



BioLab Baden-Württemberg on Tour

Forschung, Leben, Zukunft



Ein Projekt der

BioLab
Baden-Württemberg *on TOUR*

**BADEN-
WÜRTTEMBERG**
STIFTUNG 
Wir stiften Zukunft

Impressum

BioLab Baden-Württemberg on Tour

Herausgeberin

Baden-Württemberg Stiftung gGmbH
Im Kaisemer 1 • 70191 Stuttgart

Verantwortlich

Rudi Beer, Abteilungsleiter Forschung

Autoren

Dr. Andreas Jungbluth, Dr. Markus Döring, Dr. Andreas Fehrenbacher,
Dr. Beate Mannschreck, Dr. Tobias Pacher

Bildmaterial

Baden-Württemberg Stiftung (8, 139), BASF SE (82, 96), BioTissue Technologies AG (73), Boehringer Ingelheim Pharma KG (21, 41 o., 44, 46, 63, 108, 113), C.A.R.M.E.N. e.V. (83), Chemie-Verbände Baden-Württemberg (111, 115), CRIC-Montpellier (90), digitalvision (12, 26, 79 o., 122), Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Prof. Dr. Friedrich Götz (17, 22, 23 o., 68), FLAD & FLAD Communication GmbH (Titel, 10, 14, 18, 19, 24, 35 r., 36, 39, 52 o., 58, 64, 66, 70, 72, 75, 78, 86, 88, 97, 100, 121), FLAD & FLAD Communication GmbH/ PhotoDisc (106, 118), Fraunhofer IGB (33), GATC Biotech AG (23 u., 25), iStockphoto (35 l.), LfL/ Dr. Peter Doleschl (80, 81 o., 120 r.), LfL/Dr. Martin Müller (77), LfL/Dr. Andrea Schwarzfischer (79 u.), LfL/Institut für Tierzucht (74, 85), LION bioscience AG (41 u., 43), Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen; Jürgen Berger (31), OTRE-Universidad Complutense de Madrid (92), Paul-Ehrlich-Institut (49), PhotoDisc (15, 29, 32, 52 u., 55, 71, 134, 135) Regenwald der Österreicher (40), Roche Diagnostics GmbH (37, 50, 59, 60, 93, 101, 120 l.), Staatsministerium Baden-Württemberg (6), Universität Freiburg, Zentrum für angewandte Biowissenschaften; Prof. Dr. Peter Beyer (81 u.), www.mad-cow.org (The official mad-cow disease homepage) (91)

Konzeption und Gestaltung

FLAD & FLAD Communication GmbH

© Dezember 2011, Stuttgart, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage
Schriftenreihe der Baden-Württemberg Stiftung
Nr. 60

Gedruckt auf MultiArt Silk (papyros), einer holzfreien, hochweißen und mehrfach spezialmattgestrichenen Papiersorte mit FSC-Zertifikat.

ISSN 1610-4269

BioLab Baden-Württemberg on Tour

– Forschung, Leben, Zukunft

Grußwort des baden-württembergischen Ministerpräsidenten _____	6
Winfried Kretschmann	
Vorwort der Baden-Württemberg Stiftung _____	8
Christoph Dahl, Geschäftsführer	
Rudi Beer, Abteilungsleiter Forschung	
1. Die Initiative „BioLab Baden-Württemberg on Tour“ _____	10
Ziele – Inhalte – Veranstaltungen	
2. Einstieg in die Biotechnologie _____	12
Begriffe und Grundlagen – Disziplinen – Historische Übersicht – Methoden	
3. Forschung und Biotechnologie _____	26
Genomforschung – Pharmaforschung	
4. Anwendungsbereiche der Biotechnologie _____	50
Medizin	
Diagnostik – Medikamente und Impfstoffe – Somatische Gentherapie –	
Stammzellforschung – Tissue Engineering – Xenotransplantation	
Landwirtschaft	
Klassische Züchtung – Diagnostische Verfahren –	
Transgene Pflanzen und Tiere – Sicherheitsaspekte	
Ernährung	
Enzyme und Zusatzstoffe – Starter- und Schutzkulturen –	
Gesundheitsfördernde Lebensmittel – Verbraucherschutz	
Umweltschutz	
Biosensoren – Enzymatische und mikrobielle Verfahren –	
Schadstoffabbau durch Pflanzen – Nachwachsende Rohstoffe	
5. Sicherheit und Recht in der Biotechnologie _____	100
6. Patentierung in der Biotechnologie _____	106
7. Die Zukunft in Ausbildung und Beruf _____	108
8. Lebenswissenschaften und Biotechnologie in Baden-Württemberg _____	118
Glossar – Fachbegriffe zum Nachschlagen _____	122
Anhang – Literatur _____	134

Liebe Mitbürgerinnen und Mitbürger,

Baden-Württemberg ist für den großen Erfindergeist seiner Bürgerinnen und Bürger und herausragende Innovationen bekannt. Dies hat das Land der Tüftler und Denker zu einem international führenden Hightech-Standort gemacht. Um jedoch unsere Zukunfts- und Wettbewerbsfähigkeit nicht zu gefährden, dürfen wir uns nicht auf den bisherigen Errungenschaften ausruhen, sondern müssen uns immer wieder neuen Herausforderungen stellen. Nur so wird Baden-Württemberg weiter an der Spitze zukunftsweisender Entwicklungen stehen. Zu diesen Zukunftsfeldern gehören die modernen Lebenswissenschaften und damit auch die Biotechnologie.

Schon in sehr vielen Lebensbereichen ist die Biotechnologie allgegenwärtig. In der Medizin leistet sie einen wichtigen Beitrag zur Diagnose und Therapie zahlreicher Krankheiten und eröffnet damit bessere Behandlungswege. Auch bei der industriellen Produktion birgt Biotechnologie enorme Potenziale für die Etablierung einer nachhaltigen Wirtschaftsweise. Biotechnologische Prozesse und Verfahren zeichnen sich maßgeblich durch Effizienz und Umweltverträglichkeit aus. Sie bieten sehr oft besonders wirtschaftliche und ressourcenschonende Alternativen zu den konventionellen Verarbeitungs- und Herstellungsprozessen.



Winfried Kretschmann Mdl
Ministerpräsident des Landes Baden-Württemberg
Aufsichtsratsvorsitzender der Baden-Württemberg Stiftung

Damit die Gesellschaft jedoch an Fortschritten und Innovationen teilhaben, von ihnen profitieren und dabei mitwirken kann, sind gute Informationsangebote unerlässlich. Diese müssen neben den Errungenschaften und Chancen der Biotechnologie auch die ethischen Fragen berücksichtigen und diskutieren. Die mobile Informations- und Bildungsinitiative „BioLab Baden-Württemberg on Tour – Forschung, Leben, Zukunft“ der Baden-Württemberg Stiftung bringt Schülerinnen und Schülern neueste naturwissenschaftliche

Erkenntnisse nahe. Weil Lernen und Information Schlüssel zu Fortschritt und Verantwortung sind, sollen junge Menschen im „BioLab Baden-Württemberg“ ihre Fragen stellen, ganz direkt mit den Fachleuten aus Wissenschaft und Forschung diskutieren und sich über den aktuellen Forschungsstand, die Anwendungsgebiete und die Entwicklungspotenziale der modernen Lebenswissenschaften sowie der Biotechnologie informieren. Der praktische Einblick in den Laboralltag zeigt den Heranwachsenden, wie spannend Forschung sein kann und welche Möglichkeiten, beispielsweise in Bezug auf ihre Berufschancen, auf diesem Gebiet vorhanden sind. Nicht zuletzt ist das „BioLab“ also eine großartige Möglichkeit, qualifizierte Nachwuchskräfte für eine zukunftsfähige Entwicklung unseres Landes zu gewinnen.

Ich lade Sie herzlich ein, das „BioLab Baden-Württemberg“ bei einem Stopp in Ihrer Umgebung zu besuchen und wünsche Ihnen viel Spaß beim Forschen und Entdecken. Bleiben Sie neugierig!



Winfried Kretschmann
Ministerpräsident des Landes Baden-Württemberg

Liebe Leserin, lieber Leser,

der wissenschaftliche und technische Fortschritt ist rasant. So spielt die Biotechnologie mittlerweile in nahezu allen Lebensbereichen eine wichtige Rolle – sei es beim Nachweis von Erbmerkmalen, der Herstellung neuer Medikamente und Impfstoffe, bei der Diagnose und Behandlung von Krankheiten, bei der Pflanzen- und Tierzucht oder beim Umweltschutz. Sie ist eine der dynamischsten und innovativsten Wissenschaftsbereiche und ermöglicht es uns, neue Produkte und Prozesse zu Gunsten von Mensch und Umwelt zu entwickeln.

Um die Erkenntnisse der modernen Lebenswissenschaften und der Biotechnologie aber nutzen und den Fortschritt weiter vorantreiben zu können, ist eine umfassende Information der Gesellschaft Voraussetzung. Das Projekt „BioLab Baden-Württemberg on Tour – Forschung, Leben, Zukunft“ ist deshalb im ganzen Land unterwegs und informiert über den aktuellen Forschungsstand, die zahlreichen Anwendungsbereiche und die Entwicklungspotenziale dieses zukunftsweisenden Technologiefeldes. Gleichzeitig lädt die Initiative zu einem ausgewogenen Dialog über Chancen und Risiken der Biotechnologie



Christoph Dahl
Geschäftsführer der
Baden-Württemberg Stiftung



Rudi Beer
Abteilungsleiter Forschung der
Baden-Württemberg Stiftung

ein und spricht insbesondere Jugendliche mit umfangreichen, landesspezifischen Informationen zu Ausbildungs-, Studien- und Berufswegen an. Denn: Die Zukunftsfähigkeit des Landes kann im internationalen Wettbewerb nur gesichert werden, wenn es genügend hoch qualifizierte Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler gibt. Das „BioLab Baden-Württemberg on Tour“ bietet Jugendlichen deshalb „Biotechnologie zum Anfassen“ und zeigt ihnen, wie spannend Forschung sein kann – um so ihr Interesse an einer wissenschaftlichen Laufbahn zu wecken.

Das Kernstück des Projekts – das „BioLab Baden-Württemberg“ – ist ein mobiles Genlabor der Sicherheitsstufe S1. Es ermöglicht Schülerinnen und Schülern einen Einblick in den praktischen Laboralltag und lässt sie selbst in die Forscherrolle schlüpfen. Darüber hinaus beinhaltet das Ausstellungsfahrzeug eine Poster-Show und spannende Ausstellungsobjekte mit zahlreichen Anwendungsbeispielen aus der Welt der modernen Lebenswissenschaften und der Biotechnologie. So können alle Interessierten bei Führungen oder Tagen der offenen Tür mit dieser Zukunftstechnologie auf Tuchfühlung gehen und sich intensiv informieren. Das breite Themenspektrum aus Forschung und Anwendung erstreckt sich hierbei von der Medizin und dem Pharmabereich über Landwirtschaft und Ernährung bis hin zum Umweltschutz. Umfangreiches Hintergrundwissen können sich Bürgerinnen und Bürger zudem regelmäßig bei öffentlichen Vortragsveranstaltungen zu verschiedenen Schwerpunktthemen der Biotechnologie aneignen und individuelle Fragen mit den projektbegleitenden Wissenschaftlern diskutieren.

Lassen Sie den Fortschritt nicht an sich vorüberziehen. Wir laden Sie herzlich ein, die Biotechnologie kennenzulernen, Fragen zu stellen, zu diskutieren und sich umfassend über diese Zukunftstechnologie des 21. Jahrhunderts zu informieren.



Christoph Dahl



Rudi Beer

A colorful DNA double helix model is the central focus, constructed from yellow and purple striped rods for the sugar-phosphate backbone, with various colored beads (red, blue, pink, white) representing the nitrogenous bases. The model is mounted on a wooden base. In the background, a large blue informational panel with text and diagrams is visible, along with a grey microscope-like device on the right. The scene is brightly lit, suggesting a museum or educational environment.

Die Initiative

BioLab Baden-Württemberg
on Tour

1. Die Initiative

Der Erkenntnisgewinn in den modernen Lebenswissenschaften entwickelt sich Tag für Tag mit rasantem Tempo. Anwendungen der Biotechnologie mitsamt der Gentechnik sind mittlerweile in nahezu allen Bereichen des Lebens etabliert, von der Medizin über die Land- und Ernährungswirtschaft bis hin zum Umweltschutz. Gleichzeitig wächst in diesen komplexen und teils kontrovers debattierten Bereichen das Bedürfnis in der Bevölkerung nach verständlicher Information und der Beteiligung an einem offenen Dialog über Grundlagen, Anwendungen, Chancen, Risiken und ethische Aspekte.

Mit „BioLab Baden-Württemberg on Tour“ betreibt die Baden-Württemberg Stiftung deshalb eine Initiative, die Ihnen, liebe Mitbürgerinnen und Mitbürger, eine breite Palette an Informationen und Diskussionsmöglichkeiten bietet. Dieses Angebot erhalten Sie vor Ort durch das „BioLab Baden-Württemberg on Tour“-Ausstellungsfahrzeug, das neben einem komplett ausgestatteten Genlabor eine interessante Ausstellung mit zahlreichen Postern und Exponaten aus der Welt der Lebenswissenschaften und der Biotechnologie enthält. Ergänzend hierzu stehen allen interessierten Besucherinnen und Besuchern zahlreiche Informationsmaterialien in gedruckter Form und im Internet zur Verfügung.

An den Standorten des mobilen Labors finden verschiedenste Veranstaltungen statt: Das Spektrum umfasst Praktika sowie Ausbildungs- und Berufsinformationsangebote für Schülerinnen und Schüler weiterführender Schulen in Baden-Württemberg ebenso wie Informationstage für Lehrkräfte und Journalisten¹. „Offene Türen im BioLab“, geführte Ausstellungsbesuche und Vortrags- und Diskussionsveranstaltungen richten sich an die gesamte interessierte Öffentlichkeit. Daneben ist die Initiative „BioLab Baden-Württemberg on Tour“ auch bei Veranstaltungen wissenschaftlicher, wirtschaftlicher und politischer Einrichtungen sowie internationalen Messen und Symposien präsent.

Als Ansprechpartner sind drei projektbegleitende Naturwissenschaftlerinnen und -wissenschaftler mit ausführlichen und verständlichen Informationen sowie ständiger Offenheit für Diskussionen gerne für Sie da.

Wir freuen uns auf Ihren Besuch!

Ihre Baden-Württemberg Stiftung

¹ **Hinweis:** Zugunsten einer besseren Verständlichkeit wird in dieser Broschüre teilweise auf die weibliche Sprachform verzichtet oder eine geschlechtsneutrale Formulierung gewählt. Im Sinne der Gender-Mainstreaming-Strategie der Bundesregierung vertritt die Baden-Württemberg Stiftung ausdrücklich eine Politik der gleichstellungssensiblen Informationsvermittlung.

Einstieg in die Biotechnologie

Dieses Kapitel erklärt zunächst die Begriffe „Biotechnologie“ und „Gentechnik“ und gibt eine kurze Übersicht über historische Meilensteine der Forschung, die das Wesen der heutigen Biotechnologie geprägt haben. Als Basis für das Verständnis der verschiedenen biotechnologischen Anwendungsfelder eröffnet es einen Einblick in den Mikrokosmos der Gene und Eiweißstoffe und stellt einige grundlegende Methoden der molekularen Biologie vor.

2. Einstieg in die Biotechnologie

Täglich begegnen wir Verfahren und Produkten der **Biotechnologie** in den unterschiedlichsten Bereichen des Lebens: Brot, Milcherzeugnisse wie Joghurt oder Käse oder alkoholische Getränke wie Bier und Wein sind hierbei die „klassischen“ Beispiele. Treibende Kraft für ihre Herstellung sind Mikroorganismen: z. B. Milchsäure- und Essigsäurebakterien, Hefen und Pilze, die bereits vor 6.000 Jahren von Menschen genutzt wurden. Freilich kannte man damals die zugrunde liegenden biochemischen Prozesse noch nicht. Die Erkenntnis, dass Mikroorganismen für eine Vielzahl von Stoffumwandlungen verantwortlich sind, gewannen Wissenschaftler wie Louis Pasteur erst im 19. Jahrhundert mit Hilfe der Mikroskopie und der Biochemie.

Der Begriff „Biotechnologie“ wurde 1919 erstmals von dem ungarischen Ingenieur Karl Ereky geprägt und als Summe aller Verfahren beschrieben, mit denen Produkte aus Rohstoffen unter Zuhilfenahme von Mikroorganismen erzeugt werden.

Der modernen Biotechnologie wird diese Definition allerdings nicht mehr gerecht. Sie nutzt sowohl Mikroben als auch höhere Organismen beziehungsweise deren Bestandteile und ist mittlerweile als Querschnittstechnologie sowohl in der Grundlagenforschung als auch in den Anwendungsbereichen Medizin, Land- und Ernährungswirtschaft sowie im Umweltschutz etabliert. Zudem wird sie von einer Vielzahl anderer Wissenschafts- und Technologiefelder beeinflusst. Hierzu zählen z. B. Chemie, Physik, Verfahrenstechnik, Materialwissenschaften oder Informationstechnologie.

Einige Beispiele: Neue Kunststoffe haben die Möglichkeiten der Kultur von Zellen und Geweben in der Grundlagenforschung deutlich verbessert. In der Arzneimittelherstellung werden Wirkstoff produzierende Zellen im industriellen Maßstab mit Hilfe ausgeklügelter Prozesstechnik kultiviert und überwacht. „Biochips“ als Instrumente der Diagnostik, z. B. in Medizin und Verbraucherschutz, sind an der Schnittstelle zwischen Molekularbiologie und Halbleitertechnik entstanden. In der medizinischen Diagnostik oder im Umweltschutz verbinden Biosensoren biochemische Reaktionen mit exakten elektronischen Messverfahren. Von großer Bedeutung sind biotechnologisch gewonnene Enzyme (Eiweißstoffe, die chemische Reaktionen katalysieren). Sie kommen im industriellen Maßstab, z. B. in Bioreaktoren oder Filtersystemen, zum Einsatz. In den Bereichen Feinchemikalienherstellung, Lebensmittelverarbeitung, Abluft- oder Abwasserreinigung u. a. haben sie klassische physikalische und chemische Prozesse verdrängt, weil sie effizienter, ressourcenschonender und umweltfreundlicher arbeiten.

Gentechnik ist das Teilgebiet der modernen Biotechnologie, das alle Methoden und Verfahren zur Isolierung, Erforschung, Veränderung und Übertragung von Erbmaterial umfasst. Mit Erbmaterial ist hierbei eine chemische Substanz gemeint, die als **DNA** (englisch: deoxyribonucleic acid) oder **DNS** (deutsch: Desoxyribonukleinsäure) bezeichnet wird.

Biotechnologie, Gentechnik

Was ist Biotechnologie?

Der interdisziplinäre* Ansatz, biologische Systeme zu erforschen und die gewonnenen Erkenntnisse praktisch anzuwenden

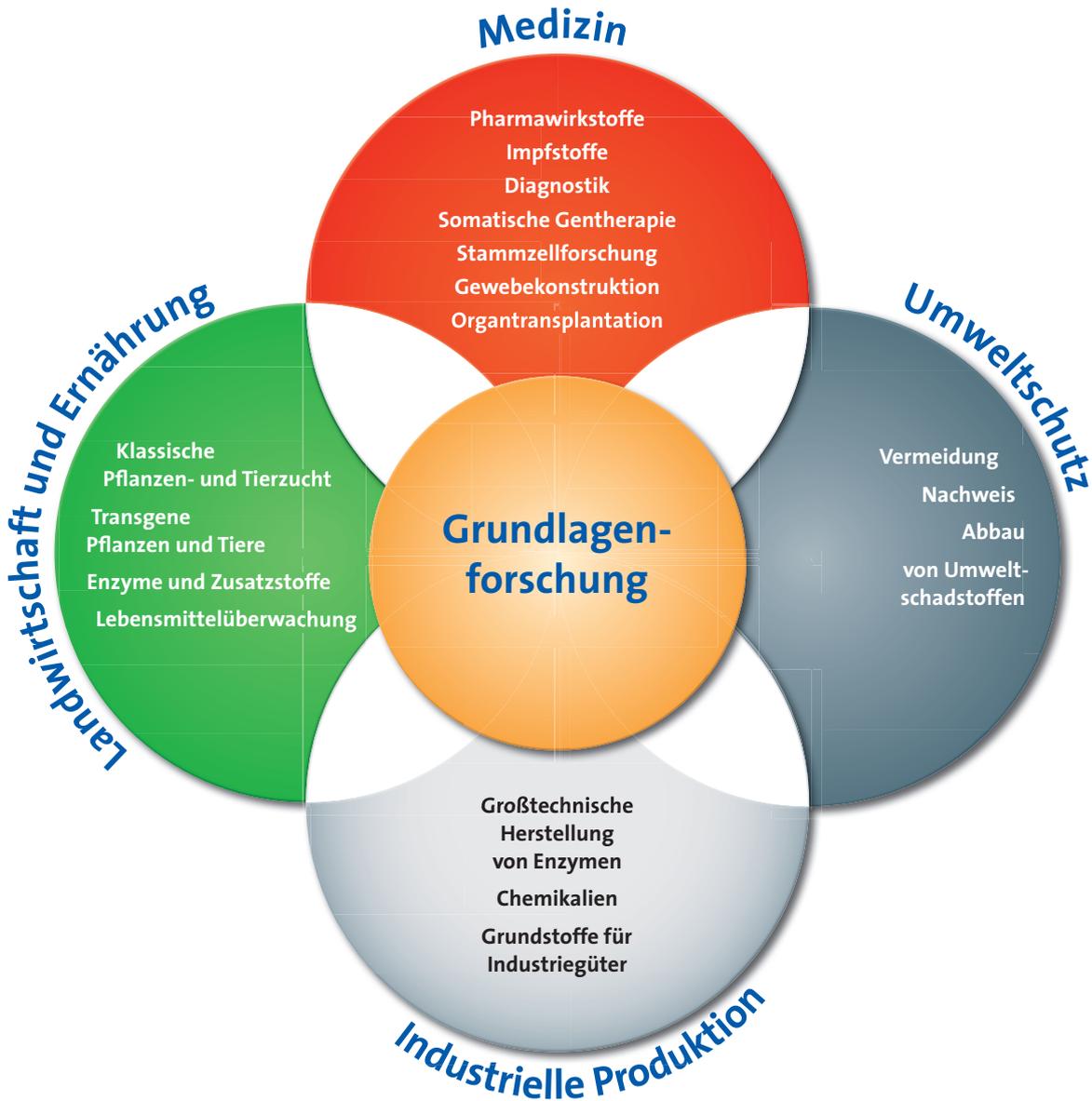
* Hierzu zählen die Disziplinen der klassischen und modernen Biologie, Chemie, Physik, Verfahrenstechnik, Materialwissenschaften, Informatik etc.

Was ist Gentechnik?

Ein Teilgebiet der Biotechnologie

Alle Methoden und Verfahren zur Isolierung, Veränderung und Übertragung von Erbmaterial

Biotechnologie: Vielfalt der Anwendungsgebiete



2.1 Zellen, Gene, Proteine: Ein Ausflug in den Mikrokosmos

Um die zentrale Bedeutung der DNA für alles Leben zu verstehen, ist eine Reise in den Mikrokosmos hilfreich. Im Abschnitt 2 ist bereits der Begriff Zelle gefallen: Zellen sind die kleinsten Einheiten, aus denen Lebewesen aufgebaut sind. Unser Körper z. B. besteht aus der fast unvorstellbaren Zahl von rund 60 Billionen dieser kleinen Einheiten, die jede für sich im Durchschnitt einen Durchmesser von einem hundertstel Millimeter haben. Alle Zellen sind von einer dünnen Haut – der Zellmembran – umgeben, die sie gegen die Umwelt abgrenzt und gleichzeitig den Austausch mit dieser ermöglicht. Das Zellinnere ist wie in einer Fabrik in spezialisierte Kompartimente unterteilt und enthält unzählige Substanzen, die sich in einem ständigen Auf-, Um- und Abbauprozess befinden. Bei den Zellen höherer Lebewesen liegt das Erbmateriale in Form mehrerer Fäden (**Chromosomen**) im Inneren eines abgegrenzten, kugelförmigen Bereichs, den man als Zellkern bezeichnet. Bakterien besitzen keinen Zellkern.

Aufbau und Funktion der Erbsubstanz DNA sind erst ab dem Ende des 19. Jahrhunderts erforscht und für die heutigen Anwendungen nutzbar gemacht worden:

Historische Übersicht

- 1886** Friedrich Miescher isoliert erstmals die chemische Substanz DNA aus weißen Blutkörperchen und beschreibt ihre Eigenschaften.
- 1909** Wilhelm L. Johanssen führt den Begriff „Gen“ ein. Er beschreibt die von Gregor Mendel definierten elterlichen Eigenschaften, die von den Eltern an die Nachkommen weitergegeben werden bzw. deren Neukombination über Generationen hinweg.
- 1944** Oswald Avery, Colin McLeod und Maclyn McCarty entdecken, dass DNA für die Übertragung vererbbarer Eigenschaften verantwortlich ist. Die Erbsubstanz DNA erlangt hierdurch erstmals wissenschaftliches Interesse, der Grundstein für die Gentechnik ist gelegt.



- 1953** James Watson und Francis Crick stellen in dem renommierten Wissenschaftsjournal „Nature“ ihre Ergebnisse aus der Erforschung der DNA-Struktur vor: DNA hat den Aufbau einer Doppelwendel (Doppelhelix) aus zwei umeinander gewundenen Einzelsträngen, die aus Phosphat, Zucker (Desoxyribose) und den vier Basen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) bestehen. Das Rückgrat der DNA wird durch das Zucker-Phosphat-Gerüst gebildet. An der Zuckereinheit setzt jeweils eine Base an, wobei sich immer nur die Basen A und T bzw. G und C in der Doppelhelix gegenüberstehen und durch chemische Kräfte (**Wasserstoffbrückenbindungen**) aneinander binden. Watson und Crick erhalten 1962 für Ihre bahnbrechenden Arbeiten den Nobelpreis für Medizin.
- 1956** Francis Crick postuliert aufbauend auf vorangegangenen, wissenschaftlichen Erkenntnissen, dass Gene als informationstragende Abschnitte auf der DNA erst in die Zwischenstufe der RNA (englisch: ribonucleic acid) bzw. RNS (deutsch: Ribonukleinsäure) und ausgehend von dieser in Eiweißstoffe (Proteine) übersetzt werden. Dieses Schema ist als zentrales Dogma der Molekularbiologie bekannt.
- 1958** M. Meselson und F. Stahl publizieren den nach ihnen benannten Meselson-Stahl-Versuch. Hiermit können sie nachweisen, dass die Replikation der DNA, also die Vervielfältigung der Erbinformation in einer Zelle, nach einem semikonservativen (halb-erhaltenden) Mechanismus abläuft. Durch radioaktive Markierung von DNA-Strängen können sie zeigen, dass das Erbgut der Tochterzelle je zu einer Hälfte aus der Mutterzelle stammt und die andere Hälfte in der Zelle neu synthetisiert wird. Hierzu wird der DNA-Doppelstrang in seine zwei Einzelstränge getrennt, an denen nun jeweils ein neuer „Komplementär-Strang“ gebildet wird. Komplementär bedeutet hierbei, dass die Sequenz des neu synthetisierten Stranges durch den gegenüberliegenden Strang auf Grund der Watson-Crick Basenpaarung eindeutig vorgegeben ist.
- 1962** Werner Arber entdeckt die Restriktionsenzyme. Dies sind Eiweißstoffe, die Bakterien einen Schutz vor eindringender DNA kleiner Viren gewährleisten. Sie zerschneiden DNA an definierten Basenabfolgen. Damit die bakterieneigene DNA unbehellig bleibt, wird sie von anderen Enzymen des Bakteriums chemisch verändert.
- 1966** Severo Ochoa, Marshall W. Nirenberg, Heinrich Matthaei und Har Gobind Khorana gelingt die Entschlüsselung des genetischen Codes: Die Reihenfolge der Basen auf der DNA legt ihren Informationsgehalt für die Übersetzung in ein Protein fest. Jeweils drei aufeinander folgende Basen (Triplet) tragen die Information für einen von 20 möglichen Eiweißbausteinen (Aminosäuren). Weitere Dreierkombinationen stehen für den Start und das Ende einer Eiweißkette.

Der genetische Code hat Gültigkeit für alle Lebewesen (Universalität des genetischen Codes). Daher ist es möglich, Gene auch über Artgrenzen hinweg zu übertragen und in anderen Organismen in funktionelle Eiweißstoffe übersetzen zu lassen. Proteine sind die eigentlichen Werkzeuge der Zelle.

- 1972** Paul Berg gelingt es, mittels eines aus Bakterien isolierten „Scheren-Enzyms“ (Restriktionsenzym) DNA zu zerschneiden und mit einem „Klebe-Enzym“ (DNA-Ligase) wieder zu verbinden.
- 1973** Herbert Boyer und Stanley Cohen erzeugen mit Paul Bergs Technik ein neu kombiniertes Molekül aus der DNA eines Virus und eines Bakteriums und bringen es in Bakterien ein. Dieser Zeitpunkt markiert die Geburtsstunde der gentechnischen Verfahren, wie sie noch heute praktiziert werden.
- 1982** Menschliches Insulin erhält als erstes gentechnisch hergestelltes Medikament die Marktzulassung.
- 1990** Die Mediziner French Anderson und Michael Blaese führen in den USA die weltweit erste somatische Gentherapie an der vierjährigen Ashanti DeSilva durch. Ashanti leidet an der angeborenen Immunschwäche ADA-SCID, bei der durch einen Gendefekt ein für die körpereigene Abwehr lebenswichtiges Enzym (Adenosin Desaminase, ADA) fehlt.
- Im internationalen Verbund des Human Genome Project beginnen Wissenschaftler mit der Entzifferung des gesamten menschlichen Erbguts.
- 2003** Das Human Genome Project ist abgeschlossen. Nach 13 Jahren Forschungsarbeit sind 99,9 % der „Buchstabenfolge“ (DNA-Sequenz) des menschlichen Erbmaterials bekannt.



Ein Beispiel für die Universalität des genetischen Codes: Bakterien (*Escherichia coli*) in einer Petrischale produzieren das grün fluoreszierende Protein (GFP) der Qualle *Aequorea victoria*.

Die Vielfalt der Erbinformation

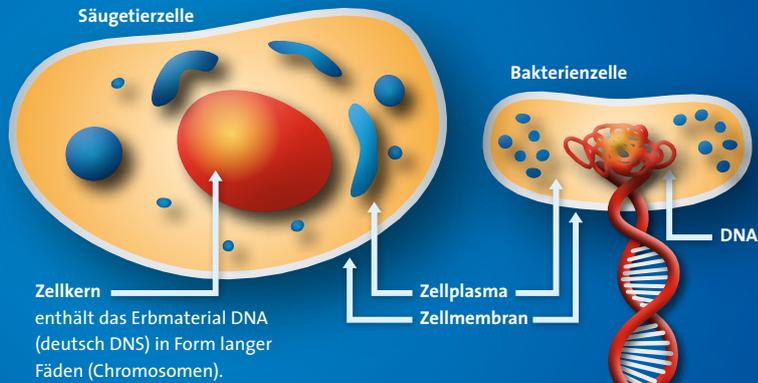
50 Jahre lang galt unumstößlich das „zentrale Dogma der Molekularbiologie“, wonach ein Gen über die Bildung einer Boten-RNA in ein Protein übersetzt wird. Diese Lehrmeinung kann heute streng genommen nur noch für Bakterien aufrecht erhalten werden. Inzwischen weiß man, dass der Informationsgehalt des Erbmaterials weit vielfältiger ist als ursprünglich angenommen. Bei höheren Organismen kann ein Gen in verschiedene Eiweiß-Varianten übersetzt werden. Der Grund hierfür ist, dass die Eiweiß-kodierenden Bereiche der Gene (Exons) von „überflüssigen Einschüben“ (Introns) unterbrochen sind. Nach der Bildung der Boten-RNA müssen diese Einschübe zunächst entfernt werden (Spleißen). Da dies auf unterschiedliche Art und Weise geschehen kann (alternatives Spleißen), ergibt sich die Möglichkeit, aus den ca. 25.000 Genen des Menschen rund 90.000 unterschiedliche Proteine zu bilden.

Zellen, Gene, Proteine

Die Zelle

- Die kleinste Einheit des Lebendigen
- Vermehrt sich durch Teilung, ernährt sich und überlebt selbstständig.
- Trotz verschiedener Aufgaben sind Zellen bei nahezu allen Lebewesen gleich aufgebaut. (Ausnahme: Bakterien)

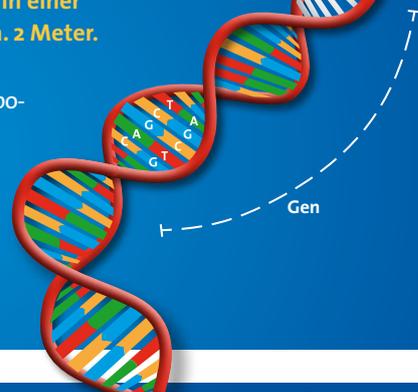
Der Mensch besteht aus rund 60 Billionen Zellen. (Durchmesser einer Zelle im Durchschnitt: 0,01 mm)



Die DNA (DNS)

Die Länge der gesamten DNA in einer menschlichen Zelle beträgt ca. 2 Meter.

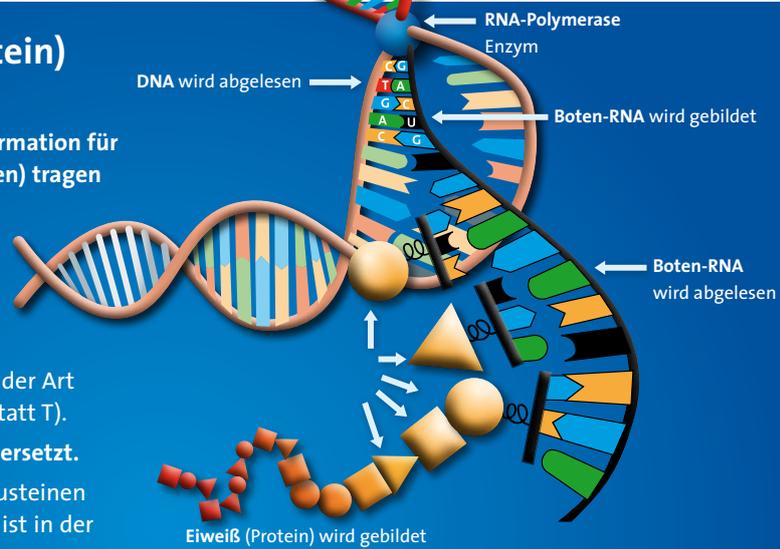
- Der Speicher der Erbinformation
- Chemische Verbindung (d: DesoxyriboNucleinSäure, engl: Desoxyribo-Nucleic Acid) aus Zucker, Phosphat und den Basen Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C)
- Doppelhelix aus zwei Einzelsträngen, die durch Paarung der Basen A-T und G-C zusammengehalten werden.
- Informationsgehalt der DNA wird bestimmt durch die Basenabfolge (Sequenz)



Vom Gen zum Eiweiß (Protein)

– Der Vorgang der Genexpression

- Gene sind DNA-Abschnitte, die die Information für die Bildung von Eiweißstoffen (Proteinen) tragen (mit wenigen Ausnahmen).
- Von den Genen wird eine einzelsträngige Arbeitskopie, die RNA (d: RiboNucleinSäure, engl: RiboNucleic Acid) hergestellt.
- RNA unterscheidet sich von der DNA in der Art des Zuckers und einer Base (Uracil (U) statt T).
- RNA wird abgelesen und in Proteine übersetzt.
- Proteine bestehen aus 20 Arten von Bausteinen (Aminosäuren). Ihre Abfolge im Protein ist in der Information der RNA festgelegt.
- Proteine katalysieren innerhalb und außerhalb der Zelle chemische Reaktionen, übermitteln Signale, bilden Strukturen und vieles mehr.



Der Mensch hat ca. 25.000 - 30.000 Gene. Diese bilden aber nur ca. 2-3 % seiner gesamten DNA-Sequenz.

Die restlichen 97 % (nichtcodierende DNA) bestehen aus langen, sich wiederholenden Basenfolgen, stillgelegten Genen oder Genabschnitten sowie beweglichen DNA-Elementen.

Ein durchschnittliches Proteingemisch des Menschen besteht aus:

- 28.000 Basenpaaren (bp)
- 8,8 Exons
- 7,8 Introns
- ein Exon besteht aus ca. 120 bp
- ein Intron besteht aus 100-100.000 bp

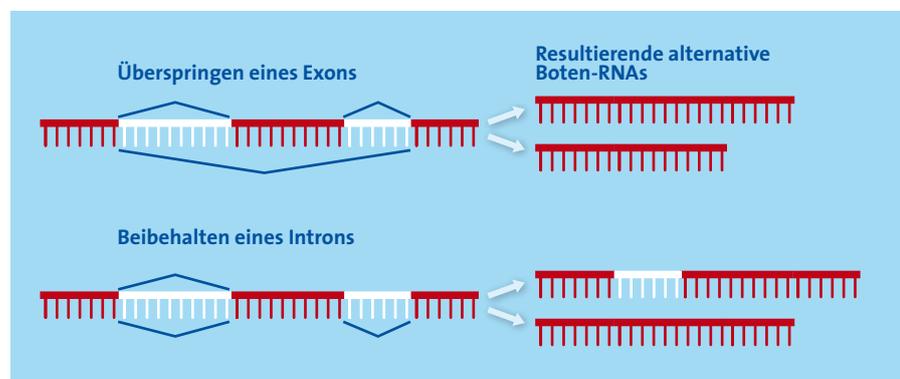
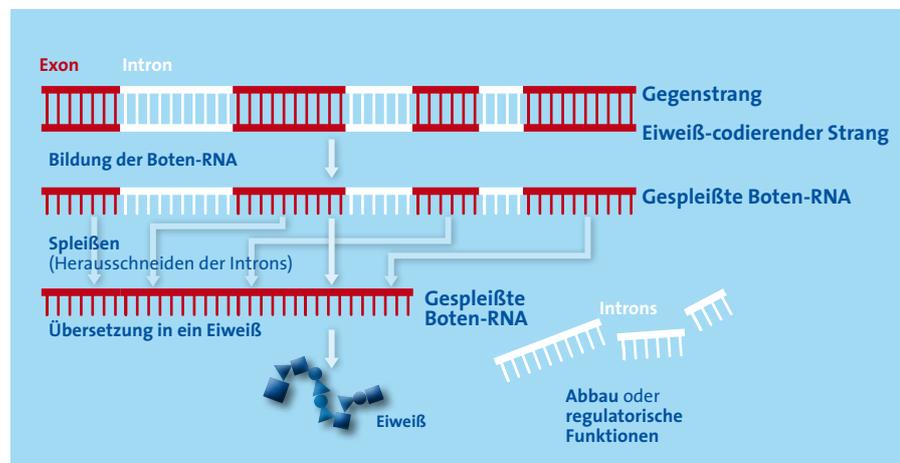
Aus einem Gen werden durchschnittlich 3,4 Proteine gebildet.

Mehr Komplexität durch RNA

Nicht alle Gene werden in Eiweiße übersetzt. Beim Menschen existieren mindestens ebenso viele Gene, deren RNA allein eine wichtige Funktion erfüllt. So sind RNAs bekannt, die ähnlich den Proteinen als Reaktionsbeschleuniger oder Signalüberträger wirken. RNAs übernehmen auch die Rolle molekularer Schalter. Sie nehmen z. B. Einfluss auf die Zellteilung, die Erhaltung von Stammzell-Eigenschaften (siehe Seite 68) oder den programmierten Zelltod (Apoptose).

Daneben findet man auch kurze RNA-Stücke mit regulatorischer Funktion. Diese stammen entweder aus den Introns der Gene (Mikro-RNA) oder werden durch Ablesen des Gegenstrangs eines Gens gebildet (Antisense-RNA). Indem sich diese RNA-Stücke an die passende Boten-RNA eines Gens anlagern, entstehen kurze doppelsträngige RNA-Abschnitte, was letztendlich die Übersetzung in ein Protein verhindert. Auf diese Weise können auch Gene reguliert werden, die auf der DNA weit entfernt oder sogar auf einem anderen Chromosom liegen. In der Forschung macht man sich diesen Mechanismus der Genregulation zu Nutze, um gezielt einzelne Gene vorübergehend oder dauerhaft abzuschalten. Dadurch ist es möglich, die Wirkung von Genen unbekannter Funktion zu untersuchen. Langfristig erhofft man sich mit Hilfe der RNA-Interferenz neue Therapieformen gegen Virusinfektionen, Krebs und Erkrankungen des zentralen Nervensystems zu erhalten.

Der Vorgang des Spleißens im Detail (oben) und Beispiele für Produkte des alternativen Spleißens (unten)



Die Informationen über der DNA-Ebene – epigenetische Effekte

Lange Zeit konnten einige Erbkrankheiten nicht erklärt werden, weil sie nicht den Regeln der klassischen Vererbungslehre folgen und auch nicht auf Mutationen zurückzuführen sind. Ihre Ursache liegt nicht in der Abfolge der Bausteine A, T, G und C sondern in verschiedenen chemischen Veränderungen der DNA sowie der Proteine, die an die DNA angelagert sind. Diese sogenannten epigenetischen Veränderungen (griechisch epi = auf, dazu, nach) sind der Grund dafür, dass manche Krankheiten erst nach vielen Generationen wieder auftreten, nicht zwangsläufig beide eineiige Zwillinge von diesen betroffen sind und bestimmte Formen von Krebs entstehen. Darüber hinaus spielen sie bei der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle.

Im Gegensatz zur DNA-Sequenz ist das epigenetische Muster hoch dynamisch, d. h. es unterliegt einer ständigen Veränderung durch äußere Einflüsse. Verschiedene epigenetische Mechanismen sind bekannt. So können einzelne Gene, aber auch größere Abschnitte eines Chromosoms, durch das Anheften von Methylgruppen ($-CH_3$) stillgelegt werden. In Krebszellen konnte nachgewiesen werden, dass das Verteilungsmuster der chemischen Gruppen auf der DNA sich von dem in gesunden Zellen unterscheidet. Insgesamt trägt die DNA von Krebszellen weniger Methylgruppen. Dieses Phänomen bezeichnet man als Hypomethylierung. Gene, die normalerweise eine Tumorentstehung unterdrücken, sind in diesen Zellen übermäßig methyliert. Das gezielte Zurücksetzen des Musters in den ursprünglichen Zustand gesunder Zellen (epigenetische Reprogrammierung), könnte ein Angriffspunkt für neue Krebsmedikamente sein.

Die epigenetische Reprogrammierung der DNA spielt in der frühen Embryonalentwicklung eine zentrale Rolle. Nach Befruchtung der Eizelle werden zunächst alle Methylgruppen von der DNA entfernt. Erst im Laufe der folgenden Monate werden die typischen chemischen Veränderungen wieder eingeführt und somit vererbt. Welche drastischen Auswirkungen Fehler in diesem epigenetischen Muster haben können, wird bei den Versuchen Tiere zu klonen deutlich (siehe Seite 85 – Tierzucht). Ein tief greifendes Verständnis der Einführung und Erhaltung epigenetischer Muster ist nicht nur der Schlüssel für das erfolgreiche Klonen von Tieren, sondern auch für das Verständnis der Kontrolle zentraler Vorgänge bei der embryonalen Entwicklung des Menschen.

Auch die chemische Veränderung bestimmter DNA-bindender Proteine (Histone) hat Einfluss auf die Genaktivität. In regelmäßigen Abständen ist die DNA-Doppelhelix um Histonprotein-Komplexe gewickelt, die Methyl-, Acetyl- und Phosphatgruppen sowie die kleinen Proteine Ubiquitin oder SUMO tragen können. Welchen Einfluss diese Veränderungen der Histone auf die Verpackung der DNA und letztendlich auf die Genaktivität haben, ist Gegenstand intensiver Forschung. Man vermutet, dass auch ein Zusammenhang zwischen chemischen Veränderungen an den Histonen und der Entstehung von Krankheiten existiert.

2.2 Alltag im Labor

Das Methodenspektrum, welches Forschern in der Biotechnologie heute zur Verfügung steht, ist schier unüberschaubar geworden. Dennoch gibt es einige Gemeinsamkeiten, auf denen alle Verfahren aufbauen.

Ausgangsmaterial sind in der Regel Zellen oder Gewebe, die aus einem Organismus oder der Laborkultur gewonnen werden. Um an ihre Inhaltsstoffe zu gelangen, werden chemische Substanzen oder physikalische Verfahren (z. B. Luftdruck) verwendet, um die Zellen aufzuschließen. Das erhaltene Substanzgemisch, darunter DNA und Proteine, muss nun ver-

schiedenen Trennverfahren unterzogen werden, um an die Substanz bzw. das Substanzgemisch zu gelangen, womit gearbeitet werden soll. Getrennt wird in der Regel zunächst nach dem Verhalten im Schwerfeld einer Zentrifuge. Weitere Trennungen erfolgen nach Größe, Ladung, chemischen Eigenschaften (z. B. Löslichkeit in Gegenwart anderer Stoffe) etc. Am Ende der Arbeiten muss der Erfolg des Experiments sowie die Reinheit des gewonnenen Materials und dessen Menge bestimmt werden.

Hierzu vier Methodenbeispiele aus dem Laboralltag:

Polymerase-Kettenreaktion (englisch: Polymerase Chain Reaction, PCR)

Ausgehend von einer geringen Menge DNA werden gewünschte DNA-Abschnitte mit Hilfe eines DNA-Verdopplungs-Enzyms aus Hitze liebenden Bakterien (Taq-Polymerase) sowie in Gegenwart von DNA-Bausteinen und kurzen DNA-„Startermolekülen“ im Reaktionsgefäß in sich wiederholenden Temperaturschritten millionenfach kopiert.

Die PCR ist ein bahnbrechendes, analytisches Verfahren, das den Nachweis von DNA in geringsten Spuren erlaubt. Sein Erfinder, der amerikanische Wissenschaftler Kary B. Mullis, wurde hierfür 1993 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Als eine Methode des „**genetischen Fingerabdrucks**“ in der Gerichtsmedizin hat die PCR öffentliche Berühmtheit erlangt. Sie zählt darüber hinaus zu den Standardverfahren in vielen medizinisch-diagnostischen und biotechnologischen Labors.



Ein typischer Molekularbiologie-Arbeitsplatz

Spaltung mit Restriktionsenzymen

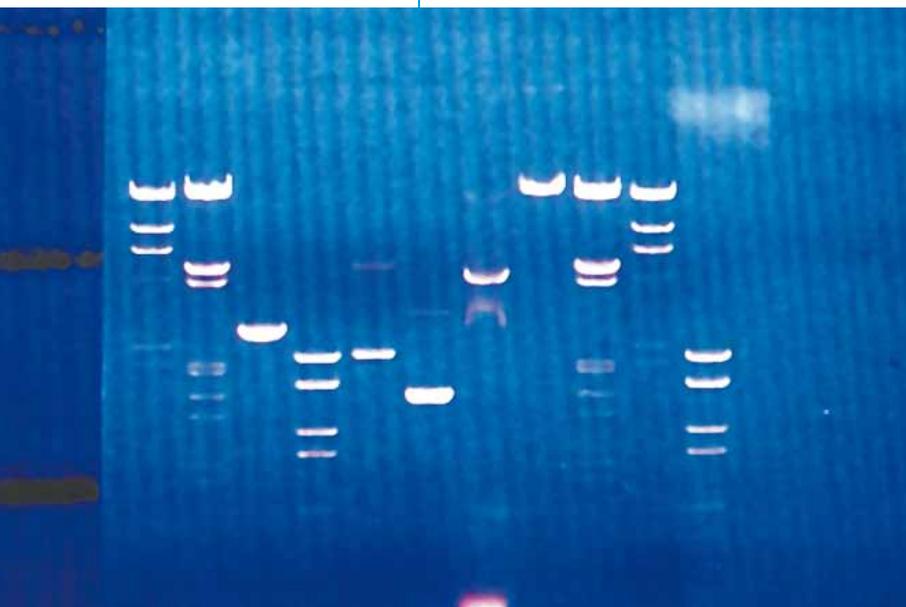
Die bereits erwähnten Restriktionsenzyme (in der Fachsprache auch Restriktionsendonukleasen genannt) sind wichtige Werkzeuge des Molekularbiologen zur **Isolierung definierter DNA-Abschnitte oder zur Untersuchung der DNA-Basenabfolge (Sequenz)**. Diese Proteine binden und schneiden bestimmte Basenabfolgen einer doppelsträngigen DNA. Inzwischen sind mehrere hundert Restriktionsenzyme aus den verschiedensten Bakterien isoliert worden. Das wohl bekannteste unter ihnen ist Eco RI aus dem Bakterium *Escherichia coli*.

Es erkennt die DNA-Sequenz GAATTC und schneidet die DNA zwischen dem G und dem A. Dadurch entstehen sogenannte überhängende, klebrige Enden („sticky ends“). Klebrig deswegen, weil die überhängenden vier Basen über Wasserstoffbrückenbindungen Basenpaarungen eingehen können, also aneinander kleben bleiben. Andere Restriktionsenzyme schneiden an direkt gegenüberliegenden Stellen des DNA-Doppelstrangs und erzeugen somit „stumpfe Enden“.

Gel-Elektrophorese

Diese Methode erlaubt die **Trennung von DNA-Fragmenten** (gewonnen z. B. durch Spaltung mit Restriktionsenzymen oder durch PCR) oder Proteinen nach Größe in einer eng vernetzten, geleeartigen Substanz (Gel). Von einem gemeinsamen Startpunkt aus lässt man die Biomoleküle in einem elektrischen Feld durch das Gel wandern und färbt sie nach Beendigung der Trennung mit bestimmten Farbstoffen an. Moleküle gleicher Größe können einer gemeinsamen Wanderungsfront („Bande“) zugeordnet werden. Bei komplexen Substanzgemischen werden im Anschluss daran oft weitere Nachweisverfahren geführt, z. B. mit markierten Antikörpern (Eiweißstoffen des Immunsystems) gegen ein gewünschtes Protein oder markierten DNA-„Sonden“ gegen einen gesuchten DNA-Abschnitt.

DNA-Banden im Agarose-Gel, mit einem Fluoreszenzfarbstoff sichtbar gemacht



Sequenzierung

Bei der DNA-Sequenzierung handelt es sich um die Analyse der Nukleotid-Abfolge in einem DNA-Molekül. Auf diese Weise wird die detaillierte Analyse gesuchter Gene oder ihrer Veränderungen z. B. durch genetisch bedingte Erkrankungen möglich.

Im Jahr 1977 wurden die ersten Sequenzierungstechniken vorgestellt. Neben einer chemischen Methode, die schnell an Bedeutung verlor (Maxam-Gilbert-Sequenzierung) konnte F. Sanger seine sogenannte Dideoxymethode publizieren, die bis in die heutige Zeit noch in abgewandelter Form zur Anwendung kommt. Hierbei wird die zu sequenzierende DNA in ihre Einzelstränge zerlegt und diese dann als Vorlage für eine Komplementärstrangsynthese verwendet. Durch eine chemische Veränderung der zur Neusynthese verwendeten Nukleotide (Dideoxynukleotide) bricht das

Kettenwachstum bei vielen durchgeführten Verlängerungsreaktionen statistisch an jeder Nukleotidposition im Komplementärstrang einmal ab. Die Position, an der der Abbruch stattgefunden hat, lässt sich durch unterschiedliche farbliche Markierung der vier Dideoxynukleotide analysieren. Wurde z. B. als letztes Nukleotid ein Adenin eingebaut, dann kann dieses über seine charakteristische Farbe identifiziert werden.

Aufgrund technischer Beschränkung kann nicht die gesamte DNA eines Organismus am Stück ausgelesen werden, sondern nur sehr kurze DNA-Abschnitte (600 - 1.000 Nukleotide).

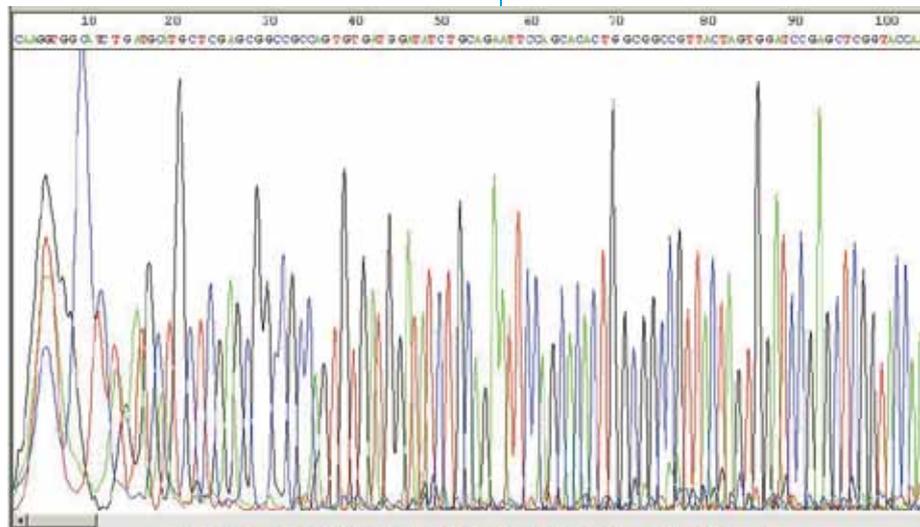
Da aber für so große Sequenzierungsprojekte wie das Humangenomprojekt mehrere Milliarden Basenpaare sequenziert werden müssen, erfordert dieses Problem eine spezielle Herangehensweise. In der Regel zerlegt man die DNA in kleine Einzelstücke, sequenziert diese und setzt die Bruchstücke anschließend durch bioinformatische Methoden wieder zusammen.

Obwohl die von Sanger entwickelte Methode auch heute noch vielfältige Anwendung findet, ist es nötig diese weiterzuentwickeln, um ganze Genome

Früher: DNA-Sequenz nach radioaktiver Markierung auf einem Röntgenfilm



Heute: Computerauswertung einer DNA-Sequenz nach Markierung mit Fluoreszenzfarbstoffen

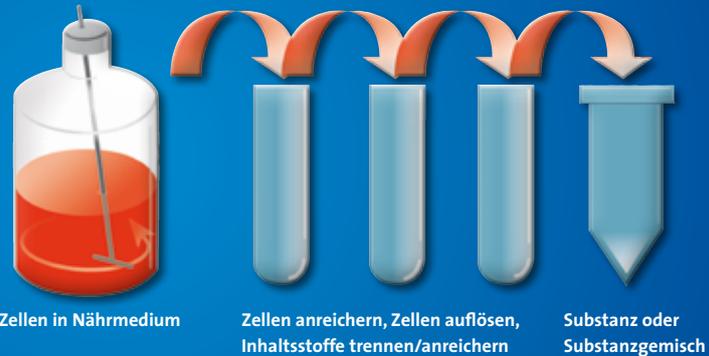


Wie arbeitet man im Biolabor?

Substanzen gewinnen

Trennung und Anreicherung nach Eigenschaften

- Verhalten im Schwerfeld (Zentrifuge)
- Größe
- Ladung
- Löslichkeit
- pH-Wert
- Bindung an andere Stoffe etc.

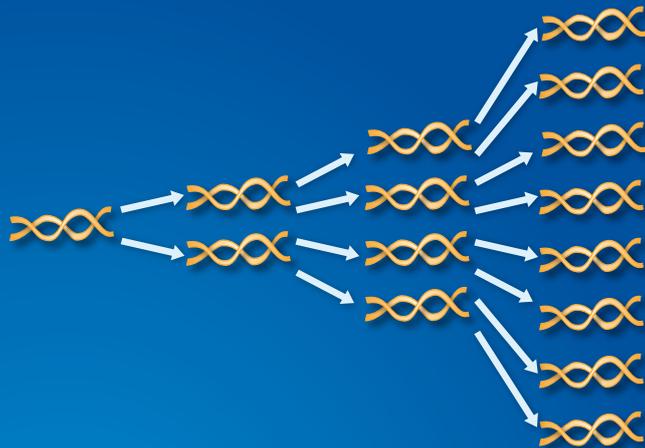


Substanzen analysieren

Beispiel: PCR (Polymerase-Kettenreaktion)

Ausgehend von kleinsten Probenmengen werden definierte DNA-Abschnitte in einem computergesteuerten Heizblock in einer biologischen Reaktion (ähnlich der DNA-Verdopplung vor jeder Zellteilung) millionenfach vervielfältigt. Der Verlauf der Reaktion wird entweder parallel gemessen oder durch die Gel-Elektrophorese ausgewertet.

Die PCR wird in der Grundlagenforschung, der Diagnostik und als Verfahren des „genetischen Fingerabdrucks“ in der Kriminalistik angewendet.

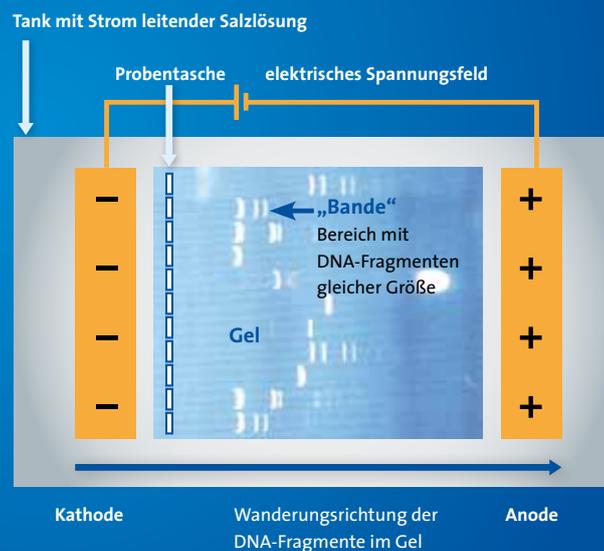


Beispiel: Gel-Elektrophorese

DNA und Proteine tragen elektrische Ladungen und lassen sich deshalb nach Größe in einem „Gel“ (gelee-artiger Block mit sehr starker Vernetzung der Substanz, aus der er besteht) trennen.

Legt man an das Gel ein elektrisches Feld an, wandern kleinere biologische Substanzen schneller als große. Nach abgeschlossener Trennung kann man sie mit Farbstoffen sichtbar machen.

Die Gel-Elektrophorese ist wichtig für alle analytischen Verfahren in Grundlagenforschung und Diagnostik.



schneller und auch kostengünstiger zu erfassen. Man spricht in diesem Zusammenhang von vollautomatisierten Sequenzierungsmethoden der 2. und 3. Generation, mit denen es möglich ist, über zwei Millionen Nukleotide am Tag auszulesen. Diese neuen Techniken gestatten es, ein gesamtes Bakteriengenom in drei Tagen zu sequenzieren, statt wie noch vor Kurzem in ein bis zwei Monaten. Diese neuen Ansätze sollen bald die Kosten für die Sequenzierung eines kompletten Genoms drastisch senken, man spricht in diesem Zusammenhang auch vom „1000-Dollar-Genom“. Das National Human Genome Research Institute (NHGRI) in Bethesda, Maryland unterstützt diese Entwicklung neuer Sequenzierungstechnologien, damit die gewonnenen Erkenntnisse in der medizinischen Forschung und der Gesundheitsvorsorge Anwendung finden können.



Moderne DNA-Sequenzierung
im Hochdurchsatz



Elektrophoretische Trennung
der Sequenzierungsprodukte
in Kapillaren

Forschung und Biotechnologie

Warum und wie wird die Gesamtheit von Genen ausgewählter Lebewesen und des Menschen erforscht? Was lernt man hierdurch über die Genfunktionen und Wirkungszusammenhänge? Wie können die erhaltenen Ergebnisse in nutzbringende Anwendungen umgesetzt werden? Diese Fragen behandelt das folgende Kapitel.

3. Forschung und Biotechnologie

3.1 Genomforschung – und darüber hinaus

In der Biotechnologie und der Gentechnik nutzen Wissenschaftler eine Vielzahl von Methoden und Instrumenten, um die komplexen Vorgänge des Lebens zu verstehen. Je genauer die Kenntnis aller Gene eines Lebewesens ist, desto leichter ist die Erforschung ihrer Funktionen und ihres Zusammenwirkens. Dieses Bestreben der Wissenschaftler führte zu den sogenannten **Genomprojekten**, die aufgrund des erheblichen Forschungs- und Koordinierungsaufwands meist in internationaler Zusammenarbeit durchgeführt werden. Der Begriff „**Genom**“ steht hierbei für die Gesamtheit aller Gene eines Organismus.

Um ein Genom zu erforschen, wird es zunächst in Fragmente zerlegt, die in „DNA-Bibliotheken“ verwaltet werden. Auf dieser Basis werden unterschiedlich erzeugte Serien von Fragmenten auf Überlappungen miteinander verglichen, was Aufschluss über die Reihenfolge der Fragmente im Genom gibt. Anschließend wird die Sequenz jedes einzelnen Fragments bestimmt (siehe Seite 23).

3.1.1 Kleine Organismen, große Bedeutung: Mikrobielle Genomprojekte

Am Anfang der Genomprojekte stand – allein schon aus Gründen der methodischen Durchführbarkeit – die Erforschung des relativ überschaubaren Erbguts von Bakterien. Als erstes vollständig sequenziertes Genom wurde 1995 der Bauplan des Bakteriums *Haemophilus influenzae* (Erreger der Superinfektion bei Grippe) mit 1,8 Millionen Basenpaaren und 1.749 Genen der Fachwelt präsentiert. Mittlerweile laufen weltweit rund 5.230 mikrobielle Genomprojekte. 1.824 solcher Projekte sind bereits abgeschlossen (Stand 2011). Eine große Zahl der darin untersuchten Bakterien sind Krankheitserreger des Menschen. Als Ergebnis der Forschung erhofft man sich ein präziseres Verständnis der Ursachen von Infektions- und Krankheitsmechanismen sowie Ansätze für innovative Therapien, z. B. durch die Entwicklung neuer Antibiotika.

Da Bakterien Meister der Stoffumwandlung sind und im Falle der *Archaea* (früher bezeichnet als Archaeobakterien) unter extremen Umweltbedingungen (z. B. hohen Temperaturen und Drücken) anzutreffen sind, liegt ein weiterer Schwerpunkt auf der Charakterisierung von Genen, deren Produkte für biotechnologische Verfahren in der Chemie oder im Umweltschutz bedeutsam erscheinen.

Genomgrößen und Anzahl der Gene einiger Organismen im Vergleich. Die Genomgrößen sind in Kilobasen (kb; 1.000 Basen) beziehungsweise Megabasen (Mb; Millionen Basen) angegeben. Die Tabelle zeigt, dass keine lineare Korrelation zwischen Genomgröße und Genanzahl besteht.

Organismus	Genomgröße haploid	Anzahl der Eiweiß-kodierenden Gene
Bakteriophage (<i>Lambda</i>)	48 kb	70
Bakterium (<i>Escherichia coli</i>)	4,6 Mb	4.300
Bäckerhefe (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	12,5 Mb	6.200
Fadenwurm (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	97 Mb	19.100
Ackerschmalwand (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	120 Mb	25.000
Fruchtfliege (<i>Drosophila melanogaster</i>)	180 Mb	13.600
Reis (<i>Oryza sativa</i>)	430 Mb	~ 40.000 - 60.000
Maus (<i>Mus musculus</i>)	~2.500 Mb	~ 30.000
Mais (<i>Zea mays</i>)	~2.500 Mb	~ 50.000
Mensch (<i>Homo sapiens</i>)	3.200 Mb	~ 25.000 - 30.000
Weizen (<i>Triticum aestivum</i>)	16.500 Mb	~ 50.000 (?)

3.1.2 Humangenomforschung – eine Jahrhundertleistung der Wissenschaft

Die wohl herausragendste Leistung der Genomforschung ist die Entzifferung des menschlichen Erbguts im Rahmen des **Humangenomprojekts**. Dieses ambitionierte Vorhaben wurde weltweit u. a. mit Beteiligung der USA, Frankreichs, Großbritanniens und Japans im Jahre 1990 in Angriff genommen und von der **Human Genome Organisation (HUGO)** koordiniert. Deutschland schloss sich dem Projekt im Jahr 1995 an.

Parallel zu den eigentlichen molekularbiologischen Forschungsarbeiten wurde auch die Methodenentwicklung maßgeblich vorangetrieben. Hierdurch konnten die ca. 1.100 am Projekt beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit Unterstützung moderner Sequenzierautomaten und leistungsfähiger, bioinformatischer Datenverarbeitungssysteme pro Sekunde die Rohdaten von rund 880 Bausteinen der menschlichen DNA generieren. Bereits im Februar 2001 – vier Jahre früher als ursprünglich erwartet – wurde die vorläufige DNA-Sequenz des Menschen im Wissenschaftsmagazin Nature veröffentlicht. Nach aktuellem Stand umfasst sie 3,2 Milliarden Basenpaare und enthält ca. 25.000 Gene. (Ursprünglich war man von 70.000 bis 100.000 Genen auf dem menschlichen Erbgut ausgegangen.)

Interessanterweise enthalten nur 2–3 % der menschlichen DNA Informationen für Eiweißstoffe. Deren Funktionen und Wechselwirkungen zu verstehen ist Gegenstand der Proteomforschung.

Die Entzifferung des menschlichen Genoms gestaltete sich ab dem Jahr 1999 als ein äußerst spannender Wettlauf. Konkurrierend mit dem öffentlichen Humangenomprojekt nahm das amerikanische Unternehmen Celera die Sequenzierung des Humangenoms in Angriff. Bereits 1998 hatte es angekündigt, die Arbeiten drei Jahre früher als das öffentliche Projekt fertigzustellen. Celeras Ansatz wich in zweierlei Hinsicht von dem des Human Genome Projects (HGP) ab. Um schnell Ergebnisse erzielen zu können, wurde die „Schrottschuss-Methode“ angewendet. Die gesamte menschliche DNA wurde statistisch in kleine Fragmente zerlegt, diese wurden wahllos sequenziert und erst durch entsprechende Analysesoftware anhand von Überlappungen zur vollständigen Sequenz zusammengefügt. Anders als beim HGP wurden die Daten nicht sofort in öffentlich zugänglichen Datenbanken verfügbar gemacht, sondern solche Informationen mit medizinischer Relevanz an Pharmafirmen verkauft.

Der Stellenwert des Humangenomprojekts wird von vielen Wissenschaftlern mit der Aufstellung des Periodensystems der Elemente in der Chemie oder mit der Mondlandung verglichen. Ermöglicht durch verbesserte DNA-Sequenzierungstechnologien wurde 2008 das sogenannte „1000-Genome-Projekt“ ins Leben gerufen. Ziel ist es, bis Anfang 2012 die Genome von rund 2.500 Menschen aus 27 Bevölkerungsgruppen zu sequenzieren. Man verspricht sich aus diesen Erkenntnissen einen detaillierten Katalog der menschlichen genetischen Variationen. Bis Oktober 2010 erfolgte die Publikation der Sequenzdaten von 185 Individuen aus drei ethnischen Gruppen. Es handelt sich hierbei um die weltweit umfassendste Sammlung menschlicher Genome. Um dieses Ziel zu realisieren, arbeiten Wissenschaftler aus verschiedenen Ländern, u. a. auch aus Deutschland, eng zusammen. Die entstehende Datenbank soll schließlich weltweit allen Menschen kostenlos zur Verfügung stehen und wird Genetikern und Medizinern helfen, die Ursachen genetisch bedingter Krankheiten besser zu verstehen. Von den Ergebnissen der Humangenomforschung erwartet man ein wesentlich erweitertes Verständnis von Krankheitsursachen des Menschen und als Folge davon Ansatzpunkte für eine verbesserte Vorbeugung, Diagnose und Therapie. Gleichzeitig besitzt die Entzifferung der menschlichen Erbsubstanz eine große ethische Tragweite. Es steht zu erwarten, dass sich beispielsweise das Verständnis des Krankheitsbegriffs in der Gesellschaft wandeln wird. Neue gendiagnostische Verfahren sind nicht nur hinsichtlich ihrer Potenziale, sondern auch in Bezug auf ihre Grenzen zu hinterfragen. Daher war die ethische Begleitforschung ein fester Bestandteil des Humangenomprojekts.



Die Entzifferung des menschlichen Genoms – so bedeutsam wie das Periodensystem der Elemente

3.1.3 Würmer, Fliegen und Mäuse stehen Modell als Verwandte des Menschen

Obwohl das Humangenomprojekt ohne Zweifel das meiste gesellschaftliche Interesse gefunden hat, richten Forscher ihr Augenmerk ebenso auf die Entzifferung der Erbinformation von Bakterien, Pflanzen und Tieren. Die Kenntnis der vollständigen Basensequenz eines Organismus erlaubt generell die Auffindung von Orten bereits bekannter oder neuer Gene, den Vergleich mit den Genomen anderer Lebewesen vor dem Hintergrund evolutionsbiologischer Fragestellungen sowie ein grundlegendes Verständnis biologischer Zusammenhänge. Darüber hinaus eröffnen sie Perspektiven für die Umsetzung der Erkenntnisse in biotechnologische Anwendungen.

Eine Vielzahl höherer Lebewesen sind zu „Haustieren“ oder „**Modellorganismen**“ in der Fachbezeichnung der genetischen Forschung geworden. Diese Organismen sind für die Forschung besonders geeignet. Sie können im Labor leicht und schnell vermehrt werden und bilden eine große Anzahl von Nachkommen. Weiterhin lassen sie sich leicht gentechnisch verändern und besitzen ein vergleichsweise übersichtliches Genom.

Ein beliebter Modellorganismus ist beispielsweise der ca. 1 Millimeter lange **Fadenwurm** (*Caenorhabditis elegans*). Dieser lebt normalerweise im Boden gemäßigter Klimazonen. Dort ernährt er sich vor allem von Bakterien. Die Tiere sind überwiegend selbstbefruchtende Zwitter, die bereits nach drei Tagen geschlechtsreif sind und bis zu 350 Eier legen. Zu einem geringeren Prozentsatz kommen auch Männchen vor. Für die Entwicklungsbiologie ist *C. elegans* deshalb besonders interessant, weil das zwitterige Geschlecht im ausgewachsenen Zustand immer genau 959 Körperzellen besitzt. Das bedeutet, dass man angefangen bei der befruchteten Eizelle die Entwicklung jeder einzelnen Körperzelle beschreiben kann. Generell werden bei der Embryonalentwicklung immer wieder einzelne Zellen oder sogar ganze Gewebe überflüssig. Diese werden durch Aktivierung des „programmierten Zelltods“ (Apoptose) zum gezielten Absterben gebracht. Wie dieser Prozess in der Zelle abläuft und gesteuert wird, konnte maßgeblich mit Hilfe von *C. elegans* aufgeklärt werden. Durch genau diesen Vorgang verschwinden z. B. während der menschlichen Embryonalentwicklung die Schwimmhäute zwischen den Fingern.



Der Fadenwurm *C. elegans*

Seit 1998 ist das komplette Genom des Fadenwurms bekannt (ca. 97 Millionen Basenpaare, ca. 19.000 Gene). Damals war *C. elegans* der erste komplexe vielzellige Organismus, dessen Erbinformation vollständig entziffert wurde. Interessanterweise kommen 65 % der bekannten krankheitsrelevanten Gene des Menschen in sehr ähnlicher Form auch im Wurm vor. Daher können mit ihm als Modell grundlegende Erkenntnisse zur Entstehung menschlicher Krankheiten gewonnen werden. Der Fadenwurm besitzt nur 302 Nervenzellen, ist jedoch zu komplexen Reaktionen fähig. Daher lassen sich molekulare Veränderungen und ihre Auswirkungen auf das Verhalten sehr gut studieren. Dies ist beispielsweise mit einem Gen gelungen, das bei der Entstehung von Alzheimer eine Rolle spielt. Darüber hinaus werden mit *C. elegans* Studien zu Muskeldystrophie, Prozessen der Alterung, Diabetes und Krebs durchgeführt. In diesem Zusammenhang gewinnt der Wurm zunehmend an Bedeutung als Testsystem für Arzneimittelwirkstoffe.

Ein anderes wichtiges Modell ist die **Fruchtfliege** (*Drosophila melanogaster*). Im Jahr 2000 gelang es, 99 % ihrer Genomsequenz zu entschlüsseln (ca. 180 Mio. Basenpaare, ca. 13.600 Gene). Von den 289 Genen, die Mediziner für Krankheiten beim Menschen verantwortlich machen, gibt es 177 entsprechende bei der Fruchtfliege. Dazu zählt auch das Gen *p53*, das bei jedem zweiten Tumor des Menschen eine Schlüsselrolle spielt.

Eine weitere Erfolgsmeldung lieferte die Wissenschaft im Jahr 2002: Das **Mouse Genome Sequencing Consortium (MGSC)**, ein Zusammenschluss internationaler Forschungseinrichtungen, publizierte im Internet die nahezu vollständige Genomsequenz der **Maus (*Mus musculus*)**. Sie erstreckt sich über eine Länge von ca. 2,5 Milliarden Basenpaaren und enthält rund 30.000 Gene. Etwa 99 % der Mausgene besitzen ein Pendant im Genom des Menschen. Die Erforschung des Mausgenoms wird dazu beitragen, in der medizinischen Forschung anhand gentechnisch veränderter Mäuse Modelle für die Erforschung und Behandlung bedeutsamer Erkrankungen des Menschen zu etablieren.

3.1.4 Genomforschung – auch an Pflanzen

Auch die Genome sogenannter „Modellpflanzen“ sind seit einigen Jahren Gegenstand internationaler Forschungsarbeiten. Diese Pflanzen, darunter die **Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*)**, besitzen ein einfach analysierbares Genom, kurze Generationszeiten und sind leicht zu kultivieren.

Im Dezember 2000 wurde die 1996 begonnene Sequenzierung des Ackerschmalwandgenoms durch europäische, amerikanische und japanische Arbeitsgruppen der **Arabidopsis Genome Initiative (AGI)** abgeschlossen (ca. 120 Millionen Basenpaare, ca. 26.000 Gene). Das Genom des **Reises (*Oryza sativa*)** wurde im Januar 2001 veröffentlicht. 85 % seiner etwa 40.000 Gene zeigen Übereinstimmungen mit Erbinformationen der Ackerschmalwand. Die Ergebnisse aus beiden Projekten können dazu beitragen, wirtschaftlich bedeutsame Kulturpflanzen wie Raps, Weizen, Hafer, Roggen, Gerste u. a. auf molekularer Ebene besser zu verstehen. Eine tiefere Kenntnis der biochemischen Grundlagen von Reaktionen der Pflanzen auf Schädlingsbefall oder Umwelteinflüsse (z. B. Hitze, Kälte, Trockenheit etc.) sowie die Bildung und Speicherung von ernährungsphysiologisch wichtigen Inhaltsstoffen eröffnet neue Perspektiven für die Pflanzenzüchtung.

Blüte der Ackerschmalwand im Rasterelektronenmikroskop (kolorierte Aufnahme)



3.1.5 Von der Sequenz zur Funktion

Wie bedeutend die Erforschung einer Genomsequenz auch ist: Sie gibt lediglich den Blick auf die gespeicherte Information, nicht aber auf ihre Umsetzung in Lebensvorgänge frei.

Auswahl sequenzierter Pflanzengenome (Stand 2011)

Ackerschmalwand

Arabidopsis thaliana

Hornklee

Lotus corniculatus var. *japonicus*

Tomate

Lycopersicon esculentum

Schneckenklee

Medicago truncatula

Reis

Oryza sativa

Westliche Balsampappel

Populus trichocarpa

Mais

Zea mays

Soja

Glycine max

Weizen

Triticum aestivum

Mohrenhirse

Sorghum bicolor

Weinrebe

Vitis vinifera

Kartoffel

Solanum tuberosum

Kassava (Maniok)

Manihot esculenta

Daher setzt an die Sequenzentzifferung die umfangreiche, funktionelle Analyse an. Gene werden nicht nur an- und ausgeschaltet, sie variieren auch stark in ihrer Aktivität abhängig von der Spezialisierung oder dem Zustand einer Zelle und ihrer Reaktion auf Umwelteinflüsse. Die Menge an RNA, die ausgehend von der Information eines Gens gebildet wird, ist zudem oft nicht proportional zu der Menge an gebildetem Protein. Viele Gene kodieren für mehrere Proteine gleichzeitig. Proteine wiederum unterliegen Abbauprozessen, chemischen Veränderungen ihrer Oberfläche, treten mit anderen Eiweißstoffen in Wechselwirkung, regulieren Gene und so weiter. Diese hohe Komplexität stellt

die Wissenschaftler im angebrochenen „postgenomischen Zeitalter“ vor neue Herausforderungen. Aufbauend auf dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) wurde im Jahr 2001 deshalb das **Nationale Genomforschungsnetz (NGFN)** ins Leben gerufen, das sich mit der Analyse der Funktion, Regulation und Wechselwirkung von medizinisch relevanten Genen und Genprodukten befasst.

Der Erforschung der Eiweißstoffe und ihrer Interaktionen widmet sich die Disziplin der **Proteomforschung** (englisch: **Proteomics**). Anders als bei dem statischen Begriff des Genoms stellt das **Proteom** die Gesamtheit aller Eiweißstoffe in einer Zelle oder einem Gewebe unter exakt definierten Bedingungen dar.

Eine einzelne Zelle kann mit anderen Worten sehr viele verschiedene Proteome haben. In der biotechnologischen Forschung wird als eine Methode der Proteom-Analyse ein gelelektrophoretisches Verfahren („**2D-Gel**“) verwendet. Hierbei werden die gesamten Proteine aus einer Probe im Gel in zwei Richtungen getrennt: Horizontal nach ihren Säure-Base-Eigenschaften, vertikal nach Größe. Nach Anfärbung erhält man in der Gelmatrix ein Muster aus mehreren 10.000 Punkten („Spots“), von denen jeder Punkt bei entsprechend guter Trennung ein individuelles Protein darstellt. Die Farbintensität des Spots ist abhängig von der Menge des Proteins und kann durch Kamerasysteme und Bildanalyse-Software erfasst werden. Zur genauen Identifikation eines Proteinflecks wird dieser von einem Laborroboter aus dem Gel ausgeschnitten und weiter analysiert. Hierzu kann das Protein mit Eiweiß spaltenden Enzymen (Proteasen) in kurze Fragmente gespalten werden, die wiederum nach chemischer Trennung der Feinuntersuchung ihrer Aminosäureabfolge und chemischen Veränderungen (z. B. Zuckerketten oder Phosphatgruppen an den Eiweißbausteinen) zugeführt werden.



Eindimensionale Proteingele:
Die getrennten Eiweißstoffe sind blau angefärbt.

Ein sehr modernes Verfahren der Proteomics ist die **Massenspektrometrie**. Bei dieser Methode werden geladene Moleküle bzw. ihre Bruchstücke im elektrischen Feld beschleunigt. Dann bestimmt man aus ihrer Ablenkung im magnetischen Feld oder auch über die Flugzeit sehr präzise ihre Masse und identifiziert sie auf diese Weise. Für die Proteinanalyse stehen verschiedene Abwandlungen dieses Urprinzips zur Verfügung. Allen ist gemeinsam, dass sie grundsätzlich die Bestimmung der Molekülmassen von Proteinen oder Peptiden erlauben. Einige weitere Möglichkeiten der Anwendung sind die Überprüfung der Reinheit von Eiweißstoffen, der Nachweis chemischer Strukturveränderungen, die Kontrolle von Enzymaktivitäten und vieles mehr.

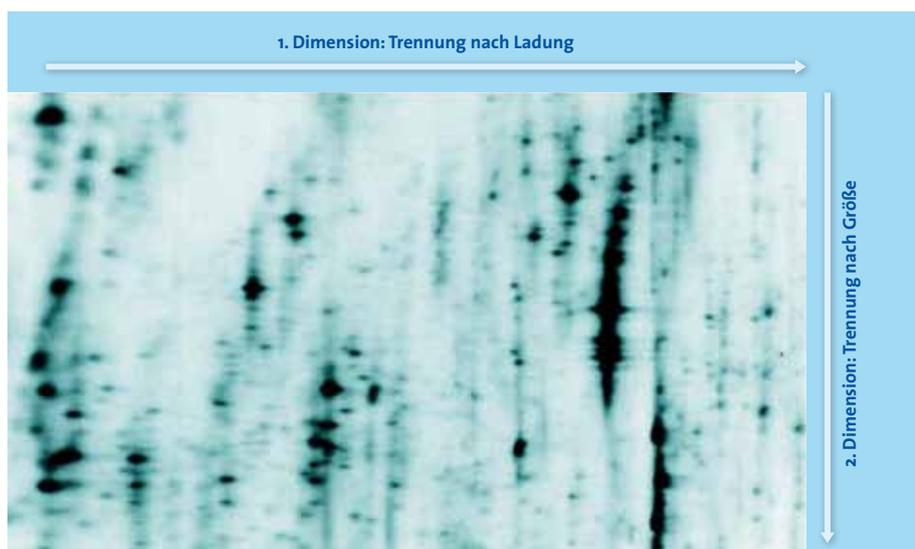
3.1.6 Von der Datenflut zum Verständnis komplexer Vorgänge

Es ist nun leicht vorstellbar, welche Flut an biologischen Daten in der Genom- und Proteomforschung entsteht. Ohne die Wissenschaftsdisziplin **Bioinformatik** wäre die Verwaltung, Ordnung und Auswertung dieser Daten undenkbar. Der Wissenschaftszweig der Bioinformatik entstand parallel zu den ersten Genomforschungsvorhaben um 1990 in den USA, England und Deutschland. Er vereint klassische und moderne Biowissenschaften sowie Chemie und Pharmazie mit der Computertechnologie, Informatik und Mathematik.

Im Einsatz der Bioinformatik für die Forschung greifen die Teilgebiete Mustererkennung, Neuronale Netze, Computergrafik, Datenbanken, Algorithmen der Theoretischen Informatik usw. oft ineinander.

Internetbasierte Sequenz-, Struktur- und Reaktionsdatenbanken sind Beispiele für bioinformatische Anwendungen ebenso wie Algorithmen zur dreidimensionalen Strukturdarstellung einfacher und komplexer Moleküle. Routinen der Mustererkennung und der künstlichen Intelligenz ermöglichen die Analyse optischer bzw. durch Sensoren gewonnener Daten. Dies ist beim Einlesen und Auswerten des Spotmusters eines 2D-Proteingels der Fall. Robotik und Automatisierungstechnik wiederum sind unverzichtbar für die bereits genannten Sequenzier- oder Synthesemaschinen.

Zukunftsziel der Wissenschaft ist es, die immensen Mengen an biologischen Detailinformationen in einen Gesamtzusammenhang zu bringen. Der Wunsch ist es, ausgehend von mengenmäßigen Daten, ein Verständnis komplizierter Prozesse wie Stoffwechsel, Signalübertragung in Zellen oder räumlicher und zeitlicher Musterbildung in der Embryonalentwicklung zu erlangen. Dieser Aufgabe stellt sich die noch sehr junge Disziplin der



2D-Proteingel

Systembiologie (englisch: **Computational Systems Biology**). Sie schafft Schnittstellen zwischen der Biologie, den System- und Ingenieurwissenschaften sowie der Informatik und Mathematik. Systembiologie geht aus von der Gewinnung quantitativer Daten und beschreitet den Weg der theoretischen Erfassung, Modellierung und Simulation komplexer Lebensvorgänge.

Das Konzept dieser Disziplin ist dabei ein sich wiederholender Vorgang (Iteration) zwischen Laborexperiment und Modellierung am Computer. Damit ist die Systembiologie in der Lage, die Lebenswissenschaften grundlegend zu verändern. Als Konsequenz ergeben sich daraus völlig neue Erkenntnisse für die biomedizinische Forschung sowie auch für die Biotechnologie in Industrie und Landwirtschaft.

Seit 2004 gibt es in Deutschland das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiierte Projekt HepatoSys, das sich als interdisziplinäres Netzwerk mit der Leberzellforschung (Regeneration, Differenzierung, Endozytose, Detoxifikation und Eisenstoffwechsel in Leberzellen) beschäftigt. Durch ein besseres Verständnis von lebenswichtigen Abläufen in der Leber, als zentrales Stoffwechselorgan, erhofft sich die Forschung einen Wissenszuwachs für medizinische und insbesondere pharmakologische Fragestellungen, wie beispielsweise eine effizientere Medikamentenentwicklung oder die Verringerung der Zahl von Tierversuchen.

Mit Medsys (medizinische Systembiologie) wurde 2008 ein weiteres Projekt ins Leben gerufen. Die medizinische Systembiologie befasst sich mit den Ursachen, die verschiedenen Erkrankungen zugrunde liegen. Die Forschung erwartet daraus neue Anwendungsmöglichkeiten für Medizin und Medikamentenentwicklung.

Die Lösungsansätze in der Systembiologie erfordern hochqualifiziertes Personal. Mit FORSYS (Forschungseinheiten der Systembiologie) wurden im Jahre 2006 vier Zentren an den Standorten Freiburg, Heidelberg, Magdeburg und Potsdam mit dem Ziel geschaffen, die systembiologische Forschung zu erweitern und zu ergänzen. Da diese Zentren an Universitäten gekoppelt sind, liegt ein besonderes Augenmerk auf der wissenschaftlichen Nachwuchsförderung (Studenten- und Doktorandenausbildung).

In Heidelberg beschäftigt sich das Projekt VIROQUANT mit der Charakterisierung von Virus-Zell-Interaktionen mit Schwerpunkten auf dem Humanen Immundefizienzvirus HIV und dem Hepatitis-C-Virus HCV. Das Ziel dieser Forschungsarbeiten ist ein verbessertes Verständnis von Infektionszyklen o. g. Viren zur Entwicklung neuer Therapieansätze.

Mit GoFORSYS wird in Potsdam an der Optimierung von Nutzpflanzen gearbeitet. Der Fokus dieser Arbeiten richtet sich auf die Regulation der Photosynthese unter verschiedenen Umweltfaktoren und der sich daraus ergebenden Auswirkungen auf das Wachstum.

Als zukunftsweisende Disziplin ist die Systembiologie nicht nur national ausgerichtet. Mit SysMO (Systembiologie an Mikroorganismen) wurde sie im Jahre 2007 auch auf europäischer Ebene organisiert. Mit dem Projekt werden bedeutsame Mikroorganismen wie beispielsweise *E. coli*, *Bacillus subtilis* oder die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* untersucht. Aber auch humanpathogene Spezies wie *Pseudomonas* oder *Streptococcus pyogenes* sind Gegenstand intensiver Forschung. Ziel dieser Arbeiten ist nicht nur, die beteiligten Netzwerke in den Mikroorganismen zu charakterisieren, sondern vielmehr ihre Dynamik zu verstehen, um anhand von Computermodellen Vorhersagen über deren Verhaltensweisen machen zu können.

In der **Bionik** geht es darum, Prinzipien der belebten Natur für die Lösung technischer Probleme nutzbar zu machen – deshalb kombiniert das Wort auch die Begriffe „Biologie“ und „Technik“. Dabei werden die Erkenntnisse, die man durch Beobachtung biologischer Strukturen und Prozesse gewinnt, nicht eins zu eins in technische Verfahren umgesetzt. Vielmehr versucht man, Problemlösungen, welche die Natur im Laufe der Evolution entwickelt hat, auf ihr wesentliches Prinzip zu reduzieren und dieses dann technisch umzusetzen.

Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der Lotuseffekt: An der Oberfläche des Lotusblattes, aber auch auf den Oberflächen vieler anderer Pflanzen und Tiere, perlt Wasser einfach ab und hält die Oberfläche sauber. Ursache hierfür sind winzigste Erhebungen auf der Oberfläche, die dafür sorgen, dass ein Tropfen diese nicht benetzen kann, sondern „wie ein Fakir auf einem Nagelbrett“ liegen bleibt. Einen solchen Effekt kann man erzielen, indem man beispielsweise eine Textiloberfläche mit bestimmten Nanopartikeln ausrüstet (Nanopartikel sind Teilchen, die kleiner als ein zehntausendstel Millimeter sind). Dadurch wird die Oberfläche, wie die des Lotusblattes, schmutzabweisend, denn Flüssigkeiten wie Rotwein oder Kaffee können die Oberfläche nun ebenso wenig benetzen wie Wasser.



Winzige Wachsstrukturen auf einem Lotusblatt bewirken dessen wasser- und schmutzabweisende Eigenschaften: Diesen „Lotus-Effekt“ kann man auch durch eine spezielle chemische Ausrüstung auf Textiloberflächen erzeugen.

Der Weg zum Medikament

Pharmaforschung

Von den 30.000 bekannten Erkrankungen des Menschen sind heute nur etwa 10.000 behandelbar. Die Pharmaforschung befasst sich mit der Aufklärung von Schlüsselmechanismen der Krankheitsentstehung und der Auffindung und Weiterentwicklung neuer Wirkstoffe. Hierbei leisten Ergebnisse aus der Erforschung des menschlichen Erbguts wertvolle Beiträge.

Was sind die Ziele?

- Neue Angriffsziele für Wirkstoffe entdecken und erforschen
- Große Mengen an Wirkstoffkandidaten aus Naturstoffen und chemisch neu hergestellten Verbindungen bereitstellen
- Präzise Testverfahren für neue Wirkstoffe entwickeln und verbessern
- Forschung durch Automatisierung und Miniaturisierung der Abläufe beschleunigen
- Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel für den Patienten gewährleisten

Wie funktioniert's?

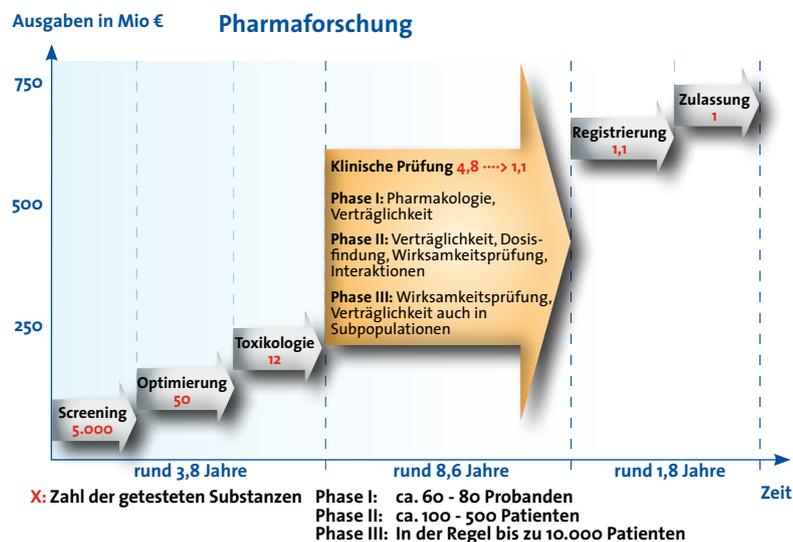
In der Pharmaforschung durchlaufen mögliche Wirkstoffe zahlreiche Auslestestufen:

Ca. 5.000 Substanzen werden auf ihre Wirkung in Testsystemen durchgemustert (Screening). Rund 50 davon werden chemisch verbessert (Optimierung) und erneut getestet. 12 gelangen in die Prüfung auf Verträglichkeit

und Wirksamkeit an Zellkulturen und in Tierversuchen (Toxikologie). 4,8 sind für die klinische Prüfung am Menschen (in den Phasen I-III) geeignet. Nur eine Substanz erreicht die Marktreife. Bis zur Vermarktung des Medikaments vergehen 50 bis 15 Jahre.

Wo wird's angewendet?

- Atemwegserkrankungen
- Herz-Kreislauf-Leiden
- Infektionskrankheiten
- Knochenerkrankungen
- Krebs
- Rheuma/Immunologie
- Stoffwechselleiden
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems etc.



Was wird diskutiert?

Pro

- Besseres Verständnis von Krankheitsursachen durch biotechnologische Verfahren
- Neue zielgerichtete Wirkstoffe mit hoher Wirksamkeit und Verträglichkeit

Contra

- Verwendung von Versuchstieren in der Forschung
- Hohe Arzneimittelpreise zur Deckung der Forschungs- und Entwicklungskosten

3.2 Pharmaforschung

In diesem Kapitel wird beschrieben, welche Wege die Arzneimittelforschung geht, um die Ursachen bedeutender Krankheiten des Menschen zu verstehen, geeignete Wirkstoffe zur Behandlung dieser Erkrankungen zu finden, diese zu verbessern und ihre Unbedenklichkeit und Wirksamkeit für den Patienten sicherzustellen.

3.2.1 Ein Blick in die Geschichte der Arzneimittelforschung

Geschichtliche Überlieferungen belegen, dass bereits im dritten Jahrtausend vor Christus die Menschen des biblischen Zweistromlands versuchten, Krankheiten mit Arzneien aus Pflanzen, Tieren und Mineralien zu heilen. Über die gesamte Geschichte bis zum Ende des 18. Jahrhunderts hinweg war die Arzneimittelkunde durch die zufallsbedingte Entdeckung von Heilmitteln geprägt und wurde nicht selten auch durch Glaubenswerte und philosophische Strömungen beeinflusst.

Die Geburtsstunde der modernen Arzneimittelforschung als wissenschaftlich exakte Disziplin kam erst mit Beginn des 19. Jahrhunderts: In den Jahren 1804 und 1805 entdeckte der Apothekergehilfe Friedrich Wilhelm Sertürner den Opium-Bestandteil Morphin als erstes Alkaloid. Alkaloide sind leicht basische Substanzen pflanzlichen Ursprungs, die biologisch aktiv sind und in bestimmten Dosierungen giftig wirken. Nachfolgende Arbeiten deutscher und französischer Forscher führten zur Entdeckung der Alkaloide Coffein, Chinin oder Codein, die noch heute in schmerzlindernden und krampflösenden Mitteln verwendet werden. Als es Friedrich Wöhler 1828 erstmals gelang, Harnstoff aus anorganischen Stoffen herzustellen, war die Wissenschaft der synthetischen, organischen Chemie geboren. Hierdurch wurde es 1886 dem Chemiker Albert Ladenburg möglich, ein Alkaloid im Labor herzustellen.

Ende des 19. Jahrhunderts schließlich wurden durch die Arbeiten von Henry Wellcome und anderen moderne Darreichungsformen für Medikamente, z. B. die Tablette, entwickelt. Nun war die Grundlage für die Massenproduktion und eine ausreichende Arzneimittelversorgung geschaffen.

Seither haben neue Technologien sowie Tausende wissenschaftlicher Arbeiten und Ergebnisse das Gesicht der modernen Arzneimittelforschung verändert. Doch nach wie vor geht es darum, Substanzen als Grundlage für neue Medikamente zu entdecken oder herzustellen, deren Wirkungsweise zu erforschen und mengenmäßig zu erfassen. Bereits bestehende Behandlungsansätze können in Bezug auf ihre Wirksamkeit, Verträglichkeit oder eine einfachere Einnahme der Wirkstoffe noch wesentlich verbessert werden. Die zukünftigen Herausforderungen an die Pharmaforschung sind mit zwei Zahlen klar umrissen: Heute sind von 30.000 bekannten Erkrankungen des Menschen gerade einmal 10.000 entsprechend behandelbar. An die Arzneimittel der Zukunft wird der Anspruch gestellt, dass sie möglichst nur am Ursprungsort der Erkrankung wirken und in möglichst geringen Dosen eingesetzt werden.



Darstellung der verschiedenen Chromosomen mit farbig markierten Gensonden

3.2.2 Molekulare Krankheitsursachen im Visier

Viele Erkrankungen des Menschen haben ihre Ursache in Veränderungen der Erbsubstanz DNA (siehe Kapitel 4.1.1). Die Folge hiervon ist z. B. die zu geringe Bildung eines Proteins bzw. dessen Fehlen oder eine überschießende Produktion des Proteins. Eine weitere Folge kann die unkontrollierte Zusammenarbeit des Proteins mit Partnern im komplexen Regelwerk des Stoffwechselgeschehens sein. Wie findet man unter Tausenden von Genen und Eiweißstoffen diejenigen heraus, die eine zentrale Rolle als Krankheitsauslöser spielen?

Ein Ansatzpunkt zum Verständnis der Schlüsselmechanismen für Krankheitsprozesse ist die Untersuchung der Aktivität bereits bekannter Gene. Hier wird bestimmt, ob die Häufigkeit der Übersetzung genetischer Information in Boten-RNA und Protein bei einer bestimmten Erkrankung von der Situation im gesunden Organismus abweicht.

Dabei kommen der Arzneimittelforschung neue Verfahren und Erkenntnisse aus der **Humangenomforschung** zugute (siehe Kapitel 3.1.2, Seite 28). Unterstützend für die Pharmaindustrie wirkt auch die Zusammenarbeit mit kleinen und mittelständischen Biotechnologieunternehmen. Diese Firmen entwickeln neue biotechnologische Verfahren und Produkte und stellen diese beispielsweise großen **Pharmaunternehmen** zur Nutzung, Weiterentwicklung und Vermarktung zur Verfügung.

Beispiel: DNA-Chips

Bereits in den 70er-Jahren hat der britische Biochemiker Edwin Mallor Southern ein Verfahren entwickelt, das die gezielte Auffindung von DNA-Abschnitten in einem komplexen Fragmentgemisch ermöglicht. Dieses Verfahren, der Southern Blot, beruht auf der Bindung zueinander passender, einzelsträngiger DNA-Fragmente durch Basenpaarung. In der abgewandelten Form des Northern Blot (ein Wortspiel, um auf die Veränderung der Methode hinzuweisen) nutzt das Verfahren Boten-RNA, die man aus Zellen gewonnen hat, als Ausgangsmaterial. Es liefert Aussagen darüber, wie oft bestimmte Gene abgelesen („exprimiert“) werden.

1994 wurden diese Verfahren unter Zuhilfenahme von Techniken aus der Halbleiterfertigung wesentlich verfeinert. Heute ist es möglich, mehr als 100.000 bekannte Gene auf einem fingernagelgroßen Plastik- oder Glasplättchen – dem DNA-Chip – auf ihre Aktivität zu untersuchen.

Zur Analyse werden die einzelnen Felder des DNA-Chips zunächst mit bekannten, einzelsträngigen DNA-Stücken beschichtet, die mit einem grün fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt sind. Danach werden rot markierte DNA-Fragmente, z. B. von einer Patientenprobe, dazugegeben. Bei gleicher Basenfolge binden sie an die DNA am Chip. Die Position

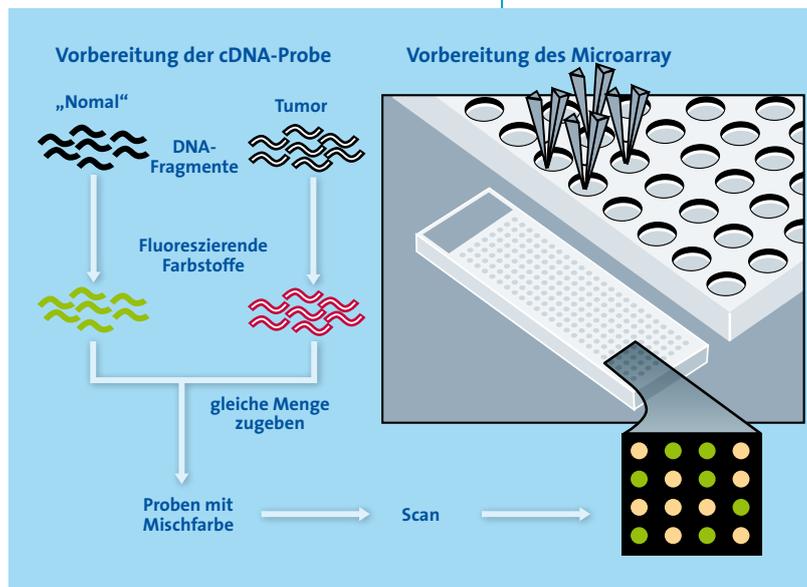
dieser Signale wird mit einer hochauflösenden Laserkamera detektiert. Aus der Intensität und Art der Mischfarbe lassen sich Rückschlüsse auf die Art und Aktivität der Gene in der Patientenprobe ziehen.

So kann man beispielsweise die Genexpression in gesundem Gewebe und einem Tumor direkt miteinander vergleichen. Gene, die im Krebsgewebe ein anderes Aktivitätsmuster aufweisen, fallen in den engeren Kreis möglicher molekularer Ursachen der Krebsentstehung oder erleichtern zumindest die Eingrenzung des entsprechenden Kandidaten, weil sie mit diesem in funktionellem Zusammenhang stehen.

Die Möglichkeiten der Biochiptechnologie sind damit jedoch noch lange nicht ausgeschöpft. Ebenso können auf diesem Wege heute bereits Variationen einzelner DNA-Bausteine, „SNPs“ (SNP (engl.) = Single Nucleotide Polymorphisms), identifiziert werden.

Diese Variationen zwischen verschiedenen Individuen können nach dem heutigen Stand der Wissenschaft sowohl für unterschiedliche Schweregrade der Krankheitsausprägung als auch für unterschiedliche Reaktionen des Organismus auf Medikamente verantwortlich sein.

Die Übersetzung der genetischen Information in Boten-RNA ist lediglich der erste Schritt. Weitaus komplexer ist das Geschehen der Bildung und des Abbaus von Proteinen sowie ihrer Wechselwirkung miteinander. Vom Verständnis dieser Abläufe erwartet man sich wesentlich genauere Aussagen über Vorgänge der Krankheitsentstehung und -ausprägung. Daher zielen neue Ansätze in der Biochip-Technologie, die Protein-Chips, auf die Erforschung von Eiweißstoffen ab.



Funktionsweise des DNA-Chip

Proteine als Wirkstoffziele

Proteine bewirken und steuern eine immense Zahl biochemischer Reaktionen. Dabei kommen ihnen ganz unterschiedliche Funktionen zu: Einige Proteine, die **Enzyme**, sind Katalysatoren: Sie ermöglichen und beschleunigen die Bildung, Umwandlung oder den Abbau von Stoffen innerhalb oder außerhalb der Zelle. Andere Proteine arbeiten als „Telegrafstationen“. In diese Gruppe fallen die **Rezeptoren**, die häufig auf der Zelloberfläche sitzen und für die Weiterleitung von Signalen zuständig sind. Eine weitere Proteinklasse sind die **Ionenkanäle**, die wie die Rezeptoren auch in Membranen zu finden sind, aber als Schleusen für den Austausch von elektrisch geladenen Substanzen, z. B. zwischen dem Zellinneren und dem Außenmilieu, fungieren.

Ein genauerer Blick auf die Wirkungsweise der Proteine offenbart, dass ihre biochemische Arbeit sehr oft von der Bindung kleinerer Moleküle abhängt. Wie ein Schlüssel zum Schloss passt, so binden Enzyme exakt nur diejenige Substanz, die sie umwandeln sollen. Rezeptoren binden Signalstoffe, die „Liganden“ („Bindungspartner“), um biochemische Botschaften weiterzugeben. Ionenkanäle werden durch das Öffnen und Schließen ihrer Poren reguliert. Hat man also ein Protein als Schlüsselement im Krankheitsgeschehen identifiziert, kann man es nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip mit einem passgenauen Arzneimittelwirkstoff spezifisch hemmen oder anderweitig beeinflussen. In der Fachsprache werden solche Proteine als „Targets“ – also Angriffsziele für Wirkstoffe – bezeichnet. Wie aber findet man den passenden Wirkstoff für ein bestimmtes Target?

3.2.3 Vielfalt der möglichen Wirkstoffe

Die belebte Natur mit Pflanzen, Pilzen und Bakterien, ja sogar Insekten, hält eine Vielfalt an Substanzen bereit, mit denen Erkrankungen behandelt werden können. Die moderne Chemie ermöglicht es, diese Stoffe zu verstehen und zu optimieren oder gänzlich neue Verbindungen als Wirkstoffkandidaten zu erzeugen. Für die Gewinnung von Pharmawirkstoffen müssen keine großen Mengen an seltenen oder sogar vom Aussterben bedrohten Arten aufgearbeitet werden, denn die wertvollen Wirksubstanzen können chemisch in standardisierter Form und großer Menge synthetisiert werden. Somit dient der Einsatz der Chemie dem Schutz der natürlichen Ressourcen.

Allein der tropische Regenwald in Costa Rica beherbergt über 20.000 Pflanzenarten, die eine Vielzahl noch unbekannter Wirksubstanzen enthalten. Um aus dieser **Artenfülle**

Pflanzen mit bereits bewährter Heilwirkung auszuwählen, setzen die Arzneimittelforscher auf die Kenntnisse von Schamanen und das überlieferte Wissen traditioneller Gemeinschaften. Wie man heute weiß, enthält z. B. der von Einheimischen gegen Diabetes getrunkene Tee des Madagaskar-Immergrüns über 70 Stoffe, die gegen Krebs wirken könnten. Viel versprechende Anti-Tumor-Wirkung hat man auch bei einer Substanz aus dem Baum *Camptotheca acuminata* nachweisen können, der in der chinesischen Heilkunst als „Baum der Freude“ bekannt ist und dessen Wurzeln, Früchte oder Rinde medizinisch angewendet wurden und werden.

Viele pharmazeutisch wirksame Substanzen müssen nicht mehr neu entdeckt und isoliert werden: Sie sind bereits in sogenannten

„Substanzbibliotheken“ verfügbar. Hierbei handelt es sich um geordnete Archive von Stoffen, die aus Pflanzen, Tieren, Bakterien und Pilzen, Meeresorganismen u. a. gesammelt wurden. Die Arzneimittelindustrie arbeitet bei der Nutzung solcher Bibliotheken international mit Universitäten, Instituten und Unternehmen zusammen.



Regenwald in Costa Rica

Optimierung von Wirkstoffkandidaten: Aufgabe der Chemie und Informatik

Reine Naturstoffe aus pharmazeutisch interessanten Organismen haben oft gravierende Nebenwirkungen und würden als solche für den deutschen Arzneimittelsektor niemals zugelassen. Beispielweise beruht die Wirkung des Medikaments Gossypol (natürlicher Bestandteil von Baumwollsaamen), das in China als „Pille für den Mann“ vertrieben wird, auf einer Giftwirkung. Es tötet nicht nur Samenzellen, sondern kann auch andere Zellen des Körpers schädigen. Daher ist es Aufgabe der Chemie, diese Stoffe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit zu verbessern. Hierfür liefern die Naturstoffe das chemische Grundgerüst.

In pharmazeutischen Unternehmen sind heute Tausende solcher Strukturen in geordneten Substanzsammlungen verfügbar und in Datenbanken gespeichert. Aber nicht allein die Anzahl von Wirkstoffkandidaten ist entscheidend, sondern ebenso ihre Verschiedenheit. Darüber hinaus ist für die pharmakologische Wirkung letztlich die Frage von Bedeutung, wie genau die Struktur des Wirkstoffs zu dem jeweiligen „Target“-Protein passt.



Festsubstanzensammlung

An diesem Punkt kommt die **kombinatorische Chemie** zum Einsatz: Mit ihr gelingt es, eine hohe Zahl von Molekülbausteinen zielgerichtet miteinander neu zu verknüpfen. Da es nur um solche Kombinationen geht, die später eine Wirkung entfalten können, wählen die Forscher im Computer von vornherein bestimmte Bausteine für die chemische Neukombination aus. Als Ergebnis erhält man immer noch eine enorme Zahl von Verbindungen, die „in chemischer Handarbeit“ niemals in einer angemessenen Zeit herzustellen wären. Für die Optimierung eines einzelnen Arzneimittelkandidaten müssen mehrere hundert Kombinationen hergestellt und getestet werden. Mit dieser Aufgabe wären ein Chemiker und zwei Laboranten ein ganzes Jahr beschäftigt. Daher setzt man auf chemische Syntheseroboter. Was der Chemiker und seine Laboranten in einem Jahr geschafft hätten, bewerkstelligt der Roboter in lediglich einer Woche. Dabei verknüpft der Automat die Molekülkomponenten in einer per Computerprogramm vorgegebenen Weise und kann 96 Synthesen gleichzeitig ablaufen lassen.

Sofern man den genauen Aufbau und die Arbeitsweise eines „Target“-Proteins kennt – was noch nicht oft der Fall ist – lässt sich am Computerbildschirm mit Hilfe des „**Molecular Modelling**“ die dreidimensionale Struktur eines Wirkstoffs und seine notwendige Anpassung an den Aufbau des Zielproteins berechnen. Mit diesem Verfahren haben Arzneimittelforscher in den letzten Jahren zahlreiche neue Wirksubstanzen z. B. gegen Viruserkrankungen wie AIDS und gripitale Infekte entwickelt.

Kombinatorische Verfahren aus der Genetik können zukünftig die oben beschriebenen chemischen Methoden noch erweitern. Wie bei einer „Evolution im Reagenzglas“ könnten

Molecular Modelling



z. B. funktionelle Abschnitte von Bakteriengenomen neu kombiniert werden (siehe Kapitel 2, Methoden). Wären dies Gene, die für die Bildung von Antibiotika zuständig sind, ließen sich durch gentechnische Veränderung der Bakterien möglicherweise Synthesewege für neue Antibiotika etablieren, gegen die Krankheitserreger noch keine Abwehrstrategien (Resistenzen) entwickelt haben.

3.2.4 Wirkungstest „in vitro“: Zielmolekül und Wirkstoffkandidat begegnen sich

Sind die entsprechenden Targets bekannt und steht ein breites Spektrum an Wirkstoffkandidaten zur Verfügung, beginnt die umfangreiche Arbeit der Tests auf Wirksamkeit. Diese Tests laufen in der modernen Arzneimittelforschung „im Reagenzglas“ (lateinisch: „in vitro“) ab und simulieren das Vorgehen der Krankheitsentstehung auf der Ebene der Moleküle.

Das **Testsystem** (englisch: „assay“) beruht zunächst natürlich auf dem Target selbst. Es kann einerseits als reine Substanz eingesetzt werden, die durch gentechnische Gewinnung aus Bakterien oder höheren Zellen, wie z. B. Hefen, in ausreichender Menge bereitgestellt wird. Andererseits kann es auch im Gemisch mit seinen Funktionspartnern oder sogar in ganzen Zellen vorliegen. Weiterhin muss das Testverfahren die Beobachtung zulassen, ob der Wirkstoffkandidat bindet und einen Effekt auf das Target hat. Dies kann durch die Kopplung mit einer Leuchtreaktion erreicht werden. Nimmt man ein Enzym als Beispiel-Target, so löst das aktive Enzym im Testsystem die Leuchtreaktion aus. Unterbleibt aber in Gegenwart der Wirksubstanz das Leuchten, ist dies ein Zeichen für die Hemmung der Enzymaktivität durch den potenziellen Wirkstoff. Eine andere Möglichkeit des Testverfahrens ist die Bestimmung der Bindung von Biomolekülen an das Target. Hierbei wird das Target auf einer Trägerschicht aufgebracht und kann dort „in unbeweglicher Form“ mit anderen Substanzen in Wechselwirkung treten. Gibt man einen Bindungspartner hinzu, setzen sich dessen Moleküle bei entsprechender „Bindungsfreudigkeit“ an das Target auf der Trägerschicht. Somit nimmt die Dicke der Lage von Molekülen auf dem Trägermaterial zu. Richtet man einen Lichtstrahl auf die Biomolekülschicht, ändert sich dessen Reflexion und Wellenüberlagerung, sobald weitere Partner an das Target binden.

Die Erklärung des Begriffs „in vitro“ lässt erwarten, dass die Testverfahren in tatsächlichen Reagenzgläsern von Wissenschaftlern und Laboranten durchgeführt werden. Wäre dies der Fall, würde gemäß dem klassischen Satz in der Pharmaforschung ein Chemiker für eine Testsubstanz eine Woche benötigen. Weil aber Zehntausende von Wirksubstanzen und meist auch verschiedene Targetkandidaten getestet werden sollen, ist Automatisierung – wie schon am Beispiel der kombinatorischen Chemie gezeigt – unverzichtbar. Die Realität im modernen Pharmedienlabor heißt **Hochdurchsatz-Analyse** (englisch: High Throughput Screening, HTS). Als Reaktionsgefäße werden „Mikrotiterplatten“ verwendet.

Dies sind gerasterte Kunststoffplatten mit 96, 384 oder sogar 1.536 gleichgroßen Vertiefungen, die wenige hundertstel Milliliter Flüssigkeit aufnehmen können. Screening-Roboter vollziehen automatisch alle Schritte der Handhabung von Flüssigkeiten und der Messung von auftretenden Reaktionen. So können pro Tag über 10.000 Tests durchgeführt werden.

Am Ende der Auswahl: Ein Kandidat von Tausenden

Die Zahl der anfangs verfügbaren 5.000–10.000 Wirkstoffkandidaten verringert sich in der zwei Jahre dauernden „Screening“- und Optimierungsphase bereits auf ein Prozent, das tatsächlich eine Wirkung am Target entfaltet. Aus diesem einen Prozent scheiden wiederum die Stoffe aus, die unerwünschte Nebenwirkungen zeigen könnten oder die keine spezifische Wirkung auf das Zielmolekül entfalten. Übrig bleiben die sogenannten „Leitstrukturen“ (englisch: „Leads“). Sie werden weiterhin auf die Möglichkeit ihrer chemischen Veränderung und ihre zu erwartende pharmakologische Wirkung getestet und weiter optimiert. Ebenfalls zu prüfen ist, ob diese Substanzen bereits unter Patentschutz stehen. Schließlich tritt ein Drittel dieser Leitsubstanzen in die Phase der präklinischen Forschung ein.

3.2.5 Präklinische Forschung: Wirksamkeit und Verträglichkeit als Ziel

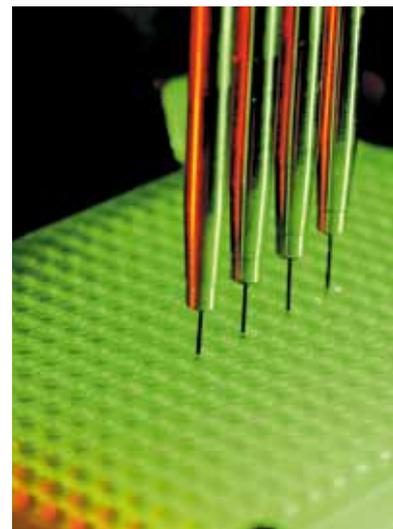
Die präklinische Forschung (im internationalen Sprachgebrauch „Toxicology“) hat das Ziel, die Voraussetzungen für Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Medikaments für die Anwendung am Menschen zu prüfen. Hierbei wird untersucht, ob die Prüfsubstanz in einem lebenden Organismus erwartungsgemäß wirkt und welche Dosis dazu erforderlich ist. Die Untersuchungen finden zunächst in Zellkulturen, später auch an Tieren statt.

Die **Toxikologie** als Zweig der Wissenschaft, der sich mit Giften und Giftwirkungen befasst, untersucht innerhalb der Prälinik:

- die Organe, an denen die Wirkung auftritt
- die Dosis und Anwendungsdauer, bei der Schäden zu beobachten sind
- den Ort des Abbaus der Substanz im Organismus
- die Verweildauer der Abbauprodukte im Organismus
- das Potenzial der Substanz, Krebs oder Missbildungen bei ungeborenen Tieren auszulösen



High Throughput Screening – Screening-Roboter und Mikrotiterplatten



Die **Prüfung auf Unbedenklichkeit** erfasst Daten zu unerwünschten Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System (Blutdruck, EKG etc.), sowie Lungen-, Nieren- und vegetative Funktionen (Adrenalin, Augendruck). Ergänzt wird die Unbedenklichkeitsprüfung durch Bluttests und Infektionssicherheits-Untersuchungen.

Man erhält dadurch ein „Profil“ des künftigen Medikaments. Die Präklinik ist eine Voraussetzung für die Untersuchungen am Menschen. Sie kann diese aber niemals ersetzen, denn Tiere können sich innerhalb der Versuchsreihen in Bezug auf die Haupt- und Nebenwirkung der Prüfsubstanz anders verhalten als später der Patient.

Die **Verwendung von Tieren in der Pharmaforschung** unterliegt stets dem Tierschutzgesetz und der darin verankerten Pflicht zur ethischen Abwägung eines möglichen Leidens der Tiere gegenüber dem Nutzen für den Menschen. Bei den Versuchstieren (z. B. Mäuse, Ratten, Kaninchen, Fische) in der Arzneimittelforschung handelt es sich um Reinzuchtstämme, die z. T. durch natürliche Mutation oder durch gezielte, gentechnische Veränderung Krankheiten ausprägen, welche in ihrem Verlauf Erkrankungen des Menschen sehr ähnlich sind. Durch Erzeugung transgener (gentechnisch veränderter) Tiere konnten bereits Modelle für verschiedene Krebsarten und sogar für die Alzheimer-Krankheit etabliert werden. Der Vorteil gentechnisch veränderter Tiere in der Forschung gegenüber herkömmlich verwendeten Versuchstieren besteht darin, dass die genetischen Bedingungen eines Krankheitsmodells sehr genau definiert sind und nicht relativ ungezielt durch Züchtung bzw. chemische oder physikalische Einflüsse erzeugt werden müssen. Als Folge hiervon kann die Zahl der für eine statistische Absicherung einer Substanzwirkung erforderlichen Versuchstiere erheblich verringert werden. Zwischen 1991 und 1997 sank nach dem Tierschutzbericht der Bundesregierung die Zahl der in der deutschen Arzneimittelforschung verwendeten Versuchstiere von 2,4 Mio. auf 1,5 Mio. Langfristig wird angestrebt, durch die Weiterentwicklung biotechnologischer Systeme wie Zell- und Gewebekulturen Alternativen zu Tierversuchen zu schaffen.



Zellkulturen als möglicher Ersatz für Tierversuche

Mit Abschluss der präklinischen Phase hat der gesamte Forschungsprozess bereits vier bis sechs Jahre in Anspruch genommen.

3.2.6 Klinische Prüfung: Erprobung am Menschen in drei Stufen

Ausgehend von den Ergebnissen der präklinischen Phase entscheiden die daran beteiligten Forscher gemeinsam mit den Arzneimittelexperten des Pharmaunternehmens nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung, ob eine Substanz in der klinischen Prüfung am Menschen getestet werden kann. Der Ablauf einer klinischen Prüfung ist durch das deutsche **Arzneimittelgesetz** und die europäischen Regelungen der „Guten Klinischen Praxis“ (englisch: **Good Clinical Practice**, GCP) geregelt.

Als Grundlage für **Genehmigungsverfahren** hat das Pharmaunternehmen eine Vielzahl von Unterlagen vorzulegen: Hierzu zählen die Dokumentation der Nutzen-Risiko-Bewertung und ein genauer Ablaufplan. Für die durchführenden Prüfarzte müssen umfangreiche Informationen verfügbar sein und die Überwachung der Studie ist durch Benennung eines ärztlichen Studienleiters sicherzustellen. Dieser muss über mindestens zwei Jahre Erfahrung in der Durchführung von klinischen Studien verfügen. Unterlagen für die teilnehmenden Freiwilligen umfassen deren Aufklärung, Einverständniserklärung und eine Versicherung gegen mögliche Gesundheitsschäden.

In erster Instanz werden diese Unterlagen von einer öffentlich-rechtlichen **Ethikkommission** begutachtet. Um die beteiligten Freiwilligen vor möglichen Gesundheitsgefährdungen zu schützen, überprüft diese genauestens das Forschungsvorhaben und die Qualifikation und Erfahrung der vorgeschlagenen Prüfarzte. In Deutschland sind Ethikkommissionen an den 18 Landesärztekammern, den 36 Universitätskliniken und mehreren Krankenhäusern eingerichtet.

Bei einer positiven Entscheidung der Ethikkommission erfolgt die endgültige Genehmigung oder Ablehnung des Studienbeginns bei der zuständigen **Bundesoberbehörde**. In Deutschland übernehmen diese Aufgabe das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen bei Frankfurt/Main (für den Bereich Blutzubereitungen, Impfstoffe, Sera, Testallergene, Testsera und Testantigene) sowie für alle anderen Arzneimittel das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Berlin.

Phase I – Verträglichkeitsprüfung

Die erste Testphase erfolgt an 60 bis 80 gesunden Studienteilnehmern (**Probanden**), um die Verträglichkeit der Prüfsubstanz zu ermitteln. Es wird untersucht, wie die Substanz im Körper aufgenommen, dort verteilt, verstoffwechselt und ausgeschieden wird (englisch: Absorption Distribution Metabolism Excretion, ADME). Ein weiterer Schwerpunkt ist die Wahl der richtigen Dosierung.

Unerwünschte Ereignisse, die nach der Verabreichung des Arzneimittelkandidaten auftreten können, werden – sofern ein Zusammenhang mit der Testsubstanz nicht ausgeschlossen ist – genau protokolliert, durch Befragung aller Teilnehmer ggf. bestätigt und von Arzneimittelexperten bewertet. Hierbei unterscheidet man zwischen „erwarteten“, d. h. bereits in der Präklinik beobachteten, und „unerwarteten“ Effekten. Bei einem tatsächlichen Zusammenhang mit der Prüfsubstanz spricht man von **Nebenwirkungen**. Diese müssen in die folgenden Phasen der klinischen Prüfung aufgenommen und ausgewertet werden. Als „schwerwiegend“ werden Nebenwirkungen eingestuft, wenn sie Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung zur Folge haben, wenn sie eine stationäre Behandlung erfordern oder sogar lebensbedrohlich sind. Entsprechende Dokumentationen sind der Ethikkommission und den Bundesoberbehörden vorzulegen. Bei zu hohem Risiko durch die Testsubstanz muss die klinische Studie abgebrochen werden.

Phase II – Test auf Wirksamkeit am Patienten

Sind die Ergebnisse der Phase I Erfolg versprechend, wird die zweite Phase der klinischen Prüfung eingeleitet. Nun wird die Testsubstanz erstmals bei erkrankten Menschen erprobt. Die Untersuchungen werden an mehreren Standorten (multizentrisch) bei 100 bis 500 Patienten durchgeführt und finden im Fall schwerer Erkrankungen in enger Zusammen-

arbeit mit großen Krankenhäusern bzw. Universitätskliniken statt. Viele dieser Patienten müssen wegen ihrer Erkrankung eine Reihe unterschiedlicher Medikamente einnehmen. Daher sind in Phase II außer der Beobachtung auf Nebenwirkungen vor allem die Wechselwirkungen der Prüfsubstanz mit anderen Arzneimitteln von Interesse.

In dieser Phase erhält der Leiter der klinischen Studie Unterstützung durch Fachleute, die als **Monitore** bezeichnet

werden. Aufgabe der Monitore ist der regelmäßige Besuch der Prüfzentren zur Überwachung der Studiendurchführung. Zudem werden die Monitore von den Prüfärzten umgehend über unerwünschte Ereignisse informiert.

Phase III – Tauglichkeitsprüfung für die breite Anwendung

Um die Tauglichkeit eines Arzneimittelkandidaten für die breite Anwendung zu testen, sind klinische Studien der Phase III international angelegt und nähern sich durch Einbeziehung von bis zu 10.000 Patienten stark den tatsächlichen Bedingungen einer späteren Anwendung an: Wirkungen und Nebenwirkungen der Prüfsubstanz sollen auf breiter Basis statistisch abgesichert ermittelt werden. Entsprechend ausgefeilt ist der Aufbau einer Phase-III-Studie. Freiwillige Patienten verschiedenen Alters, verschiedener ethnischer Herkunft und mit unterschiedlichen Lebensgewohnheiten werden gleichmäßig auf mindestens zwei Testgruppen verteilt. Menschen mit erhöhtem Risiko, sei es altersbedingt oder durch Vorerkrankungen, werden den Gruppen gleichmäßig zugeordnet. Dieses zufallsgerichtete („**randomisierte**“) Vorgehen stellt sicher, dass Ergebnisse aus verschiedenen Gruppen absolut vergleichbar sind.

Gegenüber der Phase I unterscheiden sich die Phasen II und III der klinischen Prüfung in einem grundlegenden Punkt: So wird nicht nur die als „**Verum**“ bezeichnete Prüfsubstanz, sondern auch ein Scheinmedikament („**Placebo**“) eingesetzt. Dieses Medikament ist in der Darreichungsform (Tablette, Dragee, Infusionslösung etc.) und Eigenschaften, wie z. B. Aussehen oder Geschmack, dem Verum sehr ähnlich, enthält aber nicht den Wirkstoff. Bei den Patientengruppen, die diese verschiedenen Formen verabreicht bekommen,



Erstanwendung von neuen Substanzen am Menschen – Messung der Pupillenveränderung

spricht man daher von der „**Placebogruppe**“ und der „**Verumgruppe**“. Da es ethisch unververtretbar wäre, Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen das Placebo zu verabreichen, wird bei Ihnen die Wirkung der Prüfsubstanz mit bereits verfügbaren Medikamenten verglichen.

Erwartungshaltungen der Patienten, aber auch der Prüffärzte, können Wirkungen erzielen, die eine statistische Auswertung der Studienergebnisse beeinflussen. Um solche Wirkungen zu vermeiden, erfahren die Patienten nicht, in welche Gruppe sie eingeteilt wurden. Man spricht hier von einer „**Blindstudie**“. Wissen auch die behandelnden Prüffärzte nicht, welcher Gruppe der Arzneimittelkandidat verabreicht wird, spricht man von einer „**Doppelblindstudie**“.

3.2.7 Die Arzneimittelzulassung

Mit Abschluss der Phase III werden die umfangreichen Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparates in Form eines Dossiers vom Arzneimittelunternehmen bei den Zulassungsbehörden eingereicht. Dies sind die bereits erwähnten nationalen Bundesoberbehörden (PEI und BfArM) und für den speziellen Fall biotechnologisch hergestellter Arzneimittel die **Europäische Arzneimittelagentur** (European Medicines Agency, **EMA**).

Grundlage für die Zulassung ist die Prüfung aller Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments, beginnend von der Präklinik bis zur Beendigung der Phase III. Auch die Verfahren zur Erhebung dieser Daten sind Gegenstand der genauen Bewertung. Die Zulassungserteilung bedeutet aber nicht zwingend eine absolute Risikofreiheit für das Medikament. Vielmehr ist nach dem Deutschen Arzneimittelgesetz eine Zulassung möglich, wenn bei bewiesener Wirkung die Anwendung in bestimmten Rahmenbedingungen nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft als unbedenklich eingestuft wird.

Bis zum Zeitpunkt der Zulassung sind 10 bis 15 Jahre vergangen und das Pharmaunternehmen hat in den gesamten Forschungsprozess 600 bis 800 Millionen Euro investiert.

3.2.8 Sicherheitsbeobachtung nach Zulassung

Da klinische Studien maximal an 10.000 Menschen durchgeführt werden, lassen sich Nebenwirkungen eines Medikaments statistisch gesichert nur erfassen, wenn mindestens fünf bis zehn Studienteilnehmer betroffen sind (Eintrittswahrscheinlichkeit 1:1.000). Die Zahl der Teilnehmer erlaubt jedoch keine ausreichend gesicherte Erfassung seltener Nebenwirkungen. Daher ist die weitere Überwachung nach der Zulassung und Markteinführung (englisch: **Postmarketing Surveillance**) ein wichtiger Aspekt, um die Arzneimittelsicherheit in großem Umfang zu kontrollieren, denn nun steigt die Zahl der anwendenden Patienten rapide auf mehrere Hunderttausend oder sogar Millionen an.

Die häufig durchgeführten sogenannten **Anwendungsbeobachtungen** unterscheiden sich von dem Vorgehen der klinischen Studien grundlegend: Hierbei wendet sich der Arzneimittel-

hersteller an mehrere Ärzte und bittet sie, nach einem vorgegebenen Schema ihre Erfahrungen, Beobachtungen und Behandlungsergebnisse einschließlich unerwünschter Ereignisse zu dokumentieren und anonymisiert mitzuteilen. In der Abteilung für Arzneimittelsicherheit des Pharmaherstellers werden die Daten zentral erfasst und wissenschaftlich bewertet.

Die **Spontanerfassung** ist das wichtigste Instrument der Datensammlung: Ärzte, Apotheker, Heilpraktiker und Zahnärzte sowie weitere Angehörige von Gesundheitsberufen (mit Einschränkungen auch Patienten) sind nach der Vermarktung des Arzneimittels ständig aufgefordert, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder auch von Arzneimittelmisbrauch zu melden. Die Meldungen werden direkt an die Arzneimittelkommission ihrer Landesvertretung, das pharmazeutische Unternehmen selbst oder die Bundesoberbehörden gerichtet. In der Meldung muss der betroffene Patient und der meldende Mediziner benannt und das verdächtige Arzneimittel sowie das Symptom der Nebenwirkung beschrieben sein. Das pharmazeutische Unternehmen ist nach **Paragraph 29 des Deutschen Arzneimittelgesetzes** dazu verpflichtet, Spontanmeldungen an die Bundesoberbehörden weiterzugeben. Ihm obliegt es, die Unbedenklichkeit seiner Medikamente zu gewährleisten und risikomindernde Maßnahmen zu ergreifen, lange bevor die Behörden aus gesetzlichen Gründen aktiv werden. Dabei sind vor allem die Arzneimittelsicherheitsexperten eines Unternehmens gefordert, ein unerwünschtes Ereignis wissenschaftlich genau zu bewerten. Ist das Arzneimittel ursächlich verantwortlich für das beobachtete Ereignis? Ist das Ereignis aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse erwartet oder unerwartet? Ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Medikaments neu zu bewerten? Und schließlich: Sind Maßnahmen zur Risikominderung seitens des Herstellers erforderlich?

Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen, die sowohl in Deutschland als auch im Ausland gemeldet sein können, sind den Bundesoberbehörden innerhalb einer Frist von 15 Tagen mitsamt der entsprechenden Bewertung vom Hersteller zu melden. Damit wird gewährleistet, dass von Behördenseite ebenfalls Maßnahmen im Sinne der Patientensicherheit eingeleitet werden können. Die schnelle, präzise Untersuchung von Zwischenfällen wird den Arzneimittelsicherheitsexperten eines pharmazeutischen Unternehmens durch „Pharmakoepidemiologische Datenbanken“ erheblich erleichtert. Hierfür stellen ausgewählte Ärzte den Datenbankbetreibern standardisierte Informationen über die Anwendung eines Medikaments inklusive der kompletten Krankengeschichten zur Verfügung. Aber auch ohne Spontanmeldungen dienen sie den Arzneimittelsicherheitsexperten bei der täglichen Recherche dazu, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels fortlaufend zu vervollständigen.

3.2.9 Sicherheitsaufgaben der Behörden

Über diese Recherchen verfasst der Arzneimittelhersteller nach der Zulassung regelmäßig Berichte an das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Berlin.

Dadurch gehen bei der Behörde jährlich ca. 70.000 Datensätze ein, die auf ein mögliches Arzneimittelrisiko hin begutachtet werden. Die Ergebnisse hieraus werden wiederum an die zuständigen Gremien der Europäischen Union, der Weltgesundheitsorganisation und gegebenenfalls an die Arzneimittelbehörden anderer Länder weitergeleitet. Auf Bundesebene werden die obersten Landesgesundheitsbehörden, die Arzneimittelkommissionen der Gesundheitsberufe, die Verbände der pharmazeutischen Industrie und das Bundesgesundheitsministerium durch BfArM und Paul-Ehrlich-Institut mindestens zweimal jährlich in Sitzungen informiert.

Zur optimalen Vermeidung oder Behebung von schweren Arzneimittelrisiken ist beim BfArM ein **Stufenplan** vorgesehen.

In der **Gefahrenstufe I** wird der Arzneimittelhersteller aufgefordert, zu eingegangenen Meldungen über ein mögliches Arzneimittelrisiko weitere Informationen bereitzustellen. Diese Informationen werden an alle Organe weitergegeben, die an den oben genannten regelmäßigen Sitzungen der Behörde teilnehmen. Zusätzlich werden auch die Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungsfälle, das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg sowie die zuständigen Dienststellen der EU und der Weltgesundheitsorganisation informiert.

Wird der Verdacht eines tatsächlichen Arzneimittelrisikos durch die erhaltenen Informationen konkreter oder wird das Risiko von vornherein als gravierend genug eingestuft, kann die Behörde **Gefahrenstufe II** ausrufen. Nun muss der Arzneimittelhersteller zu konkreten Fragen Stellung nehmen und gegebenenfalls Maßnahmen einleiten, die bis zum Rückruf des Arzneimittels reichen können.

Direkter Ansprechpartner der Behörde im Pharmaunternehmen ist der **Stufenplanbeauftragte**. Er muss als Arzt oder Naturwissenschaftler über mindestens zwei Jahre Berufserfahrung verfügen. Beginnend bei Phase I der klinischen Prüfung umfassen seine Aufgaben die Sammlung, Bewertung und Weiterleitung aller Informationen über mögliche Arzneimittelrisiken für den Patienten. Hierbei hat er alle erforderlichen Kommunikations- und Organisationsprozesse innerhalb und außerhalb des Unternehmens zu steuern. Wird ein Arzneimittel später vom Markt genommen, weil z. B. bessere Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sind, endet die Sicherheitsüberwachung keineswegs. Auch über den „Lebenszyklus“ eines Arzneimittels hinaus sind Spätfolgen nie auszuschließen.

Moderne Arzneimittel bedeuten enorme Chancen für die Heilung bislang nicht therapierbarer Erkrankungen, zur Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Lebensspanne. Risiken, die mit allen vorhandenen Möglichkeiten nicht vermieden werden können, bleiben bestehen und müssen – wie geschildert – fortlaufend beobachtet werden. Würde man gänzlich auf moderne Arzneimittel verzichten, ließe sich infolge der fehlenden Risiken die Lebensspanne eines Menschen um durchschnittlich 37 Minuten verlängern. Durch die Rückkehr von Infektionskrankheiten jedoch wäre die durchschnittliche Lebenserwartung um 15 Jahre verkürzt.



Paul-Ehrlich-Institut –
das Bundesamt für Sera
und Impfstoffe in Langen



Anwendungsbereiche der Biotechnologie

Die Biotechnologie hat einerseits Wurzeln, die Jahrtausende zurückreichen. Andererseits ist sie eine der dynamischsten Querschnittstechnologien des 21. Jahrhunderts. Ihre Produkte und Verfahren finden mittlerweile in nahezu allen Lebensbereichen Anwendung. Biotechnologische Forschung besitzt großes Potenzial, zur Sicherung und Hebung des Lebensstandards der Menschen beizutragen – in Baden-Württemberg, Deutschland und der Welt.

4. Anwendungsbereiche der Biotechnologie

4.1 Medizin

Biotechnologie leistet bereits heute einen erheblichen Beitrag zur Diagnose und Therapie häufiger Erkrankungen des Menschen. Mit welchen Verfahren sie in der modernen Medizin bereits eingesetzt wird und welche Zukunftsperspektiven sich darüber hinaus eröffnen, wird nachfolgend beschrieben.

4.1.1 Humangenetische Diagnostik

Das Erbmateriale unterliegt durch natürliche biochemische Abläufe in der Zelle und durch äußere Einflüsse einer ständigen Veränderung. Diese Strukturveränderungen bezeichnet man als **Mutationen**. Sie treten beispielsweise als Fehler bei der Verdopplung der DNA (Replikation) vor der Zellteilung auf oder werden durch Strahlung und chemische Substanzen hervorgerufen. Mutationen werden bei der Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben. Treten sie bereits im Erbgut der Samen- oder Eizellen auf, finden sie sich in allen Körperzellen wieder, denn diese gehen aus der befruchteten Eizelle hervor. In funktionslosen Bereichen der Erbsubstanz haben Mutationen meist keinen Effekt, stellen aber ein individuelles Erbmerkmal des Trägers dar. Sind Gene von der Mutation betroffen, resultieren daraus andere Mengen oder Eigenschaften der Genprodukte. Die Folge hiervon können Krankheiten sein. In der Internetdatenbank **OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man** (siehe Literaturliste) sind bereits über 10.000 Gene aufgelistet, deren Mutation mit einer Erkrankung des Menschen in Verbindung gebracht wird.

Von monogenen Erbkrankheiten spricht man, wenn lediglich ein Gen von einer Mutation betroffen ist. Bei den meisten solcher Leiden ist die DNA-Veränderung notwendiges und hinreichendes Kriterium für die Ausprägung der Erkrankung.

Zu den dominant vererbten, monogenen Erbkrankheiten gehört die **Huntington-Krankheit (Chorea Huntington)**. Durchschnittlich sieben von 100.000 Westeuropäern sind von ihr betroffen. Der

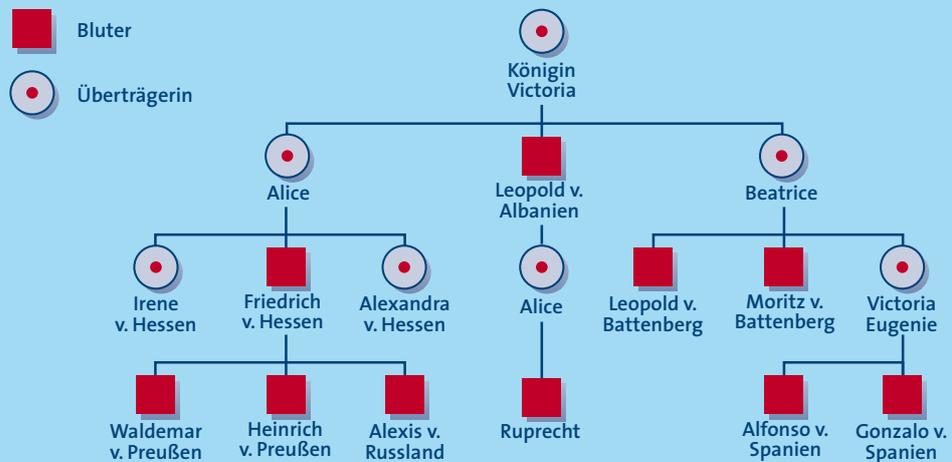
Gendefekt führt in jedem Fall, meist ab dem 35. bis 40. Lebensjahr, zur Degeneration des Nervensystems mit starken Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit und Motorik.

Die rezessiv vererbte **Mukoviszidose (cystische Fibrose)** ist in Europa die häufigste Erbkrankheit. Ihre Häufigkeit in der Bevölkerung beträgt 1:2.500. Je nach Schweregrad kann sie bereits in früher Kindheit zu Verschlei-

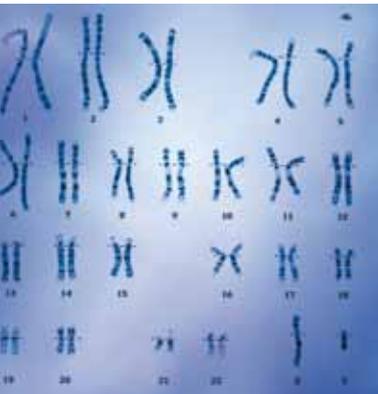
mungen der Lunge mit Atemproblemen und Lungeninfektionen führen. Ursache hierfür ist der Defekt eines Gens für ein Kanalprotein, das Wassermoleküle und Chlorid-Ionen im Lungengewebe transportiert. Durch moderne medizinische Behandlungsmaßnahmen konnte die Lebenserwartung von Mukoviszidose-Patienten mittlerweile auf über 30 Jahre gesteigert werden. Heilbar ist die Erkrankung jedoch bis heute nicht.

Nicht alle Mutationen müssen in der Nachkommenschaft zu einer Krankheitsausprägung führen. Jeder Mensch erbt jeweils die Hälfte seiner 46 Chromosomen von der Mutter und vom Vater. Beim **dominanten Erbgang** entsteht ein Krankheitsbild, unabhängig ob nur das mütterliche bzw. väterliche Erbgut oder beide eine Mutation tragen. Im Falle des **rezessiven Erbgangs** müssen die Chromosomen der Mutter und des Vaters die Mutation aufweisen, damit ein Krankheitsbild resultiert.

Verbreitung der X-chromosomal rezessiv vererbten Bluterkrankheit (Hämophilie A) im verkürzten Stammbaum der Königin Victoria von England. Krankheitsursache ist ein Defekt des Gens für den Blutgerinnungsfaktor VIII.



Unten: Geordnete mikroskopische Darstellung aller 46 Chromosomen des Menschen (Karyogramm)



Humangenetische Testverfahren: Krankheitsursachen schnell und präzise erkennen

Humangenetische Testverfahren erlauben den frühzeitigen und sicheren Nachweis der Ursache beim erkrankten Menschen (**diagnostischer Test**). In selteneren Fällen werden die Analysen auch als **prädiktiver Test**, d. h. „vorhersagend“, beim gesunden Menschen durchgeführt.

Zwei Wege des Nachweises werden besprochen: erstens die mikroskopische Untersuchung von Anzahl und Feinstruktur der Chromosomen (**cytogenetische Diagnostik**), zweitens die **DNA-Analyse**, z. B. durch PCR. Mit ihr lassen sich im **direkten Gentest** Sequenzveränderungen eines Gens bestimmen oder beim **indirekten Gentest** DNA-Abschnitte nachweisen, die gemeinsam mit einem krankheitsrelevanten Gen vererbt werden. Der Test kann vorgeburtlich (**pränatal**) im Rahmen der Schwangerschaftsuntersuchung oder beim jungen Menschen bzw. Erwachsenen (**postnatal**) durchgeführt werden.

multifaktoriell
 Krebs, Herz-Kreislauf-Leiden
 oder bestimmte Erkrankungen
 des Nervensystems (Alzheimer,

Parkinsonsche Krankheit) sind
 zumeist auf die **Defekte mehrerer Gene** zurückzuführen (**multifaktorielle Erkrankungen**) und

außerdem in Entstehung und
 Ausprägung stark von äußeren
 Faktoren wie Umwelteinflüssen
 und Lebensführung abhängig.

Für die pränatale genetische Diagnostik wird Zellmaterial des Embryos, z. B. aus dem Chorionzotengewebe, das den Embryo mit der Gebärmutterwand verbindet, oder aus dem Fruchtwasser, entnommen. Für die postnatale Analyse verwendet man meistens Zellen aus einer Blutprobe. Das Testergebnis liefert Aufschluss darüber, welche Mutation vorliegt, welchen Krankheitsverlauf sie bewirken kann und mit welcher statistischen Häufigkeit sie an die Nachkommen weitervererbt wird.

Präimplantationsdiagnostik PID

Bei der Präimplantationsdiagnostik handelt es sich um ein Verfahren, das im Anschluss an die künstliche Befruchtung, genauer gesagt im Anschluss an die in-vitro-Fertilisation (IVF) eingesetzt werden kann. Die PID dient dazu, erzeugte Embryonen vor der Übertragung in die Mutter auf bekannte Erbkrankheiten zu untersuchen. Wird eine solche genetisch bedingte Vorbelastung festgestellt, kann ein anderer Embryo zur Implantation verwendet werden. Eine ähnliche Methode ist die Pränataldiagnostik. Dies ist ein Verfahren, bei dem man z. B. anhand einer Fruchtwasseruntersuchung feststellen kann, ob bei dem Embryo ein genetischer Defekt vorliegt. Diese Methode wird häufig bei Risikoschwangerschaften eingesetzt, oder wenn bereits eine Vorbelastung eines Elternteils vorliegt. Im Gegensatz zur PID wird die Pränataldiagnostik nicht so kritisch betrachtet und kommt in Deutschland routinemäßig zur Anwendung.

Viele Kritiker weisen darauf hin, dass die Zulassung der PID zu einer Einteilung in „lebenswert“ und „nicht lebenswert“ bezüglich schwerwiegender Erbleiden führen kann. Außerdem wird befürchtet, dass die Nutzung der PID den Weg für sogenannte „Designerbabys“ bereiten könnte. Das bedeutet, dass man im Rahmen der künstlichen Befruchtung die erzeugten Embryonen auf verschiedene erwünschte Merkmale untersuchen würde, um z. B. die Haar- und Augenfarbe zu ermitteln. Im Anschluss könnte man denjenigen Embryo für die Übertragung in die Mutter auswählen, der die gewünschten Eigenschaften aufweist.

Im Juli 2011 hat der Deutsche Bundestag einen Gesetzesentwurf angenommen, der die Anwendung der PID unter bestimmten Voraussetzungen zulässt, beispielsweise bei einer entsprechenden genetischen Disposition der Eltern. Im Jahr 2010 hatte der Bundesgerichtshof die PID grundsätzlich erlaubt, da sie nicht gegen das Embryonenschutzgesetz verstößt. Zu diesem Urteil kam es, nachdem sich ein Berliner Arzt, der bei drei Paaren eine PID vorgenommen hatte, im Jahr 2006 selbst angezeigt hatte, um eine eindeutige Rechtslage zu schaffen. Eine Untersuchung von Embryonen auf körperliche Merkmale (beispielsweise die Augenfarbe) bleibt auch weiterhin verboten.

Humangenetische Beratung

Anders als konventionelle Ergebnisse behalten Daten aus der humangenetischen Diagnostik ihre Aussagekraft über sehr lange Zeiträume. Sie können Auswirkungen auf das Selbstverständnis, die Lebens- und Familienplanung sowie das soziale Umfeld des getesteten Menschen und seiner Familienangehörigen haben. Ethische Probleme ergeben sich vor allem dadurch, dass die meisten diagnostizierbaren Gendefekte bis heute nicht therapierbar sind. Deshalb sollte die **Freiwilligkeit** der Inanspruchnahme genetischer Tests durch

den Patienten ebenso sichergestellt sein wie **eine umfassende ärztliche Beratung und Begleitung**. Das Angebot richtet sich beispielsweise an Familien, in denen ein bereits aufgetretenes Erleiden Unsicherheiten und Sorgen über Risiken für die Nachkommen hervorruft. Ebenso steht das Angebot Einzelpersonen zur Verfügung, die über ein persönliches genetisches Risiko – z. B. familiären Dickdarm- oder Brustkrebs – besorgt sind und die über Therapiemöglichkeiten Informationen benötigen.

Besondere Bedeutung hat für den Ratsuchenden das **Recht auf Nichtwissen**. Es gewährleistet, dass er bereits nach dem ersten Beratungsgespräch auf die Inanspruchnahme des Testverfahrens bzw. später auf die Information über das Diagnoseergebnis verzichten kann.

Beratung

Die Verantwortung der genetischen Beratung liegt darin, Ratsuchenden die erforderlichen medizinischen Fakten zu vermitteln sowie entsprechende Maßnahmen aufzuzeigen, ohne Einfluss auf ihre persönlichen Entscheidungen zu nehmen. Gegenstand des Beratungsgesprächs ist es daher,

- die Krankengeschichte des Ratsuchenden bzw. seiner Familienmitglieder zu erfragen, um ein Wiederholungsrisiko in der Familie zu ermitteln,
- den Ratsuchenden über die vorliegende bzw. mögliche Erkrankung und eventuelle Therapiemöglichkeiten zu informieren,
- die Testverfahren und ihre Aussagekraft zu erklären,
- dem Ratsuchenden eine Entscheidung und die damit verbundenen Handlungsfähigkeiten zu ermöglichen, die dem Risiko, den familiären Zielen sowie ethischen und religiösen Wertvorstellungen entsprechen.

DNA-„Fingerabdrücke“ und weitere Anwendungen

Der „**genetische Fingerabdruck**“ in der Kriminaltechnik hat öffentliche Berühmtheit erlangt. Seit Ende der 1980er Jahre kommt er in Deutschland als grundsätzliche Möglichkeit der gerichtlichen Beweiserhebung und Fahndungstechnik in Zivil- und Strafverfahren sowie bei der Identifikation von Toten zum Einsatz. Für die Analyse reichen kleinste Mengen an Blutresten, Haarwurzeln, Speichel- oder Spermaspuren u.s.w. aus.

Etwa 97 % der menschlichen DNA enthalten Bereiche, deren Basenabfolge nicht in Proteine übersetzt wird und deren Funktion noch weitgehend unbekannt ist. Innerhalb dieser Bereiche finden sich an verschiedenen Stellen kurze Basensequenz-Wiederholungen, die bei verschiedenen Menschen unterschiedlich lang sein können. Diese Sequenzmotive bezeichnet man als „variable number of tandem repeats“ (VNTRs). Bei der Erstellung eines genetischen Fingerabdrucks werden insgesamt acht VNTRs mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) millionenfach vervielfältigt. Nach Größentrennung der Fragmente durch Elektrophorese (siehe Seite 22) ergibt sich für jede beliebige Person ein charakteristisches Profil. Die Länge der Fragmente wird als Zahlenwert in einer Tabelle festge-

halten. Mit diesen Daten baut das Bundeskriminalamt seit 1998 eine zentrale DNA-Analyse-Datei auf.

Der genetische Fingerabdruck wird auch für den Abstammungsnachweis im Rahmen eines **Vaterschaftstests** verwendet.

DNA-analytische Verfahren haben einen immensen Nutzen auch für den **Erregernachweis bei Infektionskrankheiten**. Sie sind wesentlich schneller durchzuführen als herkömmliche mikrobiologische Methoden und verringern zudem das Risiko für das Laborpersonal durch den Umgang mit wesentlich geringeren Mengen infektiösen Materials. Jährlich fallen in Deutschland routinemäßig rund 3,5 Millionen Blutspenden an, die heute mit DNA-Tests auf AIDS- oder Hepatitis-Erreger untersucht werden. Weiterhin werden krankheitserregende Bakterien so besser und genauer unterschieden und auf Antibiotika-Resistenzen untersucht. Auch in der Hygieneüberprüfung medizinischen Geräts finden DNA-Analysen Anwendung.

In der **Krebsmedizin** sind DNA-Tests hilfreich, um Tumoren frühzeitig zu klassifizieren, entsprechende Therapieverfahren auszuwählen und den Behandlungsverlauf zu kontrollieren.

Pharmakogenetik – Schlüssel zur individualisierten Medizin

Für die Pharmakologie ist es wichtig, das gesamte Geschehen von der Aufnahme über die Wirkung bis zur Ausscheidung von Arzneimittelwirkstoffen zu verstehen. Wichtige Teilbereiche der Pharmakologie sind die **Pharmakodynamik**, die **Pharmakokinetik** und die **Pharmakogenetik**. Der Teilbereich der Pharmakodynamik beispielsweise beschäftigt sich u. a. mit der Wechselwirkung des aktiven Wirkstoffes mit seinem molekularen Ziel. Die Pharmakokinetik befasst sich mit dem zeitlichen Verlauf von Aufnahme, Umbau und Abbau von Wirkstoffen im Körper. Diese treten während ihrer Verweildauer im Körper mit einer Vielzahl von Eiweißen in Kontakt. Dies beginnt bereits bei der Aufnahme in die Körperzellen. Hier dienen Rezeptoren als Andockstellen und Kanalproteine als Pforten. Manchmal muss ein Wirkstoff erst chemisch umgewandelt werden, damit er seine medizinische Wirkung entfalten kann. Diese Aufgabe übernehmen in unseren Zellen bestimmte Enzyme. Sie sind auch dafür verantwortlich, dass der Wirkstoff schließlich in der Leber deaktiviert und für die Ausscheidung vorbereitet wird.

Bei diesen Prozessen spielen neben Umweltfaktoren und der Ernährung auch genetische Veranlagungen eine Rolle. Sie sind das Aufgabengebiet der Pharmakogenetik. Individuelle Unterschiede in den Genen für diese Enzyme können nämlich bewirken, dass ein Stoff von Mensch zu Mensch unterschiedlich lange im Körper verweilt und verschieden wirkt.



DNA-Analytik erlaubt die Auffindung geringster Virusmengen in Blutproben.

Bei diesen genetischen Unterschieden handelt es sich häufig um „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNPs). Dies sind punktuelle Veränderungen in den Grundbausteinen der DNA. Liegen diese in einem Gen, können sie zu einem veränderten Enzym führen. Deshalb gibt es Menschen, die ein und dasselbe Medikament langsam, schnell oder sehr schnell umsetzen. Zu welcher Kategorie ein Mensch gehört, lässt sich heute bereits durch genetische Diagnoseverfahren herausfinden. Dazu gehört beispielsweise ein DNA-Chip, der verschiedene Variationen der Gene für bestimmte Leberenzyme (z. B. Cytochrom P-450-Superfamilie) untersucht. Die damit erzeugten Testergebnisse können dem Arzt eine wichtige Entscheidungsgrundlage bei der Medikamentenwahl und der Festsetzung der individuellen Dosis von Arzneimitteln geben.

Offene Fragen beim Blick in die Zukunft der Gendiagnostik

Die Erfolge der Humangenomforschung und die Weiterentwicklung moderner Methoden wie der DNA-Chiptechnologie könnten eine Ausweitung genetischer Testroutinen zu niedrigeren Kosten bewirken. Im Mittelpunkt der gesellschaftlichen Diskussion steht hierzu beispielsweise die Etablierung genetischer Tests im Arbeits- und Versicherungswesen. Ob z. B. die Zahl der Testanbieter steigen wird, welche genetischen Merkmale in die Verfahren zukünftig einbezogen werden und inwieweit Beratungsleistungen mit diesen Angeboten verbunden bleiben, ist derzeit nicht vorhersagbar. Die weitere Entwicklung wird z. B. stark bestimmt sein von Patienteninteressen, wirtschaftlichem Nutzen für Anbieter und Anwender und nicht zuletzt der gesellschaftlichen Akzeptanz gendiagnostischer Anwendungen.

4.1.2 Gentechnisch hergestellte Medikamente und Impfstoffe

Erkrankungen, die durch das Fehlen oder die zu geringe Bildung eines wichtigen, menschlichen Proteins entstehen, sind oft auf eine gestörte Genfunktion zurückzuführen. Ihre medizinische Behandlung erfolgt durch die **Substitutionstherapie**: Das fehlende Protein wird dem Patienten ergänzend zugeführt, zum Beispiel durch Injektion in die Blutbahn. Die Verabreichung von Insulin – einem Hormon, das in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) gebildet wird – bei Patienten mit Diabetes ist ein Beispiel hierfür. Proteine als Heilmittel können aber auch therapeutisch in Krankheitsmechanismen eingreifen.

Konventionelle Proteingewinnung – Grenzen und Risiken

Zumeist sind Eiweißstoffe aufgrund ihrer Größe und ihres komplizierten Aufbaus im industriellen Maßstab nicht chemisch herstellbar. Bevor es die Gentechnik gab, griff man in der Medizin daher auf die Proteingewinnung aus menschlichem oder tierischem Blut bzw. Gewebe zurück. Hierbei gab es zahlreiche Probleme: Die Verfügbarkeit bestimmter Wirkstoffe konnte nur durch Aufreinigung aus großen Mengen Ausgangsmaterial sichergestellt werden. Die Reinigung der wertvollen Eiweißstoffe war zudem äußerst aufwendig,

unwirtschaftlich und nicht selten an die Verwendung umweltbelastender Chemikalien gebunden. Für die Gewinnung tierischen Insulins mussten die Bauchspeicheldrüsen aus Schweinen oder Rindern sofort nach der Schlachtung fachgerecht entnommen, gekühlt transportiert und möglichst schnell aufgearbeitet werden. Es galt, eines unter Zehntausenden Pankreasproteinen hochgradig rein und mit intakter Struktur zu gewinnen. Weil der Weltjahresbedarf an Insulin für Diabetiker bei ca. 2.000 kg liegt – eine Tonne Schweine- oder Rinderpankreas aber nur maximal 125 g **Insulin** ergibt – wären zur Insulin-Bedarfsdeckung jährlich rund 16.000 Tonnen Pankreas notwendig.

Der Fall des tierischen Insulins eignet sich auch gut, um Probleme der Verträglichkeit aufzuzeigen: Beim Schwein z. B. unterscheidet es sich von der menschlichen Form in einer Aminosäure. Eine Reihe von Patienten entwickelte im Laufe der Behandlung schwere Unverträglichkeitsreaktionen gegen das tierische Protein (Insulinresistenz). Ein weiteres Risiko ist die Infektion mit Krankheitserregern, wie das Beispiel des menschlichen Wachstumshormons **Somatotropin** zeigt. Somatotropin wird in der Hirnanhangdrüse gebildet und ist besonders im Kindesalter für die Körperentwicklung essentiell. Bei Menschen mit einem seltenen genetischen Defekt führt der Mangel des Hormons in der Kindheit zu Kleinwuchs, sofern es nicht rechtzeitig verabreicht wird. Vor dem Gentechnik-Zeitalter wurden Menschen mit Somatotropin aus den Hirnanhangdrüsen menschlicher Leichen behandelt. Für die jährliche Therapie eines Patienten benötigte man Material aus siebzig Leichen. Weil auf diesem Wege z. B. die BSE-ähnliche Creutzfeld-Jakob-Krankheit übertragen wurde, stellte man 1985 den Verkauf des Wirkstoffs ein.

Ähnlich sahen die Risiken beim konventionell produzierten **Blutgerinnungsfaktor VIII** aus. Dieses Eiweiß fehlt bei Menschen mit der Krankheit Hämophilie (Bluterkrankheit). Ein Großteil der weltweit rund 225.000 Bluter bekam den Faktor VIII aus Spenderblut verabreicht, bis Anfang der 80er Jahre bekannt wurde, dass sich auf diesem Wege mehrere hundert Patienten mit dem AIDS-Erreger infiziert hatten.

Fortschritte durch gentechnische Produktion

Abhilfe brachte die Möglichkeit, isolierte Gene des Menschen in andere Organismen einzubringen und von diesen therapeutisch wertvolle Eiweißstoffe produzieren zu lassen. Anfänglich wurden Bakterien als Produzenten eingesetzt. Die neuen Gene werden in ringförmige DNA-Elemente der Bakterien (Plasmide) eingebaut, neu kombinierte Plasmide in Bakterien übertragen und dort vermehrt (DNA-Klonierung). Ausgehend von der übertragenen Information produzieren die Mikroorganismen dann die gewünschten Eiweißstoffe. Deren Ausbeute kann durch einige Tricks gesteigert werden: Hierzu gehören Plasmide, die in hohen Kopienzahlen vermehrt werden, hochaktive genetische „Schalter“ vor dem neu eingebrachten Gen, optimale Anzuchtbedingungen und hohe Zellzahlen durch Vermehrung in Stahlkesseln mit mehreren tausend Litern Nährlösung (Fermentern). Unter diesen Bedingungen kann das neu gebildete Protein bis zu 50 % der gesamten Bakterienzellmasse ausmachen.

Nachweis von Erbmerkmalen

Humangenetische Diagnostik

Natürliche Veränderungen der Erbinformation führen zu individuellen genetischen Merkmalen des Menschen, die auch über viele Generationen vererbt werden können. Sind Gene betroffen, können Krankheiten die Folge sein, die entweder erstmalig entstehen oder über viele Generationen vererbt werden. Die genetische Diagnostik von Krankheitsmerkmalen des Menschen wirft zahlreiche ethische, rechtliche und gesellschaftliche Fragen auf.

Was sind die Ziele?

- Genetisch bedingte Krankheitsursachen vor oder nach der Geburt erkennen
- Genetische Merkmale in Verbindung mit individuellen Reaktionen auf Medikamente nachweisen
- Individuen aufgrund genetischer Merkmale identifizieren (z. B. in der Rechtsmedizin)

Wie funktioniert's?

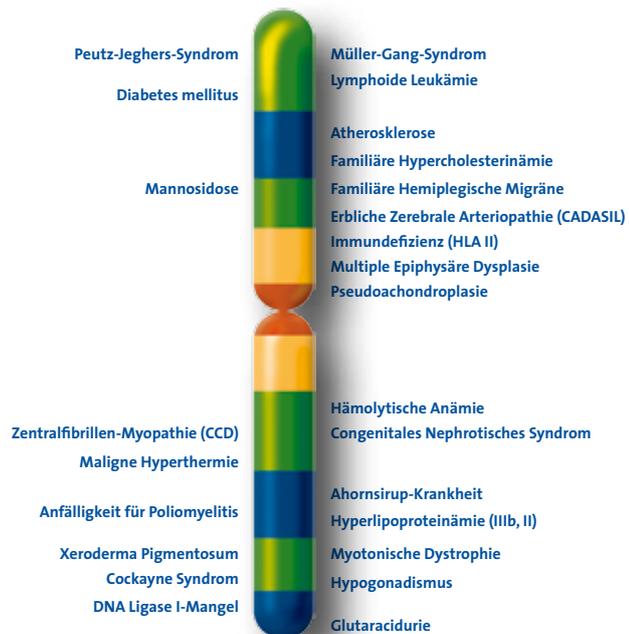
Für die Analyse wird **vorgeburtlich** Zellmaterial des Embryos, z. B. aus dem Fruchtwasser oder den *Chorionzotten*, bzw. **nachgeburtlich**, z. B. aus Mundschleimhaut oder Blut, entnommen.

Veränderungen der Chromosomen lassen sich bereits im Mikroskop erkennen (zytogenetische Diagnostik). Veränderungen der Gene oder ihrer Umgebung werden über die Polymerase-Kettenreaktion, die Bestimmung der Basenabfolge (Sequenzierung) oder durch BioChips nachgewiesen.

Wo wird's angewendet?

- Vorgeburtlicher Nachweis (pränatal) von Erbkranken
- Nachgeburtlicher Nachweis (postnatal): Bestätigung oder Vorhersage von Erbkranken oder Krebs
- Nachweis genetischer Faktoren für individuelle Reaktionen auf Medikamente (Pharmakogenetik)
- Test auf Gewebeverträglichkeit (Transplantationsmedizin)
- Vaterschaftsnachweis, Rechtsmedizin (genetischer Fingerabdruck)

Positionen der Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen auf Chromosom 19



Was wird diskutiert?

Pro

- Genauere Information über genetisch bedingte Krankheitsursachen
- Wahl der besten medizinischen Behandlung durch genaue Kenntnis der Krankheitsursache
- Beseitigung von Entscheidungsunsicherheiten, z. B. in der Schwangerschaft
- Verantwortliche Umsetzung der Diagnose in Lebens- und Familienplanung bei umfassender ärztlicher Beratung

Contra

- Fragwürdigkeit der Diagnose bei fehlender Therapiemöglichkeit
- Gefahr der Überbewertung genetischer Merkmale
- Gefahr des Missbrauchs genetischer Daten (Diskriminierung)
- Anwendung ohne begleitende Beratung
- Gefahr der willkürlichen vorgeburtlichen Auswahl
- Erhöhte Zahl von Schwangerschaftsabbrüchen

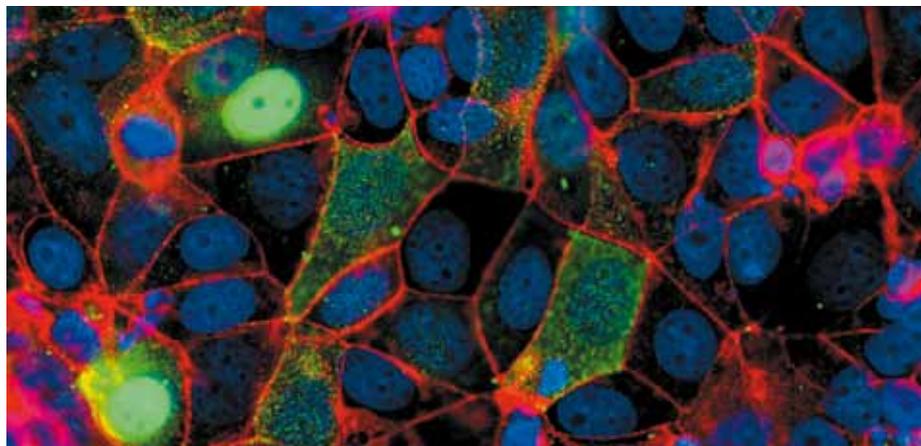
Trägt das therapeutisch wertvolle Eiweiß in der funktionellen humanen Form zusätzliche Oberflächenstrukturen, wie z. B. Zuckerketten, geraten die Bakterien als „Wirkstofffabriken“ an ihre Grenzen. Dann verwendet man Hefe- oder Säugetierzellen, die solche Modifikationen vornehmen können, allerdings auch wesentlich kompliziertere Kulturbedingungen erfordern.

Eine neuartige Alternative zu Zellkulturen stellt das „**Gene Farming**“ dar, also die Produktion von Proteinen in der Milch gentechnisch veränderter (transgener) Nutztiere bzw. in Nutzpflanzen. Hierbei entfällt der hohe Energie- und Kontrollaufwand im Produktionsprozess und es werden je nach Ansatz vergleichbare oder sogar höhere Produktausbeuten erwartet. Die Methodik der Erzeugung transgener Pflanzen und Tiere wird im Kapitel „Landwirtschaft“ (Kapitel 4.2.1 und 4.2.2) beschrieben. Auch bei der Anwendung des Gene Farming in der Praxis der Pharmaproduktion müssen damit verbundene Risiken und ethische Aspekte umfangreich hinterfragt und bewertet werden. Seit 2006 ist in Deutschland der Wirkstoff Antithrombin III aus transgenen Ziegen zugelassen.

Krebsimmuntherapie

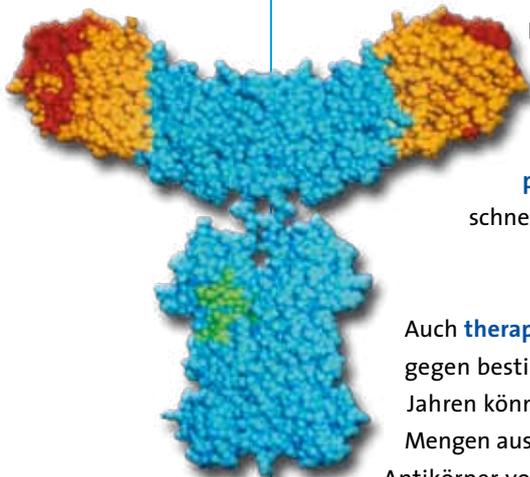
Zur Aktivierung von körpereigenen Abwehrreaktionen werden sogenannte **therapeutische Antikörper** eingesetzt. Diese Antikörper (in der Regel **monoklonale Antikörper**) binden nur an eine ganz bestimmte Stelle von Oberflächenstrukturen bei Tumorzellen (z. B. Rezeptoren wie auf Seite 60 beschrieben). Neben der Hemmung des Tumorwachstums macht der Antikörper die Krebszellen aber auch für das Immunsystem sichtbar und damit angreifbar. Neben Trastuzumab zur Behandlung einer besonders aggressiven Form von Brustkrebs, gibt es eine Reihe monoklonaler Antikörper gegen verschiedene Tumorarten. Zur Behandlung von metastasierendem und fortgeschrittenem Darm- sowie Lungenkrebs wird Bevacizumab eingesetzt. Dieser Antikörper verhindert die Neubildung von Blutgefäßen, die für die Versorgung des Tumors mit Sauerstoff und Nährstoffen essentiell sind. Aber auch Leukämien oder Lymphome sind mit monoklonalen Antikörpern behandelbar (Alemtuzumab, Obinutuzumab, GA101). Darüber hinaus können diese therapeutischen Antikörper auch zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew oder Morbus Crohn verwendet werden.

Obwohl monoklonale Antikörper sehr spezifisch binden, werden die Tumorzellen nie direkt geschädigt. Die Immunreaktion erfolgt über einen sogenannten Immunkomplex (Tumorzelle-Antikörper) und macht diesen z. B. für Makrophagen oder Lymphozyten angreifbar. Da Antikörper verhältnismäßig große Moleküle sind und nur schwer in Gewebe eindringen können, ist ihr Einsatz bei größeren, soliden Tumoren nur bedingt möglich.



Mikroskopischer Schnitt durch Brustgewebe mit Tumorzellen

Eiweißstoffe, die in der humanidentischen Form gentechnisch hergestellt werden, bezeichnet man als **Wirkstoffe der ersten Generation**. Als erstes gentechnisch hergestelltes (rekombinantes) Medikament wurde 1982 Humaninsulin auf dem Arzneimittelmarkt eingeführt. Erstmals medizinisch verfügbar wurde so 1985 auch das Erythropoietin (EPO). EPO entsteht in der Niere und fördert die Bildung der roten Blutkörperchen, die in unserem Blut den Sauerstofftransport übernehmen. Es dient vor allem zur Behandlung von Patienten mit Blutarmut infolge chronischen Nierenversagens sowie von bestimmten Krebspatienten nach einer starken Chemotherapie. Weltweit werden 90.000–150.000 Dialysepatienten mit rekombinantem EPO therapiert. Gleichzeitig ist es auch ein Fallbeispiel für möglichen Missbrauch, da es im Leistungssport mehrfach als Dopingmittel verwendet wurde.



Antikörper gegen den HER-2-Rezeptor leisten bei der Diagnose und Therapie bestimmter Tumorerkrankungen wertvolle Dienste.

Durch gentechnischen Austausch einzelner Bausteine oder Verkürzung definierter Abschnitte des Proteins erhält man **Wirkstoffe der zweiten Generation** mit verbesserter Wirksamkeit und Verträglichkeit. Hierzu zählen der gerinnungshemmende **Gewebeplasminogenaktivator** oder eine veränderte Insulinvariante mit schnellerem Wirkbeginn und kürzerer Wirkdauer.

Auch **therapeutische Antikörper** – also Eiweißstoffe des Immunsystems, die gegen bestimmte Ziele gerichtet sind – fallen in diese Gruppe. Seit den 70er Jahren können sie als identische Kopien (**monoklonale Antikörper**) in hohen Mengen aus speziellen Zellkulturen gewonnen werden. Damit diese speziellen Antikörper von der Immunabwehr nicht als fremd erkannt werden, „humanisiert“ man sie zusätzlich mit körpereigenen Eiweißstrukturen. Ein Beispiel hierfür ist **Trastuzumab**, der seit 1998 als Medikament gegen bestimmte Brustkrebsformen auf dem Markt erhältlich ist. Er ist gegen ein Oberflächeneiweiß (HER-2, human epidermal growth factor receptor) von Brustkrebszellen gerichtet, das als Andockstelle für einen Wachstumsfaktor fungiert. Trastuzumab hemmt die Teilung und Ausbreitung der Tumorzellen im Körper.

Impfstoffe stehen ebenfalls im Fokus gentechnischer Anwendungen. Anstelle infektiöser bzw. abgeschwächter Krankheitserreger werden nun lediglich ihre immunwirksamen Proteine für die Impfung verwendet, z. B. das Hüllprotein des Hepatitis-B-Virus. Dadurch schafft man sowohl mehr Sicherheit für den Patienten und auch für das Laborpersonal in der Impfstoffherstellung.

Substanz	Anwendung
Proteinwirkstoffe	
Erythropoietin	Anämie (Blutarmut)
Faktor VIII	Hämophilie (Bluterkrankheit)
Gewebeplasminogenaktivator (tPA)	Blutgerinnsel bei Herzinfarkt
Humaninsulin	Diabetes mellitus Typ I
Interferon alpha	Viruserkrankungen, Tumorthherapie
Kolonien stimulierender Faktor für Granulozyten (G-CSF)	Leukämie, Krebsbehandlung
Interferon beta 1a,b	Multiple Sklerose
Somatotropin	Hormonell bedingter Kleinwuchs
Therapeutische Antikörper	
Basiliximab	Verhinderung der Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantationen
Infliximab	Morbus Crohn
Rituximab	Non-Hodgkin-Lymphom
Trastuzumab	Brustkrebs
Impfstoffe	
Hepatitis-B-Antigen	Vorbeugung gegen Hepatitis
Diphtherietoxin	Vorbeugung von Lungeninfektionen bei Kindern

Beispiele für rekombinante Therapeutika und Impfstoffe

Eine Weiterentwicklung der Krebsimmuntherapie ist der Einsatz von Antikörperfragmenten, die hier aufgrund ihrer geringeren Größe eine verbesserte Wirkung zeigen. Eine Strategie, die Wirkung weiter zu steigern, ist der Einsatz von sogenannten Antikörperkonjugaten, d. h. Antikörper oder Antikörperfragmente mit gekoppelten Wirkstoffen (z. B. Radionuklide, Toxine), um Tumorzellen gezielt zu vernichten. Der Antikörper dient dabei als Transportvehikel. Eine Weiterentwicklung in der Krebsimmuntherapie stellen sogenannte bispezifische Antikörper dar. Dabei handelt es sich ebenfalls um ein Antikörperkonjugat, das aus zwei Bestandteilen von unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern aufgebaut ist. Ein entscheidender Vorteil ist, dass diese Antikörper einen „Dreizellkomplex“ (ein monoklonaler Antikörper bildet nur einen Zweizellkomplex) ausbilden und somit eine verbesserte Wirkung der körpereigenen Immunzellen gegenüber den Tumorzellen hervorrufen. Auch ist das zytotoxische Potenzial wesentlich höher sowie die Bindefähigkeit an schwach exprimierte Antigene stärker als bei monoklonalen Antikörpern. Mittlerweile gibt es auch bei den bispezifischen Antikörpern Antikörperfragmente, deren Wirkung nochmals verbessert wurde. Nach anfänglichen Herstellungsschwierigkeiten (bispezifische Antikörper kommen in Lebewesen nicht vor und müssen künstlich hergestellt werden) wurde im Jahre 2009 der erste bispezifische Antikörper (Catumaxomab) zur Behandlung der bösartigen Bauchwassersucht beim Menschen zugelassen. Seit 2010 befinden sich zwei weitere bispezifische Antikörper in klinischen Studien: Blinatumomab zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen in späten Phasen und akuter lymphoblastischer

Leukämie der B-Zellen sowie MT110, der gegen das Bronchialkarzinom und Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts gerichtet ist.

Trotz der immensen Fortschritte in der Krebsimmuntherapie sind und bleiben Tumorerkrankungen sehr komplex. Jedoch kann man aufgrund der stetigen Wissenszunahme annehmen, dass Krebsbehandlungen künftig besser auf den Patienten abgestimmt werden – mit dem Ziel immer höherer Lebenserwartung und gleichzeitig verbesserter Lebensqualität.

AIDS-Therapie

Neben der Therapie von Krebserkrankungen ist die Bekämpfung von Infektionskrankheiten eine sehr große Herausforderung für die Pharmaindustrie. Insbesondere im Kampf gegen das HI-Virus und die durch es hervorgerufene Immunschwächekrankheit AIDS wird so intensiv geforscht wie auf kaum einem anderen Gebiet. Gegenwärtig kommt noch die sogenannte antiretrovirale Therapie zum Einsatz. Mit anderen Worten: Man „hält die Viren in Schach“, um ihre Vermehrung zu kontrollieren bzw. lahmzulegen. Diese antiretrovirale Therapie greift in verschiedene Schritte der Virenvermehrung ein. Bestimmte Oberflächeneiweiße auf weißen Blutzellen, darunter die CCR-5-Rezeptoren, ermöglichen es den Viren, an diese Zellen zu binden. Sogenannte CCR5-Inhibitoren sollen verhindern, dass sich HIV überhaupt an die Zelloberfläche heften kann. Ein anderes Wirkprinzip verhindert das Verschmelzen von Zelle und Virus und wird mit sogenannten Fusionsinhibitoren erreicht. Da es sich bei HIV um einen Retrovirus handelt, muss das Erbgut von RNA in DNA umgeschrieben werden. Um diesen Vorgang zu unterbinden, werden sogenannte Reverse Transkriptase-Hemmer verabreicht. Damit sich das Virus-erbgut vermehren kann, muss es sich ins Erbgut der Zelle einfügen (integrieren) – Integrase-Hemmer stoppen diesen Einbau. Wenn alle zuvor genannten Eingriffe keine Wirkung zeigen und das Viruserbgut vermehrt und zur „Verpackung“ bereit ist, wird die Montage zu neuen Virenpartikeln durch sogenannte Protease-Hemmer verhindert. Aufgrund der hohen Wandlungsfähigkeit von HIV werden bei einer Therapie meistens zwei bis drei der o. g. Medikamente kombiniert. Werden diese Medikamente nach einem streng überwachten Plan eingenommen, so können HIV-Infizierte weitgehend – Nebenwirkungen nicht berücksichtigt – am normalen Leben teilhaben und Jahrzehnte weiter leben. Die genannten Medikamente werden ständig weiterentwickelt: zum einen um Nebenwirkungen weiter zu reduzieren und zum anderen, um bis zu drei Wirkstoffe in einer Tablette zu kombinieren.

Zur Realisierung des Fernziels, Infizierte von HIV zu befreien, verfolgt man auch gentherapeutische Ansätze: Ein Therapieansatz befasst sich mit der Verabreichung von gentechnisch veränderten Knochenmarkzellen. Dazu werden einem HIV-Infizierten Knochenmarkzellen entnommen, die Gene für CCR5 stillgelegt und dem Patienten wieder zugeführt. Die veränderten Zellen haben nun keinen CCR5-Rezeptor mehr, so dass die HI-Viren nicht

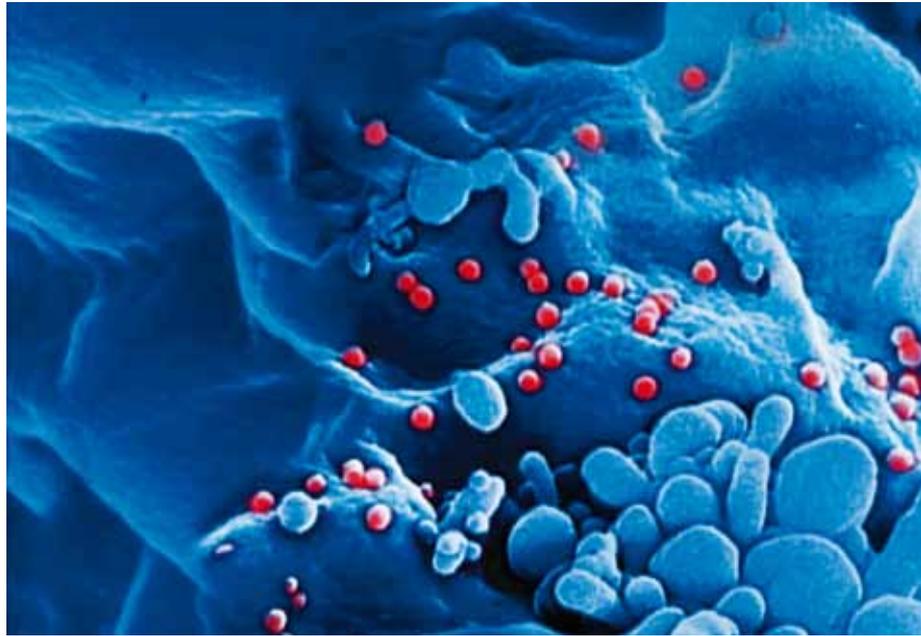
mehr an ihre Oberfläche binden können (siehe Seite 62). Neue Immunzellen entstehen und bekämpfen die Infektion.

Ein anderer Ansatz sieht ebenfalls gentechnisch veränderte Knochenmarkszellen vor, deren genetische Ausstattung um ein zusätzliches Gen erweitert ist. Dieses Gen kodiert für eine Rekombinase. Diese ist in der Lage, vorhandenes Viruserbgut aus infizierten Zellen zu entfernen bzw. dessen Einbau von vornherein zu verhindern. Auch in diesem Fall sollen neue Immunzellen entstehen, denen HIV nichts mehr anhaben kann.

Bis zur Entwicklung von Therapien auf Basis dieser Ansätze ist es gewiss noch ein weiter Weg. Allerdings zeigen diese Vorhaben, dass eine Heilung nicht mehr unvorstellbar ist.

Bedeutung rekombinanter Proteine für den Pharmasektor

Derzeit sind in Deutschland mehr als 140 Medikamente mit 108 verschiedenen Wirkstoffen zugelassen. Knapp 520 neu entwickelte Präparate befanden sich 2011 in den verschiedenen Stadien der klinischen Prüfung. Experten erwarten, dass langfristig bis zu 50 % aller zukünftigen Medikamente aus gentechnischer Herstellung stammen werden.



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von HI-Viren und Zellen des Immunsystems: Viruspartikel knospen von der Oberfläche einer infizierten CD4-Zelle ab.

Neue Medikamente und Impfstoffe ...

... durch Gentechnik

Gentechnisch hergestellte (rekombinante) Eiweißstoffe bilden einen wachsenden Anteil des Arzneimittelsortiments. Im ersten Halbjahr 2010 waren in Deutschland mehr als 140 gentechnisch hergestellte Arzneimittel mit 108 verschiedenen Wirkstoffen zugelassen. Langfristig werden nach Schätzungen 50 % aller Arzneimittel aus gentechnischer Produktion stammen.

Was sind die Ziele?

- Neue Wirk- und Impfstoffe (oft erstmalig) verfügbar machen
- Wirksamkeit und Verträglichkeit steigern
- Arzneimittel umweltfreundlicher und mit weniger Aufwand herstellen

Wie funktioniert's?

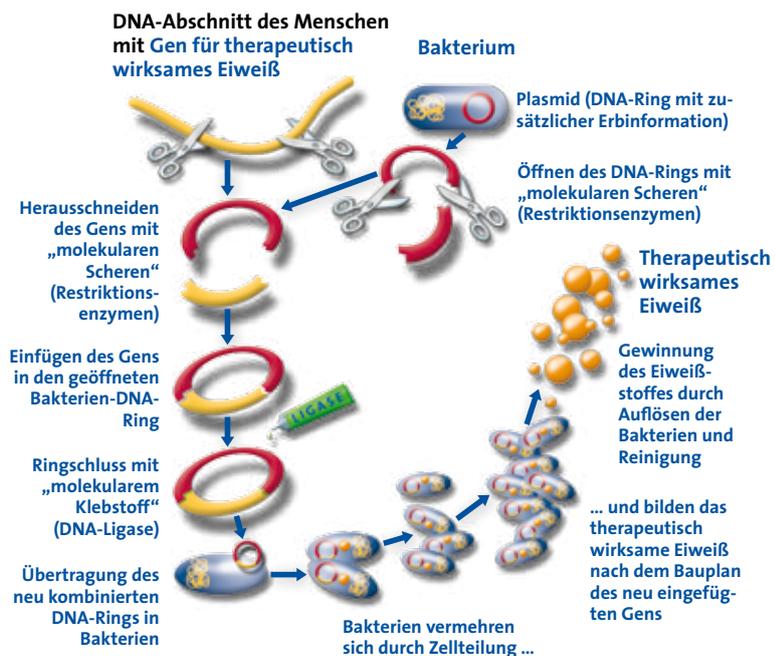
Auch mit modernsten, chemischen Verfahren können therapeutisch wirksame Eiweißstoffe wegen ihres komplexen Aufbaus nicht hergestellt werden. Ihre Gewinnung aus menschlichem (oder tierischem) Blut oder Gewebe ist selten möglich und birgt Risiken der Verunreinigung mit Krankheitserregern (HIV, Hepatitis, Creutzfeldt-Jacob etc.).

Daher werden die Gene für diese Eiweißstoffe in Bakterien oder höhere Zellen übertragen, die in Kulturtanks große Mengen der wertvollen Wirkstoffe bilden.

Wo wird's angewendet?

- Behandlung von Krebs, Herz-Kreislauf-Leiden, Erkrankungen des Nervensystems, Symptomen von Erblichen, Infektionskrankheiten etc.
- Schutz gegen Krankheitserreger (Impfung)

Produktion therapeutisch wirksamer Eiweißstoffe des Menschen in Bakterien



Was wird diskutiert?

Pro

- Neue Behandlungsstrategien
- Bessere Verfügbarkeit
- Vermindertes Infektionsrisiko
- Höhere Wirksamkeit
- Geringere Nebenwirkungen
- Umweltfreundlichere und wirtschaftlichere Herstellung

Contra

- Verdrängung alternativer Behandlungswege
- Missbrauch rekombinanter Hormone (z. B. EPO) im Leistungssport

4.1.3 Somatische Gentherapie

Krankheitsursachen auf der Ebene der Gene zu heilen, ist Ziel der **Gentherapie**. Hierbei werden DNA-Sequenzen als Heilmittel eingesetzt. Die **somatische Gentherapie** ist in Deutschland erlaubt, weil hierbei lediglich die Körperzellen eines Patienten, nicht aber die Zellen der Keimbahn (Ei- oder Samenzellen) gentechnisch verändert werden. Eine **Keimbahntherapie** würde Auswirkungen auf alle nachfolgenden Generationen haben und ist in den meisten Ländern aus grundsätzlichen ethischen Erwägungen verboten.

Fähren für Gene

Für jede Gentherapie muss der genetische Defekt bekannt und das entsprechende intakte Gen kloniert sein. Weiterhin benötigt man Übertragungsvehikel (**Vektoren**) für die therapeutische Erbinformation. Die effizientesten und meistverwendeten Genfähren sind gentechnisch entschärfte **Retroviren (retrovirale Vektoren)**, denen Virusvermehrungsgene fehlen. Deshalb können sie die Zielzellen nur einmalig infizieren und sich in deren Erbgut einbauen. Bei Verwendung anderer Vehikel wie **adenoviralen Vektoren** (Abkömmlinge von Erkältungsviren) oder **Liposomen** (mikroskopisch kleine Fettkügelchen) verbleibt die neue Erbinformation zumeist außerhalb des Zielzellgenoms.

Zwei Wege führen in die Körperzellen

Wie gelangen die Vektoren in Körperzellen? Der favorisierte Weg ist die „**Ex-vivo**“-Therapie. Hierbei werden dem Patienten zunächst Zellen entnommen, im Labor vermehrt und gentechnisch verändert. Erfolgreich veränderte Zellen werden ausgewählt, auf Sicherheitsaspekte überprüft, erneut vermehrt und in den Patienten übertragen. Bei der „**In-vivo**“-Gentherapie werden therapeutische Gene direkt in den Körper des Patienten eingeschleust. So wurde beispielsweise in Gentherapie-Studien zur Behandlung der Mukoviszidose der Vektor durch Inhalation in das Lungengewebe transportiert.

Behandlungsstrategien für die wichtigsten Erkrankungen des Menschen

Weltweit fanden bis Juni 2011 nach Angaben des Journal of Gene Medicine 1.714 Gentherapiestudien statt, insbesondere zu Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und monogenen Erbleiden. Als Strategien gegen Krebs versucht man beispielsweise, Krebszellen durch Genübertragung angreifbar für bestimmte Medikamente oder körpereigene Abwehrreaktionen zu machen. Auch Infektionskrankheiten bilden einen Schwerpunkt, darunter die Hemmung von Genaktivitäten zur Vermehrung des AIDS-Erregers HIV.

Eine andere Alternative bilden **DNA-Impfstoffe**: Gene der Krankheitserreger werden in den behandelten Körperzellen in Proteine übersetzt, die wiederum eine Immunantwort auslösen. Tierversuche und frühe klinische Studien, z. B. mit Genen des Malaria-Erregers, deuten daraufhin, dass diese Strategie Wirkung zeigt. Daneben werden auch **Markierungsgene** ohne therapeutische Wirkung verwendet, um das Schicksal transplanteder Zellen oder Gewebe zu beobachten.

Gene als Heilmittel

Somatische Gentherapie

Die Übertragung von Genen in Körperzellen zur Behandlung genetischer Krankheitsursachen wurde 1990 in den USA erstmalig am Fall einer seltenen Erkrankung des körpereigenen Abwehrsystems (ADA-Mangel) eingesetzt. Seither wurden weltweit mehr als 1.714 Studien zur somatischen Gentherapie durchgeführt. Dennoch muss die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Behandlungsform bis zur Umsetzung in der klinischen Anwendung wesentlich verbessert werden.

Was sind die Ziele?

- Genetisch bedingte Krankheitsursachen kompensieren
- Erreger von Infektionskrankheiten an Vermehrung und Ausbreitung hindern
- Körpereigene Abwehrvorgänge fördern oder hemmen
- Körpereigene Wachstums- und Heilungsprozesse fördern

Wie funktioniert's?

Um den Erfolg der Genübertragung zu sichern, werden therapeutisch wirksame Gene in Transportvehikel (z. B. gentechnisch abgeschwächte Viren) eingebaut. Diese bringen ihre Fracht in die Körperzellen des Patienten. Allerdings besteht bei diesem Verfahren ein Risiko von Unverträglichkeitsreaktionen gegen das Vehikel oder sogar Krebs durch falschen Einbau der neu eingebrachten DNA.

Daher werden nebenwirkungsärmere Methoden erprobt: Beispielsweise der Einsatz von chemisch veränderter Boten-RNA, die nach der Aufnahme in der Zelle sofort in Protein übersetzt wird.

Die Übertragung erfolgt entweder:

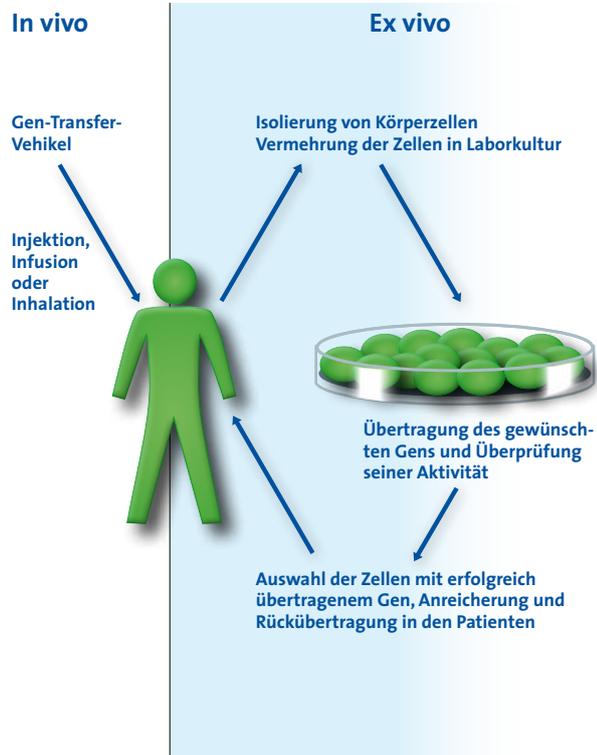
ex vivo nach Entnahme von Zellen oder Gewebe des Patienten mit anschließender Auslese und Rückübertragung oder

in vivo durch direkte Verabreichung der Vehikel in den Patienten durch Injektion, Infusion, Inhalation etc.

Wo wird's angewendet?

- Behandlung von Krebs, Infektionskrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erbleiden etc.
- Gen-Markierung zur Überprüfung der Wirksamkeit von Gewebeübertragungen bei Krebs

Verfahren der somatischen Gentherapie



Was wird diskutiert?

Pro

- Ursächliche Behandlung bislang unheilbarer Krankheiten
- Eröffnung neuer Behandlungswege
- Überprüfung der Risiken und Wirksamkeit bestimmter Behandlungsformen

Contra

- Zeitlich begrenzte Wirkung oder ausbleibender Erfolg
- Ungezielter Einbau in das Erbgut kann Krebs zur Folge haben
- Schwere Unverträglichkeitsreaktionen gegen Übertragungsvehikel
- Gefahr der Anwendung auf menschliche Keimzellen (Keimbahntherapie)

Hürden vor der klinischen Anwendung

Trotz methodischer Eleganz der somatischen Gentherapie sind noch zahlreiche Hürden zu überwinden. Probleme bilden z. B. die mangelhafte Erreichung der gewünschten Zelltypen durch den Vektor und die seltene Häufigkeit der Genübertragungsereignisse.

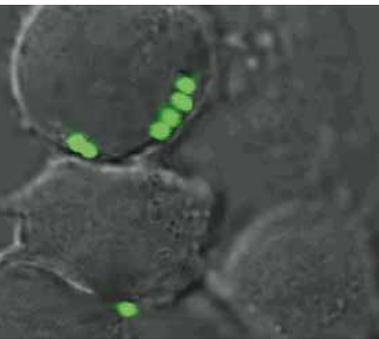
Erkrankungen	Protokolle	
	Anzahl	%
Krebs	1.107	64,6
Herz-Kreislauf-Krankheiten	146	8,5
Monogene Erblichen	143	8,3
Infektionskrankheiten	138	8,1
Genmarkierungen	50	2,9
Gesunde Freiwillige	40	2,3
Nervenleiden	35	2
Augenkrankheiten	23	1,3
Andere	19	1,1
Entzündungskrankheiten	13	0,8
Gesamt	1.714	100

Gentherapiestudien weltweit ¹

Eine Steigerung der eingesetzten Vektormenge mit dem Ziel, die Genübertragung zu verbessern, hat im Fall eines amerikanischen Patienten zu Abwehrreaktionen des Körpers mit Todesfolge geführt. Darüber hinaus ist es bis heute leider nicht möglich, defekte Gene des Menschen zielgenau an derselben Position durch eine „gesunde“ Genkopie zu ersetzen. Das weitgehend ungezielte Einbringen der neuen Erbinformation kann wiederum „Positionseffekte“ zur Folge haben: Die Funktionen anderer Gene werden eventuell gestört oder ein neu eingebrachtes Gen wird – abhängig vom Einbauort – nach einiger Zeit „stillgelegt“. Letzteres bedeutet einen zeitlich begrenzten Behandlungserfolg.

Gentherapie-Ansätze

Die weltweit erste somatische Gentherapie wurde 1990 in den USA von den Medizinern French Anderson und Michael Blaese an der vierjährigen Ashanti DeSilva durchgeführt. Ashanti litt an der angeborenen Immunschwäche **ADA-SCID**, bei der durch einen Gendefekt ein für die körpereigene Abwehr lebenswichtiges Enzym (Adenosin Desaminase, ADA) fehlt. Die Infusion ihrer eigenen weißen Blutkörperchen mit der zusätzlichen intakten Kopie des ADA-Gens verbesserte Ashantis Gesundheitszustand, war aber als Behandlungserfolg durch die gleichzeitige Verabreichung des Enzyms nicht eindeutig.



Fresszellen (Makrophagen) des menschlichen Immunsystems bei der Aufnahme von Krankheitserregern (grün gefärbt)

1999 führte der Mediziner Alain Fischer am Hospital Necker in Paris an acht Kindern, die an der Krankheit **X-SCID** litten, eine Gentherapie durch. Auch X-SCID ist eine schwere, genetisch bedingte Immunschwäche (engl.: severe combined immunodeficiency syndrome), deren Träger nur in einem sterilen Zelt, abgeschirmt von allen Krankheitserregern, überleben können. Die Behandlung der jungen Patienten mit retroviralen Vektoren verlief in mehreren Fällen erfolgreich. Zwischen Oktober 2002 und Januar 2005 erkrankten drei der Patienten jedoch an Leukämie – ein kausaler Zusammenhang scheint zu bestehen. Nach Bekanntwerden des ersten Falles wurden in Frankreich und den USA alle klinischen Studien mit X-SCID-Patienten, in Deutschland alle klinischen Studien mit retroviralen Gefahren, bis zur Klärung der Zusammenhänge unterbrochen. Großbritannien entschied sich gegen einen Stopp. Nach Neubewertung der mit der Therapie einhergehenden Chancen und Risiken wurden einige Studien wieder aufgenommen.

In Deutschland wird die somatische Gentherapie durch mehrere Gesetzeswerke geregelt: Die Herstellung gentechnisch veränderter Organismen für die Gentherapie unterliegt dem Gentechnikrecht, die Durchführung der Studien am Menschen dem Arzneimittelgesetz in Verbindung mit den Gentherapierichtlinien der Bundesärztekammer. Gentherapiestudien sind hierzulande nur auf Personen mit schwersten Krankheiten beschränkt, die auf herkömmliche Therapien nicht mehr ansprechen. Die beschriebenen Verfahren und Beispiele zeigen, dass auf dem Weg bis zu praxisreifen somatischen Gentherapien noch viel Forschungsarbeit zu leisten ist. Der Großteil dieser Studien befindet sich derzeit in den Phasen I und II der klinischen Prüfung. Es steht jedoch zu erwarten, dass bestimmte Gentherapien in der Medizin der Zukunft einen Platz einnehmen werden.

4.1.4 Stammzellen: Alleskönner mit Potenzial für neue Behandlungswege

Auch ganze Zellen sind als Therapeutika einsetzbar. Die moderne medizinische Forschung interessiert sich dabei insbesondere für **Stammzellen** – unbegrenzt teilungsfähige Zellen, die unterschiedlichste Spezialisierungswege einschlagen können. Sie bilden z. B. Muskel-, Bindegewebs- oder Nervenzellen; insgesamt mehr als 200 verschiedene Zelltypen unseres Körpers. Die Spezialisierung von Zellen wird in der Fachsprache mit dem Wort „**Differenzierung**“ beschrieben.

Im Laufe der Embryonalentwicklung nimmt die Spezialisierungsfähigkeit von Stammzellen immer weiter ab. Die **befruchtete Eizelle** und auch die Zellen des 4- bis 8-Zellstadiums können jede für sich noch ein ganzes Individuum bilden (**Totipotenz**). Bereits nach wenigen Teilungen geht diese Fähigkeit verloren und reduziert sich bei den **embryonalen Stammzellen** auf die Bildung aller Zelltypen des Körpers (**Pluripotenz**). Im ausgewachsenen Organismus schließlich finden sich in vielen Geweben und Organen adulte Stammzellen mit noch weiter eingeschränkten Differenzierungswegen (**Multipotenz**).

Die Kultur und Vermehrung humaner embryonaler Stammzellen im Labor, die 1999 erstmals gelang, wurde als wissenschaftliche Sensation gefeiert. Sie eröffnete den Zugang zur Erforschung grundlegender Differenzierungs- und Entwicklungsvorgänge im Menschen und rückte die Erzeugung humaner Gewebe und Organe für die Transplantationsmedizin in den Bereich der praktischen Möglichkeit. Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) werden aus Embryonen gewonnen, die durch künstliche Befruchtung entstanden sind. Weitere Arbeiten werden an embryonalen Keimzellen (EG-Zellen, Vorläufer der Geschlechtszellen) frühzeitig abgegangener bzw. abgetriebener Föten durchgeführt.

Die Erzeugung und Erforschung menschlicher ES-Zellen hat in vielen Ländern allerdings für kontroverse Diskussionen gesorgt. Nach dem deutschen **Embryonenschutzgesetz** z. B. gelten ES-Zellen als Embryo und dürfen hierzulande zu Forschungszwecken nicht hergestellt werden. Durch das **Stammzellgesetz** in Deutschland, gültig seit dem 1. Juli 2002, und in der revidierten Fassung seit dem 21. August 2008 ist nun die Einfuhr dieser Zellen aus dem Ausland und ihre Verwendung für die Forschung unter äußerst strengen Auflagen erlaubt.

Nach § 11 Stammzellgesetz (StZG) ist die zuständige Behörde (Robert-Koch-Institut) verpflichtet, ein öffentliches Register über die Zahl der genehmigten Anträge für Forschungsvorhaben mit embryonalen Stammzelllinien zu führen. In diesem Register werden zurzeit 69 genehmigte Anträge festgehalten (Stand: 12/2011). Die Forschungsvorhaben dienen beispielsweise dem grundlegenden Verständnis, der Charakterisierung oder dem Erhalt von Stammzellen. Weiterhin wird das Ziel verfolgt, Stammzellen zu Heilungszwecken einzusetzen. Dazu zählt der Versuch, embryonale Stammzellen in Herzmuskelzellen, Vorläufer von Nervenzellen oder Insulin bildende Zellen umzuwandeln.

Die Ergebnisse von Untersuchungen an embryonalen Stammzellen aus Tieren lassen sich oft nicht auf den Menschen übertragen. Will man jedoch testen, ob Arzneimittelwirkstoffe die menschliche Embryonalentwicklung beeinträchtigen, ist ein Testverfahren auf der Basis embryonaler Stammzellen notwendig. Deshalb wird in einem dieser Projekte die Entwicklung eines Analyseverfahrens vorangetrieben, das mit menschlichen embryonalen Stammzellen mögliche Schadwirkungen von Arzneistoffen auf Nervenzellen nachweisen kann.

Als Alternative zu ES-Zellen sind adulte Stammzellen möglicherweise für die biomedizinische Forschung und Anwendung wertvoller als bisher angenommen. Zwar haben sie den Nachteil, aufgrund ihrer Seltenheit im menschlichen Körper weitaus schlechter verfügbar zu sein. Wissenschaftliche Veröffentlichungen der jüngsten Zeit haben jedoch beschrieben, dass z. B. Stammzellen des Knochenmarks überraschenderweise dazu befähigt sind, z. B. Nervenzellen, Leberzellen und Muskelzellen zu bilden. In den vergangenen Jahren wurden bei der „Umprogrammierung“ dieser Zellen einige wichtige Durchbrüche verwirklicht. Außerdem ist es mittlerweile gelungen, auch bereits ausdifferenzierte Zellen wieder in pluripotente Stammzellen zu überführen (sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen, iPS). Auch die direkte Umwandlung von Haut- zu Nervenzellen wurde be-

Stammzellforschung

Stammzellen sind Zellen, die noch nicht auf eine zukünftige Aufgabe festgelegt sind. Sie sind unbegrenzt teilungsfähig und aus ihnen können beliebige andere Zelltypen hervorgehen. Weltweit wird ihre Funktion und Anwendbarkeit in der Medizin erforscht. Die Verwendung von Stammzellen des Embryos nimmt hierbei eine ethische Sonderstellung ein. Sie unterliegt in Deutschland seit dem 1. Juli 2002 strengen gesetzlichen Regelungen.

Was sind die Ziele?

- Stammzellen identifizieren, isolieren und reinigen
- Die Festlegung von Zellfunktionen (Differenzierung) und Entwicklungsvorgänge verstehen
- Zelldifferenzierung durch geeignete Kulturbedingungen steuern
- Therapeutische Anwendung von Stammzellen überwachen und ihre Ergebnisse bestätigen

Wie funktioniert's?

Gegenstand der Forschung sind Stammzellen des Embryos, Keimzellen des Fötus und Stammzellen des jungen oder erwachsenen Menschen.

Mit dem Fortschreiten der Entwicklung nimmt die Zahl der Differenzierungsmöglichkeiten von Stammzellen ab.

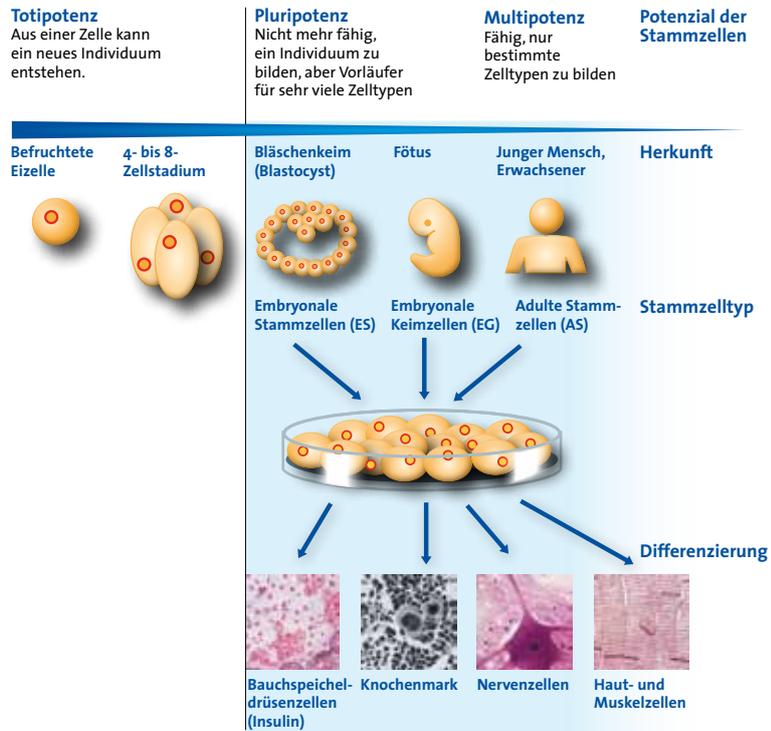
In der Laborkultur sollen die Stammzellen bestimmte Gewebe bilden, was jedoch derzeit nur begrenzt möglich ist.

Neuere Forschungsansätze zielen darauf ab, ausdifferenzierte Körperzellen in Stammzellen zu verwandeln (z. B. durch Genübertragung).

Wo wird's angewendet?

- Grundlagenforschung
- Ergänzung des „Tissue Engineerings“
- Studien zur Behandlung von
 - Herzkrankheiten
 - Parkinson'scher Krankheit
 - Diabetes
 - Leukämie etc.

Herkunft und Entwicklungsmöglichkeiten von Stammzellen für medizinische Anwendungen



Was wird diskutiert?

Pro

- Erkenntnisgewinn über grundlegende biologische Prozesse
- Stammzellen als Testsystem für die Entwicklung neuer Medikamente
- Neue Perspektiven für die Heilung beschädigter und erkrankter Organe

Contra

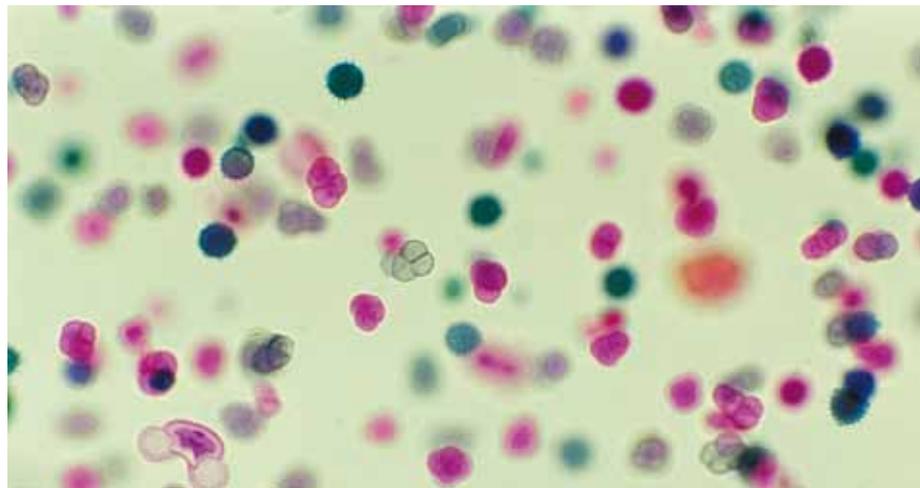
- Ethische Probleme der Erzeugung von Embryonen allein zu Forschungszwecken
- Ergebnisse können technische Möglichkeiten des Klonens des Menschen und genetische Eingriffe in die Keimbahn erweitern

reits durchgeführt. Adulte Stammzellen, iPS und die direkte Reprogrammierung von Zellen könnten zukünftig in verschiedensten therapeutischen Anwendungen zum Einsatz kommen. Die ethischen Probleme der Verwendung von ES-Zellen oder auch Abstoßungsrisiken wären damit umgangen. Bis solche Therapien einmal zum Einsatz kommen, ist allerdings noch sehr viel Forschungsarbeit vonnöten.

Viele neue Therapieansätze auf Basis von Stammzellen befinden sich noch im tierexperimentellen Stadium. Doch konnte mittlerweile in ersten klinischen Studien die Wirksamkeit von Stammzelltherapien gezeigt werden. Beispielsweise führte die Behandlung von Herzinfarktpatienten mit Stammzellen aus ihrem Knochenmark zu einer signifikanten Verbesserung der Herzfunktion.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass Stammzellen zukünftig zur Behandlung von Erkrankungen bzw. Verletzungen des Nervensystems oder von Herz- und Gefäßerkrankungen eingesetzt werden können.

Vereinzelte Stammzellen unter dem Mikroskop



4.1.5 Tissue Engineering: Gewebeersatz aus dem Kulturgefäß

Ausgehend von den ersten Übertragungen menschlicher Gewebe auf Patienten ab der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts hat die Organtransplantation routinemäßigen Einzug in die klinische Praxis gehalten. Der Bedarf an Spendergeweben und -organen und das Angebot an verfügbarem Spendermaterial klaffen heute jedoch weit auseinander. Alleine in Deutschland standen im Jahr 2011 etwa 12.000 Menschen auf den Wartelisten für ein neues Organ. Weniger als ein Drittel von ihnen erhielt ein Transplantat, viele Patienten verstarben während der Wartezeit.

Einen möglichen Lösungsweg für dieses Problem zeigt das **Tissue Engineering** („Gewebe-konstruktion“) auf. Diese noch junge Zukunftswissenschaft befasst sich mit der Entwicklung, Verbesserung und Anwendung von menschlichen bzw. tierischen Zell- und Gewebemodellen „in vitro“ für die Grundlagen- und angewandte Forschung sowie die klinische und industrielle Nutzung.

Tissue Engineering ist ein weiteres Beispiel für den interdisziplinären Charakter der Biotechnologie. Hier arbeiten Forscher aus den Bereichen Biologie, Chemie, Physik, Materialforschung, Geräte- und Verfahrenstechnik, Informatik und Medizin zusammen.

Gewebe aus dem Kulturgefäß

Tissue Engineering

Tissue Engineering bedeutet „Gewebekonstruktion“.

Diese noch junge Disziplin der Biotechnologie befasst sich mit der Kultur und Vermehrung von Zellen und Geweben von Menschen (und Tieren) außerhalb des Körpers. Sie eröffnet neue Perspektiven für die Transplantationsmedizin.

Was sind die Ziele?

- Wachstums- und Entwicklungsprozesse verstehen
- Neue Modelle von Zellen, Geweben und Organen für die medizinische Forschung und klinische Anwendung entwickeln
- Erkrankte/beschädigte Gewebe und Organe in ihrer Funktion unterstützen, teilweise neu bilden oder heilen

Wie funktioniert's?

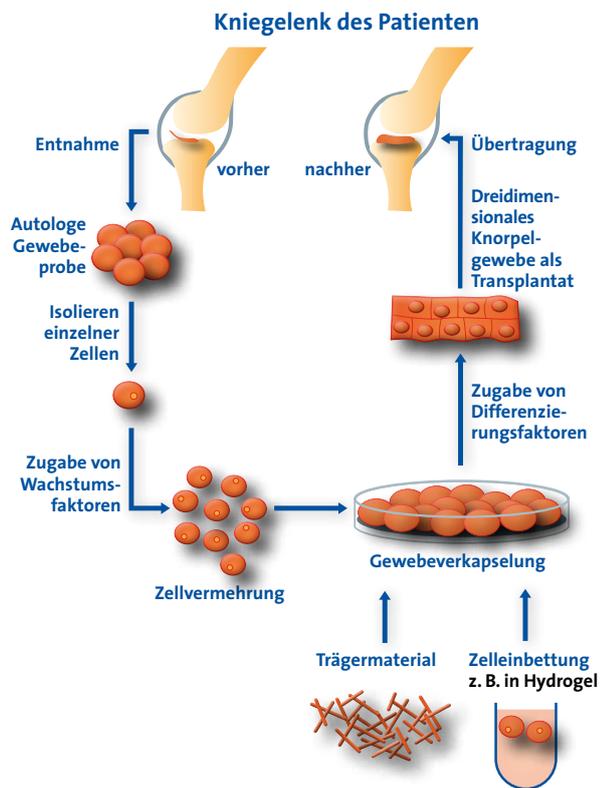
- Stufe 1:** Entnahme von (in der Regel) körpereigenen Zellen des Patienten
- Stufe 2:** Kultur und Vermehrung der Zellen in Gegenwart von wachstums- und entwicklungsfördernden, biologischen Stoffen
Auftragen der Zellen auf einem biologisch verträglichen, abbaubaren Trägermaterial
- Stufe 3:** Zellen wachsen und verbinden sich zu dreidimensionalen Geweben und Organen
- Stufe 4:** Rückübertragung in den Patienten

Wo wird's angewendet?

Forschung/Anwendung bei der Regeneration von

- Knochen
- Hüft- und Kniegelenken
- Blutgefäßen und Herzklappen
- Leber- und Bauchspeicheldrüsengewebe
- Haut
- Muskelgewebe

Arbeitsschritte des Tissue Engineerings zur Heilung von Knorpelgewebe



Was wird diskutiert?

Pro

- Bessere Übertragbarkeit von Ergebnissen der Grundlagenforschung auf die Situation im menschlichen Organismus
- Übertragung von Eigengewebe umgeht Problem des Spenderorganmangels
- Keine Abstoßung von Transplantaten
- Ersatz für Tierversuche

Contra

- Ethische Risiken des Einsatzes embryonaler Stammzellen für die Züchtung von Geweben und Organen

Erfolge

Die deutsche Wissenschaft und Biotechnologie-Industrie haben im Bereich des Tissue Engineerings schon zahlreiche Erfolge erzielt. Dazu zählen die dreidimensionale Rekonstruktion und Transplantation von Ohrmuschelgewebe oder die Herstellung von Herzklappen mit patienteneigenem Material.

Auch die Regeneration von Knorpel-, Knochen- und Bandscheibengewebe hat bereits Einzug in die Klinik gehalten. Mit der Transplantation von Knorpelzellen zur Behandlung von Knorpeldefekten in Gelenken werden jährlich in Deutschland etwa 1.600 Patienten therapiert.

In der Grundlagenforschung kann die Gewebekonstruktion dazu beitragen, neue Arzneimittel an Modellen zu testen, deren Aussagekraft eine bessere Übertragbarkeit auf die Situation im Menschen erlaubt. Darüber hinaus stellen Gewebekulturen und -konstrukte wertvolle Ersatzsysteme für Tierversuche dar.

Die medizinische Anwendung des Tissue Engineerings erfolgt in mehreren Stufen. Patienteneigene (autologe) Zellen werden entnommen und in der Laborkultur unter geeigneten Bedingungen vermehrt. Meist mit Hilfe biologischer oder synthetischer Trägermaterialien und unter Einfluss von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren entstehen aus diesen Zellen dreidimensionale Gewebe. Diese werden anschließend wieder in den Patienten übertragen. Neuere Ansätze verfolgen auch die Konstruktion räumlicher Gewebestrukturen ohne Anwendung von Trägermaterialien.

4.1.6 Xenotransplantation: Tiere als Organspender des Menschen?

Eine weitere Lösungsmöglichkeit zur Überbrückung des Organspende-Engpasses wird weltweit intensiv erforscht: Der Einsatz tierischer Organe für die Transplantationsmedizin. Diese Übertragung artfremder Organe auf den Menschen bezeichnet man als **Xenotransplantation** (xeno = fremd).

Vor allem das Hausschwein kommt als Spender in Betracht, da es dem Menschen anatomisch und physiologisch sehr ähnlich ist. Trotz dieser Ähnlichkeiten sind Schwein und Mensch nicht kompatibel. Der Grund hierfür sind unterschiedliche Zuckerstrukturen auf der Zelloberfläche. Die Transplantation eines Schweineorgans auf den Menschen hätte in kürzester Zeit eine **hyperakute Abstoßungsreaktion** zur Folge. Diese Antwort des Immunsystems setzt innerhalb von Minuten bis Stunden ein und zerstört das übertragene Organ.

Um die Gewebeverträglichkeit zu steigern, züchteten zwei Forschergruppen im Jahr 2001 gentechnisch veränderte Schweine, deren Zelloberflächen bestimmter Organe einen menschlichen Eiweißstoff (human decay accelerating factor, hDAF) tragen. Nach der Transplantation in Menschenaffen blieben die gentechnisch veränderten Organe von der hyperakuten Abstoßung verschont. Allerdings wurden die anderen Immunreaktionen,



Regenerierter Gelenknorpel und Gelenkpfanne des Fingers



Das Hausschwein ist dem Menschen anatomisch und physiologisch sehr ähnlich.

z. B. die mittelfristige und chronische Abstoßung hierdurch nicht verhindert. Als Risikofaktoren der Xenotransplantation werden insbesondere Krankheitserreger des tierischen Organismus diskutiert. Hierzu gehören z. B. die sogenannten **endogenen Retroviren** (engl.: porcine endogenous retroviruses, PERVs), deren Funktion bisher kaum bekannt ist. Es könnte die Gefahr bestehen, dass sie die Artenbarriere (die relative Schwierigkeit, einen an eine Wirtsart angepassten Erreger auf eine andere Art zu übertragen) zum Menschen überwinden. Ihre Ausbreitung

könnte dadurch begünstigt werden, dass Transplantationspatienten zur Verhinderung der Organabstoßung lebenslang mit Medikamenten behandelt werden, die das Immunsystem „drosseln“. Dieses Szenario ist nicht gänzlich unwahrscheinlich: Auch der AIDS-Erreger HIV hat den Übergang vom Affen auf den Menschen vollzogen.

Bei sorgfältiger Überprüfung möglicher Risiken könnte in Zukunft die Xenotransplantation zunächst als Überbrückungsmaßnahme für Patienten angewendet werden, deren Überleben durch zu lange Wartezeiten auf ein Spenderorgan bedroht ist.

Aktive Warteliste und Nierentransplantationen ¹



¹ Quelle: Eurotransplant 2011 – Die Stiftung Eurotransplant ist die Vermittlungsstelle für Organtransplantationen in den Benelux-Staaten, Deutschland, Österreich, Slowenien und Kroatien

4.2 Landwirtschaft

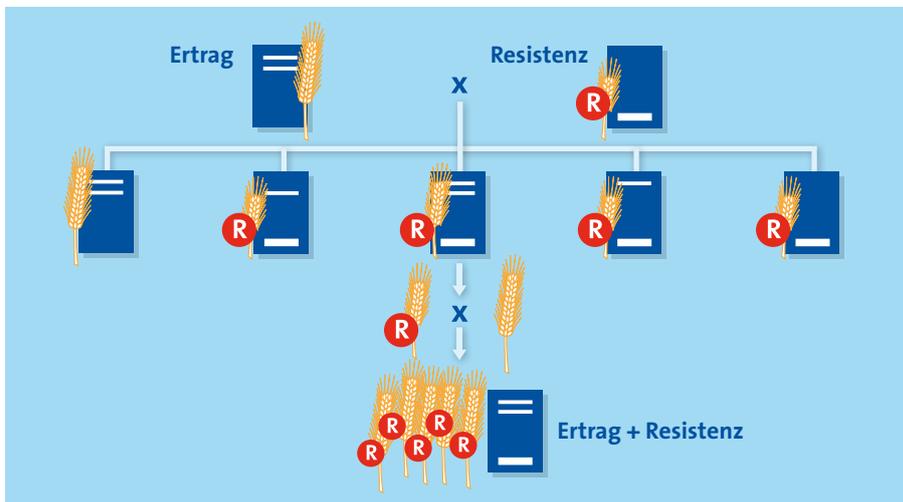
Dieser Abschnitt beschreibt Klassik und Moderne der Pflanzenzüchtung und Tierzucht. Anwendungen der Biotechnologie in diesen Bereichen werden anhand der Kultur von Zellen und Geweben, der Gendiagnostik sowie am Beispiel gentechnischer Veränderungen zur Erweiterung züchterischer Möglichkeiten vorgestellt.

4.2.1 Pflanzenzüchtung

Grüne Pflanzen sind Ernährungsgrundlage von Mensch und Tier. Beim Vorgang der Photosynthese nehmen sie Wasser und Kohlendioxid auf und bilden daraus mit Hilfe der Sonnenenergie organische Biomasse. Gleichzeitig geben sie Sauerstoff ab, ohne den die heutige Vielfalt des Lebens auf der Erde undenkbar wäre.

Veränderung pflanzlicher Merkmale durch Züchtung

Bereits mit Beginn seiner Sesshaftigkeit vor etwa 10.000 Jahren nutzte der Mensch die Erkenntnis, dass bestimmte pflanzliche Merkmale von einer Generation auf die andere weitergegeben werden. Basierend auf Beobachtung und Erfahrung wurden besonders wertvolle Pflanzen vereinzelt, auf Merkmale wie Geschmack und Größe der Früchte oder Ertrag hin ausgewählt und weitervermehrt. Durch diesen Eingriff des Menschen wurden im Laufe der Jahrtausende Wildpflanzen zu Kulturpflanzen, die sich voneinander grundlegend unterscheiden.



Aufbauend auf der **Vererbungslehre** von **Gregor Mendel** begann man erst vor etwa 100 Jahren, Pflanzenzüchtung systematisch zu betreiben. Bei der heutzutage dominierenden **Kombinationszüchtung** wird das gesamte Erbgut zweier Pflanzen neu vermischt und nach den Mendelschen Gesetzen anteilig auf die Nachkommen verteilt. Diese werden anschließend gezielt nach den gesuchten **Merkmalskombinationen** ausgelesen und weiter gekreuzt, bis das vorher festgelegte **Zuchtziel** erreicht ist. Oft kann eine gewünschte

Eigenschaft nur durch Kreuzung mit der Wildform eingezüchtet werden. Dabei tauchen aber auch nicht erwünschte und bisher schon „herausgezüchtete“ Eigenschaften der Wildform wieder in der Zuchtlinie auf, die **Rückkreuzungen** mit der Kulturform erforderlich machen. Dies kostet viel Zeit. Von der Festlegung eines Zuchtziels bis zum Anbau einer neuen Sorte vergehen durchschnittlich 15 Jahre.

Um schwierige Zuchtziele zu erreichen, wurde die Praxis etwa ab 1950 um die **Mutationszüchtung** bereichert. Hierbei handelt es sich um die ungerichtete Einführung von Erb-gutveränderungen durch Behandlung mit Chemikalien oder mit radioaktiver Strahlung. Es ist wenig bekannt, dass etwa mit Bestrahlungsverfahren über 1.500 Pflanzenvarietäten erzeugt wurden, von denen viele eine Sortenzulassung erhielten. Rund 70 % der Hartweizengräser zur Herstellung von Teigwaren in Italien und auch die Nektarine sind Produkte dieser Methode.

Pflanzenzüchtung für die Versorgung einer wachsenden Weltbevölkerung

Pro Tag wächst die Weltbevölkerung um 240.000 Menschen an. Gleichzeitig nimmt die verfügbare landwirtschaftliche Nutzfläche kontinuierlich ab. Zwischen 1960 und 2010 verringerte sich die bebaubare Ackerfläche pro Kopf von 0,44 Hektar auf 0,26 Hektar. Bis 2050 wird mit einer weiteren Flächenabnahme auf 0,15 Hektar gerechnet. Gründe hierfür sind Erosion, Übernutzung, Versalzung, Zersiedelung, Ausweitung der Wüstengebiete etc. Um eine langfristige Versorgung der Menschheit mit Nahrungsmitteln zu gewährleisten, muss die Pflanzenproduktion durch effektivere Nutzung der verfügbaren Anbauflächen dauerhaft gesteigert werden. Dies gilt im Besonderen für die Regionen der Erde, in denen Nutzpflanzen unter widrigen Standortbedingungen angebaut werden. Moderne Pflanzenzüchtung hat daher vor allem die Aufgabe, neue Sorten mit Widerstandsfähigkeiten gegen Hitze, Dürre, salzhaltige oder nährstoffarme Böden sowie gegen Schädlinge und Pflanzenkrankheiten bereitzustellen.

Methoden der Biotechnologie ergänzen die klassische Züchtung

Biotechnologie mitsamt der Gentechnik bietet ergänzende Instrumente, um die Verfahren der klassischen Züchtung zu bereichern.

Die **Zell- und Gewebekultur** dient der züchterischen Erhaltung und Vermehrung identischen Pflanzenmaterials ohne störenden Witterungseinfluss. Sie nutzt die Möglichkeit, dass einzelne Zellen oder Zellverbände bestimmter Pflanzen unter sterilen Bedingungen in geeigneten Nährlösungen „in vitro“ wieder zu vollständigen Pflanzen regeneriert werden können. Einsatzbereiche sind die Erzeugung von Pflanzenmaterial unter gesichertem Ausschluss pflanzlicher Krankheitserreger, die Erhaltung eines bestimmten pflanzlichen Genbestands im Labor und die Nutzung als Testsystem für die später beschriebenen, gentechnisch veränderten Pflanzen.

In-vitro-Kulturverfahren

„In-vitro“-Kulturverfahren werden z. B. in der **Embryokultur von Pflanzen** angewendet, wenn die Nachkommen aus der Kreuzung weit entfernter Arten (z. B. Weizen und Roggen) nur bedingt lebensfähig sind.

Auch die **Regeneration von Pollenkörnern (Antherenkultur)** ist möglich. Dazu kultiviert man die Staubbeutel (**Antheren**) der Blüte, welche die Pollenkörner – männliche Geschlechtszellen der Pflanzen mit dem halben (haploiden) Chromosomensatz – enthalten. Als Ergebnis erhält man deshalb Pflanzen, die ebenfalls haploid sind. Durch Behandlung der Pflanzen mit dem Gift der Herbstzeitlosen gelingt es, den Chromosomensatz zu verdoppeln und reinerbige Pflanzen zu erhalten. Diese dienen als Ausgangsmaterial für Neuzüchtungen ebenso wie zur Genkartierung und verkürzen die Sortenzüchtung um zwei bis vier Jahre.

Ein völlig neuartiges Verfahren der Kombinationszüchtung ist die **Protoplastenfusion**. Protoplasten sind „nackte Zellen“, deren Zellwand mit Enzymen entfernt wurde. Für die Fusion werden (haploide) Protoplasten durch elektrische Behandlung miteinander verschmolzen. Mit diesem Verfahren können die Erbinformationen zweier sonst nicht oder nur schwer kreuzbarer Pflanzen gezielt kombiniert werden.



Regeneration von Pflanzen in der Gewebekultur

Gendiagnostik beschleunigt die gezielte Auslese und Kombination von speziellen Merkmalen direkt auf der Ebene des pflanzlichen Erbmaterials und damit – anders als bei herkömmlichen Testverfahren – unabhängig von Umwelteinflüssen. Zudem ist sie Zeit und Kosten sparend, da sie bereits an jungen Pflanzen durchgeführt werden kann und sehr wenig Probenmaterial erfordert. Im Pflanzenschutz dient sie dem schnellen und spezifischen Nachweis von Krankheitserregern (z. B. Kraut- und Knollenfäule oder Y-Virus bei der Kartoffel) als Ergänzung herkömmlicher Nachweisverfahren.

Gentransfer in der Pflanzenzüchtung besitzt gegenüber der klassischen Züchtung eine völlig neue Qualität. Er erlaubt die zielgerichtete Übertragung einzelner, auch artfremder Gene – beispielsweise aus Viren, Bakterien oder Säugetieren – in Nutz- oder Zierpflanzen.

Nur eine geringe Zahl der behandelten Pflanzenzellen nimmt die neue Erbinformation auf und baut sie auch stabil in ihr Genom ein. Zur Auslese der gentechnisch veränderten unter Tausenden unveränderten Zellen bringt man daher gemeinsam mit dem gewünschten Gen zusätzliche **Markergene (Selektionsmarker)** ein. Häufig verwendete Markergene

Genübertragung

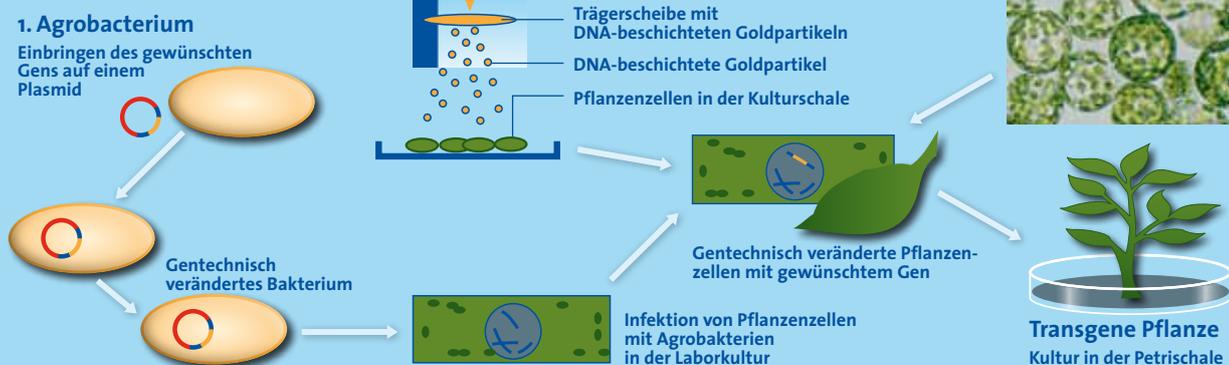
Neue Gene werden in Pflanzenzellen am häufigsten auf drei möglichen Wegen eingebracht:

Agrobacterium tumefaciens ist ein weit verbreitetes Bodenbakterium, das in der Natur Teile seines eigenen Erbguts in zweikeimblättrige Pflanzen (z. B. Tabak oder Kartoffelpflanzen) überträgt. Die übertragenen Informationen veranlassen die Wirtspflanze zur Neubildung von Gewebe und zur Produktion bestimmter Stoffe, die *Agrobacterium* zum Leben benötigt. Der Pflanzengentechnik dient es als Vehikel, vergleichbar mit den Vektoren in der Gentherapie. Dazu werden die Baupläne des Bakteriums zur „Umprogrammierung“ der Wirtspflanze durch ein gewünschtes Gen ersetzt. Die Genübertragung erfolgt bei der Vermischung der gentechnisch veränderten *Agrobacterien* mit Pflanzenzellen oder -geweben in der Laborkultur.

Das **ballistische Verfahren (Partikelbeschuss)** wird überwiegend bei der gentechnischen Veränderung einkeimblättriger Pflanzen (z. B. Mais) verwendet. Hier schießt man DNA-beschichtete Wolfram- oder Goldkugeln (Durchmesser: 0,0004 bis 0,001 mm) mit einer „Partikelkanone“ durch Gasdruck in regenerationsfähige Zellkulturen hinein. Einmal in die Zellen gelangt, lösen sich die DNA-Moleküle von den Trägerpartikeln und werden mit einer geringen Wahrscheinlichkeit in das Erbgut der Pflanzenzellen integriert.

Weitere Verfahren des Gentransfers bringen DNA in Protoplasten (Zellen, deren Zellwand mit Enzymen entfernt wurde) ein. Hierzu zählen die Mikroinjektion mit einer sehr feinen Glaskanüle, die Behandlung mit Detergenzien (fettlösenden Substanzen) oder die Elektroporation. Während bei der Mikroinjektion Erbmaterial in die Zelle hineingespritzt wird, beruhen die anderen beiden Verfahren darauf, die Zellmembran der Protoplasten kurzzeitig durchlässig zu machen und eine Aufnahme der DNA aus der Umgebung in die Zelle zu ermöglichen.

Wege des Gentransfers in Pflanzenzellen



kodieren für Eiweißstoffe, die Herbizide (Pflanzenschutzmittel) oder bestimmte Antibiotika entgiften. Bei Behandlung der Pflanzenzellen mit diesen Stoffen nach der Genübertragung im Labor sterben alle Zellen ohne aufgenommenes Markergen ab. Die sogenannten **Antibiotikaresistenzgene** werden auch bereits bei der Herstellung des DNA-Konstrukts vor der Genübertragung verwendet, um dieses in Bakterien zu vermehren und eine Auslese unter den transformierten Bakterien vorzunehmen. Diese Gene gelangen meist zusammen mit dem eigentlichen Selektionsmarker in die Pflanze, haben dort jedoch keine Funktion mehr, weil ihnen ein „pflanzlicher“ Gen-Schalter fehlt.

In der Diskussion um die Risiken der Verwendung von Antibiotikaresistenzgenen als Selektionsmarker werden häufig Befürchtungen geäußert, dass diese aus transgenen Pflanzen auf die Bodenmikroflora übertragen werden könnten. In der Gentechnik verwendete Antibiotikaresistenzgene wurden ursprünglich aus Mikroorganismen isoliert, die in der Natur sehr weit verbreitet sind. Auch die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung dieser Gene von transgenen Pflanzen auf Bodenbakterien ist äußerst gering: In aktuellen Studien konnte auch in Böden, auf denen 10 Jahre in Folge transgene Pflanzen mit Antibiotikaresistenzgenen angebaut wurden keine signifikante Erhöhung des Anteils resistenter Bodenbakterien festgestellt werden. Dennoch hat die europäische Lebensmittelbehörde (EFSA) eine Empfehlung ausgesprochen, wonach Antibiotikaresistenzgene in der Pflanzenbiotechnologie nur noch eingeschränkt verwendet werden sollen. Entscheidend für die zukünftige Zulassung eines Markergens in der Pflanzengenetik sind vor allem seine Relevanz in der Medizin sowie die natürliche Verbreitung des Gens in Mikroorganismen. Weit verbreitete Resistenzgene wie z. B. solche gegen die Antibiotika Kanamycin und Neomycin dürfen auch weiterhin verwendet werden. Demgegenüber ist die Verwendung von Genen nicht mehr zulässig, die eine Resistenz gegen wichtige Notfallantibiotika vermitteln.

Zusätzlich werden bereits Methoden getestet, die alternative Markersysteme verwenden: Andere Strategien zielen darauf ab, Markergene aus dem Pflanzenerbgut nachträglich herauszuschneiden. Daneben wird auch intensiv nach Wegen gesucht, beim Gentransfer auf diese Gene gänzlich zu verzichten.

Transgene Nutzpflanzen: Vom Labor bis zum Anbau

Die Übertragung gewünschter Gene im Labor ist nur ein Schritt auf dem Weg bis zum Anbau: Es folgt die Anzucht in Klimakammern und die Vermehrung im Gewächshaus. Daran schließen sich erste Freilandversuche im Zuchtgarten, Parzellenversuche und größere Feldprüfungen an. Alle Stufen werden durch umfangreiche Laborstudien begleitet, die zeigen müssen, dass die neuen Pflanzen keine unbeabsichtigte Veränderung bei den Inhaltsstoffen aufweisen und gesundheitlich unbedenklich sind. Dieses Konzept wird durch eine freisetzungsbegleitende Sicherheits- und Nutzenforschung im Freiland unterstützt.

Erzeugung und Anbau transgener Nutzpflanzen folgen im Wesentlichen zwei Zielen, die sich mit denen der konventionellen Züchtung decken: Optimierung der Anbaueigenschaften (agronomische Eigenschaften) und der Inhaltsstoffe (Produktqualität) von Nutzpflanzen.



Die Entwicklung transgener Pflanzen umfasst zahlreiche Schritte.



Agronomische Eigenschaften

Im Vordergrund der Optimierung agronomischer Eigenschaften steht die **Widerstandsfähigkeit** von Nutzpflanzen gegen Viren, Bakterien, Pilze, Insekten und Fadenwürmer. Daneben sind auch Toleranzen gegenüber salz- und schwermetallhaltigen Böden sowie gegenüber Hitze, Kälte und Trockenheit Gegenstand der Gentechnik in der Pflanzenzüchtung. Letztere Anwendungen befinden sich allerdings derzeit noch im Versuchsstadium und sind hinsichtlich ihrer möglichen ökologischen Risiken vor der Überführung in den Anbau genau zu überprüfen. Im Folgenden werden einige Anwendungen in diesem Bereich beschrieben.

Virusresistenz

Pflanzenviren vernichten jährlich rund 2–10 % der Welternte. Die klassische Resistenzzüchtung stößt oftmals an ihre Grenzen oder steht – wie bei der afrikanischen Maniok-Pflanze (Cassava), die durch Stecklinge vermehrt wird – erst gar nicht zur Verfügung. Gentechnische Ansätze der Virusresistenzvermittlung wurden z. B. bereits bei Kartoffeln, Kürbis, Papaya und Zuckerrüben durchgeführt und zielen darauf ab, das Eindringen des Virus in die Pflanze oder seine Vermehrung und Ausbreitung in den Pflanzengewebe zu unterbinden. So sind Papaya Ringspot Viren ein großes Problem im Papaya-Anbau. Sie können zu drastischen Ertragsverlusten führen. Seit 1998 werden auf Hawaii (USA) Papayas mit einer gentechnisch erzeugten Virusresistenz angebaut.

Pilzresistenz

Die Erzeugung pilzresistenter Nutzpflanzen auf gentechnischem Wege wird in zahlreichen Forschungsvorhaben vorangetrieben, darunter Kartoffeln oder Reis. In der Erprobung befinden sich Ansätze, welche die Pflanze zur Bildung von Abwehrstoffen befähigen bzw. die Erkennung der Wirtspflanze durch den Pilz oder seine Ausbreitung im Pflanzengewebe blockieren.

Insektenresistenz

Als Vorbild für gentechnisch veränderte, insektenresistente Pflanzen diente das Bodenbakterium *Bacillus thuringiensis* (B. t.), das im ökologischen Landbau seit rund 40 Jahren fallweise zur artspezifischen Bekämpfung bestimmter Fraßinsekten eingesetzt wird. Sein Eiweiß **B.t.-Toxin** tötet die Larven der Schädlinge und gilt gleichzeitig für Mensch und Umwelt als unbedenklich. Um die Wirksamkeit dieses Prinzips zu übernehmen und zu steigern, wurden z. B. Mais- und Baumwollpflanzen zur Abwehr des **Maiszünslers** bzw. des **Baumwollkapselwurms** mit dem B.t.-Toxin-Gen ausgestattet. Der Anbau dieser Pflanzen hat speziell in den USA deutliche Insektizid-Einsparungen erzielt. Eine langfristige natürliche Anpassung der Schädlinge an diese Abwehrstrategie ist jedoch möglich. Daher wird derzeit ein „**Resistenzmanagement**“ erprobt, bei dem der gleichzeitige Anbau herkömmlicher Pflanzen den Anpassungsdruck auf die Schädlinge vermindern soll.



Mit dem Pilz *Fusarium* infiziertes Versuchsfeld

Herbizidtoleranz

Die Herbizide „Roundup“ und „Liberty“ besitzen ein sehr breites Wirkungsspektrum gegenüber Wildpflanzen. Die Wirksubstanzen in diesen Mitteln sind chemisch mit Stoffen aus Bodenmikroorganismen verwandt und daher biologisch abbaubar. Nutzpflanzen werden von diesen Mitteln allerdings ebenso betroffen wie Wildpflanzen und müssen daher beim Einsatz der Herbizide nach dem Auskeimen geschützt werden. Dies kann durch die Übertragung bestimmter Gene aus Bakterien erzielt werden, die entweder die Bildung zusätzlicher, Herbizid-unempfindlicher Eiweißstoffe bewirken oder zur Bildung von Proteinen führen, die das Herbizid in der Nutzpflanze in eine unwirksame Form überführen.

Produktqualität

Zur Veränderung der Produktqualität verfolgt die Pflanzenbiotechnologie verschiedenste Ziele. Hierzu zählt die mengenmäßige Anreicherung von bestimmten Kohlenhydraten, Fettsäuren, Vitaminen, Proteinen und Aminosäuren. Weiterhin wird angestrebt, unerwünschte Eigenschaften (Allergene, Bitterstoffe, Nährwert beeinträchtigende Stoffe) aus der Nutzpflanze zu entfernen. Nicht zuletzt sollen auf gentechnischem Wege auch die Lagerfähigkeit und Haltbarkeit oder der Verarbeitungswert der Pflanzen optimiert werden.

Einige Beispiele:

Provitamin-A-angereicherter Reis

Provitamin A (Beta-Karotin) ist für die menschliche Entwicklung und das Sehvermögen essentiell: Da dem menschlichen Körper der Syntheseweg für dieses Provitamin fehlt, muss es mit der Nahrung aufgenommen werden. In Kulturreis kommt es lediglich in der Hülle vor. Wegen geringerer Verderblichkeit und besserer Kocheigenschaften wird Reis als Hauptnahrungsmittel von mehr als 50 % der Weltbevölkerung überwiegend geschält verzehrt. Insbesondere in Ländern Südostasiens führt dies zu Provitamin-A-Mangelkrankungen, an denen rund 124 Millionen Menschen in 26 bis 40 Ländern leiden und jährlich ca. 2 Millionen Menschen sterben.

Mit dem Ziel, dieses Problem in den betroffenen Regionen zu mindern, gelang es deutschen und schweizerischen Forschern nach fast neun Jahren Arbeit, Reispflanzen gentechnisch zur Bildung von Provitamin A im Reiskorn zu veranlassen. Hierzu wurden insgesamt drei neue Gene (eines davon aus Bakterien) in die Reispflanze übertragen. Die resultierende Provitamin-A-Bildung verleiht dem Reiskorn eine charakteristische gelbe Farbe. Die deshalb auch „goldener Reis“ genannte Entwicklung wird nun in lokal angepasste Sorten eingekreuzt, die kostenlos an Kleinbauern ausgegeben werden sollen. Die beteiligten Unternehmen haben weitgehend auf ihre Patentansprüche verzichtet. Ein erster Freilandversuch mit dem „Golden Rice“ wurde 2004 in Louisiana/USA durchgeführt. Inzwischen hat eine britische Arbeitsgruppe durch Austausch eines Gens eine Variante entwickelt, die deutlich mehr Beta-Karotin bildet.

Pflanzen als nachwachsende Rohstoffe

Pflanzen wie Weizen, Mais, Sonnenblumen oder Kartoffeln eignen sich nicht nur zur Nahrungsmittelherstellung. Sie dienen auch als nachwachsende Quelle für industrielle



Provitamin-A-angereicherter Reis

Rohstoffe. Das Anwendungsspektrum erstreckt sich von der Herstellung abbaubaren Verpackungsmaterials über die Treibstoff- oder Schmiermittelproduktion bis hin zur Nutzung von Biomasse als Grundstoff für die Heizenergiegewinnung. Der Einsatz der Pflanzengentechnik in diesem Bereich soll durch Erhöhung oder Veränderung der Mengenanteile wertvoller pflanzlicher Stoffe umweltfreundliche und Ressourcen sparende Alternativen für herkömmliche, industrielle Verarbeitungsverfahren, beispielsweise in der Erdöl- und Verpackungsindustrie, liefern.

Heute existieren bereits gentechnisch veränderte Rapsorten mit angereicherten Anteilen bestimmter Fettsäuren als Ausgangsstoffe für Waschmittel oder Schmierstoffe.

Transgene Kartoffeln

In transgenen Kartoffeln wurde ein Gen im Syntheseweg der Stärkekomponente Amylose inaktiviert, um die Gewinnung der zweiten Stärkeform (Amylopektin) für die Produktion von Leim oder Kleister zu erleichtern. Amylopektin besitzt besondere Verdickungs- und Bindungseigenschaften und ist damit für die Industrie ein wichtiger Rohstoff. Die Inaktivierung im Syntheseweg von Amylose erfolgte mittels Antisense-Technik.

In der konventionellen Kartoffel liegt das Verhältnis von Amylose zu Amylopektin bei 1:4. Die Gewinnung von Amylopektin aus herkömmlichen Kartoffeln ist zwar technisch prinzipiell machbar, aber aufgrund des aufwendigen und energieintensiven Trennverfahrens der beiden Stärkekomponenten wirtschaftlich eher unrentabel.

Etwa 50 % der verwendeten Stärke kommt in Europa aus der Kartoffel. Kartoffelstärke wird auch in der Lebensmittelindustrie verwendet, aber viel häufiger bei vielen Produkten im Non-Food-Bereich eingesetzt. So findet Amylopektin außer in der Kleber- und Kleisterindustrie auch in der Papier- und Garnherstellung Verwendung. Amylopektin erleichtert dabei nicht nur den Herstellungsprozess, sondern verleiht beiden Produkten mehr Glanz und Festigkeit. Obwohl sich Stärke auch aus Getreide, wie beispielsweise Weizen oder Mais gewinnen lässt, enthalten Kartoffeln den höchsten Stärkeanteil pro Hektar Anbaufläche. Zudem besitzt die Kartoffelstärke eine höhere Qualität, da sie nicht wie ihre Konkurrenten noch Fett enthält. Damit weist die Kartoffelstärke eine höhere Stabilität und Viskosität auf.

Aufgrund des breiten Einsatzbereiches sowie der vielen Vorteile des Amylopektins hat ein deutsches Chemieunternehmen unter der Bezeichnung Amflora eine Stärkekartoffel entwickelt, die nur noch diese Stärkekomponente liefert. Im März 2010 hat die EU-Kommission den kommerziellen Anbau genehmigt. Um die bei der Stärkeverarbeitung anfallenden Rückstände nutzen zu können, wurde die Amflora auch als Futtermittel zugelassen. 2011 wurde die Amflora nur in Tschechien (150 ha), Schweden (15 ha) und Deutschland (2 ha) angebaut.



Transgene Amylopektin-Kartoffeln

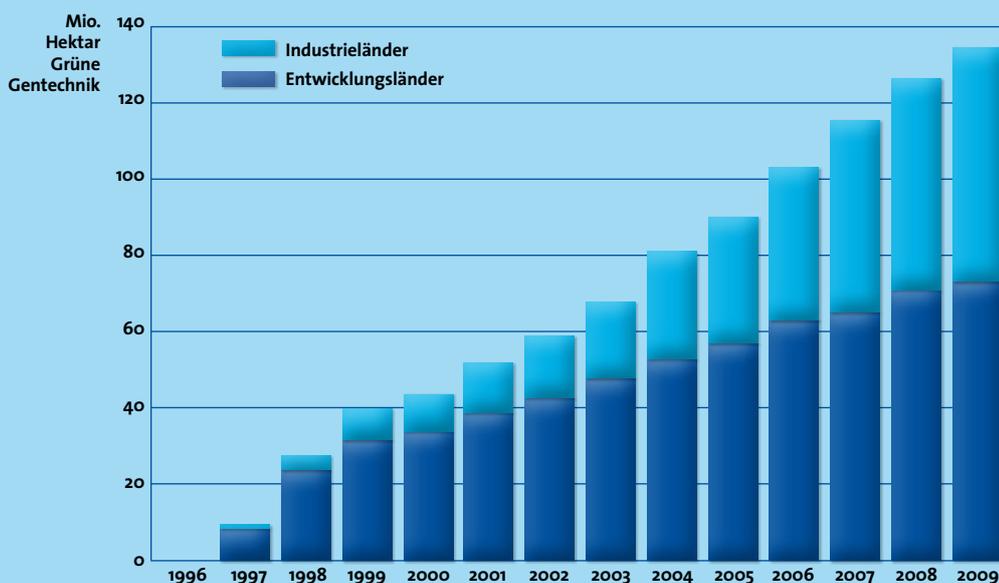
Gentechnisch veränderte Pflanzen – weltweit im Anbau

1996 wurden in den USA die ersten gentechnisch veränderten Pflanzen kommerziell angebaut. Seither ist sowohl die weltweite Anbaufläche als auch die Zahl gentechnisch veränderter Pflanzensorten kontinuierlich gestiegen. Im Jahr 2010 wurden in 29 Ländern auf insgesamt 148 Millionen Hektar gentechnisch veränderte Pflanzen kultiviert. Die größten Anbauflächen befinden sich in den USA, Brasilien, Argentinien, Indien und Kanada. Dabei spielen transgene Sojapflanzen (73,3 Mio. Hektar) die wichtigste Rolle, gefolgt von Mais (46,8 Mio. Hektar), Baumwolle (21 Mio. Hektar) und Raps (7 Mio. Hektar). In der EU wurden 2010 in acht Ländern (Spanien, Portugal, Tschechien, Deutschland, Rumänien, Polen, Slowakei und Schweden) transgene Pflanzen landwirtschaftlich genutzt: In sechs Ländern wurde auf insgesamt gut 91.000 Hektar gentechnisch veränderter Mais angebaut, was etwa 1 % der gesamten Maisanbaufläche der EU entspricht. Der Löwenanteil entfiel dabei auf Spanien mit knapp 77.000 Hektar, entsprechend 24 % der Maisanbaufläche dieses Landes. In drei Ländern, darunter Deutschland, wurden 2010 in geringem Umfang transgene Kartoffeln genutzt (siehe Seite 82).

Mittlerweile führen auch Schwellen- und Entwicklungsländer eigene agrarbiotechnologische Projekte durch. Beispielsweise unternehmen Südafrika, Ägypten, China, Indien, die Philippinen und Argentinien große Anstrengungen, dort heimische Pflanzen gentechnisch zu verändern. Die Ziele dieser Vorhaben sind unter anderem Ertragssteigerung, Qualitätsverbesserung und Resistenz gegen Krankheitserreger.



Das Öl von Rapspflanzen enthält industriell bedeutsame Fettsäuren.



Anstieg der Anbaufläche für gentechnisch veränderte Pflanzen von 1996 bis 2009 (in Mio. Hektar)¹

¹ Quelle: ISAAA (International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications), 2010

Biotechnologie in der Pflanzenzüchtung

Methoden der Biotechnologie (einschließlich der Gentechnik) liefern ergänzende Beiträge zur klassischen Pflanzenzüchtung. Gentechnisch veränderte Pflanzen werden bislang in Deutschland lediglich auf ihre Sicherheit überprüft. Weltweit jedoch wurden sie im Jahr 2010 bereits auf 148 Mio. Hektar kommerziell angebaut.

Was sind die Ziele?

- Stoffwechselprozesse und Sicherheitsaspekte erforschen
- Widerstandsfähigkeit gegen Schadinsekten, Pilze und Bakterien vermitteln
- Widerstandsfähigkeit gegen salz- oder schwermetallhaltige Böden, Kälte, Trockenheit etc. vermitteln
- Toleranz gegenüber abbaubaren Herbiziden erzeugen
- Pflanzen mit wertvollen Inhaltsstoffen anreichern, zur Produktion von Arzneimittelwirkstoffen befähigen etc.

Wie funktioniert's?

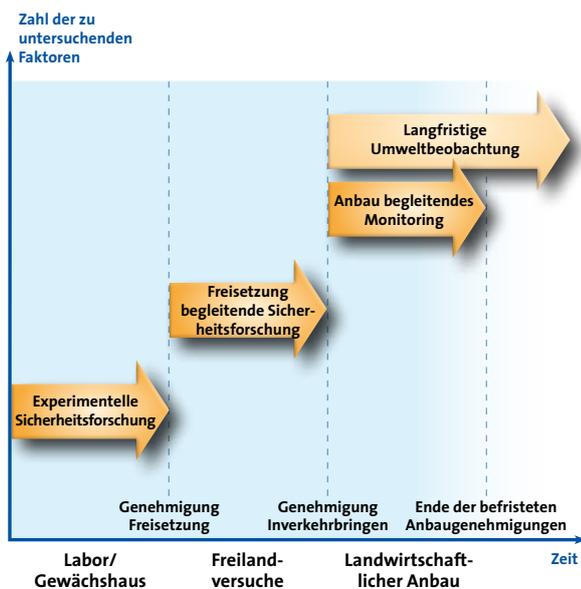
Der Einbau des gewünschten Gens in einzelne Pflanzenzellen ist erst der Beginn: Von der Auslese der Zellen im Labor, der Regeneration zu ganzen Pflanzen, Sicherheitsüberprüfungen im Gewächshaus und begrenzten Freilandflächen bis zur Anbaugenehmigung vergehen viele Jahre.

Ergänzende Sicherheitskonzepte sehen auf europäischer Ebene eine zeitliche Befristung der Anbaugenehmigung und begleitende Sicherheitsbeobachtung (Monitoring) vor.

Wo wird's angewendet?

- Grundlagen- und Sicherheitsforschung
- Züchtung von Nutzpflanzen als Nahrungs- oder Futtermittel
- Züchtung von Zierpflanzen
- Produktion von Industriegrundstoffen
- Produktion von Arzneimittelwirkstoffen

Stufen der Sicherheitsüberwachung gentechnisch veränderter Pflanzen



Was wird diskutiert?

Pro

- Methodische Erweiterung der Pflanzenzüchtung
- Sicherung der Nahrungsmittelproduktion
- Erzeugung gesundheitsfördernder Nahrungsmittel
- Möglichkeit der Erschließung neuer Anbaugebiete (z. B. in Dürreregionen)
- Einfachere Gewinnung von Ausgangsstoffen für die Industrie
- Arbeitserleichterung für Landwirte

Contra

- Schädigung von Nützlingen
- Auskreuzung neu eingebrachter Gene in benachbarte Wild- und Nutzpflanzen
- Verringerung der Sortenvielfalt
- Entstehung potenzieller Allergene
- Unvorhersehbare Wirkungen auf das Ökosystem
- Abhängigkeit von Großkonzernen

4.2.2 Tierzucht

Aufgabe der Tierzucht ist die Entwicklung von Tierrassen mit guter Gesundheit und hoher Fleischqualität, abhängig von den Erfordernissen bzw. der Nachfrage der Landwirte und Verbraucher sowie wirtschaftlichen und technischen Möglichkeiten. Die Anwendungen der Biotechnologie mitsamt der Gentechnik in diesem Feld umfassen Reproduktionstechniken, gendiagnostische Verfahren und die Erzeugung transgener Tiere.

Reproduktionstechniken – Vermehrung mit Unterstützung der Biotechnologie

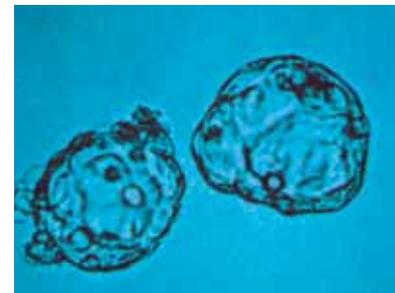
In der Vermehrung von Zuchttieren sind z. B. **künstliche Besamung** (durch Einführen des Spermias in den Körper des weiblichen Tieres), **In-vitro-Befruchtung** (Befruchtung außerhalb des Körpers) sowie **Superovulation** (Stimulierung der Bildung einer hohen Zahl von Eizellen) und Embryotransfer mit anschließendem Austragen in Leihmuttertieren (**Ammentieren**) „klassische“ biotechnologische Verfahren, die einen festen Platz in der praktischen Anwendung haben.

Durch sie werden mehr Nachkommen züchterisch wertvoller Tiere erhalten, als dies auf normalem Weg möglich wäre: Eine höhere Nachkommenzahl wiederum erleichtert die Abschätzung, in welcher Ausprägung und mit welcher Häufigkeit ein bedeutsames Merkmal des Elterntiers vererbt wird (**Zuchtwert**).

Künstliche Besamung und Befruchtung im Reagenzglas haben z. B. den Vorteil, geschlechtlich übertragene Erkrankungen der Tiere, sogenannte Deckseuchen, zu vermeiden. Spermia und Embryonen wertvoller Zuchttiere können tiefgefroren über lange Zeit gelagert und über große Strecken transportiert werden, was den Erhalt und die Verfügbarkeit züchterisch hochwertiger Merkmale erhöht. Ein weiterer Nutzenaspekt ist der Erhalt von Tierarten, die vom Aussterben bedroht sind.

Zu den Nachteilen dieser Techniken gehört die Gefahr der **Einengung genetischer Vielfalt** in Zuchtherden bis hin zum Verlust bestimmter Merkmale. Auch **Belastung und Leiden der Tiere** können beispielsweise bei der Superovulation oder dem Embryotransfer auftreten. Ursachen hierfür sind die Beeinflussung des Hormonhaushalts der Tiere und die Anwendung von chirurgischen Verfahren.

Einen Sonderfall bilden die **Klonierungstechniken**. Anders als bei der Klonierung von Genen geht es hier um **Klonen**, also die Erzeugung identischer Individuen zur Vervielfältigung wertvoller Zuchteigenschaften. Eine Umsetzung dieser Möglichkeit ist die mechanische Teilung (meist Zweiteilung) von Embryonen (**Embryosplitting**), die durch künstliche Befruchtung erzeugt wurden. Die so entstandenen Mehrlinge werden in der Tierzucht anschließend in Ammentiere übertragen. Dieses Verfahren kommt bei Rindern, Schafen und Ziegen zum Einsatz.

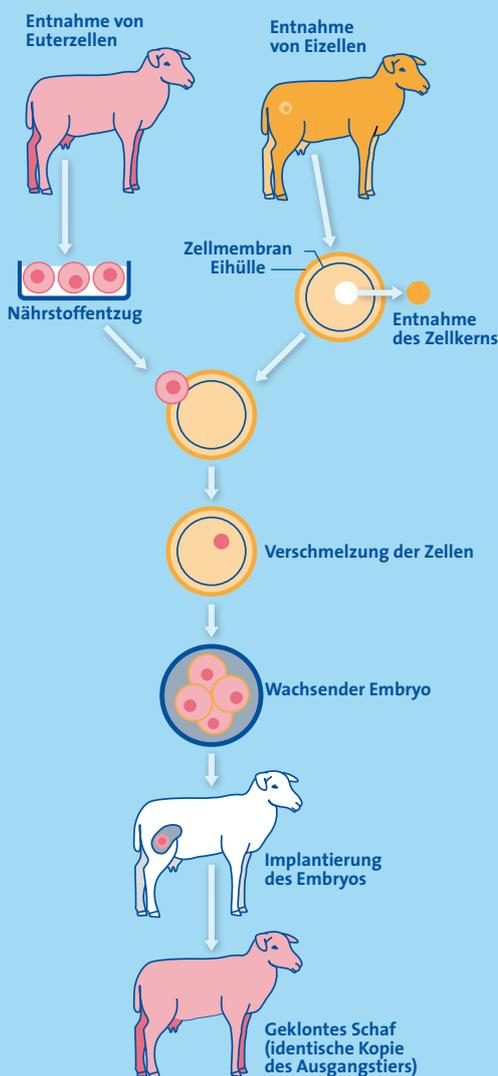


In vitro produzierte Rinder-Embryonen



Durch mikrochirurgische Teilung eines Embryos entstandene eineiige Zwillinge

Durch das Schaf „Dolly“ bekannt geworden ist die Methode der **Klonierung durch Kerntransfer**. Das Prinzip beruht auf der Übertragung des Kerns aus einer Körperzelle in eine zuvor entkernte Eizelle. Es wird jedoch nicht der Zellkern isoliert übertragen, sondern beide Zellen werden mit Hilfe chemischer und elektrischer Einflüsse verschmolzen. Nach Kultivierung des Embryos wird dieser in ein Ammentier übertragen.



Klonierung durch Kerntransfer¹

Seit der Geburt von Dolly im Jahr 1996 wurden u. a. Rinder, Ziegen, Mäuse und Schweine erfolgreich geklont. Trotzdem ist das Verfahren wenig effizient: Dolly z. B. war das einzige lebensfähige Tier aus 277 Versuchen. Während normale Schafe 12 bis 15 Jahre alt werden, musste das Klonschaf mit sechs Jahren eingeschlachtet werden. Zu diesem Zeitpunkt wies es bereits fortgeschrittene Alterungserscheinungen auf. Diese könnten laut einiger Theorien auf die Verkürzung der Chromosomen-„Endkappen“ (Telomere) zurückzuführen sein. Darüber hinaus werden als Folgen des Klonens eine hohe Rate an Fehlgeburten und erhöhte Sterblichkeit beobachtet. Als Ursache hierfür werden epigenetische Effekte (siehe Seite 20) vermutet. Wegen dieser Probleme ist nicht davon auszugehen, dass sich das Klonen durch Kerntransfer in absehbarer Zeit in der Tierzucht etablieren wird.

Genanalyse und Gendiagnose – Zuchtfortschritt und Qualitätskontrolle

Genanalysen und Gendiagnosen sind in der Tierzucht von besonderem Vorteil, wenn äußerlich nicht ersichtliche Qualitätsmerkmale mit genetischen Faktoren in Zusammenhang gebracht werden und in den Züchtungsprozess einfließen sollen. Solche Merkmale, z. B. die **Milchleistung** und **Milchqualität** von Kühen oder die **Fruchtbarkeit** von Sauen, kommen erst spät im Leben des Züchters zur Ausprägung. **Fleischqualität** lässt sich äußerlich nur nach dem Tod des Tiers bestimmen, das dann nicht mehr für die Züchtung verfügbar ist. Andere Merkmale werden nur geschlechtsgebunden oder rezessiv vererbt. Wie auch in der Pflanzenzüchtung bringen Genanalyse und Gendiagnose erhebliche Zeitvorteile für die Auslese und Weiterzüchtung mit sich.

Auch bei der **Verwandtschaftsanalyse** von Züchtern, der **Herkunftsbestimmung** tierischer Produkte im Verbraucherschutz sowie bei der **Auswahl von Keimzellen und Embryonen** für die Züchtungswertschätzung bei Reproduktionstechniken finden gendiagnostische Verfahren Anwendung.

¹ Quelle: Novartis Deutschland GmbH

Ein wichtiges Einsatzfeld ist weiterhin der **Nachweis erblich bedingter Erkrankungen** von Nutztieren. Eine frühzeitige Gendiagnose und der Ausschluss von Merkmalsträgern aus dem Zuchtprozess vermeiden sowohl Leiden der Nachkommentiere als auch erhebliche wirtschaftliche Einbußen für den Züchter. Ein Beispiel hierfür sind **Absetzdurchfall und Ödemkrankheit bei Schweinen**, die durch bestimmte Stämme von *E. coli*-Bakterien hervorgerufen werden und in der Schweinehaltung bedeutende Schäden verursachen. Schweinen mit einer Mutation im FUT1-Gen fehlt das Eiweiß, das den Colibakterien auf der Oberfläche der Darmzellen als Andockstelle dient. Resistente Schweine können daher über einen PCR-Test und anschließende Restriktionsspaltung ermittelt und vorrangig für die Züchtung eingesetzt werden.

Nachteile der Gendiagnostik in der Tierzucht werden wiederum im Zusammenhang mit der Einengung der genetischen Vielfalt gesehen. Des Weiteren sind entweder für die meisten äußerlich ausgeprägten Zuchtmerkmale noch keine Gene identifiziert oder sie werden von mehreren Genen und Umweltfaktoren beeinflusst. Daher ist die Anwendbarkeit der analytischen Verfahren bislang auf Merkmale beschränkt, die im Zusammenhang mit einzelnen oder wenigen Genen stehen.

Transgene Tiere – methodische Hürden und Praxis

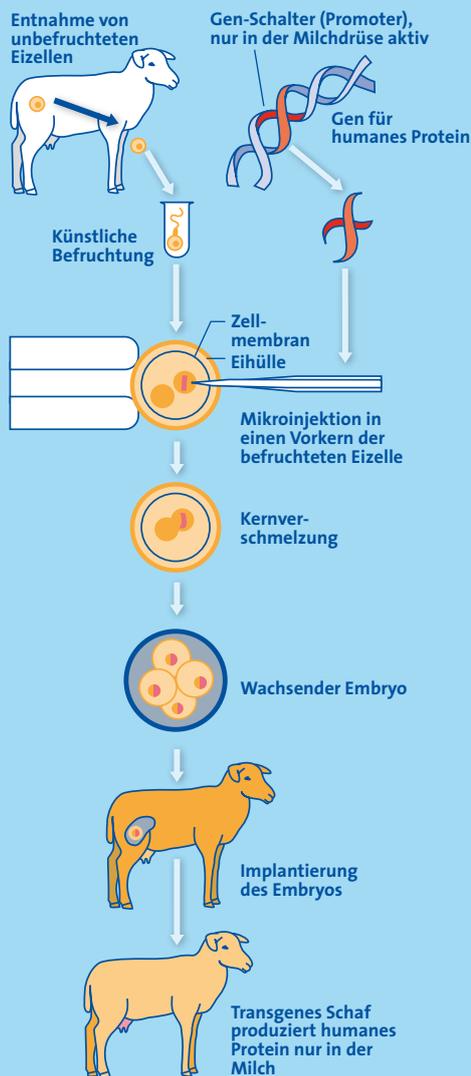
Auf die Bedeutung gentechnisch veränderter Tiere (vor allem der Maus als dem am besten entwickelten Modell) wurde im Zusammenhang mit der Etablierung von Krankheitsmodellen in der Forschung sowie bei der Produktion rekombinanter Wirkstoffe beim „Gene Farming“ bereits eingegangen (siehe Kapitel 3.2 und 4.1.2). Die Verfahren des Gentransfers sind hier analog zu denen der somatischen Gentherapie am Menschen (siehe Kapitel 4.1.3), werden allerdings um Anwendungen an Keimbahnzellen, befruchteten Eizellen oder Embryonalzellen der verwendeten Tiere erweitert.

Die gentechnische Veränderung von Nutztieren ist in der landwirtschaftlichen Praxis in Deutschland derzeit jedoch nicht absehbar. Auch wenn sich die Mikroinjektion neuer Gene in die befruchtete Eizelle (Zygote) zur Erzeugung transgener Nutztiere als effektive Methode erwiesen hat, bleibt die Erfolgsrate gering. Beim Rind beträgt z. B. die Zahl lebensfähiger Tiere mit einem funktionellen, neu eingebrachten Gen nur 0,06 bis 0,75 % aller mikroinjizierten Zygoten. Die Kosten der Erzeugung eines transgenen Rindes betragen etwa 400.000 Euro.

Ein Risiko möglichen Leidens der Tiere besteht hierbei durch den ungezielten Einbau neuer Gene in das Erbgut (**Positionseffekte**) und die wenig kontrollierbare Genexpression.

Zur Ernährungssicherung des Menschen wird jedoch international vor allem an der Erzeugung von bis zu 35 verschiedenen **transgenen Fischarten**, darunter Lachs, Forelle und Karpfen gearbeitet. Nach Prognosen der Organisation für wirtschaftliche Entwicklung und Zusammenarbeit (OECD) und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) wird die weltweite Nachfrage nach Fisch und Meeresfrüchten im Jahre 2020 etwa 15 Prozent über dem Durchschnitt der Jahre 2008 bis 2010

liegen. Angesichts bereits überfischter Meere geht man davon aus, dass die gegenwärtige Fangmenge von jährlich 90 Millionen Tonnen nicht mehr steigerungsfähig ist, so dass die in Aquakulturen produzierte Menge um etwa 35 Prozent auf dann 74 Millionen Tonnen anwachsen wird. Unter anderem aufgrund ökologischer Bedenken ist jedoch mit einer Zulassung transgener Fische in absehbarer Zeit nicht zu rechnen.



Erzeugung transgener Tiere mit dem Verfahren der Mikroinjektion¹

¹ Quelle: Novartis Deutschland GmbH

Aktuell steht diesbezüglich u. a. die Zucht transgener **Lachse** im Zentrum der **Risikodiskussion**. Ein amerikanisch-kanadisches Unternehmen hat bei der amerikanischen Arznei- und Lebensmittelzulassungsbehörde (FDA) hierzu einen Antrag auf Zulassung von Lachsen mit gentechnisch **erhöhter Wachstumsgeschwindigkeit** gestellt. Es besteht das Risiko, dass solche transgenen Lachse ins freie Meer entkommen und – aufgrund ihrer Größe und damit verbundenen Paarungsvorteilen – natürlich vorkommende Lachsarten aus dem Ökosystem verdrängen könnten. Derartige Ereignisse wurden vereinzelt bereits bei konventionell gezüchteten, überlegenen Lachssorten beobachtet.

Weitere Forschungsarbeiten zu gentechnisch veränderten Fischen konzentrieren sich auf **Toleranzen gegenüber niedrigeren Wassertemperaturen** und **Resistenzen gegen Krankheitserreger**.

4.3 Ernährung

Das Gros biotechnologischer Anwendungen in der Ernährungswirtschaft bilden nicht transgene Pflanzen, sondern in erster Linie Moleküle und Mikroben. Dieses Kapitel behandelt Zusatzstoffe, Enzyme und Mikroorganismen und ihre Bedeutung für die Qualität unserer Nahrungsmittel. Ebenso geht es um das Thema Verbraucherschutz und Verbraucherinformation.

Enzyme – Spezialisten und Akkordarbeiter

Enzyme sind Eiweißstoffe, die als „Biokatalysatoren“ chemische Reaktionen beschleunigen oder überhaupt erst ermöglichen. Ihr Einsatz bietet gegenüber vielen chemischen und physikalischen Produktionsverfahren den Vorteil, Reaktionen bei gemäßigten pH-Werten, Temperaturen und Druckverhältnissen mit hoher Umsatzrate und Genauigkeit ablaufen lassen zu können.

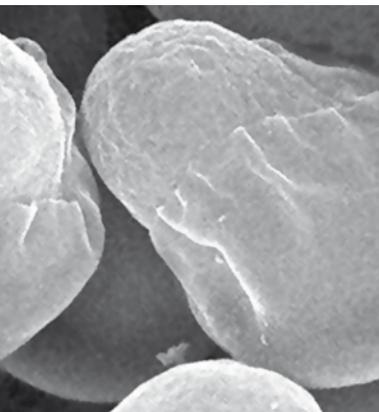
Zum Beispiel in der Backindustrie, im Brauereiwesen oder in der Ölverarbeitung werden Enzyme bereits seit langem in großem Maßstab verwendet. Sie stammen aus natürlich vorkommenden Mikroorganismen, die in der Lebensmitteltechnik seit Jahrzehnten zum Einsatz kommen und aufgrund umfangreicher Erfahrungen als sicher und unbedenklich gelten. Da Enzyme als Verarbeitungshilfsstoffe zugesetzt werden, sind sie im verzehrfähigen Produkt entweder inaktiviert oder nicht mehr vorhanden.

In manchen Fällen ist es sinnvoll, Gene für Enzyme in andere Mikroorganismen zu übertragen, um die Enzymausbeute und -reinheit zu steigern oder einen Organismus zu wählen, der für den lebensmitteltechnischen Einsatz besser geeignet ist. Soll das Wirkungsspektrum verbessert oder das Enzym an bestimmte Reaktionsbedingungen angepasst werden, lässt sich zudem die Enzymstruktur durch Gentechnik noch punktgenau verändern (**Protein Engineering**).

Ein Beispiel aus der Praxis: In der Fruchtsaftherstellung (aus Äpfeln, Birnen, Südfrüchten etc.) verwendet man **Pektinasen**, um die Saftausbeute beim Vorgang des Pressens zu steigern. Diese Enzyme bauen Substanzen der Stützgerüste in der pflanzlichen Zellwand (**Pektine**) ab. Pektinasen helfen auch dabei, Trübstoffe aus Säften zu entfernen und ein Verstopfen der Filter durch pflanzliche Faserstoffe im Verarbeitungsprozess zu verhindern.

Zusatzstoffe – von Geschmack bis Verarbeitungshilfe

Vitamine, Aromen, Süßstoffe, Geschmacksverstärker, Emulgatoren, Verdickungsmittel etc. werden bereits biotechnologisch aus Mikroorganismen gewonnen. Die Bildung dieser im Vergleich zu Enzymen recht einfachen Stoffe läuft in vielen biochemischen Einzelschritten ab. Eine Steigerung der Ausbeute durch Gentechnik ist daher komplizierter als bei den Enzymen. Gelungen ist dies bei Vitamin C (Ascorbinsäure), für dessen Herstellung aus Glukose vier neue Gene in ein Bakterium eingeführt wurden. Vitamin C dient der Erhöhung



Bierhefe
(*Saccharomyces cerevisiae*)

der Wasseraufnahme von Brotteig, der Verlängerung der Haltbarkeit von Getränken, der Verzögerung des Braunwerdens von Früchten etc.

Mikroorganismen – von Start bis Schutz

Mikroorganismen wie Milchsäurebakterien, Hefen oder Pilze sind wichtige Helfer bei der Erzeugung von über 25 % unserer Nahrungsmittel, z. B. Joghurt, Sauergemüse, Rohwürste oder Brot, Wein, Bier und Käse.

Eine ihrer Aufgaben ist die Einleitung bestimmter Gärprozesse als sogenannte Starterkulturen. Bislang werden in Deutschland herkömmliche, nicht gentechnisch veränderte Kulturen verwendet. Mögliche zukünftige Anwendungen der Gentechnik bei Starterkulturen sind u. a. die Optimierung von Produkteigenschaften (Erhöhung der Aromastoffbildung, Hemmung der Säuerung), die Aufwertung von Lebensmitteln (Cholesterinsenkung, Stabilisierung der Darmflora) oder die Optimierung der Produktionsabläufe (Prozessverkürzungen durch Unterdrückung der Bildung unerwünschter Geschmacksstoffe).

Beispiele für Zusatzstoffe, die in gentechnisch veränderten Organismen produziert werden können¹

Substanz-Gruppen	Substanzen
Aminosäuren	Arginin, Lysin, Isoleucin, Tryptophan
Konservierungsstoffe	Nisin, Natamycin, Iso-Ascorbinsäure
Süßstoffe	Thaumatococcus, Aspartam (aus Phenylalanin)
Geschmacksverstärker	Glutaminsäure, Guanylsäure, Inosinsäure
Aromastoffe	Diacetyl (Butteraroma), Vanillin
Vitamine	B12, B2, B6, C

Schutzkulturen unterdrücken lebensmittelverderbliche oder krankheitserregende Keime durch Absonderung von Stoffen, die für andere Mikroorganismen schädlich sind (z. B. das Eiweiß **Lysozym**, das auch in der menschlichen Tränenflüssigkeit vorkommt). Gentechnisch veränderte Schutzkulturen befinden sich derzeit noch im Forschungsstadium und werden auf ihre Vergleichbarkeit mit konventionell verwendeten Kulturen getestet.

Functional Food

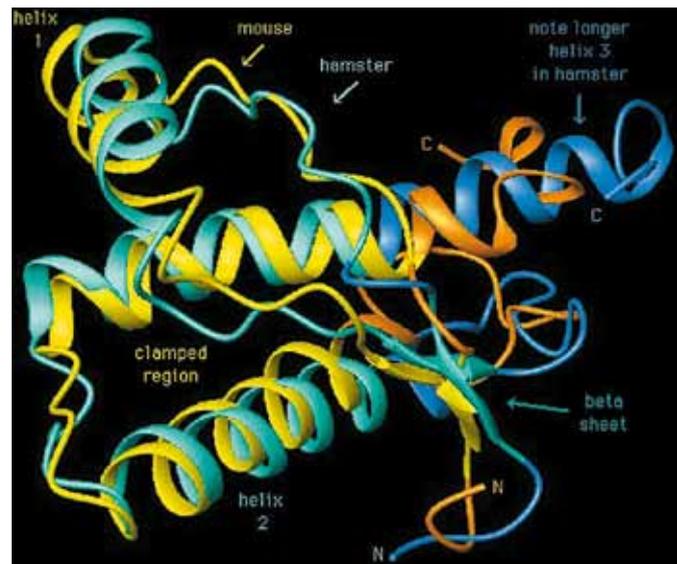
Unter dem Schlagwort „Functional Food“, zu Deutsch funktionelle Lebensmittel, fasst man solche Nahrungsprodukte zusammen, die neben Ihrem Nährstoffgehalt besondere gesundheitsfördernde Eigenschaften aufweisen sollen. Beispiele hierfür sind sogenannte probiotische Joghurts oder auch mit Omega-3-Fettsäuren angereicherte Produkte.

¹ Quelle: Jany, BLL, 1998

Lebensmittelüberwachung – Biotechnologie für den Verbraucherschutz

Bevor es molekulargenetische Nachweismethoden gab, war die Lebensmittelüberwachung beim Nachweis von Krankheitserregern oder lebensmittelverderbenden Keimen auf die klassische Mikrobiologie und Biochemie angewiesen. Tage konnten verstreichen, bis auf dem Nährboden Bakterienkolonien gewachsen und durch biochemische Tests identifiziert waren. Heute lassen sich durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) individuelle DNA-Abschnitte von Mikroben in Lebensmitteln in wenigen Stunden eindeutig nachweisen. Dies ermöglicht einen umgehenden Stopp des Produktionsprozesses oder den frühzeitigen Rückruf der Produkte aus den Supermarktregalen. Auch die Kontrolle von Nahrungsmitteln auf Bestandteile aus gentechnisch veränderten Organismen wird überwiegend mittels PCR durchgeführt.

Ein anderes Verfahren liegt dem Test auf die Rinderseuche **BSE** (Bovine Spongiforme Enzephalopathie) zugrunde. Kommerziell erhältliche BSE-Tests beruhen bislang auf dem Nachweis der Bindung von Antikörpern an ein bestimmtes Eiweiß (**Prionprotein**), das in erkranktem **Gewebe** eine veränderte Form aufweist und als übertragbarer Erreger der Krankheit in Verdacht steht.



Computermodell eines Prionproteins

Lebensmittelkennzeichnung

Die Verbraucher stellen an gentechnisch veränderte oder mit Hilfe der Gentechnik erzeugte Nahrungsmittel den Anspruch einer transparenten und umfassenden Kennzeichnung, um ausreichende Wahlfreiheit zu erhalten. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, wurde die EU-Verordnung 1829/2003 zur umfassenden Kennzeichnung von Zutaten aus gentechnisch veränderten Pflanzen und daraus hergestellten Futtermitteln verabschiedet. Zudem gilt seit dem 18. April 2004 die erweiterte Kennzeichnungspflicht für gentechnisch veränderte Lebensmittel. Demnach müssen alle Lebens- und Futtermittel gekennzeichnet werden, die absichtliche Beimischungen gentechnisch veränderter Zutaten enthalten. Nicht gekennzeichnet werden müssen zufällige, technisch nicht vermeidbare Beimischungen von gentechnisch veränderten Organismen oder ihren Bestandteilen, wenn diese nicht mehr als 0,9 % der jeweiligen Zutat ausmachen. Darüber hinaus gelten Enzyme, Vitamine und zahlreiche weitere niedermolekulare Verbindungen per Definition als technische Hilfsstoffe, auf die nicht explizit verwiesen werden muss, wenn sie mit Hilfe gentechnischer Verfahren gewonnen wurden.

Biotechnologie im Lebensmittelsektor

Biotechnologie ist heute Standard in der Lebensmittelerzeugung, -verarbeitung und -überwachung. Sie optimiert Herstellungsverfahren und dient der Verbesserung der Nahrungsqualität. Neue rechtliche Regelungen sollen die umfassende Verbraucherinformation über den Einfluss gentechnischer Verfahren im Produktionsprozess sicherstellen.

Was sind die Ziele?

- Durch Mikroorganismen Gärprozesse unterstützen und unerwünschte Keime in verderblichen Lebensmitteln unterdrücken
- Lebensmittelverarbeitung durch Einsatz herkömmlicher, gentechnisch veränderter Enzyme verbessern
- Krankheitserreger in Lebensmitteln frühzeitig und gezielt nachweisen
- Nahrungsmittel auf gentechnische Veränderungen testen
- Gesundheitsfördernde, wohlschmeckende und haltbare Lebensmittel erzeugen

Wie funktioniert's?

Beispiel: Verbraucherschutz

Das Bakterium *Listeria monocytogenes* ist Verursacher der Listeriose, deren Symptome von leichtem Durchfall bis Hirnhautentzündung reichen und die bei zu spät einsetzender Behandlung zum Tod führen kann.

Listeria ist in der Umwelt weit verbreitet und findet daher ihren Weg leicht in die Lebensmittelverarbeitung. Besonders in der Herstellung nicht pasteurisierter Käsesorten ist *Listeria* gefürchtet.

Durch DNA-Analytik (PCR) kann heute der Nachweis von *Listeria* in Lebensmitteln noch während der Herstellung, statt in 5–7 Tagen bereits in 24 Stunden erzielt (Sequenzierung) oder durch BioChips nachgewiesen werden.



Listeria monocytogenes unter dem Elektronenmikroskop

Wo wird's angewendet?

- Bäckereiwesen
- Brauerei und Brennerei
- Fett- und Ölverarbeitung
- Fleisch- und Fischverarbeitung
- Getränkeherstellung
- Molkerei und Käseherstellung

Was wird diskutiert?

Pro

- Umweltfreundlichere und verbesserte Herstellung und Verarbeitung von Lebensmitteln
- Angebotsbereicherung durch gesundheitsfördernde Produkte
- Wirksamer Verbraucherschutz
- Bessere Kontrolle bei der Produktion

Contra

- Risiko von Nahrungsmittelallergien
- Unzureichende Kennzeichnung bei Einsatz gentechnischer Verfahren in der Lebensmittelerzeugung und -verarbeitung
- Einschränkung der Wahlfreiheit des Verbrauchers durch Verdrängung herkömmlicher Produkte

4.4 Umweltschutz

Biotechnologie leistet durch „sanfte Verfahren“ einen erheblichen Beitrag zum Umweltschutz. Dieser Abschnitt befasst sich mit den Prinzipien und Methoden, die eine Vermeidung, einen gezielten Nachweis und den Abbau von Umweltschadstoffen möglich machen.

Schadstoffvermeidung – sanfte Produktion

Am Beispiel des Einsatzes von gentechnisch veränderten Mikroorganismen und Enzymen wurde in den vergangenen Kapiteln bereits geschildert, dass biotechnologische Verfahren wirtschaftliche und Ressourcen sparende Alternativen zu konventionellen Herstellungs- und Verarbeitungsprozessen darstellen können. Dies gilt nicht nur für die Pharmaproduktion oder den Lebensmittelsektor, sondern auch z. B. für die Herstellung von Feinchemikalien oder Waschmitteln. Insbesondere dem Einsatz von Industrie-Enzymen kommt in diesen Bereichen große Bedeutung zu, zumal die Gentechnik es erlaubt, diese Eiweißstoffe in großer Menge bereitzustellen und durch ein spezielles „Proteindesign“ an die Verfahrensbedingungen anzupassen.



Fermenteranlage

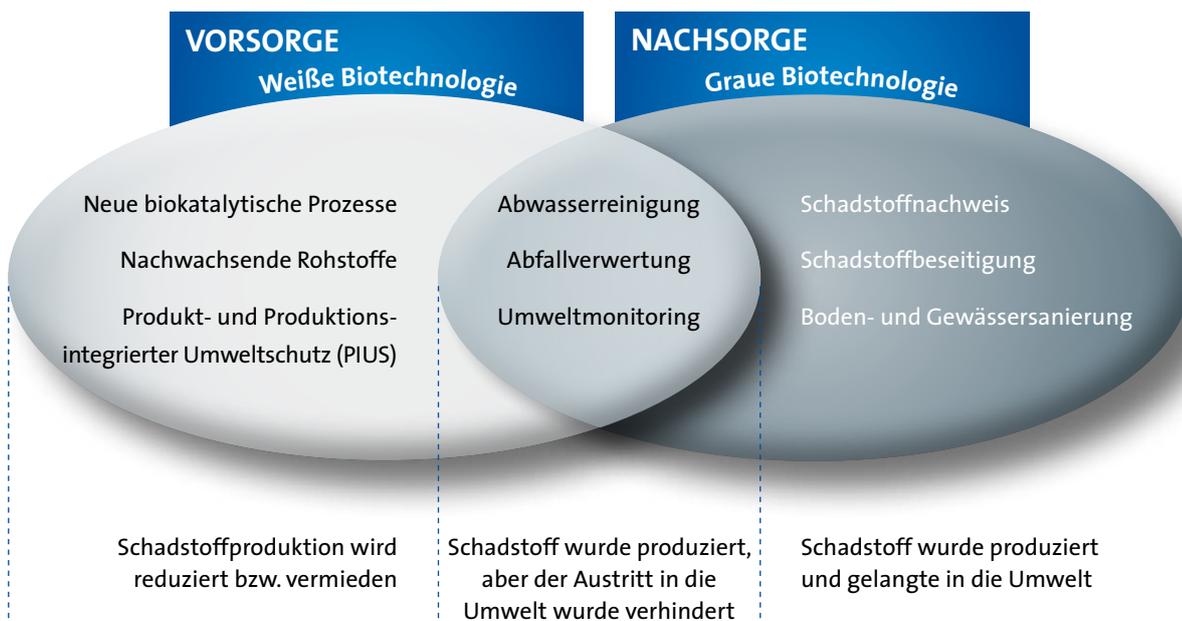
Werkzeuge aus der Natur: Weiße Biotechnologie 1

Die weiße Biotechnologie verwendet Werkzeuge der Natur in der industriellen Produktion von Enzymen, Chemikalien und Grundstoffen für Industriegüter. Diese innovativen Ansätze ermöglichen unserer Gesellschaft entscheidende Durchbrüche für umweltschonende Industrieprozesse und eine nachhaltige Entwicklung.

Was sind die Ziele?

- Einfachere, umweltfreundlichere und sauberere Produktionsverfahren in nahezu allen Industrie-bereichen etablieren
- Die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen verringern
- Investitionskosten senken
- Energie- und Entsorgungskosten reduzieren
- Neue Produkte und Systemlösungen mit hohem Wertschöpfungspotenzial entwickeln
- Die Wettbewerbsfähigkeit zahlreicher Industrie-zweige verbessern

Abgrenzung zwischen weißer und grauer Biotechnologie



Vitamin B2

Anhand des Vitamins B2, auch als Riboflavin oder Lebensmittelzusatzstoff E101 bekannt, lässt sich darstellen, welche Möglichkeiten die Biotechnologie im Bereich der großtechnischen Herstellung von Industriegütern bietet. Riboflavin spielt in unserem Körper eine wichtige Rolle bei der Energiegewinnung aus Nahrungsbestandteilen und übernimmt eine tragende Funktion beim Schutz der Nervenfasern. Natürlicherweise kommt Vitamin B2 vor allem in Milchprodukten, Fleisch und Eiern vor. Neben der Verwendung in Lebens- und Futtermitteln findet Riboflavin auch Anwendung beim Färben von Arzneimitteln und Kosmetika.

Industriell wurde Riboflavin in der Vergangenheit hauptsächlich durch eine sechsstufige chemische Synthese gewonnen. Dieser Herstellungsprozess war sehr aufwendig, da es immer zu einer Reinigung zwischen den einzelnen Stufen kommen musste. Die Ausbeute war gering und der Prozess benötigte, aufgrund der erforderlichen hohen Temperaturen und Drücke, sehr viel Energie.

1990 wurde die chemische Synthese durch ein einstufiges biotechnologisches Verfahren abgelöst. Seitdem wird Vitamin B2 durch Fermentation mit Hilfe von Mikroorganismen erzeugt, bei denen es sich um Hefen, Pilze oder Bakterien handeln kann. Zur Produktion von Vitamin B2 werden spezielle sterile Rührkessel, sogenannte Fermenter, verwendet. Neben der Kultur der Mikroorganismen werden verschiedene Nährstoffe in einen solchen Fermenter gegeben und die optimalen Wachstumsbedingungen eingestellt. Unter diesen Bedingungen vermehren sich die Mikroorganismen und bilden Vitamin B2 in sehr großen Mengen.

Die biotechnologische Produktion bietet gegenüber der chemischen Synthese immense Vorteile. Der Anteil der benötigten nicht erneuerbaren Rohstoffe ist stark reduziert und auch die Emission verschiedener Stoffe in Luft oder Abwasser ist vermindert. Dadurch verringern sich die gesamten Produktionskosten um ca. 50 % und auch die benötigte Anlagengröße konnte um den Faktor 10 verkleinert werden. Außerdem entfallen aufwendige Reinigungsschritte.

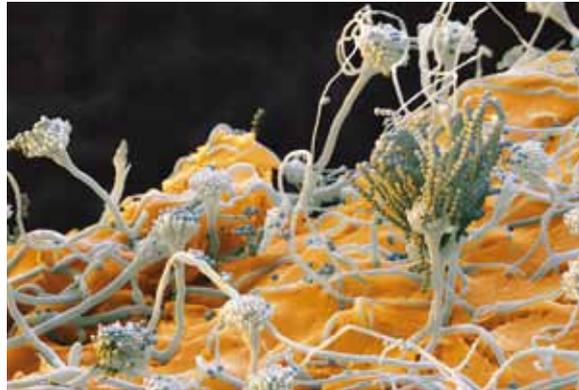
Eine Kennzeichnung der Produkte, die Riboflavin enthalten, ist nicht nötig, da der Zusatzstoff lediglich mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mikroorganismen hergestellt wurde und das Produkt selbst die Mikroorganismen nicht enthält.

Werkzeuge aus der Natur: Weiße Biotechnologie 2

In der industriellen Biotechnologie macht man sich die Leistungen von Enzymen oder Lebewesen wie Bakterien, Hefen und Schimmelpilzen zunutze. Diese kleinen „Biofabriken“ sind in kostengünstigen Nährmedien leicht zu kultivieren.

Wie funktioniert's?

Biotechnologische Prozesse in der industriellen Produktion zeichnen sich maßgeblich durch Effizienz und Umweltverträglichkeit aus. Es werden ausschließlich kostengünstige und klimaneutrale Ausgangsstoffe wie Wasser, Zucker, Salze, Sauerstoff, Kohlendioxid oder Biomasse benötigt. Die Produktionsprozesse – meist sogenannte Ein-Schritt-Reaktionen – finden überwiegend bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck statt. Dadurch können nicht nur Energie und Kosten eingespart werden, sondern es entstehen auch weniger Nebenprodukte und Abfallstoffe.

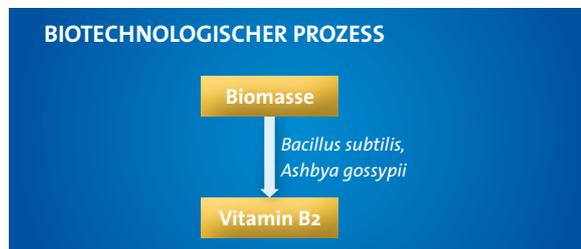
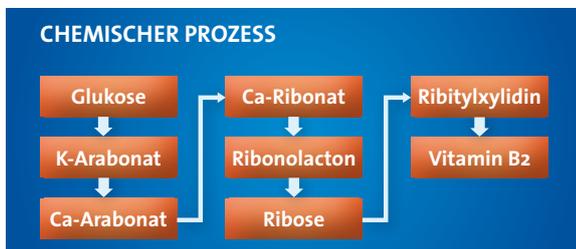


Hydrophobin aus *Emicella nidulans* als natürliche schmutzabweisende Schicht: z. B. für Beschichtungen von Autokarosserien, Kathetern oder Fliesen.

Wo wird's angewendet?

- Lebensmittelindustrie
- Herstellung von Bulk/Feinchemikalien
- Futtermittelindustrie
- Pharmaindustrie
- Verpackungsindustrie
- Herstellung von Agrochemikalien
- Herstellung von Biotreibstoffen
- etc.

Herstellung von Riboflavin (Vitamin B2)



Vorteile des biotechnologischen Prozesses

- Deutlich gesteigerte Produktionsmenge
- 40 % weniger Produktionskosten
- 30 % weniger CO₂-Ausstoß
- 60 % weniger Rohstoffverbrauch
- 95 % weniger Abfallprodukte

Was wird diskutiert?

Pro

- Umweltfreundlichere Industrieprozesse
- Ressourcenschonung
- Ermöglicht innovative Produkte aus nachwachsenden Rohstoffen
- Kostengünstigere Produktion
- Innovationsfaktor für den Industriestandort Deutschland
- Bietet Alternativen zur erdölbasierten Chemie (Petrochemie)

Contra

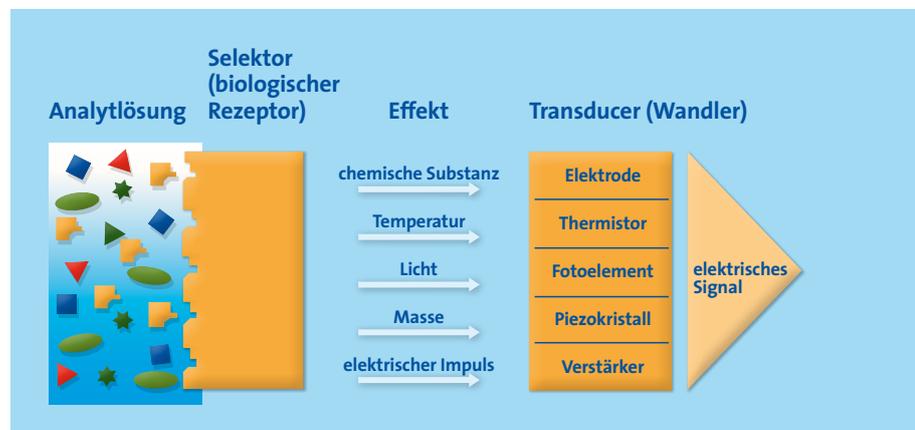
- Anbau von Pflanzen für industrielle Zwecke könnte zur Verschärfung der weltweiten Ernährungskrise beitragen
- Verringerung der biologischen Vielfalt auf landwirtschaftlich genutzten Flächen

Schadstoffnachweis – biologische Spürnasen

Als Ergänzung zu chemischen Analysemethoden erlauben biologische Systeme einen gezielten Nachweis bestimmter Umweltchemikalien in einer Luft-, Boden- oder Gewässerprobe. Ein Weg ist die Untersuchung von **Indikatororganismen**. Dies sind Lebewesen, die auf bestimmte Substanzen empfindlich reagieren bzw. in Gegenwart eines Schadstoffs nicht mehr lebensfähig sind. Mikroskopie und molekulargenetische Analyseverfahren (z. B. die Anwendung leuchtmarkierter, einzelsträngiger DNA-Moleküle als „**Gensonden**“) liefern ein Bild des Artenspektrums und zeigen somit an, ob in der Probe eine verringerte Artenzahl bestimmter Indikatormikroben vorliegt. Nachteile dieses Vorgehens sind der hohe Zeitaufwand und die Tatsache, dass keine Aussagen über die genaue Art und Konzentration der vorhandenen Schadstoffe gemacht werden können.

Anders verhält es sich bei den **Biosensoren**. Diese Systeme werden unter Verbindung der Mikroelektronik und der Biotechnologie entwickelt. Ein Biosensor besteht daher aus mindestens zwei Komponenten: Erstens einem **biologischen System** – Es bindet chemische Substanzen aus der zu analysierenden Lösung mit hoher Genauigkeit, Empfindlichkeit und Geschwindigkeit oder setzt diese chemisch um. Hierdurch wird eine Signaländerung bewirkt. Zweitens einem **Wandler**,

der die ablaufende Reaktion in ein elektrisches Signal übersetzt, das wiederum mit einem Detektor gemessen wird. Als biologische Systeme für Biosensoren eignen sich sowohl ganze Zellen oder Zellbestandteile, Enzyme oder Antikörper. So können gentechnisch veränderte Zellen mit einer **Genbatterie** ausgestattet werden, die in Gegenwart einer toxischen Substanz angeschaltet wird und z. B. eine messbare Leuchtreaktion in den Zellen hervorruft. Auch nicht modifizierte Zellen sind als „Spürnasen für Schadstoffe“ verwendbar. Ein Anwendungsbeispiel hierfür ist das sogenannte **Algentoximeter**. Dieses Gerät enthält grüne Algen in Kultur und misst über ein optisches Verfahren deren Photosyntheseleistung. Verringert sich nach Injektion einer Probe die Photosynthese der Algen, ist dies ein Hinweis für das Vorhandensein bestimmter Schadstoffe. Andere Biosensoren enthalten **Enzyme**, deren Aktivität an elektrochemische Vorgänge gekoppelt ist. Daneben sind auch **Antikörper** Komponenten biologischer Sensoren: Auf einer Trägerschicht aufgebracht, „fischen“ sie spezifisch den gesuchten Schadstoff aus einer Lösung. Die Bindung wird sodann optisch gemessen (siehe auch Kapitel 3.1.4).



Bau und Funktion von Biosensoren

Schadstoffabbau – Organismen als Reinigungskräfte

Das klassische Szenario des Einsatzes von Biotechnologie für den Umweltschutz findet sich in **Kläranlagen**, wo Lebensgemeinschaften von Mikroorganismen in sogenannten **Belebtschlammbecken** Abwässer zu Trinkwasser umwandeln. Diese Becken gleichen einem Fermenter (siehe Kapitel 3.1.1), denn sie werden permanent durchmengt, mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt und kontrolliert. Haushaltsabwässer werden vor der Einleitung in das Belebungsbecken mechanisch von Feststoffen befreit. Industrieabwässer enthalten keine Feststoffe, erfordern aber vor der Einleitung in das Belebtschlammbecken einige zusätzliche Behandlungsschritte. So werden sie zunächst etwa eine Stunde lang durchmischt, damit Säuren und Laugen sich neutralisieren können. Danach werden in dem Verfahren der **Flockung** giftige Substanzen abgetrennt, die den Mikroorganismen schaden könnten. Nicht nur Abwässer, auch geruchsbelastete Abluft wird in der Industrie mikrobiell gereinigt.

Das Stoffwechselfpotenzial von Bakterien, Hefen und Pilzen ist ungemein vielfältig und lässt sich zum Abbau von Schadstoffen aus Biomüll und Klärschlamm, zur Zersetzung von Erdölkontaminationen, zur Wertstoffgewinnung aus Abfallprodukten, zur Eliminierung von Chlorkohlenwasserstoffen und zur Entsorgung von Kriegsaltslasten in Böden (TNT) einsetzen. Sogar das Herauslösen wertvoller Erze (Kupfer und Uran) aus Gestein im Bergbau oder die Ausfällung von Schwermetallen aus industriell belasteten Gewässern und Böden wird als Spezialität bestimmter Bakterien bereits großtechnisch genutzt.

Bisher setzt man in der Umwelttechnik entweder auf natürlich vorkommende oder durch Auslese und Züchtung optimierte Mikroorganismen. Es gibt jedoch Anwendungen, wo ein Einsatz der Gentechnik sinnvoll wäre – beispielsweise beim Abbau von organischen Substanzen wie langkettigen Kohlenwasserstoffen, polychlorierten Biphenylen oder Dioxin, die bislang nicht biologisch abbaubar sind. Zahlreiche Forschungsprojekte befassen sich daher mit der Erforschung und Neukonstruktion entsprechender mikrobieller Stoffwechselwege.

Umweltschutz durch Biotechnologie als internationale Aufgabe

Die Konferenz für Umwelt und Entwicklung der Vereinten Nationen, die 1992 in Rio de Janeiro stattfand, ist zum Symbol eines neuen, weltweiten Bewusstseins für den Schutz der Erde geworden. Hier haben über 170 Staaten auf den dringenden Handlungsbedarf zur Rettung der Erde hingewiesen und sich in der **Agenda 21** zum Leitbild der **nachhaltigen** Entwicklung bekannt. Nachhaltige Entwicklung bedeutet, so zu wirtschaften und zu handeln, dass kein Raubbau betrieben wird, sondern natürliche Ressourcen geschützt werden. Es darf nur so viel verbraucht werden, wie sich wieder nachbilden oder anders ersetzen lässt. Die Umwelt darf nur mit so viel Stoffen oder Energie belastet werden, wie sie selbst aufnehmen oder zurückbilden kann. Der Stellenwert der Biotechnologie schlug sich in einem eigenen Kapitel (Kapitel 16) der Agenda 21 nieder. Hier wird festgestellt, dass die Biotechnologie von erheblicher Bedeutung für eine nachhaltige Entwicklung ist. Daher

sind Maßnahmen für eine verbesserte Koordination und Zusammenarbeit auf regionaler, nationaler und internationaler Ebene vorgesehen, um die Erforschung und Anwendung biotechnologischer Verfahren voranzutreiben, die Verfügbarkeit solcher Verfahren und Produkte weltweit zu gewährleisten, die Chancen der Biotechnologie zu verbessern und dabei Gesundheits- und Umweltrisiken zu analysieren und so weit wie möglich durch technische und rechtliche Maßnahmen einzugrenzen. Im Wortlaut der Agenda 21 heißt es:

Agenda 21 – Kapitel 16.1

Die Biotechnologie umfasst sowohl neu entwickelte Techniken als auch die bewährten Ansätze der traditionellen Biotechnologie. Als innovativer, wissensintensiver Forschungsbereich bietet sie eine Vielzahl nützlicher Verfahrenstechniken für vom Menschen vorgenommene Veränderungen der Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder des genetischen Materials in Pflanzen, Tieren und Mikroorganismengruppen, deren Ergebnis überaus nützliche Produkte und Technologien sind. Die Biotechnologie ist nicht in der Lage, von sich aus all die grundlegenden Umwelt- und Entwicklungsprobleme zu lösen; die Erwartungen sollten realistisch sein. Dennoch verspricht sie, einen bedeutenden Beitrag zur Erzielung von Fortschritten beispielsweise in der Gesundheitsversorgung, in der Ernährungssicherung in Form nachhaltiger Anbaupraktiken, einer verbesserten Trinkwasserversorgung, leistungsfähigerer industrieller Erschließungsprozesse zur Umwandlung von Rohstoffen, zur Förderung nachhaltiger Aufforstungs- und Wiederaufforstungsverfahren und zur Entgiftung von Sonderabfällen zu leisten.

Außerdem bietet die Biotechnologie neue Möglichkeiten für weltweite Partnerschaften, insbesondere zwischen den Ländern, die reich an biologischen Ressourcen (einschließlich genetischer Ressourcen) sind, denen aber das erforderliche Fachwissen und die erforderlichen Investitionsmittel zu ihrer biotechnologischen Nutzung fehlen, und den Ländern, die das technische Fachwissen für die Umwandlung biologischer Ressourcen herangebildet haben, damit diese für die Zwecke einer nachhaltigen Entwicklung genutzt werden können.

1) Die Biotechnologie kann zur Erhaltung dieser Ressourcen beispielsweise durch Ex-situ-Verfahren beitragen. In den nachstehend beschriebenen Programmbereichen wird versucht, die Anwendung international vereinbarter Grundsätze zu fördern, mit denen die umweltverträgliche Nutzung der Biotechnologie gewährleistet, eine öffentliche Vertrauensbasis geschaffen, die Entwicklung nachhaltiger biotechnologischer Anwendungen gefördert und geeignete Rahmenbedingungen – insbesondere in den Entwicklungsländern – geschaffen werden können; dazu sind folgende Maßnahmen erforderlich:

- a) Steigerung der Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln, Futtermitteln und nachwachsenden Rohstoffen;
- b) Verbesserung der menschlichen Gesundheit;
- c) Verbesserung des Umweltschutzes;
- d) Erhöhung der Sicherheit und Schaffung internationaler Mechanismen für die Zusammenarbeit;
- e) Schaffung günstiger Rahmenbedingungen für die Entwicklung und umweltverträgliche Nutzung der Biotechnologie.



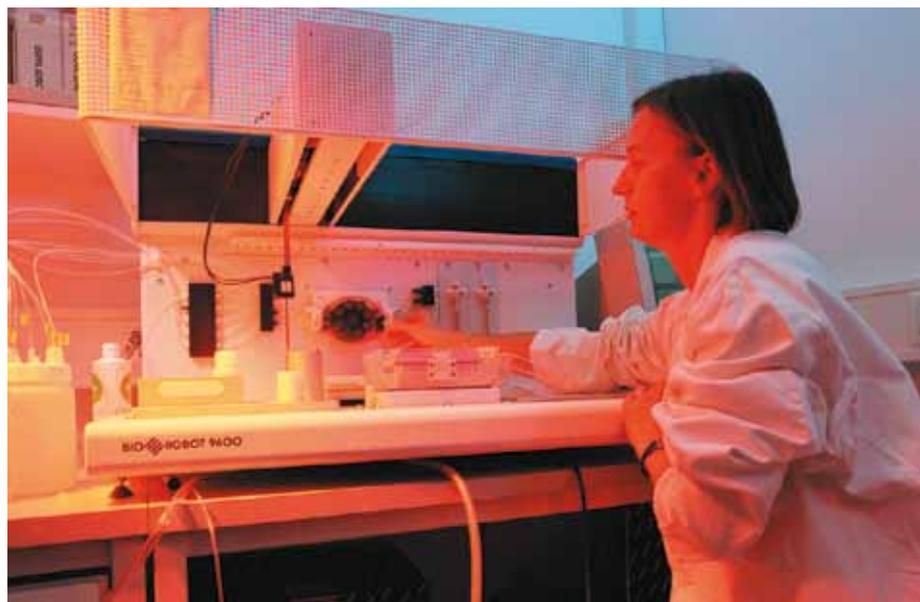
Sicherheit und Recht in der Biotechnologie

Biotechnologie und Gentechnik bergen nicht nur Chancen, sondern auch Risiken. In diesem Kapitel wird beschrieben, durch welche gesetzlichen Grundlagen und Maßnahmen der Staat die Gefahrenabwehr und Risikoversorge zum Schutz des Menschen und der Umwelt sicherstellt.

5. Sicherheit und Recht

Historisch gewachsen: Das deutsche Gentechnikrecht

Die Entwicklung der ersten gentechnischen Verfahren in den 70er Jahren versetzten die Wissenschaft in Aufruhr: Die potenziellen Risiken eines Gentransfers über Artgrenzen hinweg waren zunächst nicht absehbar und verlangten eine umfangreiche Abschätzung und Bewertung bevor weitere Arbeiten in Angriff genommen werden konnten. Als Folge dieser Überlegungen fand im Februar 1975 die weltweit erste Konferenz (**Asilomar-Konferenz**) über Sicherheit in der Gentechnologie im Asilomar Conference Center bei Monterey (Kalifornien, USA) statt. Hier erarbeiteten 140 Wissenschaftler erstmals Sicherheitsstandards, die später vom nationalen Gesundheitsinstitut der USA (NIH) in seine „Richtlinien zum Umgang mit rekombinanter DNA und gentechnisch veränderten Organismen“ aufgenommen wurden. Diesem Konzept folgend wurden in Deutschland 1978 die sogenannten **Genrichtlinien** (Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in vitro neu kombinierte Nukleinsäuren in der BRD) eingeführt, die verbindliche Gültigkeit für alle staatlichen Forschungseinrichtungen und öffentlich geförderte Projekte hatten und denen sich auch die pharmazeutische Industrie freiwillig unterwarf. Die Genrichtlinien wurden 1990 durch das **deutsche Gentechnikgesetz** (Gesetz zur Regelung von Fragen der Gentechnik, GenTG) abgelöst. Die wesentlichen Leitgedanken dieses Gesetzeswerks sind der **Schutz von Mensch und Umwelt** und die **Sicherung des rechtlichen Rahmens zur Förderung der Gentechnik**. Durch wiederholte **Novellierungen** des Gentechnikgesetzes in den Jahren 1993, 1995, 2002 und zuletzt 2005 wurden Überregulierungen beseitigt und die Verfahren internationalen Standards angepasst. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen in Deutschland und den anderen EU-Mitgliedsstaaten zum Umgang mit der Gentechnologie werden von zwei wesentlichen **EU-Richtlinien** bestimmt: Die Richtlinie **90/219/EWG** regelt die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen. Mit der absichtlichen Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt, z. B. dem Anbau transgener Pflanzen auf dem Feld, befasst sich die **EU-Freisetzungsrichtlinie**. Ihre ursprüngliche Fassung, **90/220/EWG**, wurde inzwischen durch die neue Richtlinie **2001/18/EG** aufgehoben. Diese wurde wiederum in den vergangenen Jahren mehrfach angepasst und verändert, zuletzt im Jahre 2008 durch die Richtlinie **2008/27/EG**.



Biotechnologischer Arbeitsplatz

Sicherheitsstufen für gentechnische Arbeiten

Gesundheitsschutz, Arbeitsschutz und **Schutz der Umwelt** als Ziele des GentG werden umgesetzt, indem gentechnische Arbeiten in die **vier Sicherheitsstufen S1 bis S4** eingeteilt werden.

Sicherheitsstufen	Beschreibung
	Gentechnische Arbeiten, bei denen nach dem Stand der Wissenschaft
S1	nicht von einem Risiko
S2	von einem geringen Risiko
S3	von einem mäßigen Risiko
S4	von einem hohen Risiko (oder begründeten Verdacht eines solchen Risikos) für Mensch und Umwelt auszugehen ist.

Sicherheitsstufen für gentechnische Arbeiten

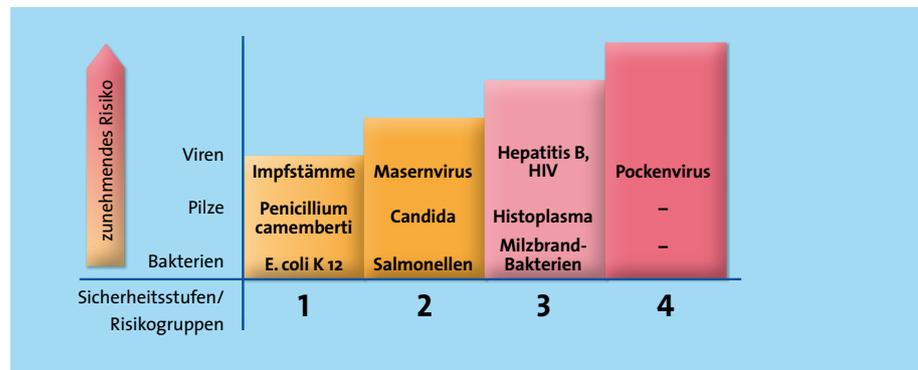
Entscheidend für die Risikobewertung eines gentechnisch veränderten Organismus (GVO) ist insbesondere das Gefährdungspotenzial des **Empfängerorganismus**, in den neue Gene übertragen werden. Seine gesamten Eigenschaften sind auch im GVO enthalten. Weiterhin fließen die Gefahrenpotenziale der aus dem Spenderorganismus übertragenen DNA und des Übertragungsvehikels (Vektor) in die Bewertung mit ein. Die Gesamtbetrachtung all dieser Faktoren erfolgt schließlich im Hinblick auf **gesundheitliche Aspekte** – z. B. die Bildung giftiger oder Allergie auslösender Stoffe, Infektionsrisiken, Verfügbarkeit medizinischer Behandlungsmöglichkeiten etc. – und **Umweltaspekte**. Zu letzteren zählen beispielsweise die Überlebensfähigkeit des GVO in der Umwelt und seine Wechselwirkungen mit ihr, seine Beteiligung an wichtigen Umweltprozessen sowie die Verfügbarkeit von Überwachungs- und Beseitigungsmethoden.

Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten

Die Durchführung gentechnischer Arbeiten darf nur in gentechnischen Anlagen – sowohl Forschungslabors als auch Produktionsstätten – erfolgen, in denen technische, chemische und biologische Schranken einen Kontakt der Beschäftigten, der Bevölkerung und der Umwelt mit den gentechnisch veränderten Organismen weitestgehend ausschließen.

Die Sicherheitseinstufung und Überwachung gentechnischer Anlagen obliegt den jeweiligen **Landesbehörden**. Bei Arbeiten in den Stufen 3 und 4 sowie in bestimmten Fällen der Sicherheitsstufe 2 beziehen sie in die Bewertung zusätzlich die Stellungnahme eines Expertengremiums, der **Zentralen Kommission für die biologische Sicherheit (ZKBS)**, ein. Ihre 15 Mitglieder werden von der Bundesregierung berufen und üben gleichermaßen gegenüber den Landesbehörden und der Regierung beratende Tätigkeit in sicherheitsrelevanten Fragen aus.

Die Klassifizierung der Anlage gemäß S1 bis S4 ist mit zunehmend strenger werdenden Schutzvorkehrungen verbunden, die solche der jeweils niedrigeren Stufe mit einschließen. Zudem kann die Einstufung der Anlage aus Vorsorgegesichtspunkten höher sein, als es die vorhandene Gefährdung erforderlich macht. Die entsprechenden Schutzvorkehrungen umfassen:



Risikogruppen von Empfängerorganismen (nach Weltgesundheitsorganisation WHO)

Technische Maßnahmen, um ein unbeabsichtigtes Entweichen gentechnisch veränderter Organismen zu verhindern und das Personal bei dem Umgang vor ihnen zu schützen.

Organisatorische Maßnahmen, um den ordnungsgemäßen Betrieb der gentechnischen Anlage sicherzustellen.

Arbeitssicherheitsmaßnahmen, die den hygienischen und medizinischen Schutz der Beschäftigten gewährleisten.

Biologische Sicherheitsmaßnahmen, welche die Verwendung von „entwaffneten“ Organismen („Sicherheitsstämmen“) zusammen mit sicheren DNA-Vehikeln zur Verhinderung der Ausbreitung von Fremdgenen vorsehen.

Zwei Aspekte der organisatorischen Maßnahmen im Zusammenhang mit gentechnischen Anlagen sollen hier herausgestellt werden: So ist der Arbeitsbereich als „**Genlaboratorium**“ zu kennzeichnen und ab Sicherheitsstufe 2 nur für autorisiertes Personal zugänglich zu halten. Ein weiterer Aspekt ist die **Betriebsanweisung**. Sie enthält Angaben zu möglichen Gefahren der gentechnischen Arbeiten, listet Sicherheitserfordernisse auf und enthält Regeln und Anweisungen für das Verhalten im Gefahrfall und für die erste Hilfe. Anhand der Betriebsanweisung ist das Personal regelmäßig und arbeitsplatzbezogen zu unterweisen.

Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten

1. Technische Sicherheitsmaßnahmen:

- Bauliche Voraussetzungen
- Raumluftechnische Anlagen
- Ein- und Ausschleusen von Material
- Abwasser- und Abfallentsorgung
- Gerätschaften (z. B. Sicherheitswerkbänke, Zentrifugen, Fermenter etc.)

2. Organisatorische Sicherheitsmaßnahmen:

- Kennzeichnungen der Arbeitsbereiche
- Zutrittsregelungen
- Betriebsanweisungen
- Maßnahmen bei Störungen bzw. Unfällen
- Einweisung und regelmäßige Unterweisung der Beschäftigten
- Aufzeichnung der Arbeiten

3. Arbeitssicherheitsmaßnahmen

- Grundregeln guter mikrobiologischer Praxis
- Arbeitsmedizinische Untersuchungen und Vorsorgekartei
- Hygieneplan
- Persönliche Schutzausrüstung (z. B. Schutzhandschuhe, Schutzkittel, Augen- und Gesichtsschutz, Gehörschutz, Atemschutz etc.)

4. Biologische Sicherheitsmaßnahmen

- Verwendung von Empfängerorganismen oder Vektoren mit gefahrminimierenden Eigenschaften (z. B. E. coli K 12 mit pUC-Derivat)
- Bei Pflanzen: Verhinderung der Ausbreitung von Pollen (z. B. durch Entfernen der Staubbeutel)
- Bei Tieren: Verhinderung der Ausbreitung (z. B. durch Sterilisation)

Freisetzungen: Fall für Fall und Schritt für Schritt

Als **Freisetzung** bezeichnet man das gezielte Ausbringen gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt. Weil diese nicht immer aus der Natur **rückholbar** sind, müssen mögliche Risiken für Mensch und Umwelt bereits vorab sorgfältig abgeschätzt werden. Die Freisetzungsgenehmigung durch das **Robert-Koch-Institut** findet **fallbezogen („case-by-case“)** entsprechend den Unterschieden der Organismen und **schrittweise („step-by-step“)** erst bei Vorliegen ausreichender Ergebnisse aus Labor, Gewächshaus oder vorangegangenen Freisetzungen statt.

Biologische Sicherheitsforschung: Auf lange Zeiträume ausgerichtet

Es entspricht dem gesetzlich verankerten Vorsorgeprinzip, noch offene Fragen zu allgemeinen Risiken der Bio- und Gentechnologie zu klären. Dazu bedarf es einer sorgfältigen, oft auch interdisziplinären Forschung, die heute zu medizinischen, landwirtschaftlichen, ernährungsrelevanten und umwelttechnischen Anwendungen der Biotechnologie international vorangetrieben wird. Einen Schwerpunkt deutscher Sicherheitsforschung bilden mögliche ökologische und gesundheitliche Risiken der Freisetzung transgener Pflanzen.

Untersucht werden z. B.:

- Die Übertragung neu eingebrachter Gene auf Bodenorganismen, Wildpflanzen oder benachbarte Kulturpflanzen
- Veränderungen pflanzlicher Eigenschaften als Folge einer Genübertragung (z. B. Wachstum, Blühzeit, Fruchtbarkeit, Inhaltsstoffe, ...)
- Resistenzentwicklungen von Schädlingen gegen insektenresistente Nutzpflanzen
- Wirkungen neu gebildeter Abwehrstoffe auf Nützlinge und Bodenorganismen

Hierzulande entwickelt man daneben auch Methoden für eine langfristige Risikobewertung („Monitoring“) von GVO nach einer Marktzulassung.

Nach dem weltweiten Wissensstand sind derzeit die Gefahrenpotenziale bisher verwendeter GVO nicht größer als die konventionell genutzter, natürlich vorkommender Lebewesen.

Patente

Patentierung in der Biotechnologie

Patente bilden eine rechtliche Grundlage für die wirtschaftliche Nutzung einer Erfindung. Sie gewähren ab dem Datum der Patentanmeldung das Recht, andere für begrenzte Zeit (in Europa üblicherweise 20 Jahre) von der wirtschaftlichen Nutzung einer Erfindung auszuschließen.

DEUTSCHES PATENT- UND MARKENAMT

Antrag
auf Erteilung
eines Patents

1

TELEFAX vorab am

Abkürzungen (wird vom Deutschen Patent- und Markenamt vergeben)

Telefon des Anmelders/Vertreters Datum

Vertreter

Vertreter

ggf. Nr. der Allgemeinen Vollmacht

beim Amtsgesicht

ABT

ERF

Zustelladressencode-Nr.

IPC-Vorschlag d. Anmelders

(9) Erkläru

Teilung/A

in Lizenz

Nachzweigung

Internationale Priorität

Ausländischer Vordr

6. Patentierung in der Biotechnologie

Gegen eine Patentverletzung durch Wettbewerber kann der Inhaber rechtliche Schritte einleiten. Trotz dieses Schutzes unterliegt der Erfolg einer patentierten Erfindung weiterhin den Gesetzen des Marktes. Spätestens 18 Monate nach dem ersten Anmeldetag muss der Erfinder die Einzelheiten des Patents der Öffentlichkeit mitteilen, was den wissenschaftlichen und technologischen Fortschritt fördert. Auch durch Lizenzwerb während der Patentlaufzeit und freie Nutzung des Patents nach dessen Ablauf ist ein freier Informationsaustausch gewährleistet. Patente werden auf Erfindungen (Erkenntnissen zur Lösung eines technischen Problems), nicht aber auf Entdeckungen oder wissenschaftliche Theorien erteilt. Die Erfindung muss **neuartig** (der Gesellschaft noch nicht bekannt) sein, **auf einer erfinderischen Tätigkeit** beruhen und **gewerblich anwendbar** sein. Für einen „Durchschnittsfachmann“ mit normalen Erfahrungen und Fähigkeiten in der entsprechenden Technologie darf die Erfindung **nicht naheliegend** sein und sie muss als **patentierungsfähiger Gegenstand** angesehen werden können. Patente werden hingegen nicht erteilt, wenn die Erfindung gegen die guten Sitten und die öffentliche Ordnung verstößt.

Biotechnologische Erfindungen

Auch ein neuartiger, sequenzierter und klonierter DNA-Abschnitt ist eine Erfindung – bei schlüssigem Nachweis seiner Funktion und gewerblicher Anwendbarkeit (z. B. für die Arzneimittelproduktion). DNA ist eine chemische Substanz wie auch das (patentierbare) Antibiotikum Penicillin: Nicht dessen Isolierung, sondern sein Einsatz zur Bekämpfung von Krankheitserregern war patentwürdig. Transgene Tiere oder Pflanzen erfüllen ebenso alle erforderlichen Kriterien für eine Patenterteilung (ihre kommerziellen Anwendungen wurden in Kapitel 4 beschrieben) und werden – wie auch patentierte Gene – in der Öffentlichkeit sehr kontrovers diskutiert. Kritiker befürchten „Patente auf Leben“. Hier zieht die 1998 verabschiedete **Europäische Richtlinie zum Schutz biotechnologischer Erfindungen** (98/44/EG) klare Grenzen: Nicht patentierbar sind demnach in der EU der menschliche Körper und seine Bestandteile (z. B. Körperflüssigkeiten, Organe, darin vorhandene Nukleinsäuren etc.) in ihrem natürlichen Zustand, weil dies gegen das im Grundgesetz verankerte Recht auf Menschenwürde verstoßen würde. Ebenso nicht patentfähig sind natürlich vorkommende Pflanzensorten und Tierrassen. Im Oktober 2011 entschied der Europäische Gerichtshof, dass Verfahren zur Gewinnung embryonaler Stammzellen nicht patentiert werden können.

Wen schützen und wem nützen Patente in der Biotechnologie?

Insbesondere für **Großunternehmen** stellen Patente einen überlebenswichtigen, jedoch auch zeitlich begrenzten Schutz vor Nachahmung dar und gewährleisten, dass die z. T. sehr hohen Kosten für Forschung und Entwicklung (siehe Kapitel 3.1.1) wieder erwirtschaftet werden können. Für **wissenschaftliche Institute** sowie **kleine und mittelständische Biotechnologie-Unternehmen** (mit weit weniger Kapital) stellen Patente und Lizenzen den Wert der Forschungsqualität und Leistungsfähigkeit unter Beweis. Sie fördern die wissenschaftliche und kommerzielle Zusammenarbeit sowie eine marktorientierte Umsetzung technischer Neuerungen.



Die Zukunft in Ausbildung und Beruf

Sowohl die Berufsausbildung als auch das Studium eröffnen attraktive und interessante Tätigkeitsfelder in den Lebenswissenschaften und in der Biotechnologie (Life Sciences). Die Entscheidung fällt sicher nicht leicht, denn die Auswahl ist groß. Wichtig ist dabei in jedem Fall, sich frühzeitig zu informieren und Klarheit über die eigenen Zielvorstellungen zu gewinnen.

7. Die Zukunft in Ausbildung und Beruf

Entscheidungsvorbereitung

Mit dem Abitur stehen einem natürlich alle Wege offen. Doch nicht zwangsläufig muss ein **Studium** die richtige Entscheidung sein. Eine **Berufsausbildung** verbunden mit einer **berufsbegleitenden Weiterbildung** kann eine Alternative sein, die gute berufliche Chancen bietet. In vielen Fällen ist eine Ausbildung auch eine sinnvolle und gute Vorbereitung auf ein Studium.

Auch mit einem Haupt-, Werkreal- oder Realschulabschluss kann man heute nach einer Berufsausbildung ein Studium anstreben. Wer nach der Facharbeiterprüfung eine berufliche Aufstiegsfortbildung (Meister, Techniker, Fachwirt o. ä.) absolviert hat, hat ebenfalls eine Hochschulzugangsberechtigung. Wer keine Aufstiegsfortbildung nachweisen kann, hat die Möglichkeit, sich nach dem Ausbildungsabschluss und dreijähriger Berufstätigkeit ebenfalls für ein Hochschulstudium zu bewerben. Das Studienfach muss dann der bisherigen beruflichen Fachrichtung entsprechen. In der Regel setzt die Hochschule hier eine Eignungsprüfung voraus. Die jeweiligen Hochschulen stellen hierzu umfangreiche Informationsmaterialien zur Verfügung.

In allen Fällen aber gilt: Aufgrund des sich dynamisch verändernden Arbeitsmarktes, des laufenden technologischen Fortschritts und des Trends zur Spezialisierung in den Berufsbildern der Lebenswissenschaften und der Biotechnologie ist die Bereitschaft zum „lebenslangen Lernen“ von zentraler Bedeutung. Um die eigene Entscheidung möglichst gut vorbereiten zu können, sollte man sich möglichst früh einen Einblick in die „Praxis“ verschaffen, zum Beispiel im Rahmen eines (Ferien-)Praktikums bei einem Unternehmen. Dabei kann man einen realistischen Einblick in die spätere Berufstätigkeit gewinnen und gleichzeitig wichtige erste Kontakte knüpfen, etwa für eine spätere Ausbildungsstelle oder eine Werkstudentenstelle während des Studiums. Über Inhalte und Ausrichtungen eines angestrebten Studiums kann man sich bei Hochschulinformationstagen, Vorkursen oder „Schnupperstudiengängen“ ausführlich informieren.

Die folgenden Beispiele geben einen Überblick über Aufgabenfelder und Wege in die „Life Science“-Berufe.

Die Berufsausbildung – fit für Berufe mit Zukunft

Der Karriereweg in die Lebenswissenschaften und in die Biotechnologie kann bereits mit einer Ausbildung beginnen. Nach Haupt-, Werkreal- bzw. Realschulabschluss oder Abitur eröffnet sie interessante, für Wissenschaft und Industrie unverzichtbare Berufsfelder. Unternehmen in ganz Baden-Württemberg sowie zahlreiche Berufskollegs bieten hier spannende Ausbildungsgänge mit hervorragenden Zukunftsaussichten.

Die **schulischen Berufsausbildungen** an **Berufskollegs** und **staatlich anerkannten Schulen für technische Assistenten** setzen einen Mittleren Bildungsabschluss voraus. Im Rahmen der zwei- bis dreijährigen Ausbildung werden theoretische sowie fachpraktische Kenntnisse und Fertigkeiten für die spätere Berufstätigkeit in Laboratorien, Instituten, Werkseinrichtungen, Prüf- und Versuchsfeldern der Wirtschaft, Verwaltung und Wissenschaft vermittelt. Bei Besuch von Zusatzunterricht und Ablegung einer Zusatzprüfung ist parallel zur Ausbildung der Erwerb der **Fachhochschulreife** möglich. Diese berechtigt zur Aufnahme eines Studiums an einer Fachhochschule des Landes Baden-Württemberg.

Anders als bei der schulischen Berufsausbildung erfolgt die **betriebliche Berufsausbildung** im Dualen System. Darunter versteht man die parallele Ausbildung in Betrieb und Berufsschule. Der praktische Teil der Ausbildung wird den Auszubildenden in den **Betrieben** vermittelt, den theoretischen Teil übernimmt die **Berufsschule**. Je nach Ausbildungsberuf dauert diese zwei bis dreieinhalb Jahre. Voraussetzung dafür ist ein Berufsausbildungsvertrag mit einem ausbildungsberechtigten Unternehmen.

Der erfolgreiche Abschluss einer Berufsausbildung ist aber nur ein Anfang: Für den beruflichen Erfolg ist es wichtig, das eigene Fachwissen laufend zu ergänzen, zu vertiefen und an neue technische Entwicklungen anzupassen. Darüber hinaus eröffnen unzählige Weiterbildungsangebote verschiedenste Möglichkeiten zur Spezialisierung, z. B. im Bereich Qualitätsmanagement, Biotechnik oder Umwelt- und Gewässerschutz. Wer beruflich vorankommen möchte, kann sich für eine Aufstiegsfortbildung zum Meister oder Techniker entscheiden – Voraussetzung ist eine abgeschlossene Ausbildung in einem anerkannten Ausbildungsberuf sowie eine einschlägige Berufspraxis von mindestens einem Jahr.

Jobs am Puls der Wissenschaft und Industrie

Aus der Vielfalt der Ausbildungsberufe in den Lebenswissenschaften und der Biotechnologie sollen hier zwei Beispiele herausgegriffen werden.

Beispiel: Biologielaborant/in

Der Arbeitsplatz der Biologielaboranten/innen ist z. B. das Forschungslabor der pharmazeutischen Industrie, der Universität und anderer naturwissenschaftlicher oder medizinischer Einrichtungen. Ebenso findet er sich im Kontrolllabor für Mikrobiologie, für klinisch-chemische

Prüfungen und für Lebensmitteluntersuchungen, aber auch im Produktionslaboratorium. Hier sind die Laborantinnen und Laboranten zusammen mit Naturwissenschaftler/innen oder Mediziner/innen in Expertenteams tätig. Daher wird von ihnen Selbstständigkeit und Eigenver-

antwortung erwartet. Beispielsweise bei der Erprobung neuer Arzneimittelwirkstoffe für die Human- und Tiermedizin oder bei der Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln bauen sie Testreihen auf, führen Analysen an Testsystemen „in vitro“ sowie an Organismen durch und werten

diese aus. Sie besitzen umfangreiche Kenntnisse und Fertigkeiten in klassischen und modernen Disziplinen der Biowissenschaften sowie der Datenverarbeitung, beherrschen die modernsten

Labortechniken und -instrumente und arbeiten präzise und sicher. Für die Entwicklung und Anpassung von Versuchsanordnungen werten sie wissenschaftliche Literatur aus. Zu ihren Qualifika-

tionen zählen Kommunikations- und Kooperationsbereitschaft, eine gute mündliche und schriftliche Ausdrucksweise sowie ständige Bereitschaft zur Fortbildung.

Beispiel: Chemielaborant/in

Chemielaboranten/innen arbeiten in Forschungs-, Entwicklungs- und Produktionslaboratorien von Industrie und Hochschulen, Bergbau und Landwirtschaft, in der medizinischen Analytik, im Umweltschutz sowie in Materialprüf- und Untersuchungsämtern. Auch bei der Übertragung eines Verfahrens von Laborverhältnis-

sen in die betriebliche Anwendung werden sie eingesetzt. Ihre Tätigkeit umfasst die Prüfung von Produkten und Prozessen sowie die Untersuchung der im Betrieb verwendeten Roh-, Hilfs- und Betriebsstoffe bis zum Endprodukt. Sie stellen Stoffgemische sowie organische und anorganische Präparate her. Um

Strukturen und Eigenschaften von Stoffen zu bestimmen, verwenden sie hochmoderne chemische, biotechnologische und physikalische Analysemethoden. Sie arbeiten selbstständig und umsichtig entsprechend den Sicherheits-, Gesundheits- und Umweltschutzvorschriften beim Umgang mit gefährlichen Stoffen.

Beiden Berufsgruppen stehen zahlreiche Möglichkeiten der beruflichen Weiterentwicklung offen, z. B. Industriemeister/in Pharmazie oder Chemie, Chemietechniker/in und Biotechniker/in sowie Ingenieur/in verschiedener Fachrichtungen.

Ausbildungsberufe in den Lebenswissenschaften und in der Biotechnologie in Baden-Württemberg:

- Assistent/in für Agrar- und Umweltanalytik
- Biologielaborant/in
- Biologisch-Technische/r Assistent/in
- Chemielaborjungwerker/in
- Chemielaborant/in
- Chemikant/in
- Chemisch-Technische/r Assistent/in
- Fachkraft für Kreislauf- und Abfallwirtschaft
- Fachkraft für Rohr-, Kanal- und Industrieservice
- Fachkraft für Wasserversorgungstechnik
- Fachkraft für Wasserwirtschaft
- Lacklaborant/in
- Landwirtschaftlich-Technische/r Laborant/in
- Medizinisch-Technische/r Assistent/in



Kaufleute in der Chemie

- Milchwirtschaftliche/r Laborant/in
- Pharmakant/in
- Pharmazeutisch-Technische/r Assistent/in
- Physikalisch-Technische/r Assistent/in
- Physiklaborant/in
- Produktionsfachkraft Chemie
- Stoffprüfer/in Chemie – Glas, Keramische Industrie sowie Steine und Erden
- Textillaborant/in
- Umweltschutztechnische/r Assistent/in

Weitere Infos zu Ausbildungsberufen und Ausbildungsstätten unter:

www.coaching4future.de

Das Studium – Interesse und Eigeninitiative sind gefragt

Das Studium unterscheidet sich grundsätzlich von der Ausbildung durch die tiefergehende Aneignung von Grundlagenwissen sowie das Erlernen des selbstständigen wissenschaftlichen Arbeitens. Darunter versteht man das systematische Bearbeiten eines Themas sowie das analytische und strukturierte Herangehen an Fragen und Probleme mit bestimmten Methoden und Ansätzen. Ein Studium besteht unter anderem aus dem Besuch von Vorlesungen, Seminaren, Praktika, Tutorien und aus dem Selbststudium. Das erworbene Wissen wird entweder in semesterbegleitenden Teilprüfungen oder in Abschlussprüfungen durch Klausuren oder mündliche Prüfungen abgefragt. In der Regel schließt eine wissenschaftliche Examensarbeit (Masterarbeit) das Studium ab.

Wo kann man studieren?

Ein Studium der „Life Sciences“ ist in Baden-Württemberg an Universitäten, Fachhochschulen (= Hochschulen für angewandte Wissenschaften) und Dualen Hochschulen möglich. Je nach Hochschulart ist für den Zugang die Allgemeine Hochschulreife, die Fachgebundene Hochschulreife oder die Fachhochschulreife erforderlich. In Baden-Württemberg können auch Berufstätige studieren, die keine schulische Hochschulzugangsberechtigung besitzen, aber eine berufliche Aus- und Fortbildung erfolgreich absolviert haben. Je nach Studienfach und Hochschulart ist ggf. eine Eignungsprüfung an der Hochschule notwendig. Ein Studium an der Universität zeichnet sich durch eine deutlich fachwissenschaftlich und forschungsorientierte Ausrichtung aus. Bei der Auswahl des Fächerspektrums und der Gewichtung von fachlichen Schwerpunkten haben Studierende an Universitäten meist große individuelle Gestaltungsmöglichkeiten. Diese Freiheit verlangt ihnen jedoch auf der anderen Seite ein hohes Maß an Eigenverantwortung und Selbstdisziplin ab.

Die pädagogischen Hochschulen sind den Universitäten gleichgestellt und bilden für die Lehrämter an Grund-, Haupt-, Werkreal- und Realschulen aus. Die Fachhochschulen bzw.

Hochschulen für angewandte Wissenschaften unterscheiden sich von den Universitäten durch eine hohe Praxis- und Anwendungsorientierung. Das Studium ist im Vergleich zur universitären Ausbildung straffer organisiert und lässt weniger individuelle Freiräume zu. Die Dualen Hochschulen (ehemals Berufsakademien) verknüpfen die Vorteile eines Hochschulstudiums mit denen einer beruflichen Ausbildung in einem Unternehmen. Hier wechseln sich Theorie- und Praxisphasen in Hochschule und Unternehmen im Dreimonatsrhythmus ab. Das Intensivstudium verlangt auf der einen Seite hohe Leistungsbereitschaft und ein effizientes Zeitmanagement, bietet den Studierenden auf der anderen Seite auch finanzielle Unabhängigkeit durch eine durchgängige monatliche Vergütung.

Welche Abschlüsse kann man erwerben?

Im Zuge der „Bologna-Erklärung“ aus dem Jahr 1999 wurden im Jahr 2010 alle Magister- und Diplomstudiengänge auf die internationalen Abschlüsse **Bachelor (B.A.)** und **Master (M.A.)** umgestellt. Bei den nicht umgestellten Studiengängen handelt es sich im Wesentlichen um Studiengänge der Medizin, der Rechtswissenschaften und des Lehramts.

Mit dem Bachelor wird ein erster berufsqualifizierender Abschluss nach sechs bis acht Semestern erreicht. Das Studium vermittelt Grundlagen, Methodenkompetenz und berufsfeldbezogene Qualifikationen. In einem Masterstudiengang kann anschließend in zwei bis vier Semestern das erworbene Wissen vertieft oder erweitert werden oder ein anderes Fachgebiet erschlossen werden. Der sogenannte konsekutive Masterstudiengang baut dabei im Gegensatz zum nicht konsekutiven Masterstudiengang fachlich-inhaltlich auf dem vorhergehenden Bachelorstudiengang auf.



Studierende im chemischen Laborpraktikum

Weiterbildende Studiengänge sollen im Anschluss an einen qualifizierten Hochschulabschluss und Berufspraxis von mindestens einem Jahr die beruflichen Erfahrungen berücksichtigen und an diese anknüpfen. Mit einer Promotion wird der Nachweis der Befähigung zu vertiefter wissenschaftlicher Arbeit in Form einer selbstständigen wissenschaftlichen Arbeit (Dissertation), die zu wesentlichen neuen Erkenntnissen führt, erbracht. Eine Promotion ist in der Regel nur an Universitäten möglich.

Was kann man studieren?

Für ein Studium im Bereich der „Life Sciences“ steht von der Chemie bis zur Biologie, Biochemie, Biotechnologie oder Agrarbiologie u. a. ein breites Fächerspektrum zur Verfügung, das variiert werden kann. Im Folgenden werden beispielhaft einige Studiengänge und ihre Themenschwerpunkte beschrieben.

Beispiel: Biologie

Beim Studiengang Biologie an Universitäten werden zunächst inhaltliche Grundlagen, eine Orientierung in der Systematik (Einteilung von Lebewesen) und Methodenkenntnisse in den Kernfächern allgemeine Biologie, Botanik, Zoologie, Genetik und Mikrobiologie vermittelt. Der Studienplan umfasst Praktika zu Aufbau (Morphologie und Anatomie) und Funktionen (Physiologie) sowie der Bestimmung von Tieren und Pflanzen. Weiterhin werden Einführungsvorlesungen, z. T. in Kombination mit Praktika, in Genetik und Mikrobiologie abgehalten. Wesentliche Grundlagen sind die Fächer Chemie, Physik und Mathematik (z. T. auch Informatik). Diese sind für das Verständnis großer Bereiche der Biologie unerlässlich.

Eine Spezialisierung erfolgt durch die Wahl von Haupt- und Nebenfächern. Die gängigsten Hauptfächer sind die klassischen Bereiche Zoologie, Botanik, Genetik, Mikrobiologie und Anthropologie. Daneben werden auch modernere Disziplinen wie Molekularbiologie, Biochemie, Meeresbiologie, Ökologie etc. angeboten.

Als Nebenfächer können sowohl die oben genannten klassischen Disziplinen, als auch neue biowissenschaftliche Fachrichtungen wie Neurobiologie (Biologie des Nervensystems), Ethologie (Verhaltensbiologie) oder Phytopathologie (Biologie der Pflanzenkrankheiten) gewählt werden. Das Spektrum der wählbaren nichtbiologischen Nebenfächer ist an einigen Universitäten streng auf

die Felder Mathematik, Physik und Chemie beschränkt. In anderen Fällen kann die Fächerwahl auch geisteswissenschaftliche Disziplinen einbeziehen.

Das **Studium** der Biologie an Universitäten **für das Lehramt** an Gymnasien ist im Grundstudium bezüglich der fachwissenschaftlichen Themen fast mit dem Bachelorstudiengang identisch, jedoch nehmen Chemie, Physik und Mathematik wesentlich geringeren Raum ein. Das Hauptstudium zielt zudem weniger auf eine Spezialisierung der Studierenden ab, da für den Schuldienst an Gymnasien eine generalisierte Ausbildung mit breitem Überblick über die wichtigen biologischen Fachbereiche sinnvoller ist.

Beispiel: Biochemie

Die Biochemie ist ein Teilgebiet der molekularen Biowissenschaften. Sie untersucht die Chemie der lebenden Organismen und ihrer Lebensvorgänge auf der Ebene der organischen und anorganischen Stoffe und ihrer Reaktionen miteinander.

Die Ausbildung zum Biochemiker kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Eine davon ist die Spezialisierung während des Chemie- oder Biologiestudiums. Darüber hinaus sind aufgrund der zunehmenden Bedeutung moderner Richtungen in den Lebenswissenschaften an mehreren Univer-

sitäten und Fachhochschulen auch eigenständige Biochemie-Studiengänge eingerichtet worden. Diese sind in Art und Ablauf mit den Bachelor- und Masterstudiengängen Chemie und Biologie vergleichbar, setzen aber vor allem Schwerpunkte auf die Chemie sowie Spezialdisziplinen der Biochemie.

Weitere Infos zu Studiengängen unter: www.coaching4future.de

Beispiel: Biotechnologie

Die Biotechnologie ist eine interdisziplinäre, stark anwendungsbezogene Wissenschaft. Sie vereinigt Teilgebiete aus der Biologie, Chemie und Verfahrenstechnik mit dem Ziel, das Potenzial von Mikroorganismen, pflanzlichen und tierischen Zellen sowie Gewebekulturen zu erforschen und die gewonnenen Erkenntnisse praktisch anzuwenden. Hier besteht ebenfalls die Möglichkeit der Spezialisierung inner-

halb verwandter Studiengänge z. B. Biologie und Chemie, aber auch im Rahmen eines Ingenieurstudiums (Chemieingenieurwesen, Verfahrenstechnik, Maschinenbau etc.). Biotechnologie als Vollstudiengang ist mittlerweile an mehreren Universitäten und Fachhochschulen etabliert worden. Er bezieht in das Studium ergänzend technische Disziplinen (technische Chemie, Mess- und Regeltechnik, Bioverfahrenstech-

nik etc.) mit hoher Gewichtung ein. Die folgenden Beispiele zeigen, wie sich nach einem entsprechend qualifizierenden Abschluss der Weg hin zu einer akademischen Laufbahn, einer Lehrtätigkeit im schulischen oder außerschulischen Sektor, der Tätigkeit bei einer Behörde oder in der Industrie verzweigen kann. Nicht selten wird auch der Weg in die berufliche Selbstständigkeit gewählt.

Die Professur: mehr als ein Titel

Für die Hochschullaufbahn bis zur Professur sollte man sich bereits während des Studiums einen breiten Überblick über die wichtigsten klassischen und modernen Disziplinen des jeweiligen Fachs verschafft und ein Spezialgebiet von besonderem Interesse gewählt haben. Die Spezialisierung wird spätestens mit der Wahl der Masterarbeit, erst recht bei der Doktorarbeit erforderlich. Ihr kann sich zudem eine meist mehrjährige „Post-Doc-Zeit“ anschließen, die Chancen für eine wissenschaftliche Tätigkeit im Ausland bietet. Die Wahl eines bedeutsamen Forschungsgebiets und einer Arbeitsgruppe mit hohem Ansehen in der „wissenschaftlichen Gemeinschaft“ kann ebenso erfolgsbestimmend sein wie (insbesondere) Veröffentlichungen in renommierten Fachjournalen, bestimmte Stipendien und Forschungspreise, die Teilnahme an internationalen Kongressen und Kontakte. Die Qualifikation zur Professur wird zumeist durch die Habilitation, neuerdings auch durch die Juniorprofessur erworben. Aufgaben eines Professors sind Forschung und Lehre (Vorlesungen, Seminare, Praktika und Prüfungen), aber auch Gutachten und Verwaltungstätigkeiten. Die Übernahme einer Direktorenposition an Max-Planck-Instituten entbindet Professoren von der Lehraufgabe.

Alternativen finden – der Forschung treu bleiben

Die Professur ist selbstverständlich nicht der einzige Weg, in der Forschung tätig zu werden. Positionen als wissenschaftlicher Mitarbeiter, Gruppenleiter, Abteilungsleiter etc. gibt es in Labors an Hochschulen und Forschungseinrichtungen (hier jedoch meist zeitlich befristet) sowie in kleinen, mittelständischen und großen Unternehmen in allen Bereichen der Lebenswissenschaften und der Biotechnologie. Mit zunehmender Verantwortung verlagert sich der Aufgabenschwerpunkt zumeist von der praktischen Laborarbeit hin zur Projektplanung und Koordinierung von Arbeitsabläufen. Auch in Landes- und Bundesämtern, kommunalen und privaten Labors bieten sich Berufsperspektiven für Naturwissenschaftler von der Diagnostik bis zur Gentechniküberwachung.

Arbeiten an der Sterilwerkbank
im Zellkulturlabor



Managerinnen, Manager und andere interessante Berufe in Unternehmen

Mit Freude am täglichen Kundenkontakt, Flexibilität, Belastbarkeit für z. T. intensive Reisetätigkeit und Organisationstalent schlagen nicht wenige Naturwissenschaftler mit Dokortitel den Weg in die Wirtschaft ein, z. B. als Verkaufsrepräsentanten (für Pharma- oder Laborinstrumentehersteller etc.). Diese Tätigkeit qualifiziert wiederum für den Innendienst, z. B. in einer Marketing- bzw. Vertriebsabteilung. Eine andere Einstiegsmöglichkeit ist das Clinical Monitoring. Ein Monitor begleitet für pharmazeutische Unternehmen bzw. für durch diese beauftragte Organisationen den Ablauf von klinischen Studien. Darauf aufbauend besteht die Chance, innerhalb eines Pharmaunternehmens klinische Studien zu koordinieren. Firmeninterne Weiterbildungsmöglichkeiten eröffnen z. B. auch Tätigkeiten in der Qualitätssicherung, also der Analyse von Unternehmensstrukturen und daran ansetzend der Verbesserung von Qualität, Produktsicherheit und Umweltbilanz. Ebenso bieten Patentabteilungen von Unternehmen oder Patentanwaltskanzleien attraktive Positionen für Naturwissenschaftler mit entsprechenden Zusatzqualifikationen. Auch Beratung ist ein Arbeitsfeld für sich, z. B. als Business Analyst. Generell sind seine Aufgaben das Sammeln, Auswerten, Aufbereiten und Weiterleiten von Informationen über Firmen. Hiervon wiederum profitieren Consultants – selbstständige oder in Firmen beschäftigte Unternehmensberater, die strategische und marktorientierte Serviceleistungen anbieten. Nicht zu vergessen sind auch die Firmengründer: Eine gute Geschäftsidee, unternehmerisches Talent, Zähigkeit und Risikobereitschaft haben in der Branche sowohl Post-Docs als auch Hochschulprofessoren und ehemalige Industriemanager den wagnisreichen, aber oft auch lohnenden Weg in die Selbstständigkeit beschreiten lassen.

Vielfalt der Informations- und Kommunikationsberufe

Nicht nur für „Papers“ (wissenschaftliche Veröffentlichungen) brauchen Naturwissenschaftler Konzeptionsvermögen und guten Schreibstil. Dies stellen Berufseinsteiger mit Interesse für den Wissenschaftsjournalismus fest. Darüber hinaus sind Kommunikationsfähigkeit, Kenntnisse im Umgang mit modernen Medien und Recherchefähigkeiten gefragt. Übung durch Praktika, entsprechende Weiterbildungskurse, Aufbaustudiengänge und freiberufliche Tätigkeit qualifizieren hierfür am besten. Wissenschaftsjournalisten und auch Naturwissenschaftlern mit Kommunikationserfahrung bieten sich z. B. interessante Berufsnischen bei Zeitungen und Verlagen (u. a. Redaktion, Lektorat oder Illustration), Abteilungen für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit wissenschaftlicher Organisationen, Forschungseinrichtungen, Unternehmen und Industrieverbänden, Marketing- und PR-Agenturen u. a. Weitere Betätigungsfelder gibt es auch im IT-Sektor, in dem Naturwissenschaftler beispielsweise redaktionelle und auch technische Verantwortung für Webauftritte oder Informationsdatenbanken tragen bzw. diese als tägliches Werkzeug zur Informationsbeschaffung und -vermittlung verwenden.

Lehren als Beruf und Herausforderung

Das Lehramtsstudium und der Abschluss mit dem ersten und zweiten Staatsexamen befähigen für eine berufliche Laufbahn im Schuldienst sowie verschiedenste andere Lehrtätigkeiten. Weil Lebenswissenschaften und Biotechnologie sich dynamisch weiterentwickeln, werden auch hier große Anforderungen an die Erweiterung und Vermittlung des Wissensstands gestellt. Dieser muss zudem oft um die Behandlung gesellschaftlicher Fragen erweitert werden. Wer nicht gleich den Eintritt in den Staatsdienst vollzieht oder eine Anstellung an einer Privatschule übernimmt, kann die Übergangszeit durch umfassende Weiterbildungsangebote (z. B. in Informatik, Umwelterziehung, Ethik, Psychologie, Medienpraxis oder Beratung) sinnvoll nutzen. Auch die Übernahme wechselnder beruflicher Aufgaben auf Zeit kann eine Überbrückungsmöglichkeit darstellen. Mit pädagogischer/didaktischer Berufserfahrung und Qualifikation und der notwendigen Flexibilität erschließen sich auch außerhalb eines Schulgebäudes interessante Berufschancen, die ebenfalls mit einem Bachelor-/Masterabschluss oder einer Promotion wahrgenommen werden können. Hierzu zählt die didaktische Forschung und Lehre an Universitäten, Fachhochschulen und Instituten. Ebenso existieren Tätigkeitsfelder in Schulungseinrichtungen zoologischer und botanischer Gärten, Museen und „Science Centers“, an Bildungszentren und bei Verbänden. Weitere Möglichkeiten bestehen bei privaten Weiterbildungsakademien, Institutionen der Erwachsenenbildung oder im Rahmen von Ausbildungstätigkeiten an staatlichen Berufsfachschulen oder Berufskollegs.

„Natürliche“ Berufsnischen

Berufe im Natur- und Umweltschutz erfordern nicht nur Engagement und Fachwissen in der Ökologie, sondern auch Kenntnisse und Fähigkeiten z. B. in Verwaltungs- und Informationstechnik, Umweltmanagement, -technik und -recht sowie Betriebswirtschaft, inklusive Public Relations und Marketing. Es empfiehlt sich daher, studienbegleitende Zusatzqualifikationsangebote und Praktika bzw. Weiterbildungsmöglichkeiten nach Erlangen eines akademischen Grads wahrzunehmen. Attraktivität für den Beruf erlangt man vor allem durch Erfahrung. „Learning by Doing“ kann deshalb die Einstiegschancen deutlich vergrößern. Zu den potenziellen Arbeitgebern für Naturwissenschaftler zählen z. B. Naturschutzverwaltungen staatlicher und kommunaler Behörden in der Planung, Umsetzung und Überprüfung des Natur- und Gewässerschutzes. Andere Berufe sind in Unternehmen angesiedelt: Zertifizierter technischer Umweltschutz stellt für die Industrie heute einen wichtigen Wirtschaftsfaktor dar. Dafür sind Zusatzqualifikationen u. a. in Problemfeldern wie Abfall, Wasser und Böden, Luft, Lärm, Energie, Sicherheitstechnik, Gesundheits- und Arbeitsschutz erforderlich. Freiberufler können ihre Leistungen an Ingenieur- oder Landschaftsplanungsbüros, u. a. für Umweltgutachten, -planungen und Beweissicherungsverfahren, anbieten. Existenzsichernd sind hierbei entweder die Übernahme als fester Mitarbeiter oder das Anwerben langfristig angelegter Aufträge, wobei betriebswirtschaftliche Qualifikation und ein interdisziplinäres Team den beruflichen Erfolg maßgeblich mit beeinflussen. Auch zeitlich befristete Anstellungen bei Umwelt- und Zweckverbänden können helfen, Schlüsselqualifikationen zu erwerben und die eigene Attraktivität für zukünftige Berufstätigkeiten zu steigern.

Universitäten

Fachhochschulen

**Außeruniversitäre
Forschungseinrichtungen**

- 1 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
- 2 Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL)
- 3 Max-Planck-Institut für medizinische Forschung
- 4 Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie
- 5 Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik
- 6 Friedrich-Miescher-Laboratorium für biologische Arbeitsgruppen in der Max-Planck-Gesellschaft
- 7 Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)
- 8 Max-Planck-Institut für Immunbiologie
- 9 Bekleidungsphysiologisches Institut Hohenstein e.V.
- 10 Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
- 11 Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI
- 12 Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel (BFEL)
- 13 Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
- 14 Institut für Textil- und Verfahrenstechnik Denkendorf (ITV)
- 15 Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen (NMI)
- 16 Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung e.V. (HSG-IMIZ)
- 17 Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwissenschaften (BBA)

Die Landesgesellschaft BIOPRO Baden-Württemberg GmbH ist zentrale Anlaufstelle für alle Belange der Biotechnologie. Sie initiiert und unterstützt Innovationsprozesse sowie das öffentliche Verständnis moderner Hochtechnologien.



Baden-Württemberg Lebenswissenschaften und Biotechnologie

Baden-Württemberg zählt in Deutschland und Europa zu den Spitzenstandorten in den Lebenswissenschaften und der Biotechnologie. Welche Faktoren dafür maßgeblich waren und sind, erfahren Sie in diesem Kapitel.

8. Lebenswissenschaften und Biotechnologie in Baden-Württemberg

Exzellente Wissenschaft

Das Land Baden-Württemberg hat bereits frühzeitig auf die Biotechnologie und Gentechnik gesetzt und die Bereiche Biowissenschaften und Biomedizin konsequent und kontinuierlich ausgebaut. Daher wird seine Forschungslandschaft in diesen Feldern heute zu den leistungsfähigsten und vielschichtigsten in Europa gerechnet. Wichtige Eckpfeiler sind die acht **Universitäten** Freiburg, Heidelberg, Hohenheim, Karlsruhe, Konstanz, Stuttgart, Tübingen und Ulm, vier Universitätskliniken und elf **Hochschulen**. Hinzu kommen 18 international renommierte, **außeruniversitäre Forschungseinrichtungen**. Zu diesen zählen allein fünf lebenswissenschaftlich ausgerichtete **Max-Planck-Institute** (darunter die der Nobelpreisträger Christiane Nüsslein-Volhard und Bert Sakmann), mehrere **Fraunhofer-Institute** sowie das **Europäische Laboratorium für Molekularbiologie** (EMBL) und das **Deutsche Krebsforschungszentrum** in Heidelberg (DKFZ), Wirkungsstätte des Nobelpreisträgers Harald zur Hausen.

Dynamische Unternehmen

Baden-Württemberg ist mit über 140 **Pharmaunternehmen** Deutschlands Pharmastandort Nummer 1: Die nahezu 26.000 Beschäftigten im Pharmabereich erwirtschafteten im Jahr 2010 einen Umsatz von 7,3 Milliarden Euro. Zudem ist Europas größte biopharmazeutische Produktionsanlage am Standort Biberach an der Riss angesiedelt. Einen detaillierten Überblick über die Unternehmenslandschaft in den Lebenswissenschaften vermittelt die Datenbank der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH, in der Ende 2011 rund 860 Unternehmen gelistet waren (www.bio-pro.de/service/unternehmen/). Diese bietet die Möglichkeit, eine Aufschlüsselung nach Branche (beispielsweise industrielle Biotechnologie oder Pharma) sowie nach Tätigkeitsbereichen (Analytik, Herstellung von Proteinen etc.) vorzunehmen.

Im Bereich der Biotechnologie spielen **kleine und mittelständische Unternehmen** (mit weniger als 500 Mitarbeitern und der Biotechnologie als Kerngeschäft) eine besondere Rolle. Diese sind im Umfeld der Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen entstanden, nicht wenige davon als Ausgründungen aus der akademischen Forschung. Sie spielen in der Branche als Ideenschmied für neue Technologien und Anwendungen eine bedeutende Rolle. Ihre flexiblen Methoden in Forschung und Entwicklung machen die „**Biotechs**“ insbesondere als Kooperationspartner für große Unternehmen interessant.



Von den medizinischen über die landwirtschaftlichen bis zu den industriellen Anwendungen sind in Baden-Württemberg alle Bereiche der Biotechnologie repräsentiert.

zu den Gewinnern gehörten, haben mit Unterstützung der Kommunen, Städte und Universitäten eine beeindruckende Entwicklung vollzogen.

Bildung, Wachstum und Erfolg solcher regionaler Zentren (engl.: „**Cluster**“) sind an verschiedene Faktoren gekoppelt: Hierzu zählt vor allem die Nähe der Unternehmen zu wissenschaftlichen Einrichtungen. Ein hervorragendes wissenschaftliches Umfeld wird von vielen Firmen als erfolgsbestimmend angesehen. Zudem bieten vom Land unterstützte Technologieparks den Existenzgründern und jungen Unternehmen die benötigte Infrastruktur (z. B. Laborräume und Büroflächen) für eine Ansiedlung zu attraktiven Preisen. Ein weiterer Faktor ist nicht zuletzt ein gut funktionierender Technologietransfer. Die Kooperation von Wissenschaft, Industrie, Kommunen und Finanzgebern in unmittelbarer Nähe zueinander begünstigt maßgeblich die Neugründung und das Wachstum junger Unternehmen.

Vernetzte Zentren

Über die Landschaft der baden-württembergischen Biotechnologiebranche spannt sich ein Netz aus regionalen Zentren: Zu ihnen zählen das Rhein-Neckar-Dreieck mit Heidelberg, der Raum Freiburg und der südliche Oberrhein bis nach Konstanz, Stuttgart/Neckar-Alb mit Tübingen sowie Ulm einschließlich der Standorte Biberach, Laupheim und Oberkochen.

Zwei dieser „Knotenpunkte“ gingen in den Jahren 1996 und 2001 als Gewinnerregionen aus den bundesweiten Biotechnologie-Förderwettbewerben „**BioRegio**“ und „**BioProfile**“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) hervor. Aber auch die Regionen Baden-Württembergs, die in diesen Wettbewerben nicht

Landesweite Förderung und Dienstleistung

Das Land Baden-Württemberg und die Baden-Württemberg Stiftung fördern umfassend den Ausbau der Lebenswissenschaften und der Biotechnologie in Baden-Württemberg. So finanzierte das Land im Rahmen der Zukunftsoffensive III aus Mitteln der Baden-Württemberg Stiftung mit ca. 30 Mio. € die Errichtung dreier lebenswissenschaftlicher Zentren an den Universitäten Freiburg (Zentrum für Biosystemanalyse – ZBSA), Heidelberg (Quantitative Analyse molekularer und zellulärer Biosysteme – Bioquant) und Ulm (Forschungsnetz ZytoOrganoPoese). Im Rahmen der „Offensive Biotechnologie Baden-Württemberg“ stellte die Baden-Württemberg Stiftung dem Land weitere 29 Mio. € zur Unterstützung der Lebenswissenschaften und der Biotechnologie in Baden-Württemberg zur Verfügung. Außerdem finanziert die Baden-Württemberg Stiftung mit mehr als 50 Mio. € gezielt lebenswissenschaftliche Forschungsprojekte im Land.

Seit Januar 2003 hat BIOPRO Baden-Württemberg als zentrale Anlaufstelle für alle Belange der Biotechnologie die Arbeit aufgenommen: Diese Landesgesellschaft trägt zur Stärkung der Zusammenarbeit zwischen öffentlichen Forschungseinrichtungen und Firmen in Baden-Württemberg bei und bietet Dienstleistungen für Wissenschaftler und Biotechnologieunternehmen, die ihre Forschungsergebnisse wirtschaftlich verwerten wollen. Weiterhin gehört es zu ihren Aufgaben, internationale Pharmaunternehmen auf der Suche nach neuen Produktideen sowie Anleger und Kapitalgeber auf die Biotechnologieindustrie des Landes aufmerksam zu machen.



Biotechnologieparks des Landes Baden-Württemberg und Gesamtzahl der dort ansässigen Unternehmen



Glossar
Fachbegriffe
zum Nachschlagen

A

Acetylgruppe Chemische Gruppe ($\text{CH}_3\text{CO}-$)

Adenin Bestandteil (Base) der Nucleinsäuren, Purin-Abkömmling, Abkürzung: A.

Adenoviren DNA-haltige Viren, die Erkrankungen der Atmungsorgane verursachen können. Entschärfte Adenoviren werden als Gen-Taxis in der Gen-Therapie genutzt.

AIDS Acquired Immune Deficiency Syndrome – erworbenes Immunschwächesyndrom. Name für die Endphase einer Erkrankung des Immunsystems, die durch eine HIV-Infektion ausgelöst wird.

Aminosäure Baustein der Proteine; es gibt insgesamt 20 verschiedene Aminosäuren in Proteinen.

Ampicillin Halbsynthetisches Penicillin-Derivat, wirkt bakteriostatisch (Antibiotikum).

Anämie Blutarmut

Antibiotikum Stoffwechselprodukt von Mikroorganismen (Bakterien, Pilze), das in geringen Konzentrationen andere Mikroorganismen in ihrem Wachstum hemmt.

Antibiotika-Resistenz Fähigkeit von Mikroorganismen, durch Synthese von bestimmten Stoffen die Wirkung von Antibiotika aufzuheben (z. B. das Enzym Penicillinase spaltet Penicillin und macht es damit unwirksam).

Antibiotikaresistenzgene Gene, die der Wirtszelle die Fähigkeit verleihen, in Gegenwart eines Antibiotikums zu leben und sich zu vermehren.

Antigene Fremdstoffe, die das Immunsystem zur Produktion von Antikörpern anregen.

Antikörper Körpereigene Proteine (Immunglobuline), die im Verlauf einer Immunantwort von den B-Lymphozyten gebildet werden. Sie erkennen in den Körper eingedrungene Fremdstoffe (z. B. Bakterien) und helfen im Rahmen einer umfassenden Immunantwort, diese zu bekämpfen.

Antisense-RNA Die Boten-RNA (mRNA) entsteht am Eiweiß-kodierenden Strang der DNA. Wird auch der Gegenstrang abgelesen, entsteht eine zur mRNA komplementäre RNA: Die Antisense-RNA. Verbinden sich Antisense-RNA und mRNA zu einem Doppelstrang, kann die mRNA nicht mehr in ein Eiweiß übersetzt werden.

Apoptose Programmierter Zelltod

Autoradiogramm Abbild, das durch radioaktive Strahlung auf einem Röntgenfilm entsteht.

B

Bakterien Mikroskopisch kleine, einzellige Lebewesen, die zu den Prokaryoten gehören.

Bakteriophage Phage Virus, das ausschließlich Bakterien infiziert. Phagen werden in der Gentechnik häufig als Vektoren benutzt.

Base Bestandteil von Nucleinsäuren. Es gibt vier verschiedene Basen: Adenin (A), Guanin (G) (Purinabkömmlinge), Cytosin (C) und Thymin (T) bzw. Uracil (U) (Pyrimidinabkömmlinge). In der RNA ersetzt Uracil Thymin.

Basenpaar Die vier Basen liegen in der DNA-Doppelhelix immer als Paare vor. Aufgrund der chemischen Struktur ist eine Paarbildung nur zwischen A und T (DNA) bzw. A und U (RNA) sowie C und G möglich. A und T (U) sowie C und G werden deshalb auch als komplementär bezeichnet.

Basentriplett -> Codon

Biosensoren Biologische Detektionssysteme zum Aufspüren kleinster Substanzmengen.

Biotechnologie

Alle Verfahren, die lebende Zellen oder Enzyme zur Stoffumwandlung und Stoffproduktion nutzen.

Blunt ends -> stumpfe Enden

Boten-RNA -> mRNA

C

cDNA complementary/copy DNA. DNA, die mit Hilfe eines viralen Enzyms (Reverse Transkriptase) nach Vorlage einer mRNA synthetisiert wird. Diese DNA ist zur ursprünglichen mRNA komplementär.

cDNA-Bank Klonsammlung, die von der mRNA einer bestimmten Zelle oder eines Gewebes präpariert wurde. Sie repräsentiert die genetische Information, die in diesen Zellen exprimiert wird.

cDNA-Bibliothek -> cDNA-Bank

Chimäre Mosaik-Lebewesen, das aus der Verschmelzung von Embryonalzellen zweier verschiedener Arten hervorgeht (z. B. die „Schiege“ aus Schaf und Ziege, oder die „Tomoffel“ aus Tomate und Kartoffel).

Chromosom Unter dem Mikroskop sichtbare Träger der Erbanlagen. Die Anzahl der im Zellkern vorhandenen Chromosomen ist artspezifisch. Beim Menschen sind es zweimal 23. Mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen liegen Chromosomen in Körperzellen sowie in befruchteten Eizellen paarweise als sog. homologe Chromosomen vor. In den Keimzellen ist nach Abschluss der Reifungsteilungen nur ein einfacher Chromosomensatz vorhanden.

Codon Abfolge von drei Basen, die die Information für eine Aminosäure oder ein Stoppsignal enthält. Insgesamt gibt es $4^3 = 64$ verschiedene Codons. Lineares Basentriplett einer mRNA, die in der Translation für eine Aminosäure codiert.

Codondegeneration Zur Codierung einiger Aminosäuren genügen bereits die ersten beiden Basen, das dritte Basenpaar kann variieren.

Cytoplasma Zellplasma; Lichtmikroskopisch betrachtet mehr oder weniger unstrukturierter Teil einer Zelle.

Cytosin Bestandteil (Base) der Nukleinsäuren, Pyrimidin-Abkömmling, Abkürzung: C.

D

Degeneration Bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine Aminosäure auf der DNA-Ebene unterschiedlich verschlüsselt vorliegen kann, d. h. es sind verschiedene Basentriplets möglich. Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere bevorzugen für gleiche Aminosäuren unterschiedliche Basentriplets in Bezug auf die dritte Base im Triplett. -> Codondegeneration.

Degeneration des genetischen Codes 64 Codons stehen für die Festlegung von 20 Aminosäuren sowie 3 Stoppsignalen zur Verfügung. Folglich sind manche Aminosäuren mehrfach codiert (z. B. werden Leucin, Serin und Arginin durch je 6 Codons spezifiziert). -> Codondegeneration.

Desoxyribonuklease DNase; Enzym, das einzelsträngige und doppelsträngige DNA abbaut.

Desoxyribonukleinsäure DNA; Doppelsträngiges, helikales Makromolekül, in dem die gesamte Erbinformation eines Organismus codiert ist.

Diabetes Zuckerkrankheit, hervorgerufen durch den Mangel an Insulin.

Diploid Körperzellen besitzen einen doppelten Chromosomensatz (z. B. Mensch 2×23 Chromosomen). Einer stammt von der Mutter, der andere vom Vater.

DNA Desoxyribonukleinsäure trägt die genetische Information. In den Chromosomen liegt sie als hoch-kondensiertes, fadenförmiges Molekül vor.

DNA-Bibliothek Gesamtzahl aller Bakterien, die ein rekombinantes Plasmid mit unterschiedlichen DNA-Fragmenten eines anderen Organismus enthalten. Eine DNA-Bibliothek kann entweder mit genomischer DNA (-> Genom) oder mit cDNA hergestellt werden.

DNA-Ligase Enzym, das DNA-Fragmente miteinander verknüpft; wird in der Gentechnik als molekularer „Kleber“ eingesetzt.

DNA-Polymerase Enzym, das die Synthese von DNA nach einer DNA-Vorlage katalysiert (z. B. bei der Replikation).

Wird vielfach in der Gentechnik zur In-vitro-Synthese von DNA-Stücken verwendet.

DNase -> Desoxyribonuklease

Doppelhelix Zwei schraubenförmig umeinander gewundene DNA-Stränge.

E

Eiweiß -> Protein

Elektroporation Verfahren, DNA mit einem kurzen elektrischen Impuls in Zellen einzuschleusen; Verwendung hauptsächlich bei Hefen und Pflanzenzellen.

Empfängerorganismus Organismus, in den fremde DNA eingeführt wird.

Enzyme Katalysatoren in der lebenden Zelle. Enzyme ermöglichen die chemischen Umsetzungen im Organismus, die als Stoffwechsel bezeichnet werden.

Endonuklease Enzym, das innerhalb einer Nukleinsäure schneidet (Gegensatz: Exonuklease).

Epigenetik Beschreibt den Einfluss chemischer Gruppen bzw. kleiner Proteine (Ubiquitin) auf die Genexpression. Dieses epigenetische Muster wird bei der Fortpflanzung mit vererbt.

Erythropoietin Wachstumsfaktor, der die Neubildung von Erythrozyten stimuliert; wird in der Niere gebildet. Erythropoietinmangel führt zum Krankheitsbild der renalen Anämie.

Erythrozyt Rotes Blutkörperchen, enthält den Blutfarbstoff Hämoglobin, der den Sauerstoff zu den Körperzellen transportiert.

Escherichia coli *E. coli*; Colibakterium, das im menschlichen Darm vorkommt; Varianten dieses Colibakteriums (*E. coli* K12), denen bestimmte, für das Überleben in „freier Wildbahn“ notwendige Eigenschaften des Wildtypbakteriums fehlen, werden in der Gentechnik häufig als sogenannter Empfängerorganismus für die Klonierung von rekombinanten DNA-Stücken eingesetzt.

Eukaryoten Organismen, deren Zellen einen Zellkern und Organelle besitzen. Zu den Eukaryoten gehören Protozoen (Einzeller), Algen, Pilze, Pflanzen und Tiere (einschließlich Mensch).

Exon Bereich eines eukaryotischen Gens, der über die mRNA exprimiert wird (s. a. Intron). Der Teil einer DNA, der ein funktionelles Protein entstehen lässt.

Exonuklease Enzym, das eine Nukleinsäure von einem oder beiden Enden her abbaut (Gegensatz: Endonuklease).

Expression -> Genexpression

Expressionsvektor Vektor, der in einer bestimmten Wirtszelle (z. B. *E. coli*, Zellkultur) die Umsetzung eines Gens in das Protein ermöglicht. Er enthält alle Regulationselemente, die hierfür nötig sind.

F

Fermenter Gärtank, in dem Bakterien oder Zellkulturen vermehrt werden.

G

Gelelektrophorese Methode, um in ein Gel eingebettete Nukleinsäuremoleküle oder Proteine aufgrund ihrer Beweglichkeit in einem elektrischen Feld aufzutrennen. Die verwendeten Gele bestehen aus Agarose oder Polyacrylamid.

Gen Teil der Erbinformation, der für die Ausprägung eines Merkmals verantwortlich ist. Es handelt sich hierbei um einen Abschnitt auf der DNA, der die genetische Information zur Synthese eines Proteins oder einer funktionellen RNA (z. B. tRNA) enthält.

Genbank Sammlung von klonierten Genfragmenten.

Gendiagnose Verfahren zur Feststellung von genetischen Veränderungen, die z. B. eine erbliche Erkrankung oder eine genetisch bedingte Empfindlichkeit verursachen.

Genetischer Code Der genetische Code legt die Zuordnung der 64 Codons der DNA bzw. der mRNA zu den 20 Aminosäuren und 3 Stoppcodons fest.

Genetischer Fingerabdruck Die Anordnung bestimmter DNA-Stücke ergibt für jede Person ein charakteristisches Muster.

Gentechnisch veränderter Organismus Organismus, dessen genetisches Material in einer Weise verändert worden ist, wie sie unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt.

Genexpression Biosynthese eines Genprodukts (= Umsetzung der genetischen Information in Proteine). Sie erfolgt in der Regel als Transkription von DNA zu mRNA und anschließender Translation von mRNA zu Protein.

Genkanone Gerät, mit dessen Hilfe man Zellen mit Mikroprojektilen beschießt, die mit DNA beschichtet sind. Auf diese Weise wird DNA in die Zellen eingeführt.

Genom Die gesamte Erbsubstanz eines Organismus. Jede Zelle eines Organismus verfügt in Ihrem Zellkern über die komplette Erbinformation.

Genomische Bank Klonsammlung, die das gesamte Genom eines Organismus repräsentiert.

Gensonde Einzelsträngige DNA- oder RNA-Sequenz, welche spezifisch markiert ist (z. B. radioaktiv) und an komplementäre Nukleinsäuresequenzen bindet. Aufgrund der Markierung ist eine Identifizierung der erkannten Sequenzen möglich.

Gentechnik Sammelbegriff für verschiedene molekularbiologische Techniken. Sie ermöglicht, DNA-Stücke unterschiedlicher Herkunft neu zu kombinieren, in geeigneten Wirtszellen zu vermehren und zu exprimieren.

Gentherapie Versuch, eine Krankheit durch das Einschleusen eines Gens in den Körper zu heilen.

- a) Somatische Gentherapie: an Körperzellen
- b) Keimbahntherapie (verboten) führt zu vererbbaaren Veränderungen.

Gentransfer Die Übertragung eines Gens in Empfängerzellen

Glatte Enden DNA-Enden ohne überhängende 5'- oder 3'-Enden

Glykoprotein Proteine, welche noch Polysaccharidketten (Mehrfachzucker) gebunden haben (N-Acetylhexosamine, Galaktose, Mannose, Glukose).

Guanin Bestandteil (Base) der Nukleinsäuren, Purin-Abkömmling; Abkürzung: G.

H

Haploid Haploide Zellen besitzen den halben Chromosomensatz (z. B. Mensch: 23 Chromosomen, Keimzelle).

Herbizid Pflanzenvertilgungsmittel

Herbizidresistenz Durch die Übertragung eines Toleranzgens kann die Nutzpflanze in Gegenwart eines Breitband-Herbizids wachsen, während Wildpflanzen unterdrückt werden.

Histonproteine In regelmäßigen Abständen ist die DNA im Zellkern um Histonproteinkomplexe gewunden. Diese spielen für die Organisation der DNA eine wichtige Rolle. An Histonproteine können verschiedene chemische Gruppen (Methyl- und Acetylgruppen) angehängt werden, was einen Einfluss auf die Verpackung der DNA und somit die Genaktivität hat.

Hormon Protein, das als Botenstoff von seinem Entstehungsort zu seinem Zielort transportiert wird (häufig über das Blut) und dort eine Reaktion in der Zelle auslöst; z. B. Insulin wird in der Bauchspeicheldrüse produziert, gelangt über das Blut zum Muskel und sorgt dort für eine Senkung des Blutzuckerspiegels.

Humanpathogen -> Pathogen

Hybridisierung Zusammenlagerung einzelsträngiger, auch nicht zusammengehöriger Nukleinsäuremoleküle (z. B. DNA-RNA) über Wasserstoffbrücken zwischen den komplementären Basen.

I

Immunologie Wissenschaft, die sich u. a. mit den Abwehrreaktionen von Mensch und Tier gegen Organismen wie Bakterien, Pilze und Viren, aber auch mit Abwehrreaktionen gegen fremde Zellen und Gewebe bzw. gegen eigene Zellen und Gewebe (Autoimmunreaktionen) beschäftigt.

Inserieren Einfügen von DNA-Abschnitten in ein anderes DNA-Molekül.

Insertionsvektor Von einem Bakteriophagen abgeleiteter Vektor mit einer Klonierungsstelle, in die man DNA einbauen kann.

Insulin Hormon, das in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse gebildet wird und die Senkung des Blutzuckerspiegels bewirkt. Zuckerkranken (Diabetikern) fehlt dieses Hormon.

Interferone Drei Arten eng verwandter Proteine (α , β - und γ -Interferon), die bei einer Virusinfektion von unterschiedlichen Zellen ausgeschüttet werden. Sie verhindern die Virusvermehrung. Interferone werden auch bei der Behandlung bestimmter Krebsarten eingesetzt.

Interleukine Proteine, die als Botenstoffe die Immunantwort stimulieren. Sie regen u. a. die Teilung der B-Lymphozyten an, die für die Produktion von Antikörpern sorgen.

Intron (intervening sequence) Bereich eines eukaryotischen Gens, der in der Zelle aus der mRNA herausgeschnitten wird. Aus diesen Introns wird folglich kein Protein synthetisiert.

In vitro „Im Reagenzglas“ (lat.), d. h. außerhalb des Organismus.

In-vitro-Fertilisation IVF = Extrakorporale Befruchtung = Künstliche Befruchtung, d. h. Befruchtung außerhalb des Körpers im Reagenzglas (in vitro). Die befruchtete Eizelle (Zygote) wird anschließend in die Gebärmutter eingepflanzt, in der sich der Embryo wie nach einer normalen Befruchtung weiterentwickelt.

In vivo „Im Leben“ (lat.), d. h. im Organismus.

K

kb -> Kilobase

kDa Maß für die Masse eines Atoms oder Moleküls (ein Dalton entspricht der Masse von $1/12$ C-Atom, k = kilo (1.000)).

Katalysator Reaktionsbeschleuniger

Keimbahn Die Zellenfolge, die von der befruchteten Eizelle (Zygote) bis zu den Keimzellen des neuen Individuums führt, bezeichnet man als Keimbahn.

Keimbahn-Therapie (in Deutschland verboten) Übertragung eines Gens in Ei- oder Samenzellen und damit die Weitergabe des eingeschleusten Gens an kommende Generationen.

Keimzelle Geschlechtszelle eines Organismus (Eizelle, Spermium).

Kilobase 1.000 Basen oder Basenpaare; Einheit kb für die Länge von DNA- oder RNA-Molekülen.

Klebrige Enden Ungleichlange Enden eines DNA-Moleküls. Können an ein komplementäres, klebriges Ende eines anderen DNA-Moleküls anlagern und so zwei Moleküle verbinden.

Klenow-Fragment Fragment der DNA-Polymerase I, dem die 5'-3'- Exonukleaseaktivität fehlt.

Klon Bakterien- oder Zellkolonie, die sich durch Teilung aus einer einzigen Zelle bildet. Alle Zellen dieser Kolonie besitzen eine identische genetische Ausstattung.

a) Klonierung/Klonieren: In-vitro-Neukombination von DNA und deren Vermehrung in Wirtszellen.

b) Erzeugung genetisch identischer Zellen (Mehrlinge) durch Zellteilung oder Kerntransplantation.

Kompetent Eigenschaft eines Bakteriums, DNA von außen aufnehmen zu können.

Komplementär -> Basenpaar

Konjugation Natürlicher Vorgang, mit dem bestimmte Bakterien durch „Paarung“ (Aneinanderlagern von Spender- und Empfängerzelle) genetische Information (Plasmide) austauschen. Die hierfür benötigten Gene liegen in der Regel auf den Plasmiden.

Kopienzahl 1) Anzahl der Plasmide in einem Bakterium. 2) Anzahl der Genkopien im Genom eines Organismus.

L

Life Sciences Aufgabe der Life Sciences ist die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Produkten, Technologien und Dienstleistungen auf Basis der modernen Biotechnologie.

Liganden Häufig relativ kleine Moleküle, die genau in die Bindungstasche von Rezeptoren passen. So wie nur ein ganz bestimmter Schlüssel in ein Schloss passt, können nur genau definierte Liganden mit ihren jeweiligen Rezeptoren in Wechselwirkung treten.

Ligase Enzym, das DNA-Moleküle über eine Phosphodiesterbrücke zwischen einem 5'-Phosphat-Ende und einem 3'-OH-Ende miteinander verbinden kann.

Linker Synthetisches, mit sich selbst komplementäres Oligonukleotid, das eine Restriktionsschnittstelle enthält. Es wird benutzt, um DNA-Moleküle mit klebrigen Enden an solche mit glatten Enden anzukoppeln oder umgekehrt.

Lipide Fette und fettähnliche Substanzen.

Lymphozyten Klasse der weißen Blutkörperchen, die in B- und T-Lymphozyten unterteilt werden und bei der Immunantwort des Körpers unterschiedliche Funktionen übernehmen (z. B. produzieren B-Lymphozyten Antikörper).

Lysogen Eigenschaft eines Bakteriophagen, seine Wirtszelle bei der Infektion nicht zu zerstören.

Lytisch Eigenschaft eines Bakteriophagen, seine Wirtszelle bei der Infektion zu zerstören.

M

Markergen Gen, das einem fremden Organismus eine leicht erkennbare Eigenschaft vermittelt.

Meiose Reife- und Reduktionsteilung bei der Bildung von Keimzellen. Die Meiose besteht aus zwei Schritten: Im ersten Schritt wird der diploide Chromosomensatz halbiert (beim Menschen von 46 auf 23). Die sich anschließende Teilung entspricht dagegen weitgehend einer Mitose. Als Produkte entstehen 4 haploide Keimzellen.

Mendelsche Regeln Gesetzmäßigkeiten bei der Vererbung, die zum ersten Mal von Mendel und später unabhängig voneinander von Correns, Tschermak und de Vries formuliert wurden.

Messenger-RNA mRNA; Ribonukleinsäure, die von einer DNA transkribiert wird und Codons für die Aminosäuresequenz eines Proteins enthält.

Metastase Zellen, die sich vom Primärtumor abgelöst haben und weiterwachsen. Diese Tochtergeschwulst kann weit entfernt vom Primärtumor und in völlig anderem Gewebe entstehen.

Methylierung Anhängen von Methylgruppen ($-\text{CH}_3$) z. B. an die Base Cytosin oder an bestimmte Seitengruppen der Histonproteine. Das Methylierungsmuster beschreibt die Verteilung dieser chemischen Gruppen über größere Bereiche der DNA.

Mikroinjektion Einführung von DNA in den Kern oder das Cytoplasma einer Zelle über eine direkte Injektion mit Hilfe einer Mikrokapillare.

Mitose Zellteilung, bei der nach vorheriger Verdopplung der DNA (Replikation) jede Tochterzelle einen vollständigen Chromosomensatz erhält.

Monogenetische Erkrankung Von einem einzigen defekten Gen ausgelöstes Erbleiden.

Monoklonale Antikörper Strukturell identische Antikörper, die daher auch über die exakt gleiche Bindungsstelle für ein Antigen verfügen.

Monomer Kleinste Moleküleinheit (Baustein) eines Oligomers bzw. Polymers.

mRNA messenger RNA = Boten-RNA: Einzelsträngige Kopie eines Gens, die von den Ribosomen in ein Proteinmolekül übersetzt wird (Translation).

Mutation Jede Veränderung des Erbguts (z. B. Austausch einer Base; Umstellung einzelner DNA-Abschnitte, Einfügung zusätzlicher Basen, Verlust von Basen oder ganzen DNA-Abschnitten). Mutationen kommen ständig in der Natur vor (z. B. ausgelöst durch UV-Strahlen, natürliche Radioaktivität) und sind die Grundlage der Evolution.

Mutagenese Erzeugung von Mutationen, die u. a. durch UV-Licht oder andere Strahlung sowie zahlreiche Chemikalien ausgelöst werden.

N

Northern-Blot Übertragung von durch Gelelektrophorese getrennten RNA-Molekülen auf Membranen, gefolgt vom Nachweis spezifischer Sequenzen durch Hybridisierung mit einer markierten Sonde.

Novel Food Lebensmittel, die z. B. aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen, mit deren Hilfe hergestellt werden oder gentechnisch hergestellte Zusätze enthalten.

N-terminale Aminosäureanalyse Verfahren, um die Aminosäuresequenz eines Peptids oder Proteins zu ermitteln. Das zu untersuchende Molekül wird chemisch um je eine Aminosäure abgebaut und diese bestimmt. Der Abbau beginnt mit der Aminosäure, welche die freie Aminogruppe trägt. Nach Definition ist das die erste Aminosäure ($\text{NH}_2\text{AS}_1\text{-AS}_2\text{-AS}_3\text{...AS}_n\text{COOH}$).

Nuklease Enzym, das DNA oder RNA spaltet, indem Phosphodiesterbrücken hydrolysiert werden.

Nukleinsäuren DNA und/oder RNA.

Nukleosid Stickstoffhaltige Base (z. B. Adenin, Guanin, Thymin, Cytosin, Uracil), an die ein Zuckermolekül gebunden ist.

Nukleotide Bausteine der Nukleinsäuren. Sie setzen sich aus einer Base, einem Zuckerrest und drei Phosphatgruppen zusammen. Bei der DNA- bzw. RNA-Synthese werden Nukleotide miteinander über eine Phosphodiesterbindung verknüpft. Dabei werden zwei Phosphatgruppen abgespalten.

Nukleus Zellkern einer eukaryotischen Zelle, der das genetische Material enthält und von einer Membran umschlossen wird.

O

Oligo Vorsilbe mit der Bedeutung „wenig“, z. B. in Oligonukleotid.

Oligomer Kurze Abfolge von Monomeren.

Oligonukleotid Kurze Nukleotidsequenz.

Operator Region eines Operons, an den der Repressor bindet, liegt in der Nähe des Promotors.

Operon In Bakterien Gene, welche unter der Kontrolle eines Regulatorproteins stehen.

Organelle Subzelluläre Partikel, die von einer eigenen Membran umschlossen sind und denen bestimmte Funktionen zugeordnet werden können (z. B. Mitochondrien, Golgi-Apparat, Chloroplasten, Lysosomen). Sie kommen nur bei Eukaryoten vor.

Organismus a) Jede biologische Einheit, die fähig ist, sich zu vermehren und selbstständig, d. h. ohne fremde Hilfe, zu existieren (Mikroorganismen, Pilze, Pflanzen, Tiere einschließlich Mensch).

b) Legaldefinition aus dem Gentechnikgesetz: „Jede biologische Einheit, die fähig ist, sich zu vermehren oder genetisches Material zu übertragen.“ Diese Definition erfasst auch Viren und Viroide. Folglich fallen gentechnische Arbeiten mit diesen Partikeln unter die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes.

P

Palindrom DNA-Sequenz, welche auf beiden Strängen (symmetrisch) die gleiche Sequenz ergibt. Viele Erkennungsstellen für Restriktionendonukleasen sind Palindrome.

Pathogen Fähig, eine Krankheit zu verursachen. Man unterscheidet zwischen human-, tier- und pflanzenpathogenen Erregern, die eine Krankheit spezifisch bei Mensch, Tier oder Pflanze hervorrufen.

PCR (Polymerase Chain Reaction) Polymerase-Kettenreaktion; Methode, mit der DNA-Abschnitte „im Reagenzglas“ vervielfacht werden.

Penicillin Stoffwechselprodukt des Pilzes *Penicillium* mit antibiotischer Wirkung (Antibiotikum). Es stört die Zellwandbildung bei Bakterien und verhindert dadurch deren Vermehrung, ohne sie abzutöten (d. h. es wirkt bakterio-statisch).

Phage Kurzbezeichnung für Bakteriophage – ein Virus, das sich in Bakterien vermehrt.

Phänotyp Sichtbare Eigenschaften eines Organismus. Wird vom Genotyp und der Umwelt bestimmt.

Pharmakodynamik Die Lehre über die Wirkung von Arzneistoffen im Organismus.

Pharmakogenetik Ein Teilgebiet der klinischen Pharmakologie. Befasst sich mit den vererbten Besonderheiten der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Medikamenten. Grundlage der Pharmakogenetik ist die Erkenntnis, dass sowohl die erwünschten als auch die unerwünschten Wirkungen (UAW, vgl. Nebenwirkung) vieler Medikamente durch angeborene genetische Merkmale beeinflusst werden.

Pharmakokinetik Dieses Teilgebiet der Pharmakologie beschreibt, wie rasch und in welchem Ausmaß ein Stoff nach der Verabreichung im Blutplasma und in den verschiedenen Körpergeweben auftritt. Weiterhin beschreibt sie, wo und wie er wieder ausgeschieden wird.

5'-3'-Phosphodiesterbindung Typische Bindung in DNA und RNA zwischen der 5'-Phosphat-Funktion eines Nukleotids und der 3'-Hydroxylfunktion des nachfolgenden Nukleotids.

Plaque Klarer Bereich in einem Bakterienrasen, der durch Infektion mit lytischen Bakteriophagen hervorgerufen wird.

Plasmid Extrachromosomales, ringförmiges DNA-Molekül, das bei Bakterien und Hefen vorkommt und sich unabhängig vom Hauptchromosom vermehren kann. Häufig tragen Plasmide Gene für Resistenzfaktoren (z. B. gegen Antibiotika), die den Trägern einen Selektionsvorteil vermitteln. Wenn die Gegenwart eines Plasmids für ein Bakterium keinen Überlebensvorteil bietet, dann verliert es dieses mit der Zeit. Plasmide mit Transfergenen können von einem Bakterium auf ein anderes übertragen werden.

Plasminogen-Aktivator Enzym (z. B. Gewebe-Plasminogen-Aktivator = tPA, Urokinase), das an der Auflösung von Blutgerinnseln beteiligt ist; wird zur Behandlung von Herzinfarktpatienten eingesetzt.

Polyacrylamid Wird in der Gelelektrophorese als Matrix zur Trennung verschieden großer Moleküle (DNA, RNA oder Protein) benutzt.

Polylinker DNA-Abschnitt in einem Vektor mit Schnittstellen für mehrere Restriktionsendonukleasen (multiple cloning site = MCS).

Polymer Lange Sequenz von monomeren, molekularen Bausteinen.

Pränatal Vor der Geburt.

Pribnow-Box Sequenz prokaryotischer Promotoren, die für den Start der Transkription zuständig ist. Hat die Konsensussequenz TATAAT.

Primäres Transkript Erstes RNA-Transkriptionsprodukt eukaryotischer Gene. Wird durch Herausschneiden nicht zur Synthese eines Proteins benötigter Sequenzen (Introns) im RNA-processing verkürzt.

Prokaryoten Einzellige Organismen, die weder Zellkern noch Organelle besitzen (z. B. Bakterien, Blaualgen).

Promotor Startsignal der Transkription auf einem Gen

Pronukleus Vorkern, der haploide Kern der reifen Eizelle.

Prophage Bakteriophage im lysogenen Stadium.

Proteinbiosynthese Zelluläre Synthese von Proteinen; umfasst Transkription und Translation.

Proteine Eiweiße, Eiweißstoffe; hochmolekulare Verbindung aus Aminosäuren. Sie übernehmen vielfältige Funktionen in der Zelle und stellen mehr als 50 % der organischen Masse.

Protoplast Zelle, bei der die Zellwand entfernt wurde.

Purin Stickstoffhaltige, basische Doppelringssysteme; Adenin und Guanin sind Purine der DNA und RNA.

Pyrimidin Stickstoffhaltige, basische, einfache Ringssysteme: Cytosin und Thymin sind Pyrimidine der DNA. Cytosin und Uracil sind Pyrimidine der RNA.

R

Radioimmunoassay Messverfahren, bei dem mit einem radioaktiv markierten, spezifischen Antikörper die Menge einer Substanz bestimmt wird.

Regulator-Gen Reguliert die Expression eines anderen Gens.

Rekombinante DNA Experimentell verknüpfte DNA (z. B. Plasmid-DNA und neu zu exprimierende DNA aus einem anderen Organismus).

Rekombination Vorgang, bei dem DNA neu kombiniert wird. Als natürlicher Prozess findet Rekombination bei der geschlechtlichen Vermehrung während der Meiose statt. Bei der In-vitro-Rekombination werden mit Hilfe molekulargenetischer Methoden DNA-Abschnitte unterschiedlicher Herkunft miteinander verknüpft.

Repetitive Sequenz Genomische Sequenz, die sich häufig wiederholt.

Replikation Verdoppelung der DNA-Doppelhelix.

Replikon DNA-Abschnitt mit dem Replikationsstartpunkt.

Reproduktionsmedizin Teilbereich der Medizin, befasst sich mit Fortpflanzungsmethoden außerhalb des Körpers (In-vitro-Fertilisation).

Resistenzgene Gene, die vor allem bei Bakterien und Hefen auf Plasmiden lokalisiert sind und für Faktoren kodieren, die die Zellen, z. B. gegenüber Antibiotika oder Schwermetallen, widerstandsfähig machen. In der Mikrobiologie und der Gentechnik werden häufig Antibiotikaresistenzgene als selektive Marker für Vektoren verwendet, um deren Anwesenheit in einer Zelle zu überprüfen.

Restriktionsendonuklease -> Restriktionsenzym

Restriktionsenzym Enzym, das palindromische Sequenzen auf der DNA erkennt und zerschneidet.

Restriktionsfragment Ein durch eine an einem Palindrom schneidende Restriktionsendonuklease entstandenes DNA-Fragment.

Retroviren Das Erbmateriale dieser Viren besteht aus RNA. Nach Umschreibung von RNA in DNA bauen sich die Retroviren in das Erbgut der Wirtszelle ein, um sich zu vermehren. Häufigste Gen-Taxis für Gentransfer, da Retroviren auch in sie eingebaute Gene in Zellen einschleusen. Retroviren schleusen sich jedoch nur in sich vermehrende Zellen ein, nicht aber in ruhende Zellen.

Reverse Transkriptase Polymerase, die mit RNA als Vorlage die komplementäre DNA synthetisiert; wird in der Gentechnologie zur Herstellung von cDNA aus RNA benutzt. Ursprünglich aus Retroviren isoliert.

Rezeptoren Moleküle, die u. a. auf Zelloberflächen anzutreffen sind und die in der Lage sind, ein genau definiertes Molekül – ihren Liganden – zu binden. Das Zusammenreffen von Ligand und Rezeptor kann eine Abfolge von Reaktionen innerhalb der Zelle auslösen.

Rezessiv Gregor Mendel prägte für die Eigenschaften von Genen die Begriffe „dominant“ und „rezessiv“. Gene kommen in Körperzellen in der Regel in Paaren („Allelen“) vor. Ihre Kombination bestimmt die Ausprägung eines Merkmals. „Rezessive“ Gene werden von „dominanten“ Genen unterdrückt. Ihre Merkmale werden nur dann phänotypisch sichtbar, wenn zwei rezessive Gene alleine kombiniert werden.

Ribonuklease Enzym, welches RNA hydrolytisch abbaut.

Ribonukleinsäure RNA; entsteht durch DNA-abhängige RNA-Polymerase. Dient als Informationsvorlage bei der Proteinbiosynthese, bildet das Genom von RNA-Phagen.

Ribosom Protein-Nukleinsäurekomplex zur Proteinbiosynthese unter Verwendung von mRNA als Vorlage.

RNA ribonucleic acid = Ribonukleinsäure – Einzelsträngige Nukleinsäure, der DNA sehr ähnlich. Sie besteht ebenfalls aus einem Zuckerphosphat-Rückgrat sowie einer Abfolge von vier Basen. Allerdings handelt es sich beim Zuckermolekül um Ribose und anstelle von Thymin enthält die RNA die Base Uracil.

RNA-Interferenz (RNAi) Mechanismus in Eukaryoten, der die Proteinbiosynthese hemmt. Dabei spielen Doppelstrang-RNA-Moleküle mit ca. 21 Nukleotiden Länge eine zentrale Rolle. Letztendlich kommt es zur Spaltung bzw. Hemmung der Übersetzung der Ziel-mRNA oder zur Methylierung des Gens. Somit wird die Produktion bestimmter Proteine gestoppt, dies spielt bei Tieren in der Genregulation eine bedeutende Rolle, aber auch in der Abwehr von Viren (v.a. bei Pflanzen).

RNA-Processing Das Herausschneiden von nicht für ein Protein kodierenden Sequenzen (Introns) aus einer RNA. Am 5'-Ende wird eine CAP-Struktur und am 3'-Ende ein Poly(A)-Schwanz angehängt. Es entsteht mRNA.

S

S1-Nuklease Enzym, welches einzelsträngige DNA abbaut.

Screening Verfahren zum Herausfinden eines gewünschten Klons aus einer cDNA – oder einer genomischen Bank.

Selektion Herausfinden eines gentechnisch veränderten Organismus anhand neu eingebrachter Eigenschaften (z. B. Antibiotikaresistenz).

Sequenz Abfolge der Basen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin auf der DNA (bzw. Uracil statt Thymin bei RNA).

Sequenzierung a) DNA-Sequenzierung: Methode zur Entschlüsselung der Erbinformation durch Ermittlung der Basenabfolge. b) Protein-Sequenzierung: Methode zur Ermittlung der Aminosäureabfolge.

Sichelzellenanämie Ererbte Anämie, tritt in bestimmten Gebieten Afrikas auf, gekennzeichnet durch Sichelform der roten Blutkörperchen. Ursache ist eine Mutation im Gen für den Blutfarbstoff Hämoglobin.

Somatische Gentherapie Genübertragung in Körperzellen.

Somatische Zellen Sämtliche Körperzellen mit Ausnahme der Keimzellen.

Sonde Markierte RNA oder DNA, die mit einer gesuchten Sequenz binden (hybridisieren) kann.

Southern Blot Verfahren, um bereits durch Gelelektrophorese getrennte DNA-Fragmente auf Membranen zu übertragen und dort durch geeignete Sonden zu identifizieren.

Spenderorganismus Organismus, aus dem die übertragene DNA ursprünglich stammt.

Spleißen Das Herausschneiden von nicht für ein Protein kodierenden Sequenzen (Introns) aus einer mRNA. Als alternatives Spleißen bezeichnet man einen besonderen Vorgang im Rahmen der Genexpression in eukaryotischen Organismen. Aus ein und derselben DNA-Sequenz, d. h. folglich aus ein und derselben prä-mRNA, können mehrere verschiedene reife mRNA-Moleküle gebildet werden. Durch deren Translation werden entsprechend auch mehrere unterschiedliche Polypeptide gebildet.

sticky ends -> klebrige Enden

Stoppcodon Drei der 64 Codons (UAG, UAA und UGA) aus der mRNA führen zum Kettenabbruch bei der Proteinbiosynthese und signalisieren somit das Ende des Synthesevorgangs.

Strukturgene Generelle Bezeichnung für Gene, deren Genprodukte (Proteine oder RNA) keine regulatorischen Aufgaben bei der Genexpression haben.

Stumpfe Enden Glatte DNA-Enden ohne überhängende 5'- oder 3'-Enden (blunt-ends).

T

Tandem-Sequenz Sequenzen, die sich in derselben Leserichtung wiederholen.

TATA-Box Sequenz eukaryotischer Promotoren mit der Konsensussequenz TATAAAT.

temperant Bakteriophagen-Eigenschaft, die Wirtszelle lysogen zu infizieren.

Thymin Bestandteil (Base) der Nukleinsäuren, Pyrimidin-Abkömmling, Abkürzung: T.

Terminale Transferase Enzym, welches Nukleotide an den 3'-Terminus einer Nukleotidsequenz anhängt.

Tetracyclin Antibiotikum aus der Gattung Streptomyces; hemmt die prokaryotische Proteinbiosynthese.

Transduktion Phagen, die eine Bakterienzelle infiziert haben, sind in der Lage, Teile der Bakterien-DNA von einem Bakterium auf ein anderes zu übertragen. Dieses DNA-Teilstück kann über Rekombination in das Chromosom des neu infizierten Bakteriums integriert werden. Die Gentechnik macht sich diesen natürlichen Vorgang zunutze, um fremde DNA mit Hilfe von Phagen in Bakterien einzuschleusen.

Transfektion Bezeichnung von Verfahren zum Einschleusen fremder DNA in eukaryotische Zellen.

Transfer-RNA t-RNA; RNA mit spezifisch gebundener Aminosäure. Bei der Proteinbiosynthese bindet das auf der t-RNA vorhandene Anticodon mit dem Codon der im Ribosom lokalisierten mRNA und stellt so den Einbau der jeweils richtigen Aminosäure in das entstehende Protein sicher.

Transformant Zelle, in die fremde DNA eingebracht wurde.

Transformation Natürliche Fähigkeit mancher Bakterienarten, freie DNA aus der Umgebung durch ihre Zellwand hindurch aufzunehmen. In der Gentechnik wird die Transformation häufig dazu benutzt, um rekombinante Plasmide, z. B. in E. coli, einzuschleusen. Hierbei handelt es sich um eine modifizierte Form der natürlichen Transformation.

Transgene Organismen Organismen (Mikroorganismen, Tiere, Pflanzen), denen mit Hilfe gentechnischer Methoden ein fremdes Gen eingeführt worden ist, das von Generation zu Generation weitervererbt wird. Transgene Organismen sind somit gentechnisch veränderte Organismen.

Transkription Synthese eines einzelsträngigen RNA-Moleküls (mRNA) nach der Vorlage der doppelsträngigen DNA (= Umschreibung von DNA in RNA).

Transkriptionseinheit Gesamte Nukleinsäuresequenz, die vom Transkriptionsstartpunkt bis zur Terminationsstelle abgelesen wird.

Translation Prozess, bei dem die Basensequenz der mRNA in die Aminosäuresequenz des Proteins übersetzt (translatiert) wird. Dieser Vorgang findet an den Ribosomen statt. Nach der Vorlage eines einzigen mRNA-Moleküls können zahlreiche Proteinmoleküle synthetisiert werden.

Transposon Springendes Gen, DNA-Abschnitt, der sich in verschiedene Genom-Abschnitte einbauen kann.

Triplett Abfolge von 3 Nukleotiden innerhalb der DNA.

t-RNA ->Transfer-RNA

Trypsin Protease (Protein spaltendes Enzym), die in der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Spaltet zwischen den Aminosäuren Lysin und Arginin.

U

Uracil Bestandteil (Base) der Ribonukleinsäuren, Pyrimidin-Abkömmling, Abkürzung: U. Ersetzt in RNA-Molekülen die Base Thymin.

V

Vakzin Impfstoff

Vektor DNA-Vehikel, das sich in einer Zelle autonom replizieren kann (Replikation) und mit dessen Hilfe Fremd-DNA in eine Zelle eingeschleust wird. Vektoren (Plasmid, Phage oder Virus) sind wichtige Werkzeuge der Gentechnik zum Klonieren rekombinanter DNA.

Viroid Infektiöses RNA-Molekül, das keine Proteinhülle besitzt; Viroide rufen bestimmte Pflanzenerkrankungen hervor.

Virulenz Bakteriophagen-Eigenschaft, seinen Wirt nach Infektion zu lysieren.

Virus Infektiöses Partikel (keine Zelle!), das aus einer Proteinhülle und aus einem Genom (DNA oder RNA) besteht. Um sich vermehren zu können, ist es vollständig auf die StoffwechsellLeistungen lebender Zellen von sog. Wirtsorganismen (z. B. Bakterien für Phagen, Leberzellen für Hepatitis-A-Virus) angewiesen.

W

Western-Blot Transfer von mittels Gelelektrophorese getrennten Proteinen auf eine Membran und dort Nachweis mit markierten Antikörpern.

Wirtszelle, -organismus Zellsystem, in dem man rekombinierte DNA vermehren kann.

Z

Zellkern Membranumschlossenes Kompartiment eukaryotischer Zellen (Eukaryoten), in dem die Chromosomen lokalisiert sind.

Zygote Befruchtete Eizelle, entsteht aus der Fusion einer männlichen und einer weiblichen Keimzelle. Durch mitotische Teilung entsteht ein Embryo.

Zytostatika Substanzen, die sich teilende, eukaryotische Zellen – also auch menschliche Zellen – töten. Zytostatika werden zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt.

Als weiterführende Literatur zum Thema Lebenswissenschaften und Biotechnologie empfehlen wir unter anderem folgende Veröffentlichungen:

Lebenswissenschaften und Biotechnologie allgemein

Biotechnologie – Basis für Innovationen

Marquardt, R., Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.) (2000)

Das nationale Genomforschungsnetz – Krankheitsbekämpfung durch Genomforschung

Albertini, M.; Hügel, A.; Krüger, O.; Straßer, U., Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.) (2003)

Impulsgeber Lebenswissenschaften – Forschung für die Innovationen der Zukunft

Offenberger, M.; Grust, N., Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.) (2009)

Biotechnologie in der Medizin

Autonomie in der biomedizinischen Ethik. Genetische Diagnostik und selbstbestimmte Lebensgestaltung

Hildt, E., Edition Sigma-Verlag (2006)

Humangenetik

Murken, J.; Cleve, H., Thieme Verlag (2006)

BCG Report Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011 –

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen der Personalisierten Medizin

von Holleben, M.; Pani, M.; Heinemann, A., The Boston Consulting Group GmbH (2011)

Biotechnologie in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion

Kompendium Gentechnologie und Lebensmittel

Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde, Bonn et. al. (Hrsg.) (2003)

Gentechnik bei Pflanzen – Chancen und Risiken

Kempken, F.; Kempken, R., Springer-Verlag (2012)

Biotechnologie im Umweltschutz

Mikrobieller Schadstoffabbau – Ein interdisziplinärer Ansatz

Knorr, Ch. et al., Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH (2000)

Weißer Biotechnologie – Chancen für neue Produkte und umweltschonende Prozesse

Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.) (2008)



Bioethik

Bioethik

Prüfer, T.; Stollorz, V., Europäische Verlagsanstalt (2003)

Forschungspraxis Bioethik (Lebenswissenschaften im Dialog)

Kovács, L.; Brand, C. (Hrsg.), Verlag Karl Alber (2011)

Ethik in den Biowissenschaften –

Sachstandsberichte des Deutschen Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften

Band 1–13, Verlag Karl Alber (2002–2011)

Sicherheit und Recht

Juristische Praxis in den Life Sciences

Matzen, K.; Jaeger, D. (Hrsg.), BIOCOM AG Berlin (2007)

Transgene Nutzpflanzen – Sicherheitsforschung, Risikoabschätzung und Nachgenehmigungs-Monitoring

Schütte, G.; Stirn, S.; Beusmann, V. (BIOGUM/Universität Hamburg), Birkhäuser Verlag (2001)

Biotechnologie im öffentlichen Diskurs

Molekulare Medizin und Medien – Zur Darstellung und Wirkung eines kontroversen Wissenschaftsthemas

Ruhrmann, G.; Milde, J.; Zillich, A. F. (Hrsg.), VS Verlag für Sozialwissenschaften (2010)

Wissensproduktion und Wissenstransfer: Wissen im Spannungsfeld von Wissenschaft, Politik und Öffentlichkeit

Mayntz, R.; Neidhardt, F.; Weingart, P.; Wengenroth, U. (Hrsg.), Transcript (2008)

Ausbildung, Studium, Berufe

Studien- und Berufswahl 2010/2011

Bund-Länder-Kommission für Bildungsplanung und Forschungsförderung (Hrsg.) (2010)

Perspektiven. Berufsbilder von und für Biologen

Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2010)

Deine Zukunft: Biowissenschaften

Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2011)



Schriftenreihe der Baden-Württemberg Stiftung

Nr.	Titel	erschienen
59	Gesundheitsförderung im Kindergarten – Evaluation des Programms „Komm mit in das gesunde Boot“ der Baden-Württemberg Stiftung in Kindergärten in Baden-Württemberg	2011
58	Kompetenzen fördern – Erfolge schaffen – Dokumentation des Programms „KOMET 2 – Kompetenz- und Erfolgstrainings für Jugendliche“	2011
57	Sag' mal was – Sprachförderung für Vorschulkinder – Zur Evaluation des Programms der Baden-Württemberg Stiftung	2011
56	Nanotechnology – Fundamentals and Applications of Functional Nanostructures – Th. Schimmel, H. v. Löhneysen, M. Barczewski	2011
55	Fit für den Wiedereinstieg – wie sich Beruf und Familie unter einen Hut bringen lassen – Tipps für eine erfolgreiche Rückkehr in den Beruf	2010
54	„Neue Brücken bauen ... zwischen Generationen, Kulturen und Institutionen“ – Programmdokumentation	2010
53	Erzähl uns was! Kinder erzählen Geschichten und hören einander zu – Eine Förderinitiative der Stiftung Kinderland Baden-Württemberg	2010
52	Am Anfang ist es eine Idee – am Ende eine große Erfindung – Ein Leitfaden für die Planung und Umsetzung von naturwissenschaftlich-technischen Projekten	2010
51	Nachhaltigkeit macht fit für die Zukunft – Energie nutzen, Umwelt schützen	2011
50	Männer für erzieherische Berufe gewinnen: Perspektiven definieren und umsetzen – Impulse und Anregungen für eine größere Vielfalt in Tageseinrichtungen für Kinder	2010
49	Strategische Forschung 2010 – Studie zur Struktur und Dynamik der Wissenschaftsregion Baden-Württemberg	2010
48	Expeditionsziel: Nachhaltigkeit – Ihr Reiseführer in die Zukunft	2011
47	Familiäre Einflüsse als prägender Faktor: Herausforderung für die Suchtprävention – Wie Familien für die familienorientierte Suchtprävention zu gewinnen und welche Veränderungen möglich sind	2010
46	Qualifizierung von Prüfern: Entwicklung innovativer Weiterbildungskonzepte. – Wie neuen Herausforderungen im Bildungswesen begegnet und Prüfungsqualität gesichert werden kann.	2010
45	Neue Generationennetzwerke für Familien – Wissenschaftliche Evaluation des Förderprogramms der Stiftung Kinderland Baden-Württemberg	2010
44	Kinder und ihr Umgang mit Geld und Konsum – Dokumentation und Evaluation des Förderprogramms der Stiftung Kinderland Baden-Württemberg	2009
43	Musisch-ästhetische Modellprojekte in Kindergärten und anderen Tageseinrichtungen für Kinder – Dokumentation des Programms der Stiftung Kinderland Baden-Württemberg	2009
42	Training bei Demenz – Dokumentation zum Kongress „Training bei Demenz“ Dezember 2008	2009
41	Hilfen und schulische Prävention für Kinder und Jugendliche bei häuslicher Gewalt – Evaluation der Aktionsprogramme „Gegen Gewalt an Kindern“ 2004–2008 in Baden-Württemberg	2009
40	Kommunen auf dem Weg zu mehr Familienfreundlichkeit – Dokumentation des Projekts der Landesstiftung Baden-Württemberg „ZUKUNFTSFORUM Familie, Kinder & Kommune“	2009
39	Naturwissenschaftlich-technische Modellprojekte in Kindergärten – Dokumentation des Programms der Stiftung Kinderland Baden-Württemberg	2009

Nr.	Titel	erschienen
38	Erfolgsgeschichten – Nachwuchswissenschaftler im Porträt – Ergebnisse des Eliteprogramms für Postdoktorandinnen und Postdoktoranden der Landesstiftung Baden-Württemberg	2009
37	„Kinder nehmen Kinder an die Hand“ – Dokumentation des Programms der Stiftung Kinderland Baden-Württemberg	2009
36	Zeit nutzen – Innovative pädagogische Freizeitangebote für Kinder und Jugendliche während der Ferienzeit – Dokumentation des Förderprogramms der Stiftung Kinderland Baden-Württemberg	2008
35	E-LINGO – Didaktik des frühen Fremdsprachenlernens – Erfahrungen und Ergebnisse mit Blended Learning in einem Masterstudiengang (erschienen im gnv Gunter Narr Verlag Tübingen)	2008
34	Visionen entwickeln – Bildungsprozesse wirksam steuern – Führung professionell gestalten – Dokumentation zum Masterstudiengang Bildungsmanagement der Landesstiftung Baden-Württemberg (erschienen im wbv W. Bertelsmann Verlag Bielefeld)	2008
33	Forschungsprogramm Klima- und Ressourcenschutz – Berichte und Ergebnisse aus den Forschungsprojekten der Landesstiftung Baden-Württemberg	2008
32	Nanotechnology – Physics, Chemistry, and Biology of Functional Nanostructures – Results of the first research programme Kompetenznetz „Funktionelle Nanostrukturen“ (Competence Network on Functional Nanostructures)	2008
31	„Früh übt sich ...“ – Zugänge und Facetten freiwilligen Engagements junger Menschen – Fachtagung am 21. und 22. Juni 2007 in der Evangelischen Akademie Bad Boll	2008
30	beo – 6. Wettbewerb Berufliche Schulen – Ausstellung, Preisverleihung, Gewinner und Wettbewerbsbeiträge 2007	2007
29	Forschungsprogramm Mikrosystemtechnik der Landesstiftung Baden-Württemberg – Berichte und Ergebnisse aus den Forschungsprojekten	2007
28	Frühe Mehrsprachigkeit: Mythen – Risiken – Chancen – Dokumentation zum Kongress am 5. und 6. Oktober 2006 in Mannheim	2007
27	„Es ist schon cool, wenn man viel weiß!“ KOMET – Kompetenz- und Erfolgstrainings für Jugendliche – Dokumentation der Programmlinie der Landesstiftung Baden-Württemberg 2005–2007	2007
26	Jugend und verantwortungsvolle Mediennutzung – Medien und Gesellschaft – Untersuchungsbericht des Forschungsinstituts tifs e.V.	2007
25	jes – Jugend engagiert sich und jes connection – Die Modellprojekte der Landesstiftung Baden-Württemberg – Bericht der wissenschaftlichen Begleitung 2002–2005	2007
24	Suchtfrei ins Leben – Dokumentation der Förderprogramme zur Suchtprävention für vorbelastete Kinder und Jugendliche	2007
23	Häusliche Gewalt beenden: Verhaltensänderung von Tätern als Ansatzpunkt – Eine Evaluationsstudie von Monika Barz und Cornelia Helfferich	2006
22	Innovative Familienbildung – Modellprojekte in Baden-Württemberg – Aktionsprogramm Familie – Förderung der Familienbildung	2006
21	Förderung der Selbständigkeit und Eigenverantwortung von Menschen mit Behinderung – Dokumentation der Projekte der Ausschreibung der Landesstiftung Baden-Württemberg 2002–2006	2006

Schriftenreihe der Baden-Württemberg Stiftung

Nr.	Titel	erschienen
20	Raus aus der Sackgasse! – Dokumentation des Programms „Hilfen für Straßenkinder und Schulverweigerer“	2006
19	„Erfahrungen, die's nicht zu kaufen gibt!“ – Bildungspotenziale im freiwilligen Engagement junger Menschen – Fachtagung 16. und 17. Juni 2005 in der Evangelischen Akademie in Bad Boll	2006
18	beo – 5. Wettbewerb Berufliche Schulen – Dokumentation über die Wettbewerbsbeiträge der Preisträgerinnen und Preisträger 2006	2006
17	Forschungsprogramm Nahrungsmittelsicherheit der Landesstiftung Baden-Württemberg – Berichte und Ergebnisse aus den Forschungsprojekten	2006
16	Medienkompetenz vermitteln – Strategien und Evaluation – Das Einsteigerprogramm start und klick! der Landesstiftung Baden-Württemberg	2006
15	Forschungsprogramm Optische Technologien der Landesstiftung Baden-Württemberg – Zwischenberichte aus den Forschungsprojekten	2005
14	Jugend. Werte. Zukunft. – Wertvorstellungen, Zukunftsperspektiven und soziales Engagement im Jugendalter – Eine Studie von Dr. Heinz Reinders	2005
13	4. Wettbewerb Berufliche Schulen – Dokumentation des Wettbewerbs 2005 mit den Preisträgerinnen und Preisträgern	2005
12	„Beruf UND Familie“ – wie gestalten wir das UND? – Ein Leitfaden für Praktiker und Praktikerinnen aus Unternehmen und Kommunen	2005
11	Strategische Forschung in Baden-Württemberg – Foresight-Studie und Bericht an die Landesstiftung Baden-Württemberg	2005
10	Jugend und verantwortungsvolle Mediennutzung – Medien und Gesellschaft – Untersuchungsbericht des Forschungsinstituts tifs e.V.	2005
9	Dialog Wissenschaft und Öffentlichkeit – Ein Ideenwettbewerb zur Vermittlung von Wissenschaft und Forschung an Kinder und Jugendliche	2005
8	Selbstvertrauen stärken – Ausbildungsreife verbessern – Dokumentation innovativer Projekte im Berufsvorbereitungsjahr 2001/2002	2005
7	FAUSTLOS in Kindergärten – Evaluation des Faustlos-Curriculums für den Kindergarten – dokumentiert im Zeitraum von Januar 2003 bis Oktober 2004	2004
6	Hochschulzulassung: Auswahlmodelle für die Zukunft – Eine Entscheidungshilfe für die Hochschulen	2005
5	3. Wettbewerb Berufliche Schulen – Dokumentation des Wettbewerbs 2004 mit den Preisträgerinnen und Preisträgern	2004
4	JUGEND und verantwortungsvolle Mediennutzung – Medien und Persönlichkeitsentwicklung – Dokumentation des Fachtags, 4. Dezember 2003, Gospel Forum Stuttgart	2004
3	2. Wettbewerb Berufliche Schulen – Dokumentation des Wettbewerbs 2003 mit den Preisträgerinnen und Preisträgern	2003
2	Neue Wege der Förderung freiwilligen Engagements von Jugendlichen – Eine Zwischenbilanz zu Modellen in Baden-Württemberg	2003
1	1. Wettbewerb Berufliche Schulen – Dokumentation des Wettbewerbs 2002 mit den Preisträgerinnen und Preisträgern	2005

Baden-Württemberg Stiftung

Gesellschaftsform

Gemeinnützige GmbH seit 2000

Aufsichtsratsvorsitzender

Ministerpräsident Winfried Kretschmann MdL

Aufsichtsrat

Dr. Nils Schmid MdL, Finanzminister

Peter Friedrich, Europaminister

Reinhold Gall MdL, Innenminister

Franz Untersteller MdL, Umweltminister

Gabriele Warminski-Leitheußer, Kultusministerin

Theresia Bauer MdL, Ministerin für Wissenschaft,

Forschung und Kunst

Winfried Hermann, Verkehrsminister

Karin Altpeter MdL, Sozialministerin

Peter Hauk MdL

Elke Brunnemer MdL

Winfried Mack MdL

Georg Wacker MdL

Edith Sitzmann MdL

Dr. Kai Schmidt-Eisenlohr MdL

Hans-Martin Haller MdL

Andreas Stoch MdL

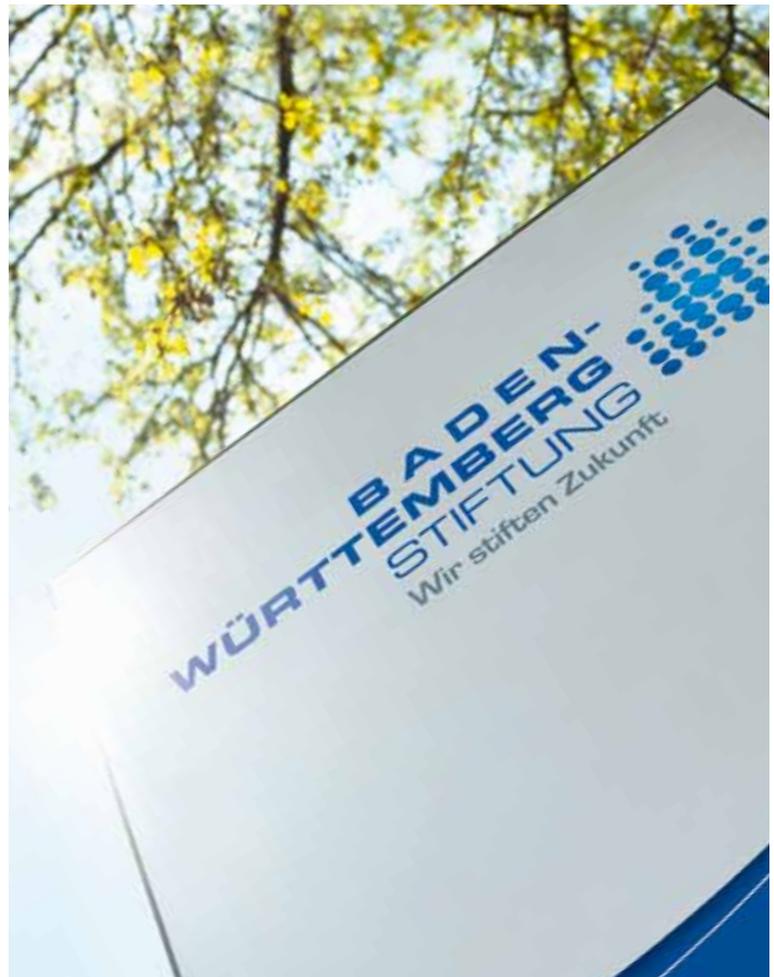
Minister a. D. Prof. Dr. Ulrich Goll MdL

Geschäftsführer

Christoph Dahl

Stellvertretender Geschäftsführer

Ministerialdirigent Walter Leibold



„BioLab Baden-Württemberg on Tour – Forschung, Leben, Zukunft“

ist ein Projekt der Baden-Württemberg Stiftung.

Weitere Informationen zum Thema finden Sie unter:

www.biolab-bw.de • www.bwstiftung.de



Projektagentur

FLAD & FLAD Communication GmbH

Thomas-Flad-Weg 1 • 90562 Heroldsberg

Fon +49.9126.275-0 • Fax +49.9126.275-275

info@biolab-bw.de

- Die Baden-Württemberg Stiftung setzt sich für ein lebendiges und lebenswertes Baden-Württemberg ein. Sie ebnet den Weg für Spitzenforschung, vielfältige Bildungsmaßnahmen und den verantwortungsbewussten Umgang mit unseren Mitmenschen. Die Baden-Württemberg Stiftung ist eine der großen operativen Stiftungen in Deutschland. Sie ist die einzige, die ausschließlich und überparteilich in die Zukunft Baden-Württembergs investiert – und damit in die Zukunft seiner Bürgerinnen und Bürger.



Baden-Württemberg Stiftung gGmbH

Im Kaisemer 1 • 70191 Stuttgart

Fon +49.711.248 476-0

Fax +49.711.248 476-50

info@bwstiftung.de • www.bwstiftung.de