-gene interactions that will allow the investigation of pathways.

For genome wide scans, the department has contributed to extensions for linkage analysis. Now we would like to apply genome wide scans for association studies and extend them. Here we will also consider interactions, especially in the context of haplotypes.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Heike Bickeböller

Kooperationen | Cooperations

F. Clerget-Darpoux, INSERM U. 155, Paris, Frankreich

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Köhler K, Bickeböller H (2006), „Case-control association tests correcting for population stratification“, *Annals of Human Genetics*, 70, 98-115.

Kulle B, Schirmer M, Toliat MR, Suk A, Becker C, Tzvetkov MV, Brockmöller J, Bickeböller H, Hasenfuss G, Nürnberg P, Wojnowski L (2005) Application of genome-wide SNP arrays for detection of simulated susceptibility loci. *Hum Mutat* (Internet-Ausgabe), 25(6): 557-65.

Rosenberger A, Janicke N, Köhler K, Korb K, Kulle B, Bickeböller H (2005) Surrogate phenotype definition for alcohol use disorders: a genome-wide search for linkage and association. *BMC GENET*, 6 Suppl 1: S55.

Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, Vonhof S, Bickeböller H, Toliat MR, Suk EK, Tzvetkov M, Kruger A, Seifert S, Kloess M, Hahn H, Loeffler M, Nürnberg P, Pfreundschuh M, Trümper L, Brockmöller J, Hasenfuss G (2005) NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*, 112(24): 3754-62.

Anhang | Appendix

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Köhler K, Dr. med., Untersuchung des Einflusses von Kandidatengenomen auf die Suszeptibilität für Lungenkrebs in jungem Alter im Rahmen einer familienbasierten Assoziationsstudie (LUCY). Dissertation Universität Göttingen 2004.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) | Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Köhler K, Dr. rer. nat., Case-control association tests correcting for population stratification. Mathematische Fakultät, Dissertation Universität Göttingen 2006

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. Heike Bickeböller:

Advisory Boards des Genetic Analysis Workshops, seit 2004

Beirat der IBG-DR, 1999-2003

Board, IGES, 2002-2004

Editorial Advisory Committee der International Biometrics Society (IBS), 1999-2003

Membership Committee, IGES, seit 2005

Stellvertretende Abgesandte der IBG-DR in der DAE, 2000-2004

Stellvertretende Sprecherin AG „Statistische Methoden in der Bioinformatik“, GMDS, IBG-DR, 2001-2004

Stellvertretende Leiterin des Fachbereichs Epidemiologie der GMDS, seit 2004, ab 10.2006 Leiterin

Universitäre Gremien | University Boards

Prof. Dr. Heike Bickeböller:

Bereich Humanmedizin

Stellvertretendes Mitglied Ethikkommission, seit 2002

Stellvertretendes Mitglied Studien- u. Zulassungskommission, seit 2003

Mitglied des IT-Steuerungsausschusses, seit 2003

Mitglied des Beirats des Mentoring-Projektes für Frauen, seit 2003

Mitglied des Prüfungsausschusses, Studiengang Molekulare Medizin, seit 2004, seit 01/2005 Sprecherin

Mitglied der Forschungskommission, seit 2005

Zentrum für Statistik, Mathematische Fakultät

Mitglied, Frauenbeauftragte, Prüfungsberechtigt bei Promotionen, seit 2002

Promotionsstudiengang Angewandte Statistik und empirische Methoden, Studienausschuss, Vorstand: teilnahmeberechtigt, seit 2002

Gesamthochschule

Mitglied der Senatskommission für Frauenförderung und Gleichstellung der Universität, seit 2004, seit 04/2005 Vorsitzende

Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant**Prof. Dr. Heike Bickeböller:****Associate Editor:**

Genetic Analysis Workshop, BMC Genetics

Fachzeitschriften:

American Journal of Human Genetics, American Journal of Medical Genetics, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Chromosoma, Computational Statistics and Data Analysis, Deutsche Mathematiker Vereinigung, Deutsche Medizinische Wochenschrift, European Journal of Human Genetics, European Psychiatry, Genetic Epidemiology, Genome Research, Human Genetics, Human Heredity, In Silico Biology, International Journal of Epidemiology, Journal of Public Health, Mathematische Semesterberichte, Methods for Information in Medicine, Metrika, Neurogenetics, Neuropsychiatric Genetics, Physiological Genomics, Statistics in Medicine, Stochastics and Dynamics

Projektanträge:

National: DFG, BMBF, Europäisch: Britische Parkinson Gesellschaft, Französische Multiple Sklerose Gesellschaft (ARSEP), Niederländische Gesellschaft für Gesundheitsforschung und -Entwicklung (ZonMw), Österreichische Nationalbank, Außer-europäisch: NIH

Begutachtungen vor Ort für Projekte, Forschungsverbände, Institutionen sowie Tätigkeit als Forschungsbeirat:

Deutsche Krebshilfe, DFG Graduiertenkolleg – Berichtskolloquium, National Institute of Health (NIH/NHGRI), Forschungsbeirat BIPS/BIPSE

Gutachten im Rahmen von Berufungs-(und Tenure-)Verfahren:

Case Western Reserve University of Medicine, Cleveland, Ohio, USA, National Institute of Health, Baltimore, Maryland, USA, Karolinska Institut, Stockholm, Schweden

Internationale wissenschaftliche Kooperationen**International Scientific Cooperations**

J. Barrett J, G. Crockford, Cancer Research UK, University of Leeds, UK

G. Chen, National Human Genome Center, Howard University, Washington, USA

J. Cui, Centre of Genetic Epidemiology, University of Melbourne, Australien

E.W. Daw, Department of Epidemiology, University of Texas, Houston, USA

AM Dickinson, Hematological Sciences, University of Newcastle, UK

Eliane Gluckman, Institut d'Hematologie, Unite de Recherch Clinique, Paris, Frankreich

H Greinix, Bone Marrow Transplantation Unit, Universitätsklinik Wien, Österreich

F. Clerget-Darpoux, INSERM U. 155, Paris, Frankreich

I Hromadníková, 2nd Clinic of Paediatrics, University Hospital Motol, Prag, Tschechien

K. Jacobs, C. Gray-McGuire, T. Wang, Department of Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

K. James, Department of Preventive Medicine and Biometrics, University of Colorado, Denver, USA

K. Kopciuk, D. Pinnaduawage, Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Kanada

EU-Projekte | European Research Projects

TRANSNET, 512253, 2005-2008

Multizentrische Studien | Multicentre Studies

LUCY- Lung Cancer in the Young, Leitung Bickeböller, diverse Laufzeiten

Stipendiaten/ Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Balavarca, Yesilda, EU, 10/2005-09/2008