

Humangenetik in der Diskussion

Eine populärwissenschaftliche Facheinführung
in ein aktuelles und kontroverses
biomedizinisches Thema

Dr. Jürgen Ruff

Konstanz

Oktober 2001

Wozu öffentliche Debatten über biomedizinische Anwendungen?

Die breite Einführung neuer Techniken eröffnet nicht nur neue Möglichkeiten und weckt neue Hoffnungen, sondern stößt in der gesellschaftspolitischen Diskussion über ihre Auswirkungen zumeist auch auf starke Vorbehalte, ja Ängste und Widerstand. Dies gilt in besonderem Maße für alle Techniken, die im weitesten Sinne das Erbgut, also gewissermaßen den Programmgeber lebender Organismen, zum Gegenstand haben. Auf dem Feld der Humangenetik ist die Diskussion gerade in Deutschland darüber hinaus durch die Perversionen, die zur Zeit des Nationalsozialismus mit dieser Wissenschaft verbunden waren, schwer belastet. Deshalb muss für eine allgemeine und akzeptierte Anwendung solcher Methoden ein gesellschaftlicher Konsens vorhanden sein. Oft läuft jedoch die ethische und die gesellschaftspolitische Debatte und damit auch die Gesetzgebung, die letztendlich den Rahmen für die jeweilige Technikanwendung festlegt, der technisch-wissenschaftlichen Entwicklung hinterher. Beim Gentechnik- und beim Embryonenschutzgesetz war es umgekehrt. Letzteres ist nun gut 10 Jahre alt und wurde verabschiedet schon Jahre bevor das dort rechtlich eingegrenzte überhaupt durchführbar war. Doch neue technische Möglichkeiten stellen diese Grenzziehungen wieder in Frage, so dass es heute einer erneuten gesellschaftspolitischen Debatte bedarf, um wieder zu einem breiten Konsens zu kommen, der durchaus eine Änderung der bestehenden Gesetzeslage zur Folge haben kann.

Das, was heute technisch möglich ist oder erscheint, ist jedoch auch nicht leicht zu beschreiben, denn selbst in den Tageszeitungen ist beinahe schon wöchentlich von neuen Forschungsergebnissen auf dem Gebiet der Humangenetik, oder besser etwas weiter gefasst, der Biomedizin, zu lesen. Hoffnungen und Ängste gehen vielleicht auch deshalb sehr tief und liegen doch sehr nahe beieinander. Aber auch Fachleute sehen sich kaum in der Lage endgültige oder auch nur eindeutige Aussagen zu machen, denn neue Ergebnisse bringen zumeist nicht nur neue Erkenntnisse, sondern auch viele neue Fragen mit sich.

Ich will deshalb hier versuchen, die Fachdiskussion etwas zu strukturieren, auch unter Verzicht auf das eine oder andere neueste Detail. Ich werde mich auch ethischer Bewertungen hier weitestgehend enthalten, was nicht bedeutet, dass ich als Wissenschaftler zu diesen Themenbereichen keine ethisch begründete Meinung habe. Oft ist es ja gerade eine zutiefst ethische Motivation, die Wissenschaftler dazu bringt, auch und vor allem im medizinischen Bereich neue Methoden zu entwickeln.

Was ist Biomedizin und wo bleibt dabei die Gentechnik?

Das, was gemeinhin als **Humangenetik** verstanden wird, umfasst im Grunde drei große Bereiche, die **Reproduktionstechnologie**, die **Diagnostik** und die **Therapie**, die sich auch teilweise überlappen. Auf allen drei Feldern können gentechnische Methoden eingesetzt werden, dies muss aber nicht geschehen. Deshalb gebrauche ich lieber den umfassenderen Begriff **Biomedizin**, weil diese oft mit Genetik im engeren Sinne gar nichts zu tun hat, sondern mit anderen Fachbereichen, wie Zell- oder Entwicklungsbiologie.

Reproduktionstechnologie – womit alles begann....

Viele Verfahren der **Reproduktionstechnologie**, also ganz allgemein gesagt Methoden zur Vermehrung von Lebewesen, stammen ursprünglich aus der Tierzucht, wo man bestrebt ist, möglichst schnell und effizient Tiere mit den gewünschten Eigenschaften zu vervielfältigen.

Künstliche Befruchtung

In der Humanmedizin begann es **1978**, als mit Louise Brown das erste durch **künstliche Befruchtung – IVF**, bzw. **in-vitro-Fertilisation** genannt – gezeugte Kind geboren wurde. Im Gegensatz zum natürlichen Vorgang sind hier zuvor drei technische Eingriffe nötig: erstens die Entnahme von Eizellen (5 – 20 Eibläschen) aus den Eierstöcken der zukünftigen Mutter nach entsprechenden Hormonbehandlungen, zweitens die Befruchtung außerhalb des Mutterleibs mit einem zufällig eindringenden Spermium aus einer Probe mit Millionen Samenzellen des Vaters und drittens das Einsetzen von ein bis drei befruchteten Eizellen bzw. Embryos in die mütterliche Gebärmutter zwei Tage später, wodurch dann überhaupt erst ein Mensch entstehen konnte. Die übrigen nicht eingepflanzten Zygoten werden in der Regel vor der ersten Teilung tiefgefroren, um im Bedarfsfall weitere Einpflanzungen vornehmen zu können. Zum ersten Mal in der Menschheitsgeschichte erfolgte damit die Verschmelzung einer menschlichen Eizelle mit einer Samenzellen nicht natürlich, sondern durch einen technischen Eingriff außerhalb des menschlichen Körpers. Dies war sozusagen die Voraussetzung für viele der Techniken, deren Anwendung wir heute diskutieren. Inzwischen sind über 300.000 solcher sogenannter **Retortenbabys** geboren worden. Eine Verfeinerung dieser Technik gelang **1991** Andre´Van Steirteghem in Belgien durch die gezielte Injektion eines einzigen Spermiums direkt in eine zuvor entnommene Eizelle- die **intrazytoplasmatische Spermieninjektion (Icsi)**. Derartig gezeugte Kinder gibt es bereits über 10.000.

Klonen

1993 war es dann Jerry Hall, der in den USA einen durch künstliche Befruchtung gezeugten menschlichen Embryo außerhalb des Mutterleibs teilte und so genetisch identische Zwillinge künstlich herstellte. Die beiden sich weiter entwickelnden Embryos wurden allerdings nicht in eine Gebärmutter eingepflanzt, sondern vernichtet. Damit war der erste **menschliche** embryonale **Klon** erzeugt worden.

1997 ist es dann einer schottischen Arbeitsgruppe um Ian Wilmut zum ersten Mal gelungen, aus Euterzellen eines erwachsenen Schafes durch Injektion des Zellkerns in eine befruchtete aber daraufhin entkernte Eizelle einen lebensfähigen **Klon eines erwachsenen Tieres** zu erzeugen. Dolly war geboren. Für diesen Versuch waren aber allein schon 277 Schafeizellen und später 13 Schafe zur Einpflanzung von Embryos nötig, um am Ende ein dennoch nicht ganz gesundes Lamm zu bekommen. Dieses **reproduktive Klonen** ist inzwischen bei verschiedenen Tieren gelungen, allerdings z. T. verbunden mit Missbildungen oder dem frühen Tod der Klone. Von einer Routinetechnik kann deshalb noch keinesfalls gesprochen werden. Diese Form des Klonens hat zunächst nichts mit Gentechnik zu tun und bewirkt auch keine genetische Veränderung. Vielmehr sollen dadurch genetische Veränderungen bzw. die Durchmischung von väterlichem und mütterlichem Erbgut gerade verhindert werden. Allerdings kann diese Technik mit gentechnischen Eingriffen verknüpft werden. So wurde dem zweiten Klonschaf in Schottland – Polly – schon im frühen Embryonalstadium ein Gen des Menschen eingepflanzt, was auch abgelesen und in ein funktionsfähiges Protein übersetzt wird. Auf das sogenannte therapeutische Klonen werde ich später eingehen.

Die jüngste Meldung über einen weiteren Schritt in der Reproduktionstechnologie kam diesen Sommer aus Australien, wo es einer Fortpflanzungsmedizinerin gelungen war, eine nicht entkernte Mäuse-Eizelle mit einem Chromosomensatz mit einer gewöhnlichen Körperzelle mit zwei Chromosomensätzen zu verschmelzen und zur Teilung zu bringen, wobei einer der drei Chromosomensätze ausgestoßen wurde. Da der Embryo aber keiner Maus eingepflanzt wurde, ist bisher nicht klar, ob daraus eine gesunde Maus entstehen kann. Das wäre dann die **Befruchtung** von Eizellen mit **Körperzellen** statt Samen- bzw. Keimzellen. Wenn diese Technik funktionieren würde, wären Männer zumindest zur Fortpflanzung nicht mehr zwingend nötig.

Diagnostik – wo tatsächlich Gentechnik eingesetzt wird

Das Feld der **Diagnostik** ist vielleicht das, auf welchem die Genetik die größte Rolle spielt. Die in diesem Jahr abgeschlossene vollständige Entschlüsselung des menschlichen **Genoms** mit seinen rund 3,3 Mrd. Basenpaaren bzw. „Buchstaben“ wird viele Krankheiten nun erst direkt genetisch diagnostizierbar machen, wobei hier nicht eine aktuelle Krankheit diagnostiziert wird, sondern nur die genetische Veranlagung dazu. Es ist also eine **vorhersagende**, eine **prädiktive Diagnostik**.

Eine einigermaßen aber auch nicht immer gesicherte Aussage über Ausbruch und Schwere der Krankheit lässt sich dabei nur bei den **monogenen Krankheiten**, also jenen, die auf nur ein einziges Gen zurückzuführen sind, machen. Davon sind ca. 5.000 bekannt; sie kommen in der Regel nur selten vor (etwa 2 – 3 % aller Krankheiten), sind aber oft sehr schwerwiegend, wie **Mukoviszidose** oder **Chorea Huntington**, der erbliche Veitstanz. Dagegen sind an den sehr häufig vorkommenden Krankheiten, wie Krebs oder Arteriosklerose jeweils viele Gene beteiligt, es sind also **polygene Krankheiten**. Der Einfluss anderer Faktoren, wie Umweltfaktoren oder die psychische Situation des Patienten auf den Ausbruch oder den Verlauf einer Krankheit spielt dabei eine viel größere Rolle. Entsprechend lässt sich molekulargenetisch nur eine **Veranlagung** diagnostizieren oder ein erhöhtes **Risiko** für eine Krankheit abschätzen.

PND – pränatale Diagnostik

Für die Diskussion heute ist vor allem die Diagnose monogener, unausweichlich auftretender, schwerer und tödlich verlaufender Krankheiten, für die es auch keine Therapie gibt, von Interesse. Wenn diese früh genug diagnostiziert werden, kann verhindert werden, dass es den potentiellen Kranken überhaupt gibt. Früh genug heißt damit **pränatal**, also vor der Geburt, damit unter Umständen eine Abtreibung vorgenommen werden kann. Die **Pränatale Diagnostik** oder **PND** kann z. B. nach einer Chorionzottenbiopsie (Gewebeentnahme aus einer Vorstufe der Plazenta) zwischen der 9. und 11. Schwangerschaftswoche mit molekularbiologischen Methoden erfolgen. Das Ergebnis solcher Untersuchungen kann dann sehr schwerwiegende Entscheidungsprozesse bei den Eltern nach sich ziehen, nämlich über die Frage einer möglichen Abtreibung, und gibt zudem auch noch Auskunft über die genetische Konstitution der Eltern, die diese möglicherweise so gar nicht wissen wollten.

PID - Präimplantationsdiagnostik

Anders verhält es sich in der Regel mit einer noch früheren Diagnose nach einer künstlichen Befruchtung bei Eltern, die aus erblich mit Krankheiten vorbelasteten Familien kommen (in der BRD etwa 200 pro Jahr). Hier kann eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen, bevor der Embryo in die Gebärmutter eingepflanzt wird. Dementsprechend nennt man die Methode **Präimplantationsdiagnostik**, kurz **PID**. Dabei wird in den Ländern, wo dies erlaubt ist, dem Embryo etwa im **8-Zellstadium** eine Zelle entnommen, die dann untersucht wird. Wird keines der getesteten Krankheitsmerkmale festgestellt, so kann der Embryo eingepflanzt werden und sich zu einem vollständigen Menschen entwickeln. Umstritten ist, ob auch die entnommene Zelle allein noch **totipotent** ist, d.h. ob aus ihr allein auch noch ein vollständiger Mensch entstehen kann. Dies würde dann ein Vergehen gegen das deutsche Embryonenschutzgesetz bedeuten, das verbrauchende Embryonenforschung nicht zulässt. Würde man mit der Zellentnahme bis zum 16-Zellstadium warten, so wären die Zellen nur noch pluripotent, es könnte sich aus einer Zelle kein vollständiger Mensch mehr entwickeln; aber die Kultivierbarkeit des Embryos nimmt ab und damit das Risiko des Absterbens zu. In jedem Fall kann diese Technik nur in Kombination mit der künstlichen Befruchtung angewandt werden. Geht es bei der Anwendung genetischer Methoden bei PND und PID eher um nicht heil- oder kaum therapierbare Krankheiten, so kann Gentechnik aber auch für therapeutische Zwecke eingesetzt werden.

Neue Therapieformen

Keimbahntherapie

Die umstrittenste und weltweit geächtete genetische Therapieform ist die **Keimbahntherapie**. Dabei würden intakte Gene, die krankheitsauslösende Gene ersetzen sollen, in Eizellen, Spermiovorläuferzellen, Spermien oder auch erst nach einer künstlichen Befruchtung in die frühen Embryonalzellen eingebracht und damit die Krankheit in der nächsten und allen Folgegenerationen verhindert werden. Damit ist es streng genommen keine Therapie mehr, da die Krankheit gar nicht zum Ausbruch kommt. Mit derselben Technik können natürlich auch zusätzliche Gene ins menschliche Genom eingebracht werden, die dann auch zu Eigenschaftsveränderungen führen können. Bei sogenannten transgenen Mäusen ist dies eine gängige Praxis, um Modelle für medizinische Behandlungen oder zum Studium der Krankheiten zu erhalten, beim Menschen würde dies den Einstieg in eine **positive Eugenik** bedeuten, d.h. in Eingriffe ins Erbgut zur Verbesserung der genetischen Eigenschaften.

Somatische Gentherapie

Eine andere weniger umstrittene Form der Gentherapie, in die vor einigen Jahren noch große Hoffnungen gesetzt wurden, ist die **somatische Gentherapie**. Dabei werden Körperzellen wie z. B. Knochenmarkszellen aber auch Tumorzellen dem Patienten entnommen, mit gentechnischen Methoden behandelt und dem Kranken wieder eingesetzt, um eine akute Krankheit zu bekämpfen. Die genetische Veränderung durch die Behandlung wird dabei **nicht auf die nächste Generation übertragen**, bleibt also auf den Patienten beschränkt. Seit etwa 12 Jahren wird mit solchen Methoden versucht, vor allem Immun- und Krebskrankheiten zu bekämpfen – bislang mit wenig bis gar keinem Erfolg. Es wird zwar weiterhin weltweit viel auf diesem Gebiet geforscht, doch schlechte wissenschaftliche wie auch klinische Standards bei den medizinischen Versuchen haben diese Techniken ziemlich in Verruf gebracht. Der großen Hoffnung folgte tiefe Enttäuschung.

Stammzelltherapien

Neue Hoffnung setzen viele deshalb inzwischen auf andere Therapiemöglichkeiten, die wenig mit Gentechnik aber viel mit Reproduktionstechniken zu tun haben: **Stammzelltherapien**, die ganz neue Möglichkeiten eröffnen. Unter Stammzellen versteht man allgemein **Vorläuferzellen**, die noch nicht vollständig ausdifferenziert sind und die sich unter bestimmten Bedingungen, z. B. durch Zugabe geeigneter Wachstumsfaktoren, zu verschiedenen Gewebezellarten entwickeln können, die dann geschädigte Gewebe wie Herzmuskeln, Nerven-, Leber- oder Bauchspeicheldrüsenzellen ersetzen können. Man unterscheidet zwischen **embryonalen** und **adulten Stammzellen**.

Embryonale Stammzellen können nur aus dem Inneren einer Blastozyste oder Keimbläschen (Embryo ab 32 Zellen) gewonnen werden. Sie können, wie von Thomson und Kollegen bzw. der Gruppe um Shablott 1998 für menschliche Keimzellen erstmals veröffentlicht wurde, relativ leicht kultiviert und zu sogenannten Stammzelllinien herangezogen werden und haben ein großes Ausdifferenzierungspotential. Sie können sich prinzipiell zu allen der 270 Zelltypen des Menschen entwickeln. Gezüchtete embryonale Mäusestammzellen konnten bereits in eine schon existierende Mäuseblastozyste, aus der später die Plazenta wird, injiziert und zu vollständigen genetisch identischen Mäusen, also Klonen, gezogen werden. Neben Bedenken wegen der Verwendung von Embryos zur Gewinnung solcher Stammzellen gibt es auch medizinisch begründete Befürchtungen. Transplantiertes Gewebe aus solchen ESZ könnte beim Patienten eine **Immunabwehr** hervorrufen, da es als fremd erkannt würde. Außerdem

wird nicht ausgeschlossen, dass sich neben dem gewünschten auch „falsches“ Gewebe oder gar Tumoren entwickeln könnten. Dagegen behaupten zwei Mediziner, Alexander Smikodub und Alexej Karpenko von der Firma EmCell in Kiew, sie hätten seit 10 Jahren große Erfolge bei der Behandlung von Multipler Sklerose, Diabetes, Alzheimer und anderen Krankheiten, indem sie junge ESZ ohne weitere starke Ausdifferenzierung direkt in das geschädigte Gewebe spritzten. Die erwähnten Probleme seien noch nicht aufgetreten. Dazu fehlen jedoch wissenschaftliche Untersuchungen und entsprechende Veröffentlichungen.

Adulte Stammzellen wurden bislang aus 20 Organen des Körpers isoliert, wie Hirn, Nabelschnurblut von Neugeborenen oder auch Knochenmark. Das Potential zur Ausdifferenzierung wird geringer eingeschätzt, wobei solche Stammzellen aus Knochenmark den embryonalen wohl am nächsten kommen. Gerade in diesem Sommer konnten von Prof. Strauer und Kollegen mit Stammzellen aus dem Beckenknochenbereich im Klinikum der Düsseldorfer Heinrich-Heine-Universität bei sechs Herzinfarktpatienten Heilungserfolge erzielt werden. Adulte Stammzellen werden aus dem Menschen gewonnen, dem sie helfen sollen, so dass sie nicht als fremd erkannt werden und es zu keiner Immunabwehr kommt.

Therapeutisches Klonen

Eine Möglichkeit, die großen Potentiale und die gute Kultivierbarkeit der embryonalen Stammzellen mit der nicht erzeugten Immunabwehr durch adulte Stammzellen zu verknüpfen, wäre das **therapeutische Klonen**, bei dem der Kern einer Zelle des Patienten mit einer entkernten befruchteten Eizelle verschmolzen wird und aus dem entstehenden Embryo, der nicht eingepflanzt wird, Stammzellen mit der genetisch identischen Ausstattung des Patienten gewonnen werden. Aus diesen würden dann wiederum die nötigen Ersatzgewebe gezüchtet werden. Doch lassen technische und vor allem ethische Vorbehalte diese Methode bis auf weiteres als nicht anwendbar erscheinen. Denkbar sind natürlich auch Veränderungen am Erbgut der Stammzellen durch gentechnische Eingriffe. Das ganze Gebiet der Stammzellentechnologie ist jedoch noch so jung, dass noch viel Forschung nötig sein wird, bevor man von einem wirklichen Verständnis der Vorgänge sprechen kann. Bisherige Erkenntnisse stammen vorwiegend aus Versuchen mit Tieren, vor allem Mäusen und lassen sich nicht einfach direkt auf den Menschen übertragen. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte man sich deshalb mit Prognosen und Heilungsversprechungen zurückhalten, damit die bereits geweckten Hoffnungen nicht noch schneller in noch tiefere Enttäuschungen umschlagen.

Was ist der Mensch, Sklave seiner Gene oder freies Kulturwesen?

Ich habe mich bei der bisherigen Sachstandsbeschreibung bewusst mit Bewertungen zurückgehalten. Deshalb seien mir noch folgende abschließende Bemerkungen erlaubt.

Zunächst: **was ist der Mensch?** Nur ein Produkt seines Genoms, also etwa **3,3 Milliarden Basenpaaren**, die gut **40.000 Gene** enthalten? Dann wären wir nicht viel mehr als unsere nächsten Verwandten im Tierreich, die **Schimpansen** die ca. **98 %** ihrer Gene mit uns teilen. Ein Mann wäre dann rein genetisch gesehen einem Schimpansenmännchen ähnlicher als einer Frau, die statt des Y-Chromosoms ein zweites X-Chromosom trägt. Das gilt natürlich auch umgekehrt für Frauen und Schimpansenweibchen. Es muss also etwas mehr sein als nur die Summe der Gene, was uns Menschen ausmacht. Meines Erachtens ist es unsere Kultur und unsere erst wenige tausend Jahre alte **kulturelle Evolution**, die uns aus der Jahrmillionen alten biologischen Evolution, die wir mit unseren tierischen Verwandten gemeinsam haben, hervorhebt. Und was wir **heute** hier tun, dass wir über Techniken und deren Anwendung diskutieren, ist ein zutiefst **kultureller Akt**. Es ist nicht die Natur, es sind Menschen, die die Techniken entwickelt haben und die über ihre Anwendung entscheiden. Es sind wir, wir Menschen, wir Bürger, die handeln und die die Ziele bestimmen, wenn wir uns dessen bewusst sind.