

Zum Stand  
der Forschung

# Der biowissenschaftliche Umgang mit der Natur des Menschen

Andreas Ruppert

Nach der Veröffentlichung der Evolutionstheorie durch Charles Darwin erleben wir zurzeit eine zweite neuzeitliche Phase großer narzistischer Kränkung des Menschen. Mit der experimentellen Aufdeckung der Abfolge von DNA-Bausteinen, aus denen die Erbinformation des Menschen besteht, wächst zugleich in der öffentlichen Diskussion die Furcht, dass die Informationen, die in ihrer Ausprägung ein menschliches Wesen hervorbringen, verfügbar gemacht werden können. Der Erfahrung menschlicher Autonomie scheint nach der Überzeugung nicht weniger eine „Fremd“-Bestimmung durch die menschliche DNA entgegenzustehen und sogar experimentell belegbar zu sein. In einer absurd Schlusspointe stünde danach auf dem Gipfel der bürgerlichen Emanzipationsbewegung, die gerade auch die Freiheit der Forschung hervorgebracht hat, die Erkenntnis fundamentaler Unmündigkeit.

Im Folgenden wird versucht, den augenblicklichen Stand des Wissens grob zu umreißen und Belege zu finden, mit denen diese skeptische Sicht zu rechtfertigen oder aufzulösen wäre.

## Genanalyse

Das Humane Genom-Projekt hat eine Zahl von etwa 30 000 bis 40 000 Genen bestimmt, die das menschliche Erbgut beinhaltet. Zur Überraschung der Wissenschaftler sind dies aber nur doppelt so viele wie bei einem einfachen, millimeterlangen Fadenwurm; bei der Fruchtkliege sind es 13 000, bei der Bäcker-Hefe etwa

6500. Die Komplexität eines Lebewesens steht also zunächst nicht in einfacher Relation zur Zahl seiner Gene, und die einfache Gleichung „Ein Gen ist ein Merkmal“ stimmt so nicht. Selbst wenn die einzelnen Gene in einer Population in verschiedenen Ausführungen (so genannten Allelen) in bislang unbekannter Zahl vorliegen, kann die Fülle von Eigenschaften und Merkmalen eines Menschen nur durch das Zusammenspiel mehrerer Gene beziehungsweise ihrer Genprodukte erklärt werden. Die Zahl möglicher Gen-Funktionen bei Interaktionen ist eine Funktion der Anzahl beteiligter Gene und wächst exponentiell. Diese Zusammenhänge liegen in ihrer Gesamtheit zurzeit weit außerhalb unserer Kenntnis, die Funktion der durch die Gene codierten Proteine ist erst bei etwa zehn Prozent der Gene teilweise aufgeklärt. Mögliche Auswirkungen der Umwelt auf dieses Beziehungsgeflecht, für die es bereits einzelne Hinweise gibt, sind dabei noch gar nicht berücksichtigt.

## Gendiagnose

Menschen sind auf der Ebene des Genoms zu mehr als 99,8 Prozent identisch und unterscheiden sich vor allem durch Unterschiede in einzelnen Baustein-Positionen, so genannten SNPs (in der lingua franca der modernen Biologie: *single nucleotide polymorphisms*). Nach Beendigung der Sequenzierung des humanen Genoms (die entgegen allen öffentlichen Bekundungen immer noch nicht lückenlos abgeschlossen ist!) wird die Analyse

der individuellen Unterschiede das nächste große Ziel der Genomforschung sein. 1,4 Millionen Positionen möglicher SNPs im Genom sind bis heute identifiziert, im August 2000 waren es noch 200 000, und die geschätzte Gesamtzahl liegt zurzeit bei drei bis sechs Millionen. Noch vor dem umfassenden Verständnis des gesamten Genoms wird es Versuche geben, individuelle Eigenschaften dem Auftreten eines bestimmten SNP an einer bestimmten Position zuzuordnen; ein funktionelles Verständnis bedeutet dies allerdings noch nicht, und auch hier gilt, dass mehrere SNPs in einem oder mehreren Genen zusammenwirken können und erst in ihrer Gesamtheit ein Bild ergeben. Dennoch gibt es auch Beispiele für übersichtliche Zusammenhänge, und nach dem heutigen Stand des Wissens haben wir eine Chance, solche zu entdecken. (Damit entsteht jedoch leicht das schiefe Bild einer simpel mechanistischen, monokausalen Auswirkung genetischen Informationsgehaltes.)

In Genassoziations-Studien, mit denen Zusammenhänge zwischen Genotyp und Erkrankung aufgedeckt werden sollen, konnten bestimmte Ausprägungen des Koagulations-Faktors fünf mit einem erhöhten Thromboserisiko oder der Chemokin-Rezeptor CCR5 mit einer Aids-Resistenz in Verbindung gebracht werden. Nicht zufällig werden bei Assoziations-Studien vor allem monogenische Ursachen für Krankheiten aufgedeckt, bei denen ein einziges Gen bei der Entstehung der Erkrankung beteiligt ist; die Analyse polygenischer Ursachen würde aus den bereits erwähnten Gründen eine ungleich höhere Probenzahl und eine aufwendige, computergestützte Datenverarbeitung erfordern. Es ist aber wichtig festzuhalten, dass selbst im Falle des gut dokumentierten Risikos einer Thrombose, bei der die Beziehung zwischen Gen und Erkrankung besonders offensichtlich ist, das Risikoallel nur zu etwa

fünfzig Prozent zum Auftreten einer Thrombose bis zum mittleren Lebensalter beiträgt. Bereits bekannt sind ebenfalls Zusammenhänge zwischen Drogensucht und Enzymen im Nervengewebe (wie Monoamino-Oxidase, Catechol-O-Methyltransferase 790), die Nerven-Botenstoffe umsetzen. Hier zeichnet sich zweierlei ab: Erstens werden durch das bessere Verständnis dieser Zusammenhänge neue Therapien ermöglicht; zweitens könnte sich das Bild vom Süchtigen als moralisch Verkommenem und Haltlosem ändern, wenn die physiologische Basis der Sucht erkennbar wird. Allerdings gilt auch hier, dass es keinen Automatismus vom Gen zur Sucht gibt.

Zum Unbehagen der Öffentlichkeit trägt zweifellos die zunehmende Kommerzialisierung der Genomforschung bei: Die Firma deCODE bearbeitet mit staatlicher Erlaubnis die genetischen Daten der 270 000 Isländer. Vor dem genetisch homogeneren Hintergrund einer Inselpopulation (inzwischen gibt es einen ähnlichen Forschungsversuch auch mit der Bevölkerung Neufundlands) sollen krankheitsverursachende Veränderungen stärker auffallen und den Erkrankungen besser zuzuordnen sein. Zur Schaffung einer benötigten zentralen Datenbank wurde eigens ein Gesetzänderungsantrag im isländischen Parlament eingebracht; im Gegenzug stehen der isländischen Bevölkerung Arzneimittel, die als Ergebnis der gewonnenen Erkenntnisse entwickelt werden, unentgeltlich zur Verfügung.

Ein Grund für die Kommerzialisierung der Forschung sind unter anderem die hohen Kosten für die Untersuchungen, die noch am ehesten von den großen Pharmakonzernen aufgebracht werden können. Gerade im Pharmabereich ist allerdings auch die gesellschaftliche Akzeptanz genetischer Forschung bislang am größten. Die bisher bekannten Arzneimittel haben nur weniger als fünfhun-

dert verschiedene Wirkorte im Organismus. Die Aufklärung weiterer Wirkorte (*Drug Targets*) ist die Zielsetzung von Pharmacogenomics, von der man sich bei Kenntnis des genetischen Hintergrundes eine individuell zugeschnittene Therapie erhofft, was insbesondere die Nebenwirkungen von Arzneimitteln reduzieren wird. Eine wichtige Rolle bei Arzneimittelebenenwirkungen spielen individuelle Unterschiede bei denjenigen Enzymen, die Entgiftungsreaktionen durchführen (zum Beispiel Cytochrom-Oxidasen). Bei drei Milliarden Verabreichungen von Arzneimitteln pro Jahr allein in den USA mit 2,1 Millionen Fällen von Nebenwirkungen und etwa 100 000 Todesfällen ist es wünschenswert, die genetische Information dieser Enzyme analog zur Blutgruppe schon beim Neugeborenen zu bestimmen und die Medikation entsprechend abzustimmen.

### Gentherapie

Während die Techniken der Genanalyse und -diagnose zwar auf den Informationsgehalt des Genoms abzielen, das Genom aber nicht beeinflussen, will die Gentherapie das als Ursache einer Erkrankung defekte Erbgut gezielt verändern und die Krankheit ursächlich heilen. Selbst wenn die Krankheit im einfachsten Beispiel, das wir auch hier nur kennen, monogenisch bedingt ist (lokalisierter Defekt in einem einzelnen Gen), was nur bei einem Bruchteil der Erkrankungen zutreffen dürfte (Beispiel CFTR, Zystische Fibrose, das heißt Mukoviszidose), stellt sich das bislang ungelöste technische Problem: Wie kann das reparierte Gen in die Zielzelle und dort in einen Kontext verbracht werden, der die Funktion ein Leben lang sicherstellt? Versuche mit Viren als Gentransportern sind bislang nicht dauerhaft erfolgreich gewesen. Solche Probleme gehören zu den Gründen, aus denen Stammzellforschung betrieben wird.

Eine weitere Form der Gentherapie ist die gezielte Entnahme von Zellen (zum Beispiel des Knochenmarks) aus dem Körper, „Reparatur“ des Gendefektes und Re-Implantation in den Spenderorganismus. Mit der somatischen Gentherapie können Kranke geheilt werden, die Ursache der Erkrankung bleibt jedoch weitervererbbar, und die Therapie muss in jeder Generation wiederholt werden. Bisher wurde somatische Gentherapie weltweit in 532 klinischen Studien untersucht (*Journal of Gene Medicine*, Wiley). Beim Eingriff ins Genom von Zellen der Keimbahn würden alle Veränderungen an die Nachkommen weitergegeben werden. Die Keimbahntherapie ist aus diesem Grunde jedoch höchst umstritten und wird weitgehend abgelehnt.

### Stammzelltherapie

Die Therapie mit körperfremden Stammzellen (die keine Gentherapie ist) hat die öffentliche Diskussion in besonderem Maße angeheizt. Stammzellen sind Zellen auf einem frühen Stand der Entwicklung, die in sich die Möglichkeit zur Differenzierung in die verschiedenen Gewebetypen des Organismus bergen und Gendefekte auf dem Wege des Ersetzens durch gesundes Gewebe beheben könnten. Bislang ist nicht sicher, dass adulte Stammzellen, die im Gewebe Erwachsener vereinzelt vorkommen, hinreichend undifferenziert sind, um die gewünschte Funktion ausüben zu können.

Umstritten ist der Gebrauch embryonaler Stammzellen zur Heilung, die aus frühen Embryonen gewonnen werden, wobei diese zugrunde gehen. Embryonen, die hierzu verwendet werden könnten, stammen aus In-vitro-Fertilisationen, nach denen sie jedoch aus verschiedenen Gründen nicht implantiert wurden. Die weltweite Anzahl solcher tiefgefrorenen Embryonen ist unbekannt. Ohne Zweifel handelt es sich bei diesen Embryonen um menschliches Leben, mit der – wenn auch

nicht gesicherten – Potenz, nach Implantation zu einem Menschen heranzuwachsen. Mit der Entscheidung, diese Embryonen bei der Gewinnung von Stammzellen zu verbrauchen, wird menschliches Leben beendet. Ob dies dem in der Medizin bekannten *Recht der Triage* entspricht, bei dem in einer Situation begrenzter ärztlicher Hilfe diese nur denen zukommt, die mit größter Wahrscheinlichkeit gerettet werden können, ist zu diskutieren, wenn ohne die Therapie mit embryonalen Stammzellen keine Aussicht auf Heilung eines Todkranken besteht.

### Genmanipulation

Hier muss zunächst eine sprachliche Unschärfe geklärt werden: Bedeutet Genmanipulation Manipulation der Gene oder Manipulation durch Gene? Das Erste umfasst die (gen-)technische Arbeit, wie sie zum Beispiel Voraussetzung für eine Gentherapie darstellt. Die Vorstellung von einer Manipulation des Menschen durch gezielte Eingriffe in sein Genom setzt hier aber voraus: umfassende Kenntnisse der komplexen Zusammenhänge und zusätzlich das (fragwürdige) Konzept vom Genom als einer Art *Software* des Menschen und dessen Handeln.

Für die Möglichkeit einer Manipulation zukünftiger Generationen von Menschen durch gentechnische Eingriffe gibt es keine seriösen Hinweise. Eine derartige Manipulation dürfte aber in allen Kulturen auf Ablehnung stoßen.

### Grenzen und Perspektiven

Die Voraussetzungen für eine Gendiagnose, nämlich die Kenntnis des Zusammenhangs zwischen Gen beziehungsweise Genprodukt und Eigenschaften des Trägers, sind auf wenige und einfache Eine-Ursache-eine-Wirkung-Beziehungen beschränkt. Hier wird noch lange Grundlagenforschung betrieben werden müssen. Der Einwand, die Gendiagnostik würde in besonderem Maße

zu einer Belastung der Patienten führen, ist fragwürdig. Die Kenntnis einer diagnostizierbaren Auswirkung ist immer eine Voraussetzung für die rationale Suche nach einer Therapie, und die Vermittlung ungünstiger Prognosen oder die Entscheidung, diese zu verheimlichen, sind auch heute schon Bestandteil ärztlicher Kunst. Die Erfolge der (somatischen) Gentherapie sind bis jetzt enttäuschend, und ein Durchbruch ist nicht in Sicht; eine Keimbahntherapie mit ihrer Auswirkung auf alle zukünftigen Generationen wird von der überwiegenden Mehrzahl der Forscher abgelehnt. Die Erfolge der Stammzelltherapie sind ebenfalls noch beschränkt, die Möglichkeit eines Ersatzes embryonaler Stammzellen durch adulte Stammzellen für die Heilung Todkranker ist nicht sicher. Der Gebrauch von Stammzellen zum Zwecke der Klonierung, der Herstellung einer genetisch identischen Kopie von einem Menschen, ist medizinisch, wissenschaftlich und ethisch nicht zu rechtfertigen. Während in der öffentlichen Diskussion Gendiagnose, -therapie und -manipulation sowie Stammzellforschung mit ansteigendem Interesse und emotionaler Besetzung betrachtet werden, ist diese Reihenfolge für die Forschung momentan eher von absteigender Relevanz gekennzeichnet. Der Erkenntnisstand und die daraus resultierenden Möglichkeiten der Gentechnik werden in der Öffentlichkeit weithin überschätzt. Was für die Fähigkeit zur Therapie gilt, gilt in noch stärkerem Maße für die Möglichkeit zur Manipulation. Die geringe Zahl der menschlichen Gene spricht für eine hochkomplexe Interaktion der Gene beziehungsweise Genprodukte zur Hervorbringung der individuellen Eigenschaften. Wichtige Eigenschaften einer Person sind nicht genetisch fixiert und somit genetisch nicht manipulierbar, sondern unterliegen nachgeburtlicher Prägung durch die Kultur.