

Die Synthetische Biologie  
ist für Heilung und  
Leidminderung einsetzbar

# Perspektiven für die Medizin

Norbert Arnold

Die Synthetische Biologie ist eine noch zu junge Disziplin, als dass sie schon etablierte Methoden für die medizinische Diagnose oder Therapie liefern könnte. Allerdings gibt es eine Fülle an wissenschaftlichen Publikationen, die das medizinisch relevante Potenzial erkennen lassen. Die Hoffnung, dass sie in naher Zukunft konkrete Beiträge zur Medizin leisten wird, ist daher nicht unbegründet.

Ähnlich wie die Molekularbiologie eröffnet sie neue Wege, molekulare und zelluläre Vorgänge in Organismen sowie ihre Regulationsmechanismen aufzuklären. Dadurch besteht die Möglichkeit, Erkrankungen, die auf Fehlern in den molekularen oder zellulären Abläufen beruhen, zu verstehen und darauf aufbauend neue Behandlungsoptionen zu entwickeln. Im Gegensatz zu vielen heute üblichen Therapien, die lediglich an Symptomen, nicht aber an den Krankheitsursachen ansetzen, kann die Synthetische Biologie dazu beitragen, ursächlich wirkende Therapien zu entwickeln.

## Synthetische Biologie – „Synthetische Medizin“?

Eine synthetische Re- oder Neukonstruktion von Organismen oder von organischen Bestandteilen ist ein ambitioniertes Ziel, hinter dem ein wissenschaftlicher Ansatz steht mit einem hohen inhaltlich-konzeptionellen Anspruch und mit methodisch-technischen Voraussetzungen, die heute erst ansatzweise verfügbar sind. Dass ein neuer dynamischer Forschungszeitweig besonders in seiner An-

fangsphase der gesellschaftlichen Begleitung bedarf, versteht sich von selbst. Dies gilt auch für die Synthetische Biologie und ihre medizinische Anwendung. Nicht zuletzt muss die Frage diskutiert werden, inwieweit sie die Wertebasis der Medizin verändern kann. Durch die Synthetische Biologie – zumindest in ihrer populärwissenschaftlichen Version – könnte es zu einer Renaissance mechanistischer Denkweisen („biobricks“ und „living machines“) kommen, wenn auch auf einem im Vergleich zu früheren Zeiten differenzierten Niveau. Auf die Medizin angewendet, würde eine (ungerechtfertigte) mechanistische Reduktion den unterschiedlichen Aspekten von Gesundheit und Krankheit nicht gerecht. Die Synthetische Biologie sollte daher frühzeitig auch auf ihre Implikationen für das gesellschaftliche Bild von Krankheit und Kranken, das ärztliche Ethos, die Folgen für Patienten und die gesundheitliche Versorgung geprüft werden.

Die Idee einer Synthetischen Biologie lässt sich bis zum Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts zurückverfolgen, aber erst mit der Entwicklung der Molekularbiologie gewann sie eine konkrete Basis, auf der sie aufbauen konnte. Die renommierte Wissenschaftsjournalistin und Biologin Barbara Hobom griff daher folgerichtig Anfang der 1980er-Jahre diesen Gedanken auf, der in den nachfolgenden Jahrzehnten zu einem umfassenden Forschungskonzept weiterentwickelt wurde. Die Synthetische Biologie wurde von Beginn an auch mit der Absicht verfolgt,

daraus medizinisch relevantes Wissen zu generieren.

„Analyse durch Synthese“ – diese paradoxen Formulierung beschreibt sehr treffend den Ansatz der Synthetischen Biologie: Der „Nachbau“ biologischer Strukturen und die anschließenden Funktionstests zeigen, ob die Bedeutung biologischer Strukturen richtig verstanden wurde – dem bekannten Statement des Physik-Nobelpreis-Trägers Richard Feynman entsprechend: „What I cannot create, I do not understand.“ Die künstliche Reduktion auf minimalistische Strukturen oder die Isolierung von Funktionseinheiten, die dann wieder – wie in einem Baukastensystem – zusammengesetzt werden können, dienen dazu, die Lebensvorgänge in Organismen besser zu begreifen. Dazu gehört auch das bessere Verständnis von Krankheit und Gesundheit und der zugrunde liegenden molekularen und zellulären Mechanismen.

### „Zellfabriken“ und „Designerproteine“

Als Craig Venter und seine Arbeitsgruppe im Mai 2010 in der Wissenschaftszeitschrift *Science* den spektakulären Artikel „Creation of Bacterial Cell Controlled by a Chemical Synthesized Genome“ veröffentlichten, verhalfen sie damit nicht nur der Synthetischen Biologie zu öffentlicher Aufmerksamkeit, sondern zeichneten auch für die medizinische Anwendung konzeptionelle Wege vor. Das in dieser Publikation beschriebene synthetisierte Genom enthielt die genetische Information von *Mycoplasma mycoides* und umfasste 1 080 000 bp (das heißt Basenpaare, also die beiden in der doppelten Spirale des Erbgutes einander gegenüberliegenden Moleküle). Es wurde aufgrund der seit Längerem verfügbaren Sequenzierungsdaten chemisch synthetisiert, und zwar zunächst in Teilstücken, die dann in einem komplizierten Ver-

fahren unter Zuhilfenahme von Klonierungsschritten in *Escherichia coli* und in Hefe zusammengefügt wurden. Eine *Mycoplasma-capricolum*-Zelle wurde durch das Einbringen dieses synthetisch hergestellten Genoms in eine *Mycoplasma-mycoides*-Zelle umgewandelt. Zu Recht wurde diese im Mai 2010 publizierte Leistung nicht nur in Fachkreisen, sondern auch in der Öffentlichkeit gewürdigt.

Sowohl die *In-vitro*-Synthese eines relativ großen Bakteriengenoms als auch die Einbringung eines solchen Genoms in eine Bakterienzelle (unter Wahrung seiner Funktionsfähigkeit) sind schon jeweils für sich genommen herausragende wissenschaftliche Leistungen. Das Team von Craig Venter hat in den letzten Jahren dazu systematisch die Vorarbeit geleistet: 2008 wurde erstmals die erfolgreiche *In-vitro*-Synthese eines großen Bakteriengenoms und 2007 und 2009 die „Transplantation“ eines (damals allerdings „natürlichen“) Bakteriengenoms in eine andere Bakterienzelle publiziert. Die im Mai 2010 gelungene Verknüpfung beider Forschungslinien – der Synthese eines Bakteriengenoms und seiner Einbringung in ein Bakterium – ist ein wichtiger Meilenstein für die Synthetische Biologie.

Die wissenschaftliche Bedeutung besteht nicht darin, ein „künstliches Lebewesen“ zu schaffen (was nicht der Fall ist!), sondern liegt im erfolgreichen „Handling“ der DNA – ein sehr anspruchsvolles Unterfangen. Craig Venter hat dazu Wesentliches beigetragen: nicht nur durch die Synthese großer funktionsfähiger DNA-Moleküle, sondern zum Beispiel auch durch die erfolgreiche Sequenzierung des humanen Genoms zehn Jahre zuvor.

Die zentrale Bedeutung der DNA als genetischer Speicher und damit als Steuerelement sowohl für die Evolution als auch für die Ontogenese und auch für den Metabolismus (Stoffwechsel) verliert durch die neueren Forschungsergebnisse

zur Epigenetik nicht an Bedeutung. Die DNA bleibt nicht nur für die Biowissenschaften das interessante Makromolekül, sondern auch für die Medizin, denn die DNA ist für die Aufklärung von Krankheitsursachen, für eine genaue und sichere Diagnose und für eine an den Krankheitsursachen ansetzende Therapie das wichtigste Molekül.

Die Synthetische Biologie ermöglicht die Synthese von einzelnen Genen und den Aufbau von Genkombinationen, die, in Mikroorganismen eingebracht, neuartige Synthesewege ergeben. Damit geht die Erwartung einher, die derzeitigen gentechnikbasierten Verfahren des „Bioprocessing“ von pharmazeutisch wirksamen Substanzen weiter auszubauen und zu optimieren. Es gibt bereits umfangreiche Sammlungen von sogenannten „biobricks“, von denen man hofft, dass sie sich zum Aufbau solcher neuer Biosynthesewege eignen. Erste positive medizinisch-relevante Ergebnisse liegen vor: Beispielsweise können Hydrocortison und das Anti-Malaria-Mittel Artemisinin auf diesem Wege hergestellt werden.

Die Synthetische Biologie könnte auch für die Gentherapie neue Impulse geben, etwa durch die Entwicklung besserer Vektoren, die Optimierung der verwendeten Transgene oder durch eine Verbesserung der Regulatorsequenzen für die Genexpression.

### Minimalzellen mit maximaler Effizienz

Schon lange ist bekannt, dass vergleichbare Organismen sehr unterschiedliche DNA-Gehalte haben können. Daraus und aus anderen Hinweisen lässt sich schließen, dass es neben der für die jeweils spezifische Lebensweise notwendigen genetischen Ausstattung auch DNA-Abschnitte gibt, die Gene enthalten, die für das Überleben des betreffenden Organismus nicht unbedingt notwendig sind,

und dass es darüber hinaus auch DNA-Abschnitte gibt, die keinen erkennbaren Informationsgehalt haben. Die Sequenzierungsprojekte der letzten Jahrzehnte haben diese Vermutung bestätigt.

Ein Ziel der Synthetischen Biologie ist es, sogenannte „Minimalzellen“ herzustellen, die lediglich die unbedingt notwendige zelluläre „Grundausrüstung“ besitzen und bei denen alle „überflüssigen“, das heißt aus Sicht des Experimentators unter den Lebensbedingungen im Labor nicht unbedingt notwendigen DNA-Abschnitte eliminiert wurden. Bei einem für die Biotechnologie besonders wichtigen Organismus, dem Bakterium *Escherichia coli*, gelang es beispielsweise, das Genom auf 3700000 bp zu reduzieren. An einer weiteren Verminderung der genetischen Ausstattung – bei *Escherichia coli* und anderen für die Biotechnologie wichtigen Mikroorganismen – wird gearbeitet. Ziel ist es, Zellen zu erhalten, die sich durch das Fehlen langer, nicht notwendiger DNA-Abschnitte und infolgedessen durch eine minimale Proteinausrüstung auszeichnen und die dadurch in der Lage sind, gezielt eingebrachte fremde Gene (die etwa für ein medizinisch nützliches Protein codieren) besonders gut zu exprimieren (vom Genotyp zum Phänotyp auszuprägen). Auch unter Aspekten der biologischen Sicherheit haben solche Zellen Vorteile: Aufgrund ihrer „minimalistischen“ Ausstattung sind sie außerhalb der definierten Lebensbedingungen im Labor kaum überlebensfähig und stellen daher, etwa bei einer unbeabsichtigten Freisetzung, ein sehr viel geringeres Risiko dar.

Ganz ähnliche Ziele werden auch mit den sogenannten „Protozellen“ verfolgt. Dabei handelt es sich nicht um natürliche, sondern um künstliche Gebilde, die zellulären Strukturen nachempfunden werden, indem etwa reproduktionsfähige Membran-Vesikel-Systeme hergestellt werden. Auch diese künstlichen

Kompartimente könnten für biopharmazeutische Zwecke genutzt werden.

## Potenziale orthogonaler Systeme

Ein weiteres Beispiel, das die weitreichenden medizinisch-pharmazeutisch interessanten Möglichkeiten der Synthetischen Biologie erahnen lässt, betrifft den genetischen Code und die Übertragung in Proteine. Normalerweise ist die kleinste Informationseinheit auf der DNA und der RNA ein Triplet, das heißt, jeweils drei Nukleotide (der DNA oder RNA) codieren für eine Aminosäure (eines Proteins). Einer Forschergruppe aus Cambridge gelangen gezielte Veränderungen, sodass statt der Triplets Quadruplets als kleinste Informationseinheiten gelesen und dadurch der gezielte Einbau von normalerweise in der Natur nicht vorkommenden Aminosäuren in Proteine ermöglicht wird. Dies erforderte an mehreren Stellen der molekularen Ausstattung der Zellen (Ribosomen, tRNA etc.) gezielte Eingriffe. Durch diese Veränderung des Leserasters wird die genetische Speicherkapazität wesentlich erweitert, nämlich von maximal  $64 (= 4^3)$  auf  $256 (= 4^4)$  Kombinationsmöglichkeiten. Dieses Experiment eröffnet die Perspektive, in Zellen neben dem normalen Translationsystem ein Parallelsystem (orthogonales System) zu etablieren, das sich zum Beispiel für die *In-vivo*-Synthese nicht natürlich vorkommender, für medizinische Zwecke nutzbarer Makromoleküle eignet. Ein verändertes Leseraster, ein nicht natürlicher genetischer Code, kann außerdem zu einer höheren biologischen Sicherheit von biotechnischen Maßnahmen beitragen.

## DNA-Impfstoffe

Ein weiterer interessanter DNA-basierter Ansatz wird mit der Weiterentwicklung von DNA-Impfstoffen verfolgt. Bei DNA-Immunisierungen werden nicht Antigene (also etwa attenuierte Viren oder geeig-

nete virale Proteine) injiziert, sondern DNA, die für Antigene codiert, die mit genetischen Steuerelementen versehen ist, sodass sie im menschlichen Körper exprimiert wird. Das Antigen wird bei diesem Verfahren also durch die körpereigene Proteinbiosynthese gebildet. Diese Strategie der DNA-Immunisierung bietet Vorteile, zum Beispiel bei der Impfsicherheit. Hinzu kommt, dass die DNA leichter und besser für den jeweils geplanten Impfpurpose optimiert werden kann. Mithilfe der Synthetischen Biologie können sichere und wirksamere Impfungen durchgeführt werden – vor allem für Problemfälle wie etwa HIV. Masernimpfungen im frühen Säuglingsalter führen aufgrund des unreifen Immunsystems oft zu Impfwischenfällen, auch hier könnte eine DNA-Immunisierung hilfreich sein. Schließlich besteht in Bezug auf häufige, aber gleichwohl gefährliche Infekte wie Influenza die Erwartung auf bessere Impfstoffe, nämlich DNA-Vaccinen.

## Hoffnung auf Innovationen für die Medizin

Die Synthetische Biologie ruft in der Öffentlichkeit nicht nur Hoffnungen, etwa auf bessere Möglichkeiten in der Bekämpfung von Krankheiten, hervor, sondern auch Ängste. Oft ist in der medialen Berichterstattung über die Synthetische Biologie von „Gott spielen“, von „einer zweiten Schöpfung im Labor“, in dem „künstliche Lebewesen“ erzeugt würden, von einer „Konkurrenz für Gott“ und ähnlichen Bedenken die Rede. Alte Klischees, wie zum Beispiel „Frankensteins Monster“, werden immer wieder bemüht. Auch wenn in vielen (englischsprachigen) Fachartikeln der Begriff „creation“ verwendet wird, steht völlig außer Frage, dass die Synthetische Biologie in keiner Weise mit dem göttlichen Schöpfungsakt verglichen werden kann. In jedem Fall bleibt das, was im Labor hergestellt wird, immer ein Teil der

Schöpfung und kann diese niemals transzendieren.

### Leben als „Systemeigenschaft“

Die grundsätzliche Frage, was Leben ist, können die „Lebenswissenschaften“ nicht mit absoluter Präzision beantworten. Es lassen sich wohl für Lebewesen typische Kriterien benennen, in Grenzfragen reichen sie jedoch nicht aus. Die Forschungsergebnisse der Synthetischen Biologie erhärten die Vorstellung, dass Leben eine „Systemeigenschaft“ ist, die komplexen Strukturen (Organismen), aber nicht ihren molekularen Bestandteilen (DNA, RNA, Proteinen, Molekülkomplexen, Organellen und so weiter) zukommt. Die DNA ist ein chemisches Molekül und „lebt nicht“. Daher kann sie, wie es die Synthetische Biologie zeigt, im großen Stil künstlich hergestellt werden, ohne dass sie – in Zellen eingebracht – ihre biologische Funktionsfähigkeit verlieren würde. Wäre die *vis vitalis* nicht schon längst als wissenschaftliche Hypothese verworfen, dann würde sie durch die Synthetische Biologie endgültig widerlegt.

### Heilung und Leidminderung

Medizin ist ohne die biologische Grundlagenforschung nicht denkbar. Gerade weil Gesundheit ein besonders wichtiger Fundamentalwert ist, der von den meisten Menschen hoch geschätzt wird, erhält die medizinisch orientierte Forschung eine im Vergleich zu anderen Forschungsgebieten zusätzliche Legitimation: Heilung und Leidminderung sind

hohe ethische Ziele; Forschung, die diesen Zielen dient, genießt daher eine besondere Wertschätzung. Dies wird auch in der Bewertung der Synthetischen Biologie deutlich: In einer aktuellen Umfrage in den USA schätzten immerhin neunzehn Prozent der Befragten den Nutzen der Synthetischen Biologie höher ein als ihre Risiken, und dreiunddreißig Prozent sahen einen Gleichstand zwischen Chancen und Risiken – und das, obwohl die Kenntnisse der Befragten über die Synthetische Biologie gering sind: Dreiundvierzig Prozent der Befragten hatten noch überhaupt nichts und dreißig Prozent nur ein wenig von Synthetischer Biologie gehört. Besonders wenn medizinische Ziele (Entwicklung eines Impfstoffs) in den Vordergrund gestellt werden, ist die Zustimmung groß: Neunundfünfzig Prozent bewerteten eine solche Perspektive als positiv. Vor diesem Hintergrund und auf der Grundlage des derzeitigen Forschungsstandes, der gute Gründe für eine optimistische Perspektive gibt, sollten die Synthetische Biologie und ihre medizinisch relevanten Projekte mit Nachdruck gefördert werden.

Die Hoffnung, auf diesem Wege noch besser als bisher Krankheiten entgegenzutreten und damit ein gesundes und langes Leben unterstützen zu können, darf allerdings mögliche Risiken nicht vergessen lassen. Auch für die Synthetische Biologie gilt die Mahnung der deutschen Bischöfe an die Wissenschaftler in der Gentechnik und der Biomedizin, „die menschendienliche Perspektive nicht aus den Augen zu verlieren“.

### Glaube und Hoffnung

*„Der völlige Verzicht auf Hoffnung ist das, was das Unheil nur beschleunigen kann. Eines der Elemente, die das Unheil verzögern können, ist der Glaube daran, daß es abwendbar ist.“*

Hans Jonas, deutscher Philosoph (1903–1993)