
Das Human-Genom-Projekt

Die Entschlüsselung des Erbgutes des Menschen*

Lutz Röcke

1. *Das internationale Human-Genom-Projekt (HGP)*

Mit der Vorlage der Arbeitsversion des menschlichen Erbgutes, also des Genoms Ende Juni 2000 hat das internationale Humangenomprojekt eine erste wichtige Etappe auf dem Weg zum Verstehen der Abläufe im menschlichen Organismus erreicht. Dieses Ereignis bildet zweifellos einen Meilenstein in der Entwicklung der Biowissenschaften. Das neues Wissen, das auf der Kenntnis des menschlichen Erbguts beruht, führt uns in eine neue Dimension des Verständnisses von uns selbst. In den nächsten Jahren werden diese Erkenntnisse zu großen Veränderungen in der Medizin sowie der pharmazeutischen Industrie führen.

Das Humangenomprojekt ist ein internationales Großprojekt, das aus 7 Phasen oder Teilzielen besteht und organisiert wird von der HUGO, der »Human Genom Organisation«. Es ist in dieser Form und Dimension für die Biowissenschaften einmalig und war bisher nur in der Physik und der Raumfahrt üblich (CERN, NASA, ESRO). Es wurde 1990 in den USA mit dem Ziel gestartet, innerhalb von 15 Jahren das menschliche Genom zu sequenzieren, d. h. die Folge der ca. drei Milliarden Bausteine (»Buchstaben«) unserer Erbinformation zu lesen, um dann darauf aufbauend die biologische Funktion aller Gene, den Informationseinheiten des Lebens, zu bestimmen. Mittlerweile beteiligen sich viele Länder, darunter auch Deutschland seit 1996, an dem Projekt.

Das Projekt HGP besteht aus folgenden 7 Phasen (Aufgaben, Zielen):

1. Sequenzanalyse des menschlichen Genoms;
2. Identifikation der Gene innerhalb der DNA;
3. Funktionsanalyse der Gene;
4. Erforschung der Interaktion der von den Genen erzeugten Proteine;
5. Erforschung der molekulare Ursachen genetisch bedingter Krankheiten;
6. Entwicklung neuer Verfahren für Diagnose und Therapie;
7. Moralische, rechtliche und soziale Folgeprobleme des HGP.

* Dieser Artikel basiert auf der Pressemitteilung vom 26. Juni 2000 des deutschen Projektkoordinators Wadzack und einer Tagung an der Ev. Akademie Mülheim/Ruhr im Oktober 2000 zum Thema »Was bedeuten die Gen-Daten des Menschen?«.

Eine Maxime des öffentlichen Humangenomprojektes war, die Daten unverzüglich der Allgemeinheit zugänglich zu machen, d. h. im Idealfall innerhalb von 24 Stunden ins Internet zu stellen. Jeder Forscher der akademischen Welt oder aus der Wirtschaft so wie jeder interessierte Laie kann die Daten kostenlos und ohne Restriktionen einsehen und mit ihnen arbeiten.

An der ersten Phase waren und sind 16 Forschungseinrichtungen aus den USA, Großbritannien, Frankreich, Deutschland, Japan und China beteiligt. Das sind etwa 1000 Wissenschaftler, denen ein Budget von ca. 300 Mio. US-Dollar zur Verfügung steht.

1.1. Sequenzierung des DNA-Stranges

Mit der Vorstellung der so genannten Arbeitsversion im Juni des Jahres 2000 hat das öffentlich geförderte Humangenomprojekt über neunzig Prozent der mehr als drei Milliarden Buchstaben (Nukleotid-Basen) gelesen und in der richtigen Reihenfolge angeordnet. Der vorliegende Text enthält zwar noch ca. 16000 Lücken und weist auch noch in Teilen eine große Ungenauigkeit auf, er repräsentiert aber bereits eine nahezu vollständige Blaupause des Bauplanes des menschlichen Organismus. Viele wissenschaftliche und auch medizinische Fragestellungen lassen sich schon jetzt mit der vorliegenden Arbeitsversion bearbeiten.¹ Ziel bleibt jedoch das Erreichen der 100 Prozent. Das wird voraussichtlich Mitte 2003 oder schon früher der Fall sein.

Die Sequenzanalyse ist (nur) der Anfang der Erforschung des Erbgutes, sozusagen die Ausgangsbasis².

1.2. Identifikation der Gene im DNA-Strang

Den jetzt vorliegenden Text, der aus einer scheinbar wahllosen Reihenfolge seiner Bausteine (den Nucleotid-Basen A, C, G und T) besteht, müssen wir zunächst einmal lesen lernen. Der Text enthält weder Lücken zwischen den einzelnen Wörtern oder Sätzen noch Satzzeichen, die die Sätze voneinander trennen.

¹ Solche Fragen sind z. B.: Wie groß sind die Unterschiede in der DNA-Sequenz zwischen gesunden Menschen eines Volkes?, Wie groß sind diese Unterschiede zwischen gesunden und kranken Menschen, die an einer genetisch bedingten Krankheit leiden? Und an welchen Stellen des DNA-Stranges sind die Abweichungen in der Nukleotid-Basenfolge?

² Die Amphibien und die meisten Pflanzen besitzen mehr DNA (nicht Gene!) als der Mensch, haben also mehr als drei Milliarden Basen. Die Länge des Textes des Erb-Moleküls, d. h. seiner Buchstabenfolge, sagt also nicht viel über seine Bedeutung aus. Weiteres zu den Begriffen Sequenzierung, Entschlüsselung, Nucleotid-Basen usw. findet man im Anhang meines Beitrags *Von der Erbgutforschung über die Genetik zur Gentechnik* in diesem Heft, S. 234-243.

Hier liegt nun die Herausforderung an die genetische Forschung der nächsten Monate und Jahre.

Noch kennen wir nicht die genaue Anzahl der menschlichen Gene oder wo sie im Einzelnen auf unseren Chromosomen liegen – geschweige denn, welche Funktionen sie eigentlich haben. Erschwert wird die Suche nach den Genen durch die Tatsache, dass nur etwa drei bis fünf Prozent der gesamten DNA-Sequenz auch tatsächlich Gene sind, also Proteine (und Enzyme) codieren.

Neueste Berechnungen auf Grundlage der bereits vollständig entschlüsselten Chromosomen 21 und 22 besagen, dass wir 35000 bis 45000 Gene in uns tragen. Davon sind zurzeit erst ca. 9000 identifiziert und in ihrer Funktion teilweise erforscht.³

In den restlichen 97 bis 95 Prozent unserer Erbinformation sind zwar wichtige Kontroll- und Regulations-Abschnitte verborgen, dem überwiegenden Teil der DNA-Sequenz lassen sich jedoch nach heutigem Erkenntnisstand keine erkennbaren Funktionen zuordnen. Vieles spricht dafür, dass sich diese Teile im Laufe der Primaten- und Menschheitsgeschichte angesammelt haben und gleichsam als Spielwiese für die weitere Entwicklung des Genoms, und damit des Menschen, dienen.

Jedes Gen besteht aus mehreren 100 Basen-Tripletts (Codons), codieren also Proteine, die aus Hunderten von Aminosäuren bestehen. Dabei spielen aber nur 20 Tripletts, also 20 verschiedenartige Aminosäuren eine Rolle beim Aufbau der Proteine, also bei ihrer Synthese an den Ribosomen der Zellen.

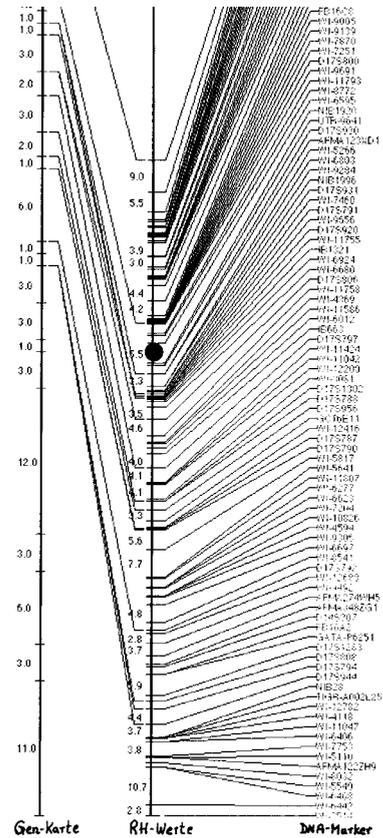


Bild 1: Die Gen-Karte des Chromosoms 17 des Menschen

³ Die meisten sind an so genannten Modellorganismen, wie z.B. der Fadenwurm, die Taufleie oder der Maus zu finden. Das macht Sinn, weil der Genetische Code universell ist, d.h. eine funktionsbestimmende Basensequenz (also ein Gen) z.B. bei der Maus hat beim Menschen genau dieselbe Funktion (Bedeutung)!

Das Resultat dieser Forschungsphase besteht in der Erstellung einer so genannten »Gen-Karte« für jedes Chromosom, d. h. in der genauen Positionangabe der Gene auf dem Träger-Chromosom.⁴

1.3. Analyse der Gen-Funktion (*Functional Genomics*)

Noch weniger als die Buchstabenfolge unseres Erbgutes verstehen die Genetiker im Moment die biologische Funktion der einzelnen Gene sowie das komplexe Wechselspiel der Gene und ihrer Produkte in unseren Zellen (den Proteinen und Enzymen). Aber erst wenn diese Funktionen und das Zusammenspiel verstanden ist, kann es gelingen, komplexe, genetisch bedingte Krankheiten, wie z. B. viele Krebsarten, gezielt zu bekämpfen und neue Medikamente zu entwickeln.

Hilfreich wird vor allem die *Erforschung von Modellorganismen* sein. Die meisten Modellorganismen besitzen ein wesentlich kleineres Genom als das menschliche und sind deshalb einfacher und leichter zu erforschen und zu verstehen. Die kompletten genomischen Sequenzen, z. B. der Hefe, der Fruchtfliege und des Fadenwurms, liegen schon vollständig vor und werden nun eingehend untersucht. Andere höhere Modellorganismen, wie die Maus haben ein Genom, das dem des Menschen sehr ähnlich ist. Defekte in einzelnen Genen führen bei Maus und Mensch oft zu vergleichbaren Erkrankungen. Die Maus ist damit ein ideales Studienobjekt, um die Funktion der Gene und die Entstehung genetisch bedingter Erkrankungen des Menschen zu erforschen.

1.4. Erforschung der Netzwerkinteraktionen der erzeugten Proteine (*Proteomics*)

Gott sei Dank ist der Mensch nicht das Produkt seiner Gene. An seinem körperlichen, geistigen und seelischem Erscheinungsbild (dem »Phänotyp«) spielen neben der Erziehung und den vielfältigen Umwelteinflüssen auch das komplizierte Zusammenspiel der Gene untereinander und dieser mit ihren erzeugten Produkten, den Proteinen und Enzymen, eine große Rolle. Auch die Wechselwirkung der Proteine untereinander ist maßgebend bei vielen Funktionen des menschlichen Körper, wie z. B. bei dem Stoffwechsel und dem Immunsystem. Hier hat die Grundlagenforschung

⁴ Das Bild von S. 247 wurde aus »Spektrum der Wissenschaft«, Sonderheft »Gene und Genome«, Jg. 1997 entnommen. Auf der linken Skala ist der relative Abstand der Gene zueinander auf dem Chromosom in so genannten Morgan-Einheiten angegeben; auf der RH-Skala ist die Rekombinationshäufigkeit der »DNA-Marker« angegeben (ein Maß ihres Abstandes voneinander); rechts stehen die Bezeichnungen für die so genannten DNA- oder Gen-Marker. Das sind DNA-Abschnitte, deren Position auf dem Chromosom bereits bekannt sind. Die Marker werden benötigt, um die Position eines krankheit-auslösenden Gens auf einem Chromosom zu lokalisieren. Hier ist es das BRCA1-Gen, welches bei Frauen Brustkrebs auslösen kann (der große Punkt auf der RH-Skala).

gerade erst vor einigen Jahren begonnen. Bisher sind erst 2 % aller Proteine des Menschen in ihrer Struktur und Funktion bekannt – und es gibt einige 100000 davon! Deshalb sind einige HGP-Projekte der zweiten Phase für dieses Problemfeld vergeben worden.

1.5. Erforschung der molekularen Ursachen von Erkrankungen

Die medizinische Forschung nimmt heute an, dass es etwa 7000 genetisch bedingte Erkrankungen des Menschen gibt. Das sind immerhin etwa 30 % aller relevanten Krankheiten! In Deutschland leiden etwa 5 Mio. Menschen an einer genetisch bedingten Krankheit. Leider sind die wenigsten davon monogenetisch bedingt; bei den meisten sind viele dutzend Gene beteiligt. Das macht die Erforschung so schwer und langwierig. Weil dieses Gebiet für die Gesundheit der Bürger so eminent wichtig ist, finanzieren die HUGO und das BMB+F im Rahmen des HGP hierzu einige Projekte.⁵



Bild 2: »Den Genen auf der Spur«⁶ zeigt, welche Erbkrankheiten durch defekte Gene auf welchem Chromosom ausgelöst werden können und wie viele Gene auf diesem Chromosom bereits entschlüsselt sind (also identifiziert und in ihren Funktionen teilweise erforscht; Stand von März 2001).

⁵ Nähere Informationen vgl. Kap. 2.

⁶ Das Bild der Beilage zur Wochenzeitung »Das Parlament«, Aus Politik und Zeitgeschichte, B27/2001 vom 29.6.2001 entnommen.

1.6. Entwicklung neuartiger Verfahren für Diagnose und Therapie

Durch die umfassende Funktionsanalyse der Gene und das Verstehen ihrer komplexen Wechselwirkungen in unseren Zellen wird in den nächsten Jahrzehnten eine bessere Diagnose und Therapie vieler genetisch bedingter Erkrankungen möglich werden. Außerdem können Veranlagungen (Prädispositionen) für bestimmte Leiden frühzeitig erkannt und auch gezielter Medikamente dagegen entwickelt werden (Pharmaco-genomics). Auf diesem Gebiet haben sich vor allem private Unternehmen engagiert, in erster Linie die vielen in den letzten Jahren gegründeten gentechnischen Institute und Firmen. Leider ist die Situation heute und in näherer Zukunft die, dass es bereits Diagnoseverfahren für einige genetisch bedingte Krankheiten gibt bzw. bald geben wird, aber eine angemessene Therapie noch in weiter Ferne ist. Das führt natürlich zu etlichen individuell-persönlichen und gesellschaftlich-sozialen Problemen.⁷

»Bei aller Euphorie des Augenblicks muss jedoch vor überzogenen Erwartungen an die Behandlung und Heilung schwerer Krankheiten gewarnt werden. Es werden sicherlich noch 15 bis 25 Jahre vergehen, bevor wir wirklich in der Lage sind, genetisch bedingte Krankheiten (wie z.B. die verschiedenen Krebskrankheiten) weitgehend in den Griff zu bekommen«, so Wadzack.⁸

1.7. Moralische, rechtliche und soziale Folgeprobleme des HGP

Es war allen Verantwortlichen klar, dass die Erforschung des menschlichen Genoms für die Gesellschaft diverse Probleme nach sich ziehen würden, insbesondere durch die Ermittlung derjenigen Gene und Gendefekte, die für den späteren Ausbruch bestimmter genetisch bedingter Krankheiten verantwortlich sein können.

Diese Probleme können hier nur angedeutet werden:⁹

- Es sollte ein Recht auf Wissen wie auf Nichtwissen geben in Sachen des persönlichen Genoms!
- Wie garantiert man den vertraulichen Umgang mit den Genom-Daten?
- Es muss auch diesbzgl. ein Recht auf die Privatsphäre geben!
- Wie vermeiden wir die Diskriminierung Kranker durch die Gesellschaft?
- Wie kann ein bezahlbarer Kranken- und Lebens-Versicherungsschutz für alle erreicht werden?
- Die Bürger müssen über die gentechnischen Verfahren, insbesondere über gentechnische Diagnosen und Therapien informiert werden!
- Wie kann die Kommerzialisierung des Wissens über das Genom des Menschen vernünftig begrenzt werden?

⁷ Vgl. Kap. 1.7.

⁸ Vgl. Kap. 2.

⁹ Nähere Informationen vgl. die in Kap. 3 angegebene Literatur.

- Wie erreichen wir das weltweite Verbot der Patentierbarkeit von DNA-Sequenzen (inklusive der Gene)?
- Welche möglichen gentherapeutischen Verfahren sollten verboten und welche erlaubt werden? Und für wie lange und für welche Patienten?
- Wie unterbinden wir gentechnische Fehlentwicklungen in den Bereichen Humanmedizin, Pharmazeutische Industrie, Nahrungsmittelinindustrie, Landwirtschaft und Tierzucht?

2. Das deutsche Human-Genom-Projekt (DHGP)¹⁰

Waren an der ersten Phase des internationalen HGP nur 3 deutsche Forschungseinrichtungen beteiligt, so sind in der zweiten Phase über 20 Institute mit 44 Projekten involviert. Die meisten werden vom BMB+F finanziert, einige von der DFG.

Die Projekt-Themen, Institute und die jeweiligen Koordinatoren der zweiten HGP-Phase kann man im Internet unter www.dhgp.de/scientific/projectsecond/alle.html einsehen.

3. Ethische, theologische und soziale Implikationen der Gen-Forschung und Gen-Technologie – Informations- und Literaturhinweise

3.1. Grundsätzliches

Aus dem vorher Gesagten ist hoffentlich ersichtlich, dass das Human-Genom-Projekt einen wesentlichen Einfluss auf die gesellschaftliche, wirtschaftliche und politische Entwicklung unserer Zukunft haben wird. Und dies auch dann, wenn nicht alle vollmundigen Verheißungen der Gentechnik- und Pharma-Firmen in Erfüllung gehen.¹¹ Es ist hoffentlich auch deutlich geworden, dass die Gen-Forschung und ihre Anwendung mit erheblichen Gefahren und Risiken verbunden ist – vor allem jetzt im Anfangsstadium dieser Wissenschaft und Technologie.

Es würde aber viel zu kurz greifen, wenn man nur den erwarteten Nutzen und Vorteil den (noch?) bestehenden Risiken und Nachteil gegenüberstellt und gegeneinander abwägt. Selbst die wichtige Frage nach der ethischen Relevanz dieses Projektes und der anderen Forschungsbereiche und Anwendungen der Molekularbiologie und -medizin greift meines Erachtens zu kurz, da hier grundsätzliche Fragen aufgeworfen werden nach der Natur des Menschen, dem Sinn des Lebens, des Leidens und der Entscheidungsfreiheit und nach unserer Verantwortung gegenüber unse-

¹⁰ Diese Information wurde www.rzpd.de entnommen.

¹¹ Z.B. »eine Zukunft ohne genetisch bedingte Krankheiten« oder sogar »eine krankheitsfreie Gesellschaft«.

ren Mitgeschöpfen. Solche Fragen müssen für Christen vor allem vom Menschenbild der Bibel her, also theologisch-anthropologisch und schöpfungstheologisch beantwortet werden. Darum ist es wichtig, dass sich Theologen und Kirchen an dem gesellschaftliche Dialog um die Genforschung und Gentechnik beteiligen und vor allem an den notwendigen politischen Entscheidungen in dieser Sache, also an den Gesetzgebungsverfahren.

3.2. *Stellungnahmen von Kommissionen für den Bundestag bzw. die Bundesregierung*

Stellungnahme der Enquetekommission des Bundestages »Chancen und Risiken der Gentechnologie«, München 1987.

Der Bericht an den 10. Deutschen Bundestag informiert ausführlich über die Anwendungsbereiche der Gentechnologie sowie über die Themen Sicherheit, Auswirkungen auf Landwirtschaft und Umwelt und auf die Dritte Welt. Er ist inzwischen allerdings teilweise überholt.

Studie des Büros für Technikfolgenabschätzung beim Dt. Bundestag: Hennen/Petermann/Sauter, »Das genetische Orakel«. Prognosen und Diagnosen durch Gentests – eine aktuelle Bilanz, Berlin 2001.

Enquete-Kommission des Ministeriums für Gesundheit »Recht und Ethik der modernen Medizin« unter der Leitung von Margot von Renesse; Veröffentlichungen mit Schwerpunkt Fortpflanzungsmedizin: www.bundestag.de.

Nationaler Ethikrat der Bundesregierung, im Mai 2001 konstituiert, 25 Persönlichkeiten aus Wissenschaft, Philosophie, Theologie und Politik; Geschäftsstelle: Akademie der Wissenschaften von Berlin und Brandenburg in Berlin.

3.3. *Stellungnahmen der evangelischen Kirchen zur Gentechnik und Fortpflanzungsmedizin*

EKD (Hg.), Das Leben achten. Maßstäbe für Gentechnik und Fortpflanzungsmedizin. Gütersloh 1988.

–, Einverständnis mit der Schöpfung. Ein Beitrag zur Urteilsbildung in Sachen Gentechnik und ihre Anwendungen, Gütersloh 1997.

3.4. *Stellungnahmen der katholischen Kirche zu den Biotechnologien*

Deutsche Bischofskonferenz, Handeln für die Zukunft der Schöpfung, Bonn 1998

3.5. *Veröffentlichungen namhafter Theologen und Biologen*

Einer der ersten und renommiertesten Kritiker der Gentechnologie war und ist der *evangelische Theologe* und Biologe Günter Altner:

Altner, G., Leben auf Bestellung? Das gefährliche Dilemma der Gentechnologie, Freiburg i. Br. 1988.

Einführung in den 1988 aktuellen Erkenntnisstand, in die Nutzungsziele und Anwendungsfelder, die Gefahren; Beschreibung von Wegen und Methoden für ei-

nen öffentlichen Prüfungsprozess und für politische und gesetzliche Grenzziehungen.

→, *Leben in der Hand des Menschen – die Brisanz des biotechnischen Fortschritts*, Darmstadt 1998.

Ein anderer sehr renommierter Kritiker ist der evangelische Theologe und Biologe Ulrich Eibach:

Eibach, U., *Gentechnik – der Griff nach dem Leben*, Wuppertal 1986, 1988.

Methoden und Möglichkeiten der Gentechnik und Fortpflanzungsbiologie, Grundsätzliche ethische und theologische Überlegungen dazu und konkrete ethische Probleme: gentechn. Beratung, Genomanalyse, Genterapie, Chancen und Risiken der Gentechnik bei Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren.

Von *katholischer Seite* ist der bekannteste Kritiker der Biotechnologien Dietmar Mieth, Professor für Ethik in Tübingen:

Mieth, D., alle Veröffentlichungen des Interfakultären Zentrums für Ethik in den Wissenschaften (IZEW) der Universität Tübingen: http://www.izew.uni-tuebingen.de/index_info.html.

Aber auch die Herausgeberin von ›Publik-Forum‹ Doris Weber:

Weber, D., *Jetzt brechen die Dämme – den Gen-Rausch stoppen*, Publik-Forum Dossier, Oberursel 1999.

3.6. Informationen von unabhängigen Instituten und Organisationen

Institut für Technik, Theologie und Naturwissenschaft der Universität München unter der Leitung von E.-L. Winnacker.

»Gentechnik – Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung«, München 1997.

Robert Koch Institut, Berlin; www.rki.de.

IZEW der Uni Tübingen unter der Leitung von D. Mieth; www.uni-tuebingen.de/abot.

Bundesärztekammer; www.bundesaerztekammer.de.

Öko-Institut Freiburg, 79033 Freiburg i. Br., Postfach 6226; www.oeko-institut.

Greenpeace Hamburg, Gentechnik-Kampagne; www.greenpeace.de.

Gen-ethisches Netzwerk, Berlin; www.gen-ethisches-netzwerk.de.

3.7. Konvention des Europarates zur Biotechnologie und Humangenetik

»Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin«, Europa-Rat, April 1997.

Beschluss der 9. Synode der Evangelischen Kirche zu obigem Übereinkommen, EKD, 5. November 1998 in Münster.