

# Gentechnologie – Herausforderung und Verantwortung

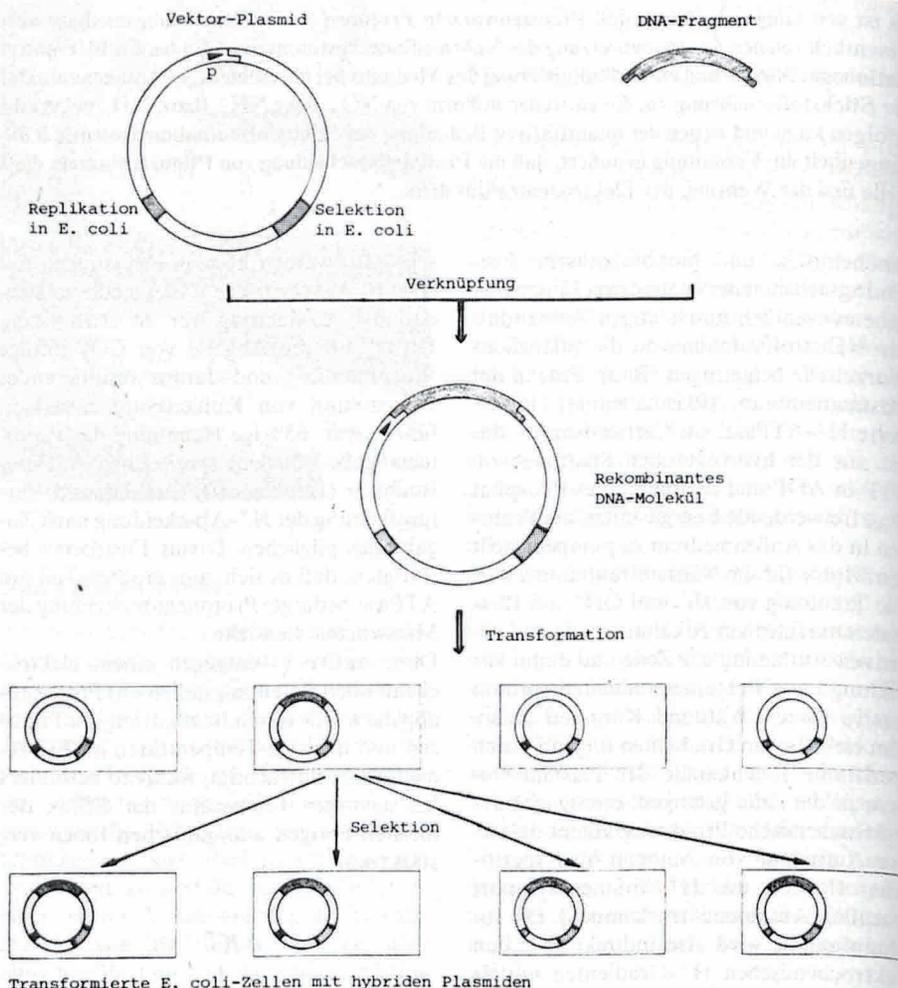
## Verzicht auf Keimbahntherapie am Menschen / Von Gerd Hobom

Eine Rückbesinnung auf die Anfänge der Gentechnologie, und damit auf die Konferenz von Asilomar Ende Februar 1975, läßt erkennen, daß die neue Methode der Gentechnologie von den beteiligten Wissenschaftlern in einem besonderen Maße als Herausforderung und zugleich als Verpflichtung zu einer verantwortungsvollen Diskussion der denkmöglichen Folgen verstanden wurde.

Die Gentechnologie wird häufig als eine wissenschaftliche Revolution beschrieben, aber im Blick zurück fügen sich selbst Revolutionen in eine kontinuierliche geschichtliche Entwicklung ein. Bei der Suche nach den Voraussetzungen für den Gedanken einer in-vitro-Neukombination von Nukleinsäuren fallen neben langen Zeiten mit stetiger Weiterentwicklung vor allem drei Perioden mit einem wesentlichen Erkenntnisprung auf, also eigentlich drei weitere und keineswegs kleinere Revolutionen.

Zu Beginn des neunzehnten Jahrhunderts stieß die damals junge Chemie in ihrem Bemühen, das Geheimnis auch der belebten Natur zu entschlüsseln, als Bestandteile oder Produkte von Organismen auf besondere Gruppen von Molekülen, die in der anorganischen Welt so nicht vorkamen. Für diese Stoffe – in ihrer Summe, wie es schien, der Kern der belebten Materie – galt weiter das nach der herrschenden Vorstellung logische Postulat, daß diese nicht aus anorganischen Vorstufen synthetisiert werden könnten. Mit der Synthese des Harnstoffs wurde dann 1828 von Friedrich Wöhler dieses Postulat durchbrochen, und in der Folge verloren die „organisch-chemischen“ Moleküle dann auch bald ihre zentrale Stellung als etwas ganz Besonderes in der Natur. An ihre Stelle rückten in den nächsten Jahrzehnten die Reaktionsvorgänge bei der Entstehung dieser Moleküle, gegenüber den Erfahrungen der Chemie in der zweiten Hälfte des neunzehnten Jahrhunderts höchst ungewöhnliche Reaktionsabläufe, die man der Wirkung von geheimnisvollen Biokatalysatoren (Enzymen) zuschreiben lernte. Insofern bedeutete es eine erneute Revolution, als zuerst Hans und Eduard Buchner 1897 in der Lage waren, solche Enzyme aus den Zellen herauszuholen und eine Enzymreaktion losgelöst von den lebenden Zellen durchzuführen. In der Folge lernte man, daß solche Reaktionen in großer Zahl von einzelnen hochgereinigten oder schließlich auch kristallisierten Proteinen ausgeführt wurden.

Wenn nach diesen Ergebnissen nun auch die Enzyme und die Enzymreaktionen nicht



**Bild 1: Grundreaktion der Plasmid-Gentechnologie.** Ein Plasmid, also ein autonom replikationsfähiges kleines DNA-Ringmolekül aus *E. coli*, wird in gezielter Weise mit einem DNA-spaltenden Enzym – einer Restriktions-Endonuklease – geöffnet, und ein fremdes DNA-Fragment eingefügt. Das DNA-Fragment muß dafür mit der gleichen Restriktions-Endonuklease hergestellt sein, verknüpft werden Plasmid- und Fragment-Enden durch die Wirkung des Enzyms DNA-Ligase. Der Reaktionsansatz mit den rekombinanten DNA-Molekülen (und dem Rest an Ausgangskomponenten) wird zur Transformation von plasmidfreien *E. coli*-Zellen benutzt, die plasmidhaltigen „Transformanten“ überleben die anschließende Antibiotika-Selektion durch die Expression eines Antibiotika-Resistenz-Gens auf der Plasmid-DNA. Eine Kultur mit den Tochterzellen einer Transformanten-Kolonie (d.h. ein „Klon“) kann zur genaueren Untersuchung des enthaltenen hybriden Plasmids herangezogen werden. Die Expression der Gene auf dem integrierten DNA-Fragment wird sichergestellt durch den entsprechenden Einbau eines Promotors (p) auf dem Plasmid für einen Transkriptionsstart in Richtung auf das Integrat: Beispiel für ein sog. Expressions-Vektorplasmid. – Plasmide gleichartigen Aufbaus stehen auch für andere Wirtszellen zur Verfügung, durch Verbindung zweier solcher Plasmide miteinander entstehen Doppel-Vektoren (engl. shuttle-vectors) für die abwechselnde Vermehrung in der einen und der anderen Wirtszelle.

mehr für den zentralen Rang in der belebten Natur in Frage kamen, so mußte sich der Blick in der nächsten Stufe erneut auf die Frage nach deren Entstehung richten. Dies um so mehr, als jeder höhere Organismus durch das Stadium der befruchteten Eizelle

hindurchgeht und sich für diesen Zustand, ebenso aber auch für eine Reihe von Folge-stadien nachweisen läßt, daß viele der später so wichtigen Enzyme überhaupt noch nicht vorhanden sind. Trotzdem werden sie später in erblicher Weise gebildet. So

rückte nach 1900 die Suche nach dem Träger für die Erbinformation in den Vordergrund, die als erdachte Brücke zwischen den Generationen zunächst nicht einmal direkt erfaßt werden konnte, sondern nur über ihre Auswirkungen auf die Eigenschaften der nächsten (und übernächsten) Generation. Dieser Aufgabe hatte sich die neue Wissenschaft der Genetik verschrieben, aber es sollte noch Jahrzehnte dauern, bis ihre Art der Untersuchung der Erbeigenschaften zu Kontakten mit den Nachbarwissenschaften wie Biochemie und Strahlenbiologie führte.

### “DNA makes RNA makes protein”

Der neue Erkenntnisprung aus der Zeit um 1950, daß nicht eine Gruppe von Proteinen, sondern die vorher recht wenig beachtete Desoxyribonukleinsäure (DNA) der Träger der genetischen Information ist, bedeutete das Startsignal für ihre Untersuchung durch die Molekulare Biologie. Und wenn man das Arbeitsergebnis von 20 Jahren Molekularbiologie in einen Satz zusammenziehen soll, so kann das nur in der Form des von Francis Crick aufgestellten Grundgesetzes geschehen: “DNA makes RNA makes protein” oder im Zusammenhang mit den früheren Erkenntnissen eigentlich: “DNA makes RNA makes protein makes everything else”. Damit war nicht nur die lange gesuchte Deutung für die Vererbung von Eigenschaften gelungen, über so andersartige Zwischenzustände wie die befruchtete Eizelle hinweg, sondern auch eine von der genetischen Information dominierte Hierarchie unter den Molekülen etabliert worden, die sich im einzelnen – Punkt zu Punkt – in dem genetischen Code ausdrückt.

Das weitere Ergebnis dieser Arbeit, daß bei allen Organismen Nukleinsäuren wie Proteine aus gleichartigen Bausteinen aufgebaut sind, und daß darüber hinaus für alle gleichermaßen der eine, einheitliche Code gilt („Universalität des genetischen Codes“) hätte eigentlich unmittelbar in die in-vitro-Neukombination von DNA-Molekülen einmünden können. Mit größerem Zeitabstand mag das im Rückblick auch so erscheinen, tatsächlich aber war die Zeit um 1970 in der Molekularbiologie eher eine Zeit der Frustration. Von der einen Seite kam die Kritik, daß nach so viel erfolgreicher Grundlagenarbeit sich damals auch nicht der Schatten einer Anwendung abzeichnete. Auf der anderen Seite war es für manche Forscher enttäuschend, daß mit der Aufklärung all dieser Zusammenhänge vieles, was wie die Vererbung lange als geheimnisvoll gegolten hatte, sich nun als die Auswirkung einer doch recht einfachen Molekularmechanik herausstellte. Am klarsten hat diese Stimmung ihren Ausdruck gefun-

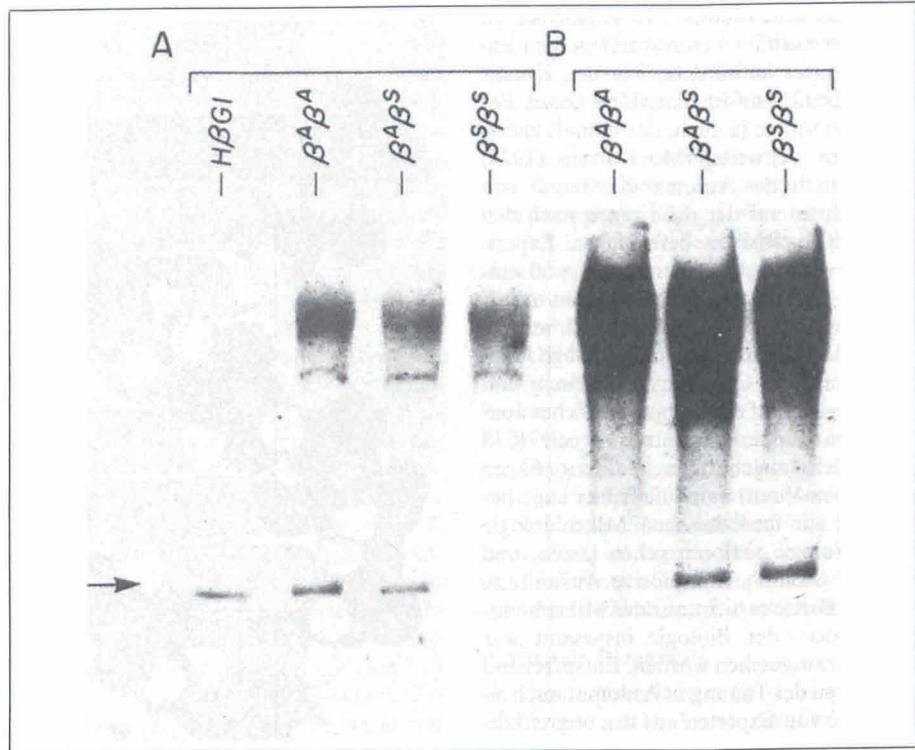


Bild 2: Gen-Analyse der Sichelzellenanämie durch synthetisierte spezifische DNA-Proben. Die gesamte DNA aus den Zellkernen einer Gewebeprobe wird so in ein Gemisch kleinerer und größerer Abschnitte zerlegt (mit dem Enzym BamHI), daß das Gen für die  $\beta$ -Kette des Hämoglobins sich auf einem nur 1800 Basenpaare großen Fragment befindet (Pfeil). Nebeneinander werden drei solcher Präparate verwendet, die von einem Patienten mit normalen Hämoglobin-Genen (genetische Kennzeichnung  $\beta^A\beta^A$ ), einem Patienten mit heterozygot vorliegender Sichelzellenanämie ( $\beta^A\beta^S$ ) und schließlich von einem Patienten mit homozygoter Sichelzellenanämie ( $\beta^S\beta^S$ ) stammen. Die DNA-Fragmente in den drei Präparaten werden in einer Gel-Elektrophorese entsprechend ihrer Größe aufgetrennt (von oben nach unten). Danach werden sie nebeneinander einmal mit einer neunzehn Nukleotide langen radioaktiv markierten DNA-Probe entsprechend dem normalen Gen (Teil A), und ebenso mit einer Probe entsprechend dem mutierten Sichelzellen-Gen hybridisiert (Teil B). Unter den vielen Bruchstücken der menschlichen DNA heben sich so allein diejenigen heraus, die das Hämoglobin- $\beta$ -Gen tragen. Im oberen Teil ist eine unspezifische Mitreaktion in dem Bereich der besonders vielen DNA-Fragmente mit Durchschnittsgröße zu erkennen. Eine Vergleichsreaktion mit einem isolierten Hämoglobin- $\beta$ -Gen ( $H\beta G1$ ) überprüft Fragmentgrößen sowie Reaktionsablauf der Hybridisierung und Autoradiographie (Aus Conner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 80, 281; 1983).

den in einem Artikel von Gunter Stent (1968): “That was the molecular biology that was”. Aber vielleicht hat auch diese zweifache Kritik und Selbstkritik einen wesentlichen Anstoß in die neue Richtung ergeben.

### Schritt im Neuland

Im Nachhinein sieht das Ereignis von 1974, also die ersten gelungenen DNA-Neukombinationen, die in Bakterien zur Replikation gebracht wurden (nach ersten Schritten im Labor von Paul Berg, Stanford, schon seit 1972), wie zwangsläufig aus. Mit diesen Experimenten wurde aber doch ein wichtiger Wechsel vollzogen. Bis dahin war die Molekularbiologie – wie andere Zweige der Biologie auch – eine Disziplin gewesen, die

das beschrieb und analysierte, was sie in der Natur vorfand; einschließlich der Untersuchung der Folgeprodukte aus einem selbstgesetzten Experiment, z. B. einer Mutagenese. Ganz anders aber die neue Fähigkeit, planvoll und nach eigenen Zielvorstellungen vorzugehen, um z. B. DNA-Moleküle verschiedener Herkunft so zu kombinieren, daß das Genprodukt Insulin jetzt nicht mehr von den Inselzellen im Pankreas des menschlichen Organismus, sondern in E. coli gebildet werden kann, oder ein Oberflächenprotein des Hepatitis B-Virus in der Hefe Saccharomyces cerevisiae. Mit dem Schritt von 1974 war damit eigentlich der Durchbruch zu einer synthetischen Biologie vollzogen, eher verborgen denn hervorgehoben durch den bis heute üblichen Begriff Gentechnologie.

Was diese neue Methode an Möglichkeiten bot, aber auch an Verantwortung dem Experimentator aufbürdete, war den Kundigen eigentlich sofort klar. Und dieses Bewußtsein war es ja auch, das damals zuerst zu einem weltweiten Moratorium (1974) und dann zu der Asilomar-Konferenz von 1975 führte, auf der die Fragen nach den potentiellen Risiken bei solchen Experimenten diskutiert wurden. Man muß einräumen, daß die Molekularbiologen auf eine solche Entwicklung schlecht vorbereitet waren. Die Konzentration über lange Jahre hinweg auf die Grundlagenforschung und überwiegend auf einen einzigen, sicher apathogenen Bakterienstamm: *E. coli* K12 samt den zugehörigen Bakteriophagen (Bakterien-Viren) hatte die früher enge Beziehung zur medizinischen Mikrobiologie und Virologie verloren gehen lassen, und die nun erkennbare explosive Ausweitung auf alle Bereiche nicht nur der Mikrobiologie sondern der Biologie insgesamt war nicht vorausgesehen worden. Entsprechend wurden zu der Tagung in Asilomar auch eine Reihe von Experten aus den angrenzenden Gebieten bis hin zur Landwirtschaft hinzugezogen, um auf ihren Rat zurückgreifen zu können.

#### Kein hypothetisches Risiko

Allen Beteiligten war bewußt, daß bei der Neukombination der Nucleinsäuren nur mit hypothetischen und extrem unwahrscheinlichen Gefahren zu rechnen war. Der mangels ausreichender Erfahrung damals jedoch noch nicht mögliche sichere Ausschluß jeder Gefahr führte dazu, für die weitere Arbeit eine Reihe von abgestuften Sicherheitsauflagen in Anlehnung an den Umgang mit den (tatsächlich) pathogenen Mikroorganismen zu beschließen. Neben den hier üblichen technischen und baulichen Maßnahmen sollte nun jedoch zusätzlich der Vorweg-Einbau von gezielten genetischen Veränderungen in die Wirtsbakterienzellen wie in die neu-kombinierten DNA-Moleküle sicherstellen, daß ein unbeabsichtigtes Entweichen und ein Überleben außerhalb des Labors von Organismen mit neu-kombinierter DNA ausgeschlossen ist.

Dabei wurden mit Blick auf die noch fehlende Erfahrung im einzelnen bewußt überhöhte Maßnahmen angesetzt, in der Erwartung, diese später bei besserer Kenntnis zurücknehmen zu können. Entsprechend dieser Erwartung ist die spätere Entwicklung dann auch verlaufen. Auf der Basis der gesamten Erfahrungen in der Gentechnologie und besonders der Ergebnisse aus der damals einsetzenden gezielten Sicherheitsforschung (beispielsweise von Malcolm Martin in Bethesda, USA, 1979) läßt sich jetzt urteilen, daß es das hypothetische Risiko der Gentechnologie nicht gibt, also nicht

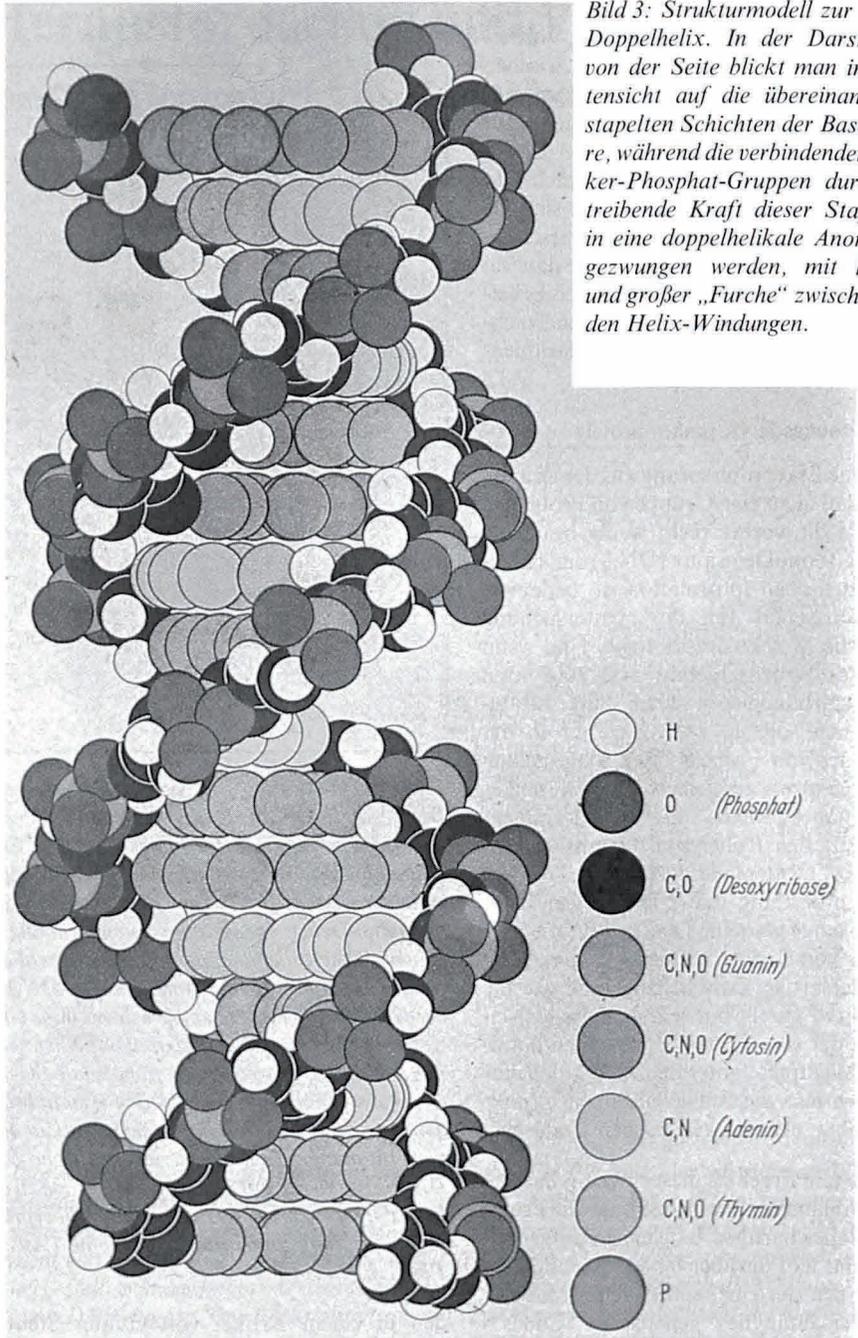


Bild 3: Strukturmodell zur DNA-Doppelhelix. In der Darstellung von der Seite blickt man in Kanaltensicht auf die übereinandergestapelten Schichten der Basenpaare, während die verbindenden Zucker-Phosphat-Gruppen durch die treibende Kraft dieser Stapelung in eine doppelhelikale Anordnung gezwungen werden, mit kleiner und großer „Furche“ zwischen beiden Helix-Windungen.

die erst durch die Kombination bedingte besondere Gefährdung im Gegensatz zu den Eigenschaften der Summe der Komponenten. Ganz im Gegenteil führen die gentechnologischen Methoden sehr häufig zu einer Herabsetzung von Gefahren, z. B. bei der „Zerlegung“ der Gene eines pathogenen Virus in ungefährliche Einzelkomponenten. Die dem Selbstschutz, dem Schutz der Mitarbeiter und schließlich der Umwelt vor unbeabsichtigten Gefährdungen geltenden Sicherheitsauflagen von Asilomar können deshalb heute auf die wenigen Fälle eingeschränkt werden, wo die Ausgangskomponenten selbst ein solches Gefahrenpotential in das Experiment hineintragen, z. B. bei der Arbeit mit den Genen aus einem toxin-

bildenden Mikroorganismus. Der dem Entdecker der Gentechnologie und zugleich dem Organisator der Asilomar-Konferenz, Paul Berg aus Stanford, zuerkannte Nobelpreis würdigt nach meiner Überzeugung zu recht neben der wissenschaftlichen Leistung auch die Art, wie er Verantwortung für die zunächst schwer zu übersehenden Folgen seiner Entdeckung übernommen hat. Es sind damit auch Maßstäbe gesetzt worden für das Vorgehen bei ähnlich weittragenden und zunächst schwierig abzuschätzenden neuen Entwicklungen in der Zukunft. Die Methoden der Gentechnologie (Bild 1) haben zu durchgreifenden Erfolgen vor allem in der Grundlagenforschung geführt. In erster Linie können mit dieser Methode die

komplexen Genome eukaryoter Zellen in handliche Segmente zerlegt und dann Stück für Stück untersucht werden. Dadurch ist unser Wissen um den genetischen Aufbau der DNA höherer Zellen außerordentlich gewachsen, das Maß an Überraschungen unter den Ergebnissen belegt am klarsten, welches Maß an Unkenntnis vor der Einführung dieser Methoden herrschte. Aus dem rasanten Anwachsen solcher grundlegenden Erkenntnisse resultieren stets neue Möglichkeiten auch für die Anwendung dieses Wissens.

#### Angewandte Gentechnologie

Die Herausforderung, die aus Ergebnissen angewandter gentechnologischer Forschung erwächst, sei an wenigen Beispielen dargestellt. Mit der zunehmenden Kenntnis besonders des Genaufbaus im menschlichen Genom werden auch immer mehr Erbkrankheiten in ihrer genauen mutationsbedingten DNA-Veränderung bekannt. Während dabei im einzelnen auch größere Veränderungen (z. B. Deletionen) an der DNA beobachtet werden, findet man in einer Reihe von Fällen die geringstmögliche Veränderung, nämlich einen einzigen Nukleotid-austausch, der über eine Aminosäureveränderung zu einer Störung der zugehörigen Proteinfunktion führt. Ein prominentes

Beispiel dieser Art ist die sogenannte Sichelzellenanämie, die unter ost- und westafrikanischen sowie amerikanischen Negern recht weit verbreitet ist, verbunden mit einer stark herabgesetzten Löslichkeit des (reduzierten) Hämoglobins in den Erythrozyten. Obgleich nur ein einziges von  $2 \times 3$  Mrd Basenpaaren der DNA im Zellkern verändert ist, gelingt mit der neuen Technik doch die molekularbiologische Analyse bei nur geringer Vorarbeit und an kleinsten Materialproben. Die Methode der Wahl besteht aus einem 19 Nukleotide langen Stück synthetischer DNA-Sequenz mit dem kritischen Nukleotid in der Mitte. Bei komplett paarender Komplementärsequenz (Genom ohne Mutation) findet Hybridisierung gegen den entsprechenden Chromosomenabschnitt statt, trägt die Chromosomen-DNA aber eine Mutation, so verhindert die zentrale Fehlpaarung diese Reaktion. Zur besseren Absicherung des Ergebnisses ist es üblich, diese Analyse in der Weise zu wiederholen, daß jetzt eine zweite Probe vom Typ der mutierten (Sichelzellenanämie-)Sequenz verwendet wird, die das umgekehrte Resultat ergeben muß. Der Erfolg solchen Vorgehens (*Bild 2*) sogar bei dieser kleinstmöglichen Veränderung in der DNA beweist, daß es grundsätzlich möglich ist, jede Erbänderung auf diese Weise zu erfassen.

Bis jetzt liegt die für dieses Verfahren nötige detaillierte Kenntnis von Erbänderungen allerdings erst bei einer kleinen, jedoch rasch wachsenden Zahl von Erbdefekten vor.

Die Kenntnis seiner eigenen Gendefekte ist von Bedeutung für das Verhalten gegenüber entsprechenden Umweltsituationen, im Fall der Sichelzellenanämie etwa gegenüber dem Sauerstoffmangel in größeren Meereshöhen oder an bestimmten Arbeitsplätzen. Gerade die Unabänderlichkeit der Erbschäden macht aber ihre Erhebung und Weitergabe in besonderem Maße zu einem Problem des Datenschutzes. Es gibt bereits Beispiele, wo der Nachweis funktionsfähiger Gene bei einigen amerikanischen Konzernen zur Einstellungsvoraussetzung gemacht wurde. Trotz solcher Fälle fügt die Genanalyse im Prinzip aber dem allgemeinen Problem des Schutzes persönlicher Daten keine wirklich neuen Aspekte hinzu.

#### Praenatale Diagnostik

Von besonderer Bedeutung ist die neue molekularbiologische Form der Genanalyse für die praenatale Diagnostik. Hier ergeben sich einige wesentliche technische Verbesserungen (die vorerst nur die kleine Zahl entsprechend analysierter Erbdefekte betreffen) gegenüber den jetzt noch dominieren-

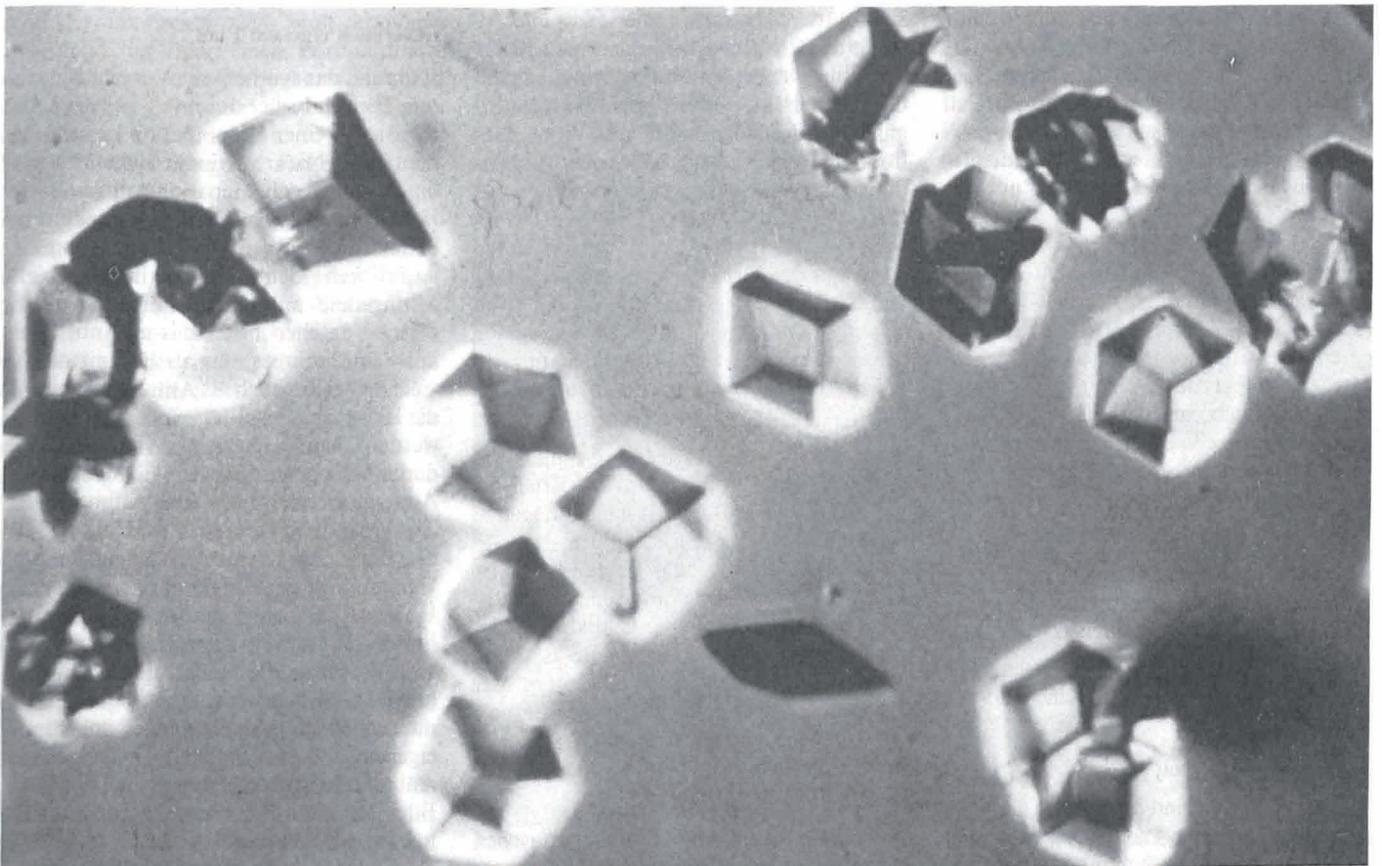


Bild 4: Lichtmikroskopische Aufnahme der ersten Humaninsulin-Kristalle, erhalten nach der Reinigung von humanem Insulin aus einem *E. coli*-Produktionsstamm (Fotografie der Ely Lilly Corporation, USA; freigegeben 1982).

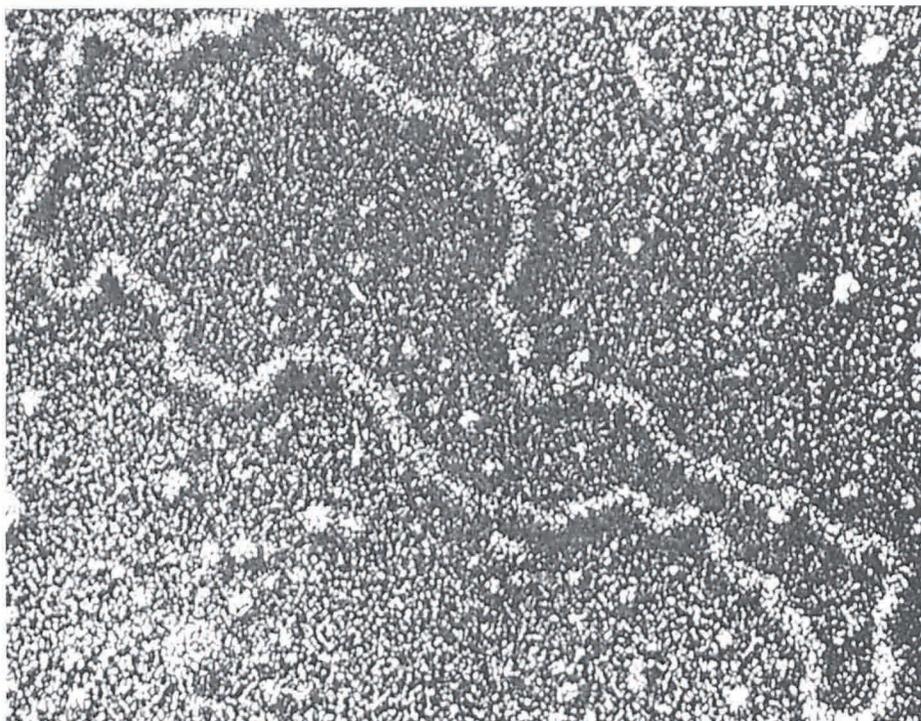


Bild 5: Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Plasmid-DNA aus *E. coli* (ca. 220 000fache Vergrößerung).

den biochemischen Methoden: Für die Probenentnahme genügt ein beliebiges, äußeres Zellmaterial des Embryos (im Prinzip eine Chorionzotte). Das Punktieren des Fruchtwassers und vor allem des plazentaren Blutgefäßsystems nimmt damit ab. Wie aus Bild 2 ersichtlich, wird das Vorliegen einer Erbanomalie in heterozygoter Form im Fall gentechnischer Analysen als zweifach positiv nachgewiesen, während bei der entsprechenden biochemischen Analyse nur die quantitative Abstufung einer Enzymaktivität gemessen werden kann. Damit sollte die Zahl der zuverlässig und frühzeitig analysierbaren Fälle mit zunehmender Kenntnis rasch steigen. Die logische Konsequenz der pränatalen Diagnostik ist bei entsprechendem Gendefekt der Schwangerschaftsabbruch. Mit mehr, zuverlässigeren und frühzeitigeren Ergebnissen wird die Gentechnologie dazu beitragen, die Zahl der medizinisch indizierten Fälle zu erhöhen, die aber gegenüber denen der sozialen Indikation offenbar noch lange in der Minderheit bleiben werden. Eine Konsequenz der pränatalen Diagnostik in jeder Form ist jedoch die allmähliche Veränderung der Einstellung in der Gesellschaft zur Geburt eines behinderten Kindes, gegenüber dem Kind und den Eltern.

#### Insulin und Interferon

Am bekanntesten sind die Erfolge der Gentechnologie mit der Produktion von Hormonproteinen in *E. coli* und inzwischen auch in anderen Fremdorganismen wie der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* geworden.

Hier ist an erster Stelle das humane Insulin zu nennen, das nach dreijähriger klinischer Erprobung Ende 1982 auf den Markt gebracht wurde und inzwischen Insulin aus Schlachttieren ergänzt und ersetzt (Bild 4). Unter den Proteinen, die gegenwärtig in der Erprobung stehen, interessiert vor allem die Gruppe der Interferone, hochwirksame Signalstoffe des Körpers bei einer Virusinfektion. Die verschiedenen klinischen Anwendungen stehen noch nicht fest, die zunächst erhoffte Wirkung auch gegenüber Tumoren scheint – falls überhaupt vorhanden – schwer in den Griff zu bekommen. Hier ist viel eher auf die gerade klonierten Stoffe Lymphotoxin und Tumor-Nekrosefaktor zu setzen, die im Körper von Natur aus Krebszellen erkennen und vernichten.

Für die gentechnologische Herstellung und pharmakologische Anwendung eignen sich grundsätzlich alle außerhalb der Körperzellen, vor allem im Blut wirksamen Proteine, also die Hormone einschließlich der Gewebshormone mit lokal begrenzter Wirkung, zellspezifische Wachstums- und Regulationsfaktoren wie die Cytokine, Gerinnungsfaktoren wie der gerade klonierte Faktor VIII (fehlt beim Haupttyp der Bluterkrankheit) und alle übrigen Serumproteine vom Albumin bis zum Transferrin und zum Blutgerinnung auflösenden Plasminogen-Aktivator.

Außerhalb einer klinisch-therapeutischen Anwendung lassen sich andere Enzymproteine nennen, die in der Klinik als diagnostische Hilfsmittel, außerdem aber auch in

verschiedenen Zweigen der Lebensmittelindustrie und sogar in der Küche Verwendung finden können (z. B. Kollagenasen, Proteasen), weitere Enzyme für besondere Reaktionsschritte in der organisch-synthetischen Chemie, in der Biochemie oder in der Gentechnologie selbst. Für wieder andere Verwendungsmöglichkeiten von Proteinen mag hier das Beispiel zweier Proteine stehen, die eine außerordentlich hohe Süßkraft aufweisen, und die damit eine fast kalorien- und auch kariesfreie Alternative zum Zucker darstellen könnten. Schließlich werden auf diese Weise auch Oberflächenproteine von Viren als neue Impfstoffe hergestellt, in der klinischen Erprobung befindet sich z. B. ein Impfstoff gegen die Serumhepatitis (Hepatitis B-Antigen; produziert in *Saccharomyces cerevisiae*). Nachdem es sogar gelungen ist, das riesige Gen vom Gerinnungsfaktor VIII zu klonieren, läßt sich an der Realisierung der genannten und vieler anderer Projekte kaum zweifeln; die in einer ganzen Reihe von Fällen gerade laufende klinische Untersuchungs- und Erprobungsphase verdeckt den schon jetzt erreichten Stand. Die häufig möglichen sehr hohen Primär-Ausbeuten an Fremdprotein in *E. coli* (bis zu 20%) erlauben eine weitgehende Reinigung der Produkte, die vorher für solche Proteine nicht erreicht werden konnte.

#### Gene nach eigenem Plan

Während das synthetische Vorgehen in diesem Bereich bisher durchweg gekennzeichnet ist von einer Kombination dessen, was man in der Natur vorfindet (humanes Insulin-Gen in *E. coli*, Hepatitis-Antigen in der Hefe usw.), wird in neueren Entwicklungen bereits die synthetische Abwandlung der natürlichen Genprodukte durch gezielte Mutagenese angestrebt. Ein Beispiel für dieses Vorgehen bietet das  $\alpha_1$ -Antitrypsin aus dem Pankreas, das als Hemmstoff für viele Proteasen auch als Anti-Thrombin für die Hemmung der Blutgerinnung eingesetzt werden kann. Gezielte Veränderungen durch Mutagenese an dem Gen für das  $\alpha_1$ -Antitrypsin verringern die Affinität zum Thrombin bzw. verkürzen die Halbwertszeit des Bindungs-Komplexes und machen die Hemmung der Blutgerinnung steuerbar. Über solche noch zaghaften ersten Schritte hinweg läßt sich erwarten, daß das synthetische Vorgehen zu immer freieren Abwandlungen natürlicher Strukturen führen wird, um schließlich auch Gene nach vollständigem eigenem Plan zu schaffen. Den deutlichsten Anhalt für eine solche Erwartung bietet der Blick auf die synthetische organische Chemie im neunzehnten Jahrhundert, die über ein Ziel wie das einer nachbildenden Synthese für den Farbstoff Indigo zur freien Synthese ohne natürliche Vorbilder fand,

und zu besseren Farbstoffen als dem Indigo selbst.

### Durch Gentechnologie zum Riesenschwein?

Ein letztes Beispiel für die Probleme in der Gentechnologie demonstriert *Bild 6*. Hier ist durch das Einbringen eines Gens für das Wachstumshormon der Ratte in die befruchtete Eizelle einer Maus nach dem Austragen in einer Ammenmaus ein Tier mit Riesenzwuchs (fast zweifaches Körpergewicht) entstanden, das diese Eigenschaft auch stabil in erbgesetzlicher Weise an seine Nachkommen weitergeben kann. Bei einem zweiten Experiment wurde das gleiche Gen in die Eizelle von zwergwüchsigen Mäusen injiziert. Durch die erste „Gentherapie“ bei einem Säuger wurden Mäuse von ihrem erblichen Zwergwuchs geheilt, wenngleich sie – mit dem Ratten-Gen – größer wurden als normalwüchsige Mäuse.

Dieses Paar von Experimenten eröffnet zwei neue Entwicklungswege: Gentechnologie als Fortsetzung der Züchtung und Gentherapie zum Ausschalten von Erbdefekten. Es fordert zugleich heraus zur Diskussion über die Notwendigkeit von Grenzssetzungen von der Basis ethischer Grundpositionen aus. Bekanntlich gibt es seit mehreren tausend Jahren einen vor allem durch Selektion betriebenen Züchtungsprozeß an unseren Nutzpflanzen und Haustieren, der inzwischen den Wolf in einen Zwergpinscher oder einen Bernhardiner, das Urhuhn in eine Eierlegemaschine mit 340 Eiern pro Jahr, oder das unscheinbare mexikanische Teasinte-Gras in einen vielhundertfach ergiebigeren Futtermais verwandelt hat. So erfolgreich dieser Prozeß auch gewesen ist, eine Schranke hat er bisher immer an den Artgrenzen gefunden (von wenigen, aber geringfügigen Überschreitungen abgesehen). Erst die Gentechnologie soll es schaffen, diese Barriere mühelos zu überwinden. Man erhofft sich davon eine weitere Steigerung möglicherweise bis zu einem Riesenschwein oder zu einer Höchstleistungs-Milchkuh. Bedeutsame Erfolge kann man auch durch den Transfer von Genen für Salzresistenz, Kälteresistenz oder Resistenz gegen Virusinfektionen aus verschiedenen Wildpflanzen in unsere Nutzpflanzen erwarten.

Bei den bisher eingeführten Methoden des Gentransfers gibt es noch viele technische Probleme. So gelingt die stabile Einführung des Fremdgens nur in einer Minderheit von Versuchen, und die Vergleichsmaus im *Bild 6* ist eigentlich eines der Geschwister, an denen im Stadium der befruchteten Eizelle die gleiche Prozedur, aber erfolglos vollzogen wurde. Weiter läßt sich bisher in keiner Weise vorausbestimmen, an welchem Ort im Genom das Fremdgen jeweils aufgenommen wird, bei dem zufallsmäßi-

gen Einbau wird häufig ein anderes Gen zerstört, was zu einer unvorhersehbaren Schädigung führen kann. Entsprechend diesen Problemen ist bei einer Reihe von Riesenmäusen die neu erworbene Eigenschaft nicht erbkonstant ausgeprägt, oder die Tiere sind von vorneherein unfruchtbar oder in anderer Weise erkennbar geschädigt.

### Die ethische Komponente

Alle diese Probleme sind für die Tier- oder Pflanzenzucht von geringer Bedeutung, weil sie durch eine entsprechende Auswahl unter den Nachkommen wie auch bisher schon überwunden werden können. Ganz anders wäre schon allein aus dieser Sicht die Situation bei einer Übertragung auf den Menschen zu beurteilen. Während in der Tierzucht eine erwünschte Eigenschaftsveränderung mit stabilem, nebenwirkungsfreiem Einbau des Fremdgens auch nur bei einem einzigen unter hundert Versuchen einen großen Erfolg darstellte, käme schon ein einziger Fehlschlag unter hundert oder mehr solcher Versuche am Menschen einer Katastrophe gleich. Schon dieses auf die Technik bezogene Argument verbietet auf absehbare Zeit ein solches Vorgehen.

Ganz anders als für die Gentherapie an der befruchteten Eizelle stellt sich die Situation allerdings für die sogenannte somatische Gentherapie dar. Hier könnten z. B. bei einem Erbdefekt in der Hämoglobin-Bildung (Thalassämie) die Blutbildungsstammzellen von dem Patienten gewonnen und für den Gentransfer mit einem funktionsfähigen

menschlichen Gen verwendet werden. Eine wirksam und defektfrei transformierte Zelle kann dann unter vielen anderen ausgewählt und vermehrt werden, um sie nach längerer Beobachtung in den Patienten, im konkreten Fall in das Knochenmark zurückzubringen. Das alles kann offenbar erst nach langjährigen Vorversuchen einschließlich jetzt laufender Tierexperimente geschehen, nicht zuletzt, um die Möglichkeit einer Krebsentstehung unter den transformierten Zellen mit Sicherheit auszuschließen. Weitere Grundlagen für dieses Vorgehen stellen die genauen Gen-Analysen der verschiedenen Formen von Thalassämie dar sowie die Untersuchung der Zelltransformation mit intakten Hämoglobin-Genen in unterschiedlichen Kombinationen. Aus ethischer Sicht lassen sich gegen das angestrebte Vorgehen bei der Thalassämie oder anderen Erbkrankheiten nach meiner Auffassung keine Bedenken vorbringen. Ein Vergleich mit der weithin akzeptierten Organtransplantation zeigt, daß ähnliches in der Medizin bereits jetzt durchgeführt wird, gegenüber dem ein solcher gentechnologischer Eingriff sogar eindeutig ein geringeres Ausmaß haben wird.

### Trugschluß

Auf den ersten Blick scheint das Argument zu gelten, daß die endgültige Therapie einer Erbkrankheit nur durch die Gen-Korrektur an der Keimbahnzelle erreicht werden kann, und daß damit dieser Weg jenseits der bestehenden technischen Schwierigkeiten (die allerdings jetzt unlösbar erscheinen) grundsätzlich offen gehalten werden sollte.



*Bild 6: Riesenwüchsige Maus im Vergleich zu einer normalen Maus. Riesenwuchs wird erhalten durch Insertion eines Wachstumshormon-Gens aus der Ratte in eine befruchtete Eizelle der Maus (R. L. Brinster und R. E. Hammer, Beltsville (MD), USA, Science 226, 321; 1984).*

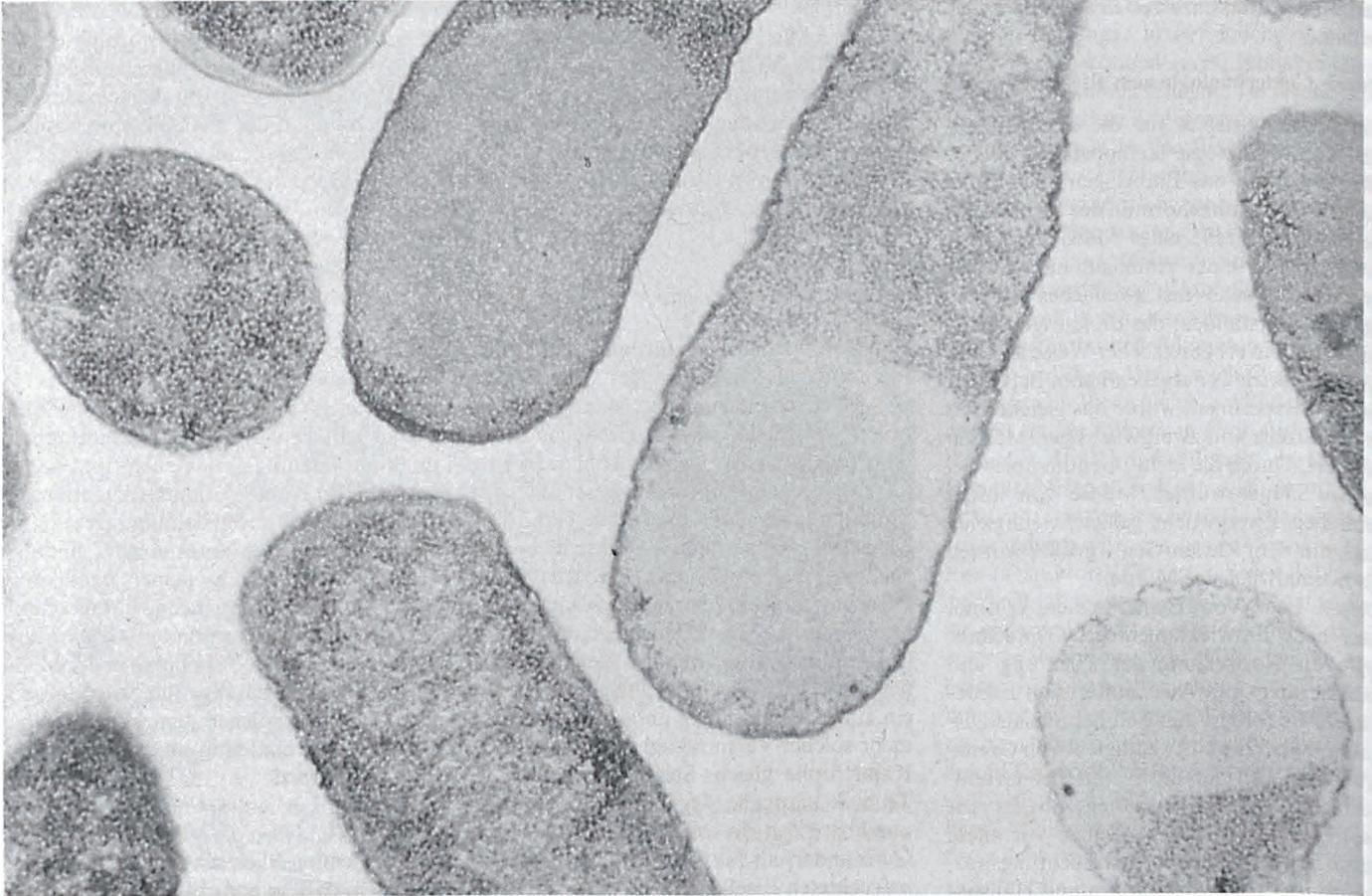


Bild 7: Elektronenmikroskopische Dünnschicht-Aufnahme von *E.coli*-Bakterien, die zur Produktion von Insulin induziert wurden (ca. 10000fache Vergrößerung). Das in sehr hoher Rate gebildete Protein fällt innerhalb der Bakterienzellen unlöslich aus (helle Bezirke) und wird auch dadurch gegen Abbaureaktionen geschützt. (Bild der Ely-Lilly Comp.)

Hier liegt jedoch ein Trugschluß insoweit vor, als dieses nicht der einzige Weg zu dem angestrebten Ziel ist. Das gleiche Ziel wird nämlich ohne gezielte Eingriffe in das Erbgut der Keimbahn viel zuverlässiger und in vielen Fällen sogar schon heute über die pränatale Diagnose erreicht. Beim Vorliegen eines schwerwiegenden Erbdefektes wird auch jetzt schon die Schwangerschaft abgebrochen, beim gegenteiligen Nachweis aber fortgesetzt. Dadurch wird über diesen Selektionsvorgang gerade die gleiche Wirkung erzielt wie bei der risikoreichen Gentherapie an einem menschlichen Embryo, die sich damit als völlig überflüssig erweist. Aus ethischer Sicht müssen wir jede genetische Manipulation an einem menschlichen Embryo ablehnen, bedeutete sie doch – ob mit begleitendem Schaden oder auch ohne einen solchen – ein uneingeschränktes Verfügen über die nachfolgenden Generationen, und aus deren Sicht eine Herrschaft der Toten über die Lebenden. Die Erkenntnis, daß dieses Vorgehen dabei sogar sinnlos und überflüssig ist, bestärkt über alle vorliegenden Richtlinien und Selbstverpflichtungen hinaus die Erwartung, daß diese jetzt deutlicher erkennbar gewordene Grenze auch eingehalten wird.