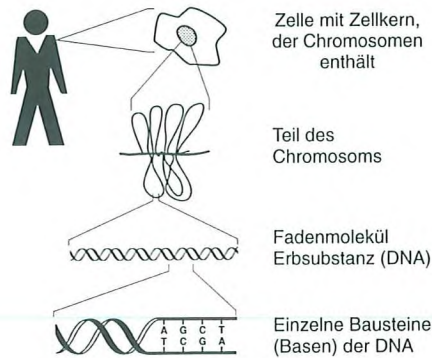

Möglichkeiten der Gentechnik

Walter Schaffner

Die Erbanlagen aller lebender Organismen sind in den Chromosomen als fadenförmige Moleküle (DNA) angelegt. Die DNA des Menschen z. B. enthält in 2 x 23 Chromosomen insgesamt 100 000 funktionelle Einheiten (= Erbfaktoren oder Gene). Seit über zwanzig Jahren ist es möglich, kleine definierte DNA-Abschnitte, z. B. ein einzelnes Gen, von höherentwickelten Organismen einschliesslich des Menschen, auf Bakterien zu übertragen. Diese sog. Gentechnik ist dabei, die Biologie und die Medizin zu revolutionieren. Die Diagnostik einer Vielzahl von infektiösen und anderen Erkrankungen ist bereits entscheidend verbessert worden. Zudem ist es gelungen, pharmazeutisch wichtige Proteine wie menschliches Wachstumshormon, Interferon und Impfstoffe in Bakterien oder Hefen in grossem Massstab herzustellen. Auch in höhere Organismen lassen sich mittlerweile Gene einbauen; dies resultiert in sog. transgenen Tieren und Pflanzen. In transgenen Mäusen werden menschliche Stoffwechselkrankheiten modellhaft rekonstruiert, was zu einer starken Reduktion der Versuche an grösseren Tieren führt. Weitere Anwendungen der Gentechnik zeichnen sich bei der Verbesserung von Nutzpflanzen ab. Beim Menschen schliesslich sind hohe Erwartungen an die Gentherapie, d. h. die Behandlung von Krankheiten mittels definierter Gene, geknüpft. Dabei steht die sog. somatische Gentherapie im Vordergrund, bei welcher neue Gene in einen Teil der Körperzellen des Patienten eingeführt werden. Damit sollen vor allem Erbkrankheiten und Krebserkrankungen behandelt werden. Weltweit sind Hunderte von Vorversuchen im Gange, doch dürfte es noch 5–10 Jahre bis zur routinemässigen Anwendung der somatischen Gentherapie dauern.

1 EINLEITUNG

Unsere Erbanlagen bestimmen nicht nur Haarfarbe und Körpergrösse, sondern beeinflussen auch Musikalität, Intelligenz und sogar die Anfälligkeit gegenüber bestimmten Krankheiten. All diese Anlagen sind in unseren Körperzellen in langen, fadenförmigen Molekülen, der sogenannten Desoxyribonukleinsäure (= DNS oder meist engl. DNA), festgeschrieben. DNA wurde im Jahr 1869 durch den Basler Friedrich Miescher entdeckt, doch sollte es noch bis 1944 dauern, bis der Amerikaner Oswald Avery dieses komplizierte Molekül als Träger der Erbmerkmale bei Bakterien identifizierte. Nur zögernd setzte sich in der Folge die Ansicht durch, dass DNA auch bei Menschen, Elefanten, Mücken und Spinat, kurz: bei allen Lebewesen Träger der Erbsubstanz war. Erst seit dem Paukenschlag der Aufklärung der Doppelspiralen-Struktur der DNA im Jahre 1953 durch James



Die Information der DNA wird über eine Kopie (RNA) schliesslich in das fertige Eiweiss (Protein) übersetzt

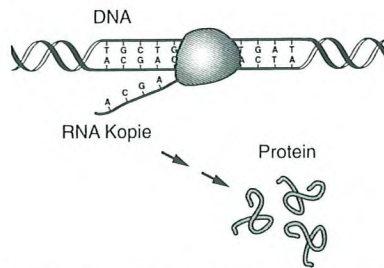


Abb. 1. Informationsfluss innerhalb der Zelle von der DNA über die RNA zum Protein. – DNA ist als Doppelspirale, oder Doppelhelix, angelegt, wobei die beiden Stränge sich wie ein Positiv zum Negativ komplementär verhalten. Die Information eines Gens ist in der DNA als Aufeinanderfolge von Tausenden von Basen festgelegt. Von der DNA eines aktiven Gens wird eine «Verschleisskopie» als Boten-RNS (= messenger RNA oder mRNA) hergestellt, welche den Zellkern verlässt. Im Zytoplasma wird diese von kleinen Proteinfabriken, den Ribosomen, abgelesen und in das Produkt (Protein) umgesetzt. [Die Stoffklasse der Proteine schliesst Enzyme, viele Hormone sowie Stützstrukturen der Zelle (= Zytoskelettproteine) ein.] Nach ausgiebiger Verwendung wird die mRNA entsorgt, während das Original, die DNA im Zellkern, erhalten bleibt.

D. Watson und Francis Crick ist dieses Molekül als universelles Erbmaterial anerkannt.

Abb. 1 zeigt schematisch in zunehmender Vergrösserung Zelle, Chromosom, DNA und ihren Aufbau mit den vier chemischen Grundbausteinen (Basen, abgekürzt A, C, G und T) sowie den Informationsfluss von der DNA über die RNA zum Protein. Wie beim Stein von Rosetta, der die Entschlüsselung der ägyptischen Hieroglyphen ermöglicht hatte, war in den sechziger Jahren das Prinzip erkannt worden, nach welchem die Erb-Information der DNA in das Produkt, nämlich das Protein, umgesetzt wird. Doch erschien es damals schlicht unmöglich, aus dem schwindelerregend grossen Erbgut des Menschen mit seinen 3,6 Milliarden DNA-Bausteinen und 100 000 Erbfaktoren (= Genen) auch nur ein einziges Gen

zu isolieren und die Reihenfolge der Basen aufzuklären. Das änderte sich schlagartig mit der Entwicklung der sog. DNA-Klonierung. Doch was ist ein Klon?

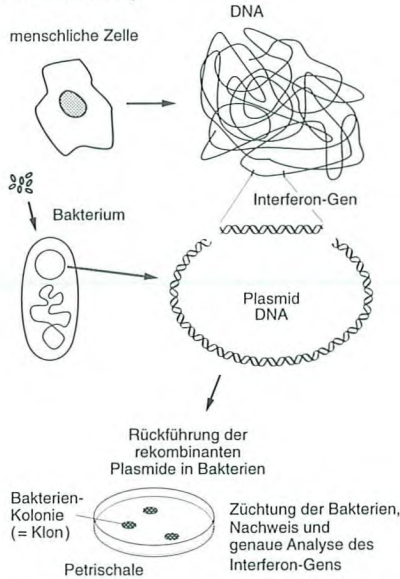
2 NEUKOMBINATION VON GENEN: GEBURT DER GENTECHNIK

Kinder gleichen ihren Eltern, bei Menschen wie bei Tieren, aber sie sind doch Individuen eigener Prägung. Dies hat damit zu tun, dass bei der sexuellen Fortpflanzung Erbanlagen der beiden Elternteile neu kombiniert werden. Anders bei der sog. vegetativen Vermehrung, wie wir sie bei gewissen Pflanzen und insbesondere bei Mikroorganismen wie Pilzen und Bakterien antreffen. Aus einem Sprössling lassen sich viele erbgleiche Nachkommen züchten, und aus einem Bakterium, das man auf den Agar-Nährboden in einer Petrischale ausstreicht, entsteht über Nacht durch rasante vegetative Vermehrung eine Kolonie von ca. einer Million identischer Bakterien. Eine Gruppe von erbgleichen Nachkommen bezeichnet man als einen Klon. Was bei Menschen Science Fiction ist, nämlich die Klonierung oder Erzeugung erbgleicher Mehrlinge, lässt sich also mit Mikroorganismen tausendfach in jeder Petrischale erreichen. Diese Eigenschaft hat man ausgenutzt, um definierte Abschnitte der menschlichen DNA auf Bakterien zu übertragen und beliebig viele Kopien davon herzustellen. Dies ist in Abb. 2 dargestellt. Zuerst wird die DNA in eine Vielzahl von Abschnitten zerschnitten, übrigens mit Enzymen, deren Entdeckung auf die Pionierarbeiten des Basler Professors Werner Arber zurückzuführen ist. Jeder Abschnitt wird dann in ein Plasmid eingebaut; das ist ein kleiner DNA-Ring, welcher bei Bakterien als separates Mini-Chromosom neben dem grossen Hauptchromosom vorkommen kann.

Ein einzelnes Bakterium eines solchen Experimentes kann z. B. das menschliche Insulin-Gen enthalten, ein anderes das Gen für Muskel-Aktin, wieder ein anderes das Gen für Nervenwachstums-Faktor usw. Jedes Bakterium kann nun zur Kolonie (Klon) auswachsen und damit genau dieses eine menschliche Gen, welches es in sich trägt, millionenfach vermehren. Aus der Bakterienkolonie lässt sich das Plasmid zurückgewinnen, und das betreffende «klonierte» Gen ist nun einer Analyse zugänglich. Die Entschlüsselung der Information einzelner Gene war eine Riesenaufgabe, ihre technische Realisierung verdanken wir vor allem einem genialen Methoden-Tüftler, dem Engländer Fred Sanger. Seine einfache und rasche Methode der DNA-Analyse (Sequenzaufklärung nach Sanger) hat sich weltweit durchgesetzt.

Mit Hilfe der in Abb. 2 dargestellten Neukombination von DNA-Molekülen lassen sich seit ihrer Einführung durch die Amerikaner Stanley Cohen, Herb Boyer und Paul Berg in den frühen siebziger Jahren die Grenzen zwischen verschiedenen Arten von Lebewesen mühelos überspringen. Bakterien mit Genen aus Frosch, Seeigel oder Mensch, Hefe mit Genen aus einem Virus, welches sich normalerweise in der menschlichen Leber vermehrt – war das nicht in höchstem Masse gefährlich, wenn die natürlichen Grenzen zwischen Tier- und Pflanzenar-

A Klonierung



B Produktion menschlicher Proteine in Bakterien

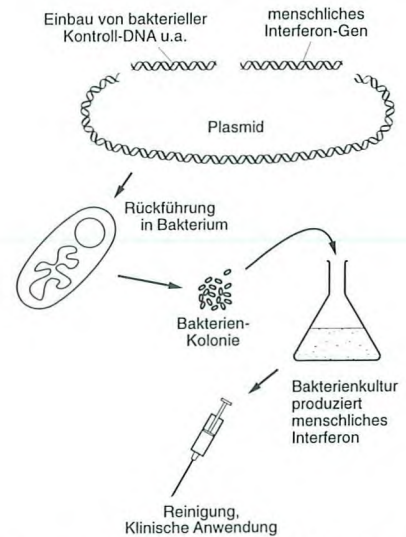


Abb. 2. Gen-Klonierung und Produktion menschlicher Proteine in Mikrobekulturen: A) Ein Gen kann aus menschlicher DNA ausgeschnitten und in ein bakterielles Plasmid (Mini-Chromosom) eingebaut werden. Dort, im überschaubaren Umfeld, lässt es sich leicht untersuchen. Meist werden Tausende von Genen gleichzeitig in Plasmide eingebaut, jedes Empfänger-Bakterium trägt dann ein anderes Gen («Gen-Bibliothek»). Die Nachkommen eines jeden Bakteriums wachsen zu je einer Kolonie heran, man muss dann aus einer Vielzahl von Kolonien diejenige, welche das gewünschte Gen enthält, identifizieren. Hier wird die Klonierung des Gens für α -Interferon gezeigt (α -Interferon ist ein Protein, welches die Vermehrung von Viren hemmt). – B) Das solcherart isolierte menschliche Gen ist in Bakterien nicht aktiv. Es kann aber experimentell so verändert und an die Bedürfnisse der Bakterien angepasst werden, dass es von diesen als eigenes Gen behandelt und das entsprechende Gen-Produkt (in diesem Falle α -Interferon) in grosser Menge hergestellt wird. In einer Schüttelkultur (Erlenmeyer-Kolben) oder noch besser in grossen Stahlbehältern mit Nährlösung (Fermentoren) lassen sich dann grosse Mengen von Interferon erzeugen.

ten in solcher Weise verwischt wurden? Wer konnte da garantieren, dass nicht ein krebsauslösendes Gen in einem Bakterienplasmid wieder auf menschliche Zellen zurückspringen und diese zu unkontrollierter Vermehrung bringen konnte? Einer der Wegbereiter der neuen Technik, Paul Berg, regte eine Konferenz zur Diskussion all dieser Fragen an. An dieser denkwürdigen Konferenz 1974 in Asilomar (Kalifornien) haben sich die Forscher eine Selbstbeschränkung mit klaren Richtlinien auferlegt, ein Novum in der Wissenschaftsgeschichte. Diese Richtlinien, am Anfang sehr strikt, wurden im Laufe der Jahre vor allem aus zwei Gründen gelockert. Erstens gab und gibt es keinerlei Hinweise auf eine Gefährdung durch die oben erwähnten neuen Genkombinationen, und auch heute, nach über zwanzig Jahren weltweiter Forschung in Tausenden von Labors, haben sich offenbar keine Unfälle mit gentechnisch veränderten Mikroorganismen, Tieren und Pflanzen ereignet. Die künstlich erzeugten Zwittermoleküle (wie z. B.

ein Bakterien-Plasmid mit einem Gen für menschliches Insulin) können offenbar im Überlebenskampf nicht an die in Jahrmillionen erprobte Fitness eines natürlichen Plasmids heranreichen. Zweitens weiss man heute, dass auch im Alltag der Natur die Artgrenzen im DNA-Transfer nicht strikt eingehalten werden. Jeder Mensch nimmt pro Tag mit der Nahrung 0,1 bis 0,5 Gramm fremde DNA auf; in unserem Darmtrakt ereignen sich täglich möglicherweise Tausende von Gen-Transfer-Ereignissen über die Artgrenzen hinweg, doch es resultieren keine ersichtlichen Konsequenzen, da diese neuen Kombinationen den bereits vorhandenen unterlegen sein dürften.

3 PHARMAZEUTISCHE ANWENDUNGEN

Im Gegenteil hat sich gerade bei den gefährlichsten Krankheits-Erregern die Gentechnik als wahrer Segen erwiesen: Aus Viren, Bakterien oder anderen Erregern, welche AIDS, Leberkrebs, Leukämie, Malaria, Cholera oder Syphilis verursachen, können Stücke der Erbsubstanz herausgeschnitten und auf die Plasmide von gängigen Laborstämmen des Bakteriums *Escherichia coli* oder in Hefe übertragen werden. Da können sie nun bequem untersucht werden, ohne dass sich der Experimentator dem zum Teil beträchtlichen Risiko des Umgangs mit dem intakten Erreger aussetzen muss. Diese Klonierung von DNA-Abschnitten ist jedoch nicht nur für die Sequenz-Aufklärung der Gene von Krankheitserregern wichtig, sie erlaubt auch konkrete medizinische Anwendungen. Beim Gelbsucht-Virus (Hepatitis B), welches sich nur schwer züchten lässt und gegen das vor der Erfindung der Gentechnik kein geeigneter Impfstoff hergestellt werden konnte, hat sich der Einbau eines Gen-Abschnitts in die Hefe als Durchbruch erwiesen: Mit solcherart gentechnisch veränderten Hefen liess sich ein wirksamer Impfstoff gewinnen, mit welchem man nun diese Form der infektiösen Gelbsucht weitgehend unter Kontrolle gebracht hat. Es ist zu hoffen, dass mit Hilfe der Gentechnik dereinst auch eine Vorbeuge-Impfung und/oder Heilung bei der Immunschwäche AIDS möglich sein wird.

Ein weiterer Durchbruch ist in der Produktion pharmazeutisch wirksamer menschlicher Substanzen erzielt worden. Das erklärte Ziel ist dabei, mit Verabreichung von körpereigenen Substanzen, die Teil unserer Immunabwehr sind, Infektionen und andere Krankheiten zu überwinden. Als Beispiel mögen die Interferone dienen, welche von Jean Lindenmann, dem ehemaligen Leiter des Instituts für Immunologie an der Universität Zürich, entdeckt worden sind. Interferone sind anti-virale Botenstoffe, welche von virusinfizierten Zellen als Alarmstoffe ausgeschieden werden und den Stoffwechsel von noch nicht infizierten Nachbarzellen so verändern, dass diese der Virusinfektion zu trotzen vermögen. Doch die Interferone werden von Körperzellen in solch geringen Mengen erzeugt, dass man damit nicht genügend Material für pharmazeutische Anwendungen erhalten kann. Wie kommt man zu grösseren Mengen dieser Substanzen? Es ist Charles Weissmann, Direktor des Instituts für Molekularbiologie an der

Universität Zürich, gelungen, menschliche Interferon-Gene in Bakterien einzubauen und diese dazu zu bringen, menschliches Interferon zu produzieren. Dasselbe ist in anderen Labors mit dem menschlichen Wachstums-Hormon und mit Erythropoietin, einem Hormon, welches die Blutbildung anregt, gemacht worden. Diese Substanzen und viele weitere können nun in grossem Massstab aus gezüchteten Zellen gewonnen werden, während zum Beispiel die Gewinnung eines Gramms α -Interferon mit klassischen biochemischen Techniken aus menschlichem Zellmaterial 50 Millionen Franken gekostet hätte – und erst noch mit dem Risiko einer Verunreinigung durch ein Virus behaftet war. Der angeborene Zwergwuchs, welcher auf einen Mangel an Wachstumshormon zurückgeführt werden kann, ist ein weiteres Beispiel für die Anwendung gentechnischer Methoden. Im Gegensatz zu Insulin, das auch aus Schweinen gewonnen werden kann, sprechen Menschen nur auf menschliches Wachstumshormon an. Erst mit Hilfe der Gentechnik konnten Bakterien dazu gebracht werden, in grossen Mengen menschliches Wachstumshormon herzustellen, so dass heute hierzulande alle Patienten zu einem erschwinglichen Preis (ebenfalls wieder ohne das Risiko einer tödlichen Ansteckung durch Verunreinigung mit Krankheitserregern) behandelt werden können. Seither ist der Bio-Boom bei den klassischen «Chemischen» Industrien in vollem Gange und nach oben ist kein Ende der Entwicklung abzusehen. Schon heute gehören gentechnisch hergestellte Produkte zur Medikamenten-Palette der Basler Firmen Roche und Novartis.

4 TRANSGENE TIERE UND PFLANZEN

Im Prinzip muss man sich natürlich fragen, ob es nicht besser wäre, einem Individuum den massgeschneiderten Abwehrmechanismus gegen bestimmte Krankheitserreger gleich mit dem entsprechenden Gen auf den Lebensweg zu geben (s. unten, Gentherapie). Bei Tieren und Pflanzen ist es schon längere Zeit möglich, neue Gene in das Erbgut einzuschleusen. Sogenannte transgene Tiere erhält man, indem man einen DNA-Abschnitt mit einem Gen mittels einer feinen Glaskapillare in die befruchtete Eizelle injiziert. Bei einem beträchtlichen Anteil der Eier wird ein Chromosom gebrochen und die neue Information dort eingebaut. Kulturpflanzen werden so verändert, dass sie von sich aus ein natürliches Insektizid produzieren, welches ganz eng begrenzt nur gegen Insekten und nicht gegen andere Tiere wirkt. Zudem werden auch die Bienen und Schmetterlinge nicht behelligt, da das Insektizid nur denjenigen Insekten den Magen verdirbt, welche von der betreffenden Pflanze fressen. Ein Pionier solcher Arbeiten ist Ingo Potrykus an der ETH Zürich. Sicher sind vor der breiten Einführung solcherart veränderter Nutzpflanzen noch viele Studien nötig, doch lässt sich bereits mit ziemlicher Sicherheit voraussagen, dass sie das heute gebräuchliche Versprayen von Insektiziden auf chemischer Basis weitgehend oder ganz ersetzen werden. Bei Tieren denkt man daran, sie in ihrem Stoffwechsel zu «vermenschlichen»,

d. h. dem Menschen anzugleichen. Ein Schwein z. B. steht in vielen Aspekten des Stoffwechsels dem Menschen viel näher als eine Ratte oder Maus. Durch Einbau menschlicher Gene in die Eizellen von Mäusen oder durch gezielte Veränderung von Mäuse-Genen analog zu defekten menschlichen Genen ist es aber gelungen, bei Mäusen eine Zahl von normalerweise typisch menschlichen Stoffwechsel-Erkrankungen zu simulieren. Dadurch werden Tierversuche zur Erprobung von Medikamenten, welche früher an Schweinen, Hunden und Affen durchgeführt wurden, mit einem Bruchteil des Aufwandes nun bei Mäusen, oder gar in Petrischalen mit Kulturen von genetisch veränderten Zellen durchgeführt. Hans Hengartner und Rolf Zinkernagel am Institut für Experimentelle Immunologie der Universität Zürich ist es z. B. gelungen, einen Mäuse-Stamm mit den typischen Merkmalen einer Diabetes zu erzeugen. Solche und andere transgenen Mäusestämme mit bestimmten Krankheitsmustern machen zwar die Tierversuche in der medizinischen Forschung nicht hinfällig, doch werden sie vor allem die Zahl der Versuche an höherentwickelten Säugetieren je länger je mehr reduzieren. Eine Einschränkung der Forschung an transgenen Tieren, wie sie von der «Genschutz»-Initiative angestrebt wird, hätte m. E. schwerwiegende Folgen für den Forschungsstandort Schweiz und den Fortschritt der Medizin.

5 GENTHERAPIE, METHODE DER ZUKUNFT?

Wie sieht es beim Menschen aus? Eine «Verbesserung der Menschheit» ist nicht aktuell, doch die Korrektur von Erbkrankheiten auf individueller Basis mittels Verabreichung von Genen würde viel Leid lindern. Mittlerweile sind bereits 8000 verschiedene Krankheiten bekannt, welche eine klare erbliche Basis haben, und in vielen Fällen sind die betroffenen mutierten (= veränderten) Gene bekannt. Eine der Krankheiten, bei welcher Gentherapie, das heisst der Einbau von neuen Genen in die Körperzellen, angestrebt wird, ist die Mucoviszidose, auch Cystische Fibrose genannt, von welcher etwa eines von 2500 Neugeborenen befallen ist. Sie führt infolge mangelnder Funktion der Lungenzellen zu zähflüssiger Schleimabsonderung; nach langsamer, qualvoller Verschlechterung des Zustandes tritt der Tod durch Ersticken meist im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter ein. Bei der Bluterkrankheit ist die Blutgerinnung gestört, auch kleinste Verletzungen können ohne Behandlung tödlich verlaufen. Die Thalassämie ist eine schwere Blutarmut, die vor allem bei den Bewohnern des Mittelmeerraumes verbreitet ist. Weitere Erbkrankheiten führen zu geistigen Störungen, Ausfall des Immunsystems, angeborener Blindheit, Taubheit oder, weniger schwerwiegend, zur Farbenblindheit.

Bei den meisten Erbkrankheiten lässt sich leider die Funktionsstörung weder durch eine Diät noch durch Injektion eines Proteins (z.B. Hormon) beheben. Hier gäbe es im Prinzip die Möglichkeit, die Krankheit permanent zu überwinden (durch Einbau eines intakten Gens im embryonalen Frühstadium) oder eher vorübergehend, durch Einbau des Gens in einen Teil der Körperzellen des

Patienten. Diese beiden Eingriffe werden als Keimbahn- bzw. somatische Gentherapie bezeichnet.

Mit zunehmender Kenntnis der für erbliche Krankheiten verantwortlichen Gene ergeben sich nicht nur neue Methoden einer frühen Diagnose, die bereits in den medizinischen Alltag Eingang gefunden haben, sondern auch revolutionäre Therapie-Aussichten mit somatischer Gentherapie (Abb. 3). Dabei wird nur ein kleiner Teil der Zellen eines Individuums durch Einbau eines neuen Gens verändert, und zudem wird die genetische Änderung nicht über Spermien oder Eizellen an folgende Generationen weitergegeben. Wenn z. B. aufgrund einer Erbkrankheit ein Organ in seiner Funktion schwer beeinträchtigt ist, kann beim Patienten ein Teil der Zellen aus dem betroffenen Organ entnommen und mit einem funktionellen Gen ausgestattet werden. Nach dem Gen-Transfer werden die Zellen direkt in den Patienten zurückgebracht oder vorerst in Zellkultur vermehrt, um eine genügende Anzahl von Zellen zu erhalten. Letzteres ist meist notwendig, weil mit den heute verfügbaren Mitteln (a) nur ein Teil der Zellen des kranken Organs entnommen werden kann und (b) der Gen-Transfer nur bei einem kleinen Prozentsatz der Empfängerzellen erfolgreich verläuft.

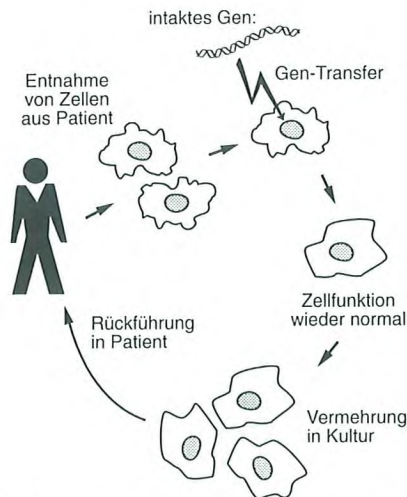


Abb. 3. Somatische Gen-Therapie. – Im Gegensatz zur Keimbahn-Gentherapie (s. Text) wird bei der somatischen Gentherapie nur ein Teil der Zellen eines Individuums durch Einbau eines neuen Gens verändert; dazu kommen mehrere Techniken des Gen-Transfers in Frage – meist sind es «entschärfte» Viren, bei denen ein für die Infektion essentieller Abschnitt durch das neue Gen ersetzt worden ist. Die meist ausserhalb des Patienten behandelten Zellen werden anschliessend in den Patienten zurückgeführt, wo sie die Funktionsstörung ganz oder teilweise beheben. Bei den jetzigen Methoden ist die Veränderung meist vorübergehender Natur und die Behandlung zur Korrektur eines defekten Gens muss gelegentlich wiederholt werden. Bei der somatischen Gentherapie zur Krebsbekämpfung (s. Text) werden Gene eingeführt, welche das Immunsystem gegen die Krebszellen des Patienten sensibilisieren. Somatische Gentherapie zur Behandlung von Erbkrankheiten wie auch zur Krebsbekämpfung befindet sich im Versuchsstadium, weltweit sind Hunderte von Vorversuchen im Gange. Eine routinemässige Anwendung ist nicht vor 5–10 Jahren zu erwarten.

Eine Variante der somatischen Gentherapie, an welche sich grosse Hoffnungen knüpfen, ist die Krebs-Therapie. Krebszellen sollten eigentlich vom Immunsystem als «fremd» bzw. «abartig» erkannt und eliminiert werden, vergleichbar der Abstossung eines transplantierten Organs. Doch entwickeln Krebszellen oft Abwehrmechanismen, um das Immunsystem zu täuschen oder zu lähmen. Adriano Fontana (Klinische Immunologie, Universität Zürich) hat zum Beispiel gefunden, dass Gehirntumoren eine Substanz (TGF- β) ausscheiden, welche die Produktion von tumorspezifischen T-Killerzellen blockiert. Für die Krebs-Gentherapie werden einem Patienten Krebszellen entnommen. Ausserhalb des Körpers werden diesen Zellen immunstimulierende Gene (z.B. für Interleukin-2) eingebaut. Die so behandelten, noch lebenden Krebszellen werden in den Patienten zurückgebracht, wo sie dessen zelluläres Immunsystem zu einer wilden Attacke provozieren. (Als Vorsichtsmassnahme werden diese genetisch veränderten Krebszellen vor der Rückführung auch noch im Wachstum blockiert, damit sie sich ganz sicher nicht wieder im Patienten vermehren können). Besonders interessant sind nun Befunde in verschiedenen Labors, welche darauf hindeuten, dass bei einer Immunantwort gegen gentechnisch veränderte Krebszellen das Immunsystem auch gegen unbehandelte Krebszellen sensibilisiert wird; selbst diese werden nun als abartig erkannt, im ganzen Körper verfolgt und abgetötet. Diese Methode ist vor allem zur Bekämpfung von Ablegern (Metastasen) vorgesehen, die sich an so vielen Körperstellen einnisten können, dass eine Operation sinnlos wird. Somatische Gentherapie ist im Versuchsstadium, auch an der Universität Zürich sind mehrere Projekte in der Anfangsphase. Eine erfolgreiche Anwendung ist jedoch erst in einigen Jahren zu erwarten.

Bei der Keimbahn-Gentherapie enthalten alle Zellen das neu eingebaute Gen, und es wird auch über die Keimzellen, d. h. Spermien oder Eier, an folgende Generationen weiter vererbt. Die technische Grundlage dafür ist in den letzten Jahren an Mäuse-Embryonen erarbeitet worden. Diese Keimbahn-Therapie war ursprünglich problematisch im Hinblick auf eine eventuelle Anwendung beim Menschen: Mit dem wahllosen Einbau eines Gens konnte oft auch ein bereits vorhandenes Gen der Maus in seiner Funktion gestört werden. Dieses technische Handicap ist jedoch durch neuere Entwicklungen bereits überwunden worden; Gene können heute an genau vorbestimmter Stelle in ein Chromosom eingebaut werden. Mangels Erfahrung ist es unklar, ob die Technik auch analog beim Menschen funktionieren würde. Zudem weckt der Gedanke an diesen Eingriff im Embryonalstadium bei vielen Zeitgenossen negative Assoziationen mit Eugenikprogrammen der Nazis, und vor einigen Jahren ist denn auch ein Verbot der Keimbahn-Gentherapie in der Bundesverfassung verankert worden. Ich persönlich befürworte die weitere Erforschung der Keimbahn-Gentherapie bei Tieren und auch dass eine Anwendung beim Menschen in der ferneren Zukunft im Auge behalten wird. Dabei wäre z. B. an eine Anwendung zur Prophylaxe gegen

lebensbedrohende Infektionskrankheiten zu denken. Was bei uns heute noch einen Abwehrreflex auslöst, könnte im nächsten Jahrtausend sehr wohl eine Voraussetzung zum Überleben der Menschheit werden.

6 AUSBLICK

Neben all den gelungenen und möglichen Anwendungen, die hier skizziert worden sind, ist doch die Feststellung wichtig, dass die Gentechnik vor allem die biologische Grundlagenforschung revolutioniert hat. Ein Grossteil des heutigen Wissens verdanken wir der Möglichkeit, jeden Aspekt der Zellfunktion mit Hilfe veränderter Gene zu testen. Neben Biologie und Medizin beeinflusst die Erforschung der Gene bereits auch die Archäologie, die Paläontologie (dies als Folge der Möglichkeit, mittels der sogenannten Polymerase-Kettenreaktion (= PCR) auch geringste Spuren von DNA aus Überresten von Menschen, Tieren und Pflanzen zu gewinnen), die Rechtsprechung (z. B. durch Verwandtschafts- oder Täternachweis) und Geschichtsschreibung (durch genetische Analyse verschiedener Volksgruppen). Es wäre vermessen, im Rahmen eines 250-Jahre-Jubiläums eine Voraussage für die nächsten 250 Jahre zu wagen. Dennoch gestatte ich mir als relativ kurzfristige Prophezeiung, dass die wohl wichtigste anstehende Erweiterung in den nächsten Jahren, oder eher Jahrzehnten, die Genetik des menschlichen Verhaltens betreffen wird. Man wird hoffentlich klarer sehen bei so vielem, worüber heute gemutmasst oder gar erbittert gestritten wird, man denke z. B. an das Rollenverhalten von Mädchen und Knaben. Was ist angeboren, was kulturell bedingt? Auf die Antworten auf diese und viele andere Fragen bin ich gespannt; sie werden auch gesellschaftliche Auswirkungen haben, über die man nachdenken muss. Zurzeit sieht es allerdings so aus, als ob unser tägliches Leben viel direkter und in zunehmendem Masse durch die Fortschritte der Mikroelektronik geprägt wird.

Danksagung

Ich danke Prof. Charles Weissmann und Dr. Martin Hergersberg für die kritische Durchsicht dieses Manuskripts und Herrn Fritz Ochsenbein für die Gestaltung der Abbildungen.

Literatur

J.D. WATSON, M. GILMAN, J. WITKOWSKI und M. ZOLLER. «Rekombinierte DNA», Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 2. Auflage 1993.