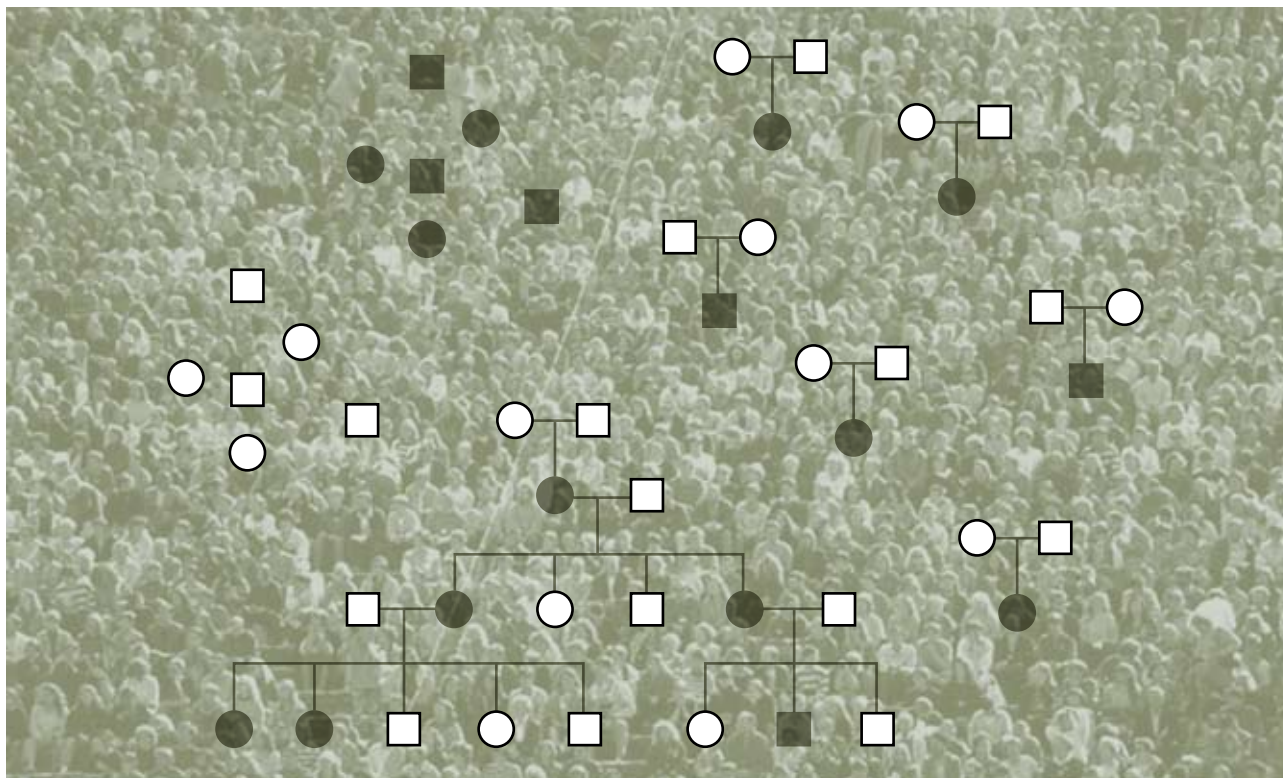


Zentrum Informatik, Statistik und Epidemiologie
Abteilung Genetische Epidemiologie
Centre for Informatics, Statistics and Epidemiology
Department of Genetic Epidemiology



Forschungsschwerpunkte **Research Foci**

- ▶ Genetisch Epidemiologisches Methodenzentrum (GEM)
 - ▶ Krankheitsorientierte Genomforschung im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)
 - ▶ Familienstudie zur Untersuchung des Einflusses von Genen für metabolisierende Enzyme und zellzyklus-relevante Gene auf die Suszeptibilität für Lungenkrebs im jungen Alter (LUCY)
 - ▶ Krankheitsorientierte Genomforschung in onkologischen Forschungsnetzen
 - ▶ Statistische Methoden für Assoziationsstudien
 - ▶ Centre of Excellence for Genetic Epidemiological Methods (GEM)
 - ▶ Disease Specific Genome Research within the German National Genome Research Network (NGFN)
 - ▶ Genes for Metabolising Enzymes and Cell-cycle Relevant Genes for the Susceptibility to Lung Cancer in the Young (LUCY)
 - ▶ Disease Specific Genome Research within oncological research networks
 - ▶ Statistical Methods for Association Studies
-



Abteilungsdirektorin Head of Department

Prof. Dr. Heike Bickeböller

Kontaktdaten Contact

Abteilung Genetische Epidemiologie

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN

Humboldtallee 32, D-37073 Göttingen

Telefon +49-0551 / 39-14020, Fax +49-0551 / 39-14094

asapara@gwdg.de

www.genepi.med.uni-goettingen.de

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Bickeböller, Heike

Prof. Dr.

hbickeb@gwdg.de

39-14019

EINLEITUNG

Die Abteilung Genetische Epidemiologie ist in der Universitätsmedizin 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 fünf Wissenschaftler/innen und drei technische Mitarbeiter/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 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 interfaculty Centre for Statistics of the University. Headed by Prof. Dr. Heike Bickeböller, the department currently occupies six scientific employees and three technical employees.

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 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 und iv) Erstellung und Nutzung einer gemeinsamen Datenbank sowie 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). Ein großer Teil der ausgearbeiteten Workshop-Unterlagen fließt nun ein in das EU-Projekt *EUROGENE: the first pan-European learning service in the field of genetics*. Diese Materialien werden also Genetikern (Wissenschaftlern, Studenten) in ganz Europa in verschiedenen Sprachen zugänglich sein.

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

Göttingen is one of a 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 com-

petence and for the coordination of the study in question, iii) the development of novel biometric methods in genetic epidemiology and their implementation in software packages and iv) the creation and utilisation of a common database as well as 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 praxis. Diagnostic value and risk scores are particularly relevant (see focus survival data). A major part of the prepared workshop materials will now be integrated in the EU-project *EUROGENE: the first pan-European learning service in the field of genetics*. Hence these materials will be accessible to geneticists (scientists, students) in different languages across Europe.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Heike Bickeböllner

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

G. Romeo, R. Stevens, European Genetics Foundation, Bologna, Italien

Z. Zdrahal, Open University, Knowledge Media Institute, UK

C. van Duijn, Erasmus Medical Center Rotterdam, Niederlande

D. Teare, C. Cannings, University of Sheffield, UK

F. Clerget-Darpoux, INSERM, Paris, Frankreich

G. van Ommen, Leiden University Medical Center, EJHG, Niederlande

D. Coviello, University of Milan, ESHG, Italien

Drittmittelförderung Funding

BMBF, Gesundheitsforschung, 2002-2007, EU, FP7, econtentplus, 2007-2010

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Haenssle H, Buhl T, Knudsen S, Krueger U, Rosenberger A, Reich K, Neumann C (2008) CD40 ligation during dendritic cell maturation reduces cell death and prevents interleukin-10-induced regression to macrophage-like monocytes. *EXP DERMATOL*, 17(3): 177-87.

Ripatti S, Becker T, Bickeböllner H, Dominicus A, Fischer C, Humphreys K, Jonasdottir G, Moreau Y, Olsson M, Ploner A, Sheehan N, Van Steen K, Baur M, van Duijn C, Palmgren J (2008) GENESTAT: an information portal for design and analysis of genetic association studies. *EUR J HUM GENET*, -:-

Cordell HJ, de Andrade M, Babron MC, Bartlett CW, Beyene J, Bickeböllner H, Culverhouse R, Cupples LA, Daw EW, Dupuis J, Falk CT, Ghosh S, Goddard KA, Goode EL, Hauser ER, Martin LJ, Martinez M, North KE, Saccone NL, Schmidt S, Tapper W, Thomas D, Tritchler D, Vieland VJ, Wijisman EM, Wilcox MA, Witte JS, Yang Q, Ziegler A, Almasy L, Maccluer JW (2007) Genetic Analysis Workshop 15: gene expression analysis and approaches to detecting multiple functional loci. *BMC Proceedings*, 1 Suppl 1: S1.

Fischer C, Bickeböllner H (2007) Risikokalkulationen bei erblichen Krebserkrankungen. *medgen*, 19: 245-249.

Heutelbeck AR, Janicke N, Hilgers R, Kütting B, Drexler H, Hallier E, Bickeböllner H (2007) German cattle allergy study (CAS): public health relevance of cattle-allergic farmers. *INT ARCH OCC ENV HEA*, 81(2): 201-8.

Rosenberger A, Sharma M, Müller-Myhsok B, Gasser T, Bickeböllner H (2007) Meta analysis of whole-genome linkage scans with data uncertainty: an application to Parkinson's disease. *BMC GENET*, 8: 44.

Wietzke-Braun P, Manhardt LB, Rosenberger A, Uy A, Ramadori G, Mihm S (2007) Spontaneous elimination of hepatitis C virus infection: a retrospective study on demographic, clinical, and serological correlates. *World J Gastroentero*, 13(31): 4224-9.

Bickeböllner H, Fischer C (2006) Betrachtungen genetischer Epidemiologen zu diagnostischen Tests mit SNP-Markern. *J Lab Med*, 30(3): 152-159.

Bickeböllner H (2006) Genetik und Infektionen: Statistisch-methodische Herausforderungen. In: Schlipkötter U, Wildner M (Hg.) *Lehrbuch Infektionsepidemiologie*. Huber Verlag, Bern, 261-7.

Bickeböllner H, Fischer C (2007) *Einführung in die Genetische Epidemiologie*. Springer Verlag, Berlin, Seiten: 344.

2. Krankheitsorientierte Genomforschung im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)

Das GEM Göttingen ist als Teil der Technologie-Plattformen im NGFN eingebunden und unterstützt krankheitsorientierte NGFN-Projekte im Bereich Herz-Kreislauf Erkrankungen und neurologische Erkrankungen. In Mainz und in Göttingen. Von Interesse sind hier Risikofaktoren für Herzinsuffizienz, Alzheimer, Parkinson und die Creutzfeldt-Jakob Erkrankung.

Beispielsweise konnten wir einen funktionellen single nucleotide polymorphism (SNP) im Plasminogen Activator Urokinase (PLAU) Gen identifizieren, das das Risiko an Alzheimer zu erkranken erhöht. Hierzu wurden 56 SNPs im und in der nahen Umgebung von PLAU in 1751 Individuen aus vier unabhängigen Fall-Kontroll-Studien (München N=679, Bonn N=282, Brescia, Italien N=219, Perth, Australien N=557) und eine Stichprobe aus diskordanten Geschwistern (München N=622) untersucht. Es konnte ein funktioneller SNP (rs2227564) identifiziert werden, der mit der Entwicklung von Alzheimer in den vier unabhängigen Fall-Kontroll-Stichproben (München p=0.02, Bonn p=0.005, Brescia, Italien p=0.001, Perth, Australien p=0.03) und bei der diskordanten Geschwisterpaar-Stichprobe (p=0.001) assoziiert ist. In Gehirnproben von neuropathologisch bestätigten Alzheimer Fällen (N=33) wurden Plaque-Anzahlen gemäß Risikoallel analysiert. Es konnten signifikant höhere Plaque-Anzahlen für Träger der Risikoallele (N=6, 60.3±16.9) verglichen mit Nicht-Trägern (N=9, 26.3±8.8, p=0.007) identifiziert werden.

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 areas of cardiovascular diseases and neurological diseases. Of interest are risk factors for heart failure, Alzheimer, Parkinson and Creutzfeldt-Jakob-Disease.

For example we could identify a functional single nucleotide polymorphism (SNP) in the plasminogen activator urokinase gene (PLAU). We screened 56 single nucleotide polymorphisms (SNPs) around PLAU using 1751 individuals from four independent case-control samples (Munich, N = 679; Bonn N = 282; Brescia, Italy, N = 219; Perth, Australia, N = 557) and one discordant sib-pair sample (Munich N = 622). In brain tissue samples of neuropathologically confirmed cases with AD (N = 33) plaque counts were analysed according to the risk allele. We identified that one functional exonic SNP (rs2227564) is associated with development of AD using the four independent case-control samples (Munich, $p = 0.02$; Bonn, $p = 0.005$; Brescia, Italy, $p = 0.001$; Perth, Australia, $p = 0.03$) and the discordant sib-pair sample ($p = 0.001$). In brain tissue, from neuropathologically confirmed cases with AD, significantly higher plaque counts were identified in carriers of the risk allele (N = 6; 60.3 ± 16.9) compared with non-carriers (N = 9; 26.3 ± 8.8 ; $p = 0.007$).

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Heike Bickeböller

Drittmittelförderung Funding

BMBF, Nationales Genomforschungsnetz, 2002-2008, DFG Einzelförderung, 2006-2007

Kooperationen Cooperations

J. Brockmöller, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin Göttingen
W. Engel, G. Schlüter, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen
G. Hasenfuss, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen
L. Trümper, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen
L. Wojnowski, Institut für Pharmakologie, Universität Mainz
B. Pieske, Medizinische Universität, Graz, Österreich
M. Riemenschneider, Technische Universität München
E. Ghebremedhin, Universitätsklinikum Ulm
HA. Kretschmar, Universitätsklinikum Großhadern, München

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Popov AF, Schulz EG, Hinz J, Schmitto JD, Seipelt R, Koziol MJ, Rosenberger A, Schoendube FA, Müller GA (2008) Impact of endothelin-1 Lys198Asn polymorphism on coronary artery disease and endorgan damage in hypertensives. CORONARY ARTERY DIS, 19(7): 429-34.
Bickeböller H (2007) [The National Genome Research Network. Genome research in Germany]. Bundesgesundheitsblatt, 50(2): 168-73.
Schirmer M, Rosenberger A, Klein K, Kulle B, Toliat MR, Nürnberg P, Zanger UM, Wojnowski L (2007) Sex-dependent genetic markers of CYP3A4 expression and activity in human liver microsome. PHARMACOGENOMICS, 8(5): 443-53.
Wachter R, Lüers C, Kleta S, Griebel K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Janicke N, Wetzel D, Kochen MM, Pieske B (2007) Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. EUR J HEART FAIL, 9(5): 469-76.
Berger M, Stassen HH, Köhler K, Krane V, Mönks D, Wanner C, Hoffmann K, Hoffmann MM, Zimmer M, Bickeböller H, Lindner TH (2006) Hidden population substructures in an apparently homogeneous population bias association studies. EUR J HUM GENET, 14(2): 236-44.
Ghadimi BM, Grade M, Mönkemeyer C, Kulle B, Gaedcke J, Gunawan B, Langer C, Liersch T, Becker H (2006) Distinct chromosomal profiles in metastasizing and non-metastasizing colorectal carcinomas. CELL ONCOL, 28(5-6): 273-81.
Ghebremedhin E, Del Tredici K, Vuksic M, Rüb U, Thal DR, Burbach GJ, Rosenberger A, Bickeböller H, Deller T, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak H (2006) Relationship of apolipoprotein E and age at onset to Parkinson disease neuropathology. J NEUROPATH EXP NEUR, 65(2): 116-23.
Kersting G, Tzvetkov MV, Huse K, Kulle B, Hafner V, Brockmöller J, Wojnowski L (2006) Topoisomerase II beta expression level correlates with doxorubicin-induced apoptosis in peripheral blood cells. N-S ARCH PHARMACOL, 374(1): 21-30.
Riemenschneider M, Konta L, Friedrich P, Schwarz S, Taddei K, Neff F, Padovani A, Kölsch H, Laws SM, Klopp N, Bickeböller H, Wagenpfeil S, Mueller JC, Rosenberger A, Diehl-Schmid J, Archetti S,

Lautenschlager N, Borroni B, Müller U, Illig T, Heun R, Egensperger R, Schlegel J, Förstl H, Martins RN, Kurz A (2006) A functional polymorphism within plasminogen activator urokinase (PLAU) is associated with Alzheimer's disease. HUM MOL GENET, 15(16): 2446-56.

Vollmert C, Windl O, Xiang W, Rosenberger A, Zerr I, Wichmann HE, Bickeböller H, Illig T, group K, Kretschmar HA (2006) Significant association of a M129V independent polymorphism in the 5' UTR of the PRNP gene with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a large German case-control study. J MED GENET, 43(10): e53.

Wietzke-Braun P, Maouzi AB, Mähardt LB, Bickeböller H, Ramadori G, Mihm S (2006) Interferon regulatory factor-1 promoter polymorphism and the outcome of hepatitis C virus infection. EUR J GASTROEN HEPAT, 18(9): 991-7.

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 und 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. Bis 2008 konnten 2278 Individuen rekrutiert werden, davon 795 junge Lungenkrebspatienten und insgesamt 395 statistisch auswertbare Familien. Erste Veröffentlichungen untersuchten einige Kandidatengene. Eine genomweite Assoziationsstudie, deren Replikation noch aussteht, konnte ebenfalls durchgeführt werden. Derzeit laufen mehrere Meta-Analysen im Rahmen des International Lung Cancer Consortiums (ILCCO).

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 sub-population 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. Until 2008 we could recruit 2278 individuals, 795 young lung cancer patients and a total of 395 families useable for statistical tests. First publications did investigate candidate genes. A genomewide association study could also be carried out, replication is still on the way. Currently several meta-analyses are ongoing within the International Lung Cancer Consortium (ILCCO).

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

A. Risch, Jenny Chang-Claude, DKFZ, Heidelberg

C. Amos, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

P. Brennan, IARC, Lyon, Frankreich

Rayjean Hung, University of Toronto, Canada

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Mittelstrass KK, Sauter WW, Rosenberger AA, Illig TT, Timofeeva MM, Klopp NN, Dienemann HH, Meese EE, Sybrecht GG, Woelke GG, Cebulla MM, Degen MM, Morr HH, Drings PP, Groeschel AA, Grosse Kreymborg KK, Haessinger KK, Hoeffken GG, Schmidt CC, Jilge BB, Schmidt WW, Ko YD, Tauscher DD, Chang-Claude JJ, Wichmann HE, Bickeboeller HH, Risch AA (2008) Early onset lung cancer, cigarette smoking and the SNP309 of the murine double minute-2 (MDM2) gene. *BMC CANCER*, 8(1): 113.

Rosenberger A, Illig T, Korb K, Klopp N, Zietemann V, Woelke G, Meese E, Sybrecht G, Kronenberg F, Cebulla M, Degen M, Drings P, Groeschel A, Konietzko N, Grosse Kreymborg K, Haeszlinger K, Hapffken G, Jilge B, Ko YD, Morr H, Schmidt C, Schmidt EW, Tauscher D, Bickeboeller H, Wichmann HE (2008) Do genetic factors protect for early onset lung cancer? A case control study before the age of 50 years. *BMC CANCER*, 8(1): 60.

Sauter W, Rosenberger A, Beckmann L, Kropp S, Mittelstrass K, Timofeeva M, Wölke G, Steinwachs A, Scheiner D, Meese E, Sybrecht G, Kronenberg F, Dienemann H, The LC, Chang-Claude J, Illig T, Wichmann HE, Bickeböller H, Risch A (2008) Matrix metalloproteinase 1 (MMP1) is associated with early-onset lung cancer. *CANCER EPIDEM BIOMAR*, 17(5): 1127-1135.

Schneider J, Illig T, Rosenberger A, Bickeböller H, Wichmann HE (2008) Detection of ATM gene mutations in young lung cancer patients: a population-based control study. *ARCH MED RES*, 39(2): 226-31.

4.

Krankheitsorientierte Genomforschung in onkologischen Forschungsnetzen

Im Rahmen weiterer lokaler und internationaler Netzwerke konnte der onkologische Schwerpunkt verstärkt werden. Dies sind das GRK 1034 mit dem Thema „Die Bedeutung genetischer Polymorphismen in der Onkologie: von den Grundlagen zur individualisierten Therapie“ und das EU Marie Curie Research Training Network TRANSNET „Identification of genomic and biological markers as predictive/diagnostic/therapeutic tools for use in allogeneic stem cell transplantation: Translational research towards individualised patient medicine“.

Zum Beispiel untersuchten wir mit Transplantationsdaten aus Wien die Rolle der KIR Gene und auch die Interaktion der KIR Gene mit den HLA-I-Genen bzgl. der Komplikationen bei Stammzelltransplantationen. Die Resultate zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für akute Graft-versus-host Disease der Grade II-IV assoziiert ist mit einem fehlenden HLA-C2 Liganden für donor inhibitory KIR2DL1, mit der Kombination HLA-C1CX in Patienten und AA KIR Haplotypen in Patienten und Spendern, und mit der Kombination HLA-Bw4^{*} in Patienten mit AA KIR Haplotypen in Patienten und Spendern. Andererseits zeigen Patienten mit HLA-C1C2 und KIR2DS2 positiven Grafts ein niedrigeres Risiko für akute GvHD II-IV. Assoziationen der KIR Gene mit chronischer GvHD, Transplant-bezogener Mortalität, Relapse oder Tod wurden nicht gefunden.

4.

Disease specific Genome Research within oncological research networks

We could enforce the oncological focus in the context of additional local and international networks. These are GRK 1034 with the topic molecular oncology entitled „Die Bedeutung genetischer Polymorphismen in der Onkologie: von den Grundlagen zur individualisierten Therapie“ and the EU Marie Curie Research Training Network TRANSNET „Identification of genomic and biological markers as predictive/diagnostic/therapeutic tools for use in allogeneic stem cell transplantation: Translational research towards individualised patient medicine“.

For example with transplant data from Vienna we investigated the role of the KIR genes as well as the interaction of KIR with HLA-I genes on the complications of stem cell transplantation. The results indicated that increased risk of acute graft-versus-host disease grades II-IV (acute GvHD II-IV) was associated with missing HLA-C2 ligand for donor inhibitory KIR2DL1, combination of HLA-C1CX in patients with AA KIR haplotypes in patient and donors, and combination of HLA-Bw4^{*} in patients with AA KIR haplotypes in patient and donors. To the contrary, patients with HLA-C1C2 and KIR2DS2 positive grafts presented a decreased risk of acute GvHD II-IV. Associations of KIR genes with chronic GvHD, transplant related mortality, relapse or death were not found.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Heike Bickeböllner

Drittmittelförderung Funding

EU, Marie Curie Research, 2005-2008

DFG, Graduiertenkolleg, 2005-2013

Kooperationen Cooperations

J. Brockmüller, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin Göttingen

D. Kube, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

H. Hahn, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

S. Emmert, Abteilung Dermatologie, Universitätsmedizin Göttingen

R. Dressel, Abteilung Molekulare Immunologie, Universitätsmedizin Göttingen

A. Dickenson, University of Newcastle-upon-Tyne, Newcastle-upon-Tyne, UK

G. Fischer, H. Greinix, Medical University of Vienna, Wien, Österreich

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Dressel R, Schindehütte J, Kuhlmann T, Elsner L, Novota P, Baier PC, Schillert A, Bickeböllner H, Herrmann T, Trenkwalder C, Paulus W, Mansouri A (2008) The tumorigenicity of mouse embryonic stem cells and in vitro differentiated neuronal cells is controlled by the recipients' immune response. PLoS ONE (Online-Journal), 3(7): e2622.

Ecke I, Rosenberger A, Obenauer S, Dullin C, Aberger F, Kimmina S, Schweyer S, Hahn H (2008) Cyclopamine treatment of full-blown Hh/Ptch-associated RMS partially inhibits Hh/Ptch signaling, but not tumor growth. MOL CARCINOGEN, 47(5): 361-72.

Ludajic K, Balavarca Y, Bickeböllner H, Pohlreich D, Kouba M, Dobrovolna M, Vrana M, Rosenmayr A, Fischer GF, Fae I, Kalhs P, Greinix HT (2008) Impact of HLA-DPB1 allelic and single amino acid mismatches on HSCT. Br J Haematol, -: -.

Novota P, Sviland L, Zinöcker S, Stocki P, Balavarca Y, Bickeböllner H, Rolstad B, Wang XN, Dickinson AM, Dressel R (2008) Correlation of Hsp70-1 and Hsp70-2 Gene Expression With the Degree of Graft-Versus-Host Reaction in a Rat Skin Explant Model. TRANSPLANTATION, 85(12): 1809-1816.

Elsner L, Muppala V, Gehrman M, Lozano J, Malzahn D, Bickeböllner H, Brunner E, Zientkowska M, Herrmann T, Walter L, Alves F, Multhoff G, Dressel R (2007) The heat shock protein HSP70 promotes mouse NK cell activity against tumors that express inducible NKG2D ligands. J IMMUNOL, 179(8): 5523-33.

Uhmann A, Dittmann K, Nitzki F, Dressel R, Koleva M, Frommhold A, Zibat A, Binder C, Adham I, Nitsche M, Heller T, Armstrong V, Schulz-Schaeffer W, Wienands J, Hahn H (2007) The Hedgehog receptor Patched controls lymphoid lineage commitment. BLOOD, 110(6): 1814-23.

Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, Rosenberger A, Neumann C, Emmert S (2006) Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. J INVEST DERMATOL, 126(5): 980-5.

5. Statistische Methoden für Assoziationsstudien

Assoziationsstudien sind ein gut etabliertes Werkzeug der Genetischen Epidemiologie, um häufige Risikofaktoren für multifaktorielle Erkrankungen in Populationen zu identifizieren. Der Forscher hat zwei allgemeine Ansätze zur Verfügung. In einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) können bis zu einer Million SNPs analysiert werden. In einer Kandidaten-Gen-Untersuchung werden typischerweise 5-10 Polymorphismen oder auch deutlich mehr pro Gen analysiert. Dieses sind entweder tagSNPs, die hoch korrelieren mit anderen bekannten SNPs des Gens oder SNPs, die aufgrund ihrer Funktion oder früherer Assoziationen als Kandidaten hypothesiert werden. Die Korrelation zwischen 2 SNPs A, B mit Varianten A_1, A_2 und B_1, B_2 wird mit dem Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium, LD) gemessen. Kopplungsungleichgewicht ist äquivalent zu statistischer Unabhängigkeit $P(A_1, B_1) = P(A_1)P(B_1)$. Genetische Abstände in LD sind kurze Entfernungen. Aber LD kann auch bei gro-

ßen Abständen auftreten, beispielsweise wenn das LD durch eine Mischung der Populationen verursacht wurde (Stratifikation).

Auch wenn diese Studien nun etabliert sind, gibt es für die statistischen Methoden zur Datenanalyse ständig neue Herausforderungen. Wir arbeiten derzeit an Methoden für i) longitudinale Daten, ii) Überlebensdaten, iii) Stratifikation und iv) Integration von Pathways.

Beispielsweise tragen wir zu dem oben erwähnten EU-TRANSNET Projekt bei, indem wir Überlebenszeitanalysen bei Stammzelltransplantation-Patienten durchführen, die bei klinischen Partnern in ganz Europa gesammelt wurden – mit dem Ziel die Prädiktion (Vorhersage) der Überlebensraten aufgrund von klinischen Faktoren durch genetische Faktoren zu verbessern. Unsere Forschung zielt dabei darauf ab, Überlebenszeit-Methoden für das Gebiet der Genetischen Epidemiologie anzupassen und zu verbessern, mit einem speziellen Fokus auf die mögliche Interaktion zwischen mehreren Faktoren.

5. Statistical Methods for Association Studies

Association studies are now a well established tool in genetic epidemiology to identify common genetic risk factors for multifactorial diseases in populations. The researcher has two general strategies available. In a genome wide association scan (GWAS) up to 1 Million single nucleotide polymorphisms (SNP) can now be analyzed. In a candidate-gene investigation about 5-10 polymorphisms or considerably more, are typically analyzed per gene. These are either tagSNPs, highly correlated to other known SNPs within the gene, or SNPs hypothesized by their function or by previous association. The correlation between 2 SNPs A, B with variants A_1, A_2 and B_1, B_2 is measured by linkage disequilibrium (LD). Linkage equilibrium is equivalent to statistical independence $P(A_1, B_1) = P(A_1)P(B_1)$. Genetic distances in terms of LD are small scale distances. However, they can also play on large distances if for example an LD is caused by a mixture of populations (stratification).

Even though these studies are now established statistical methods for data analysis are confronted with endless new challenges. We are working on methods for i) longitudinal data, ii) survival data, iii) stratification and iv) pathway integration.

For example we contribute to the above mentioned EU-TRANSNET project by performing survival analysis of stem cell transplant patient data which are collected at clinical partner centres across Europe with the aim to improve prediction of survival outcome based on clinical factors by also using 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. Bickeböller

Drittmittelförderung Funding

EU, Marie-Curie, 2005-2008

Kooperationen Cooperations

M. Müller, I. Heid, HE Wichmann, HelmholtzZentrum München

P. Kraft, Harvard School of Public Health, Boston, USA

KA Goddard, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

C Bardel, S Kotti, F Clerget-Darpoux, INSERM, Paris, Frankreich

deAndrade, Mayo Clinic, Rochester, USA

M Baur, Universität Bonn

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Müller M, Döring A, Küchenhoff H, Lamina C, Malzahn D, Bickeböller H, Vollmert C, Klopp N, Meisinger C, Heinrich J, Kronenberg F, Erich Wichmann H, Heid IM (2008) Quantifying the contribution of genetic variants for survival phenotypes. *GENET EPIDEMIOL*, -:-

Bickeböller H, Goddard KA, Igo RP, Kraft P, Lozano JP, Pankratz N, Balavarca Y, Bardel C, Charoen P, Croiseau P, Guo CY, Joo J, Köhler K, Madsen A, Malzahn D, Monsees G, Sohns M, Ye Z (2007) Issues in association mapping with high-density SNP data and diverse family structures. *GENET EPIDEMIOL*, 31 Suppl 1: S22-33.

de Andrade M, Allen AS, Brinza D, Cheng R, Da Y, de Vries AR, Ewhida A, Feng Z, Jung H, Hsieh HJ, Köhler K, Liu Y, Liu-Mares W, Luan J, Marquard V, Nolte IM, Oh S, Platt A, Qin X, Yoo YJ, Yuan A, Tian X, Won S (2007) Summary of contributions to GAW15 Group 13: candidate gene association studies. *GENET EPIDEMIOL*, 31 Suppl 1: S110-7.

Köhler K, Sohns M, Bickeböller H (2007) Case-control studies with affected sibships. *BMC Proceedings*, 1 Suppl 1: S29.

Kotti S, Bickeboller H, Clerget-Darpoux F (2007) Strategy for detecting susceptibility genes with weak or no marginal effect. *HUM HERED*, 63(2): 85-92.

Köhler K, Bickeböller H (2006) Case-control association tests correcting for population stratification. *ANN HUM GENET*, 70(Pt 1): 98-115.

Steffens M, Lamina C, Illig T, Bettecken T, Vogler R, Entz P, Suk EK, Toliat MR, Klopp N, Caliebe A, König IR, Köhler K, Ludemann J, Diaz Lacava A, Fimmers R, Lichtner P, Ziegler A, Wolf A, Krawczak M, N rnberg P, Hampe J, Schreiber S, Meitinger T, Wichmann HE, Roeder K, Wienker TF, Baur MP (2006) SNP-based analysis of genetic substructure in the German population. *HUM HERED*, 62(1): 20-9.

Anhang Appendix

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

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

Simbach C, Dr. med., Untersuchungen zur Assoziation zwischen Neurogenin 3 und Typ-2-Diabetes mellitus in der Augsburger Diabetes-Familienstudie (ADFS). Dissertation Universität Göttingen 2007.

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. 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

Membership Committee, IGES, seit 2005

Leiterin des Fachbereichs Epidemiologie der GMDS, 2006-2008 Leiterin

Universitäre Gremien University Boards

Prof. Dr. Heike Bickeböller:

Universitätsmedizin

Stellvertretendes Mitglied Ethikkommission, seit 2002

Stellvertretendes Mitglied Studien- u. Zulassungskommission, seit 2003

Sprechering des Prüfungsausschusses, Studiengang Molekulare Medizin, 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

Vorsitzende der Senatskommission für Frauenförderung und Gleichstellung der Universität, seit 2005

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, Außereuropäisch: NIH

Begutachtungen vor Ort für Projekte, Forschungsverbünde, 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

mentioned in individual research foci

EU-Projekte European Research Projects

TRANSNET, 512253, 2005-2008

EUROGENE, FP7, econtentplus, 2007-2010

Multizentrische Studien Multicenter Studies

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

Stipendiaten/Stipendiantinnen Scholarship Holders

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