

Erfolgskontrollbericht

Förderkennzeichen: PIR-01GS08.062a

1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms

Ziel des Förderkonzepts NGFN war der weitere Ausbau wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Kompetenz in Humangenomforschung und angrenzenden Forschungsgebieten. Durch die hier relevante NGFN*plus* Fördermaßnahme sollten durch Bildung integrierter Genomforschungsverbünde die vorhandenen Forschungsstrukturen weiter gestärkt, sowie Forschungskapazität und Know-how noch stärker gebündelt und effizienter genutzt werden. Mit dem Verbund „RNomics in Infektionen“ wurde hierzu eine arbeitsteilig und interdisziplinär organisierte bundesweite Form der Zusammenarbeit verschiedener Forschungseinrichtungen geschaffen, die stark strukturbildend wirkte indem sie neue Hochdurchsatz-Sequenzierertechnologie für die RNA-Analyse im Kontext humaner Infektionen ermöglichte. In unserm Teilprojekt "RNomics of bacterial infections (a)" haben wir durch extensives profiling mittels RNA-Hochdurchsatzsequenzierung infektionsrelevante kleine RNAs in Salmonella und Helicobacter-Bakterien kartieren können. Diese vormals unbekanntes RNA-Moleküle werden jetzt weiter hinsichtlich ihrer Funktionen und molekularen Targets untersucht, auch im Tiermodell. Gleichzeitig haben wir mit die ersten microRNA-Profile von Maus- und Humanzellen nach bakterielle Infektion erstellen können. Diese Ergebnisse wurden in mehreren Arbeiten in *Cell*, *Nature*, *PNAS* und anderen hochrangigen Zeitschriften publiziert. Insbesondere haben unsere Untersuchungen gezeigt, dass in bakterielle Infektionen RNA-Moleküle aus weit konservierten zellulären Netzwerken rekrutiert werden und damit die primäre Genregulation an der DNA nochmal auf RNA-Ebene umprogrammiert werden kann. Dieses Wissen kann jetzt zur Entwicklung neuer anti-bakterieller Strategien genutzt werden. Somit hat unser Projekt in besonders stark zu den förderpolitischen Zielen des NGFN*plus*-Programms beigetragen.

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

Im Projekt wurden mehrere auf Hochdurchsatz-Sequenzierung basierende Techniken zur genomweiten Analyse von bestimmten ncRNA-Klassen aber insbesondere auch von Gesamt-Transkriptomen von bakteriellen Erregern und menschlichen oder Maus-Wirtszellen entwickelt. Die Techniken werden inzwischen weltweit angewandt, z.B. die Primär-Transkriptomanalyse mittels dRNA-Seq [siehe Sharma CM, Vogel J (2014) Differential RNA-seq: the approach behind and the biological insight gained. *Curr Opin Microbiol.* 19C:97-105].

Unsere wesentliche und sehr positive Erfahrung aus diesem Projekt ist, dass das BMBF mit seiner unbürokratischen und sehr grosszügigen Förderung es uns ermöglicht hat, uns binnen weniger Jahre an der Weltspitze bei der Erforschung von nichtkodierenden RNAs im Zusammenhang mit humanen Infektionen zu positionieren.

3. Einhaltung des Finanzierungs- und Zeitplans

Der Finanzierungsplan wurde eingehalten. Der Zeitplan musste korrigiert werden; wegen einer sehr kurzen Frist zwischen Bewilligung und gewünschtem Projektbeginn hatten wir anfänglich nicht genug Vorlaufzeit für der Auswahl von Mitarbeitern, haben dieses aber doch eine kostenneutrale Verlängerung des Projekts problemlos kompensieren können.

Förderkennzeichen: _____

4. Fortschreibung des Verwertungsplans

Haben Vorhabensergebnisse zu Erfindungen und Patenten (angemeldet/erteilt) geführt oder wurden solche in Anspruch genommen? Wie wurden sie verwertet und welche weiteren Verwertungsmöglichkeiten sind erkennbar?

Haben sich die wirtschaftlichen, wissenschaftlichen und/oder technischen Erfolgsaussichten der Verwertung nach Projektende geändert?

Haben sich Änderungen bei der wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Anschlussfähigkeit, d.h. der notwendigen nächsten Schritte zur erfolgreichen Umsetzung der Ergebnisse, ergeben?

Wenn ja, bitte spezifizieren und Zeithorizont angeben.

Wir planen eventuelle innerhalb des nächsten Jahres eine sich aus dem Projekt ergebene Beobachtung zum verbesserten Priming der cDNA-Synthese zum Patent anzumelden.

Ein ganz besonderer Erfolg dieses Projekts ist es, dass das Bayerische Wirtschaftsministerium jetzt plant, die Einrichtung eines Helmholtz-Instituts zum Thema RNA & Infektionen finanziell zu unterstützen.

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

Nicht relevant.

6. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Wir haben keine der ursprünglich geplanten Arbeiten zur Inhibierung von ncRNA-Funktionen in Versuchstieren durchgeführt da diese den Kostenrahmen der Bewilligung überschritten hätten.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN entfällt	2. Berichtsart Schlussbericht	
3a. Titel des Berichts Schlussbericht		
3b. Titel der Publikation entfällt		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Prof. Dr. Jörg Vogel		5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2013
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n)) entfällt		6. Veröffentlichungsdatum entfällt
		7. Form der Publikation entfällt
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Universität Würzburg Institut für Molekulare Infektionsforschung Josef-Schneider-Str. 2, D15 97080 Würzburg		9. Ber. Nr. Durchführende Institution Institut für Molekulare Infektionsbiologie
		10. Förderkennzeichen *) 01GS0806-2
		11a. Seitenzahl Bericht 2
		11b. Seitenzahl Publikation entfällt
		12. Literaturangaben entfällt
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn		14. Tabellen entfällt
		15. Abbildungen entfällt
		16. Zusätzliche Angaben entfällt
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) PT DLR		
18. Kurzfassung Ziel dieses Projektes war es, mittels neuer Sequenzier-technologie erstmalig systematisch nichtkodierende RNA-Moleküle (ncRNAs) bei Infektionen durch die beiden wichtigen bakteriellen Humanpathogene, <i>Helicobacter pylori</i> und <i>Salmonella Typhimurium</i> , zu untersuchen. Das Projekt war in ein Konsortium eingebettet das mit ähnlichen Methoden weitere wichtige bakterielle und virale Keime sowie eukaryontische Parasiten des Menschen untersuchte. Als das Projekts in 2008 begann, wurde man sich der Bedeutung und Vielfalt von ncRNAs gerade erst bewusst. Es gab noch keine generellen Methoden, um genomweit umfassend nach ncRNAs zu suchen und deren Funktionen zu charakterisieren. Unser Projekt hat seitdem entscheidend zu einem Paradigmenwechsel in der Infektionsbiologie beigetragen indem wir systematisch Hochdurchsatz-Sequenzierung für die RNA-Analyse von bakteriellen Pathogenen und der Wirtsantwort angewendet haben. Wir haben z.B. die dRNA-seq Technik entwickelt und damit zum ersten Mal das Gesamt-Transkriptom eines Organismus beschrieben. Ebenso waren wir die Ersten, die mithilfe von Hochdurchsatzsequenzierung die microRNA-Antwort nach Infektion von Human- und Mauszellen bestimmten. Der ausserordentliche Erfolg dieses fünfjährigen Projekts lässt sich an >20 Publikationen in hochrangigen Zeitschriften, darunter <i>Nature</i> , <i>Cell</i> , und <i>PNAS</i> ablesen. Darüber hinaus gab es äusserst fruchtbare Zusammenarbeiten im Konsortium mit Dr. Richard Reinhardt and Prof. Thomas Rudel, mit denen wir neun gemeinsame Arbeiten publizierten. Insgesamt hat dieses Projekt entscheidend dazu beigetragen, dass die Hochdurchsatz-Sequenzierung heute weltweit eine Standardmethode in der Infektionsbiologie ist.		
19. Schlagwörter entfällt		
20. Verlag entfällt		21. Preis entfällt

*) Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

^{*)} Auf das Förderkennzeichen des BMBF soll auch in der Veröffentlichung hingewiesen werden.

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN n/a	2. Type of Report Final report
3a. Report Title Final Report	
3b. Title of Publication n/a	
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s)) Prof. Dr. Jörg Vogel	5. End of Project 31. Dec. 2013
	6. Publication Date n/a
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s)) n/a	7. Form of Publication n/a
	8. Performing Organization(s) (Name, Address) University of Würzburg Institute for Molecular Infection Biology Josef-Schneider-Str. 2, D15 97080 Würzburg
13. Sponsoring Agency (Name, Address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	9. Originator's Report No. Institute for Molecular Infection Biology
	10. Reference No. 01-GS0806-2
	11a. No. of Pages Report n/a
	11b. No. of Pages Publication n/a
17. Presented at (Title, Place, Date) PT DLR	12. No. of References n/a
	14. No. of Tables n/a
	15. No. of Figures n/a
16. Supplementary Notes n/a	
18. Abstract The central research objective of this project was to study non-coding RNAs (ncRNAs) in two important bacterial pathogens of humans, <i>Helicobacter pylori</i> and <i>Salmonella Typhimurium</i> . The project was embedded in a consortium which also covered additional pathogens including viruses, bacteria and eukaryotic parasites. At the start of this project in 2008, the importance of noncoding RNAs (ncRNAs) had only begun to be appreciated. Similarly, generic methods to catalog and functionally characterize ncRNAs in a high-throughput manner were only emerging. Our project became a game changer in infectious disease research by spearheading the application of high-throughput RNA-sequencing (RNA-seq) in the global analysis of bacterial pathogens as well as to the responding host. For example, we developed the dRNA-seq technique that enabled the first full transcriptome map of an organism (<i>H. pylori</i>). Similarly, we were the first to analyse the human and mouse microRNA response to a bacterial infection using RNA deep sequencing. This 5-year project has yielded >20 publications in high-profile journals, including several papers in <i>Nature</i> , <i>Cell</i> , and <i>PNAS</i> . Moreover, it formed the basis for extremely successful collaborations with consortium members Richard Reinhardt and Thomas Rudel as evident from a total of nine joint publications. Altogether, this project exploiting high-throughput sequencing initiated and facilitated a paradigm shift in how ncRNAs and transcriptomes of pathogen and host are analysed, and provided important leads for RNA-based diagnostic.	
19. Keywords n/a	
20. Publisher n/a	21. Price n/a