

Helmut Böhme

## **Die Erforschung des menschlichen Genoms - Fakten, Probleme und Konsequenzen**

Vortrag, gehalten im Plenum der Leibniz-Sozietät am 15. Mai 1994<sup>1</sup>

In den letzten Jahren sind im Rahmen der Human- und medizinischen Genetik und im weiteren Sinne in den medizinisch orientierten Biowissenschaften zwei Forschungsprojekte in Angriff genommen worden, die über die Grenze der Fachgebiete hinaus auf verständliches Interesse einer breiteren Öffentlichkeit gestoßen sind. Es handelt sich um das *Human Genome Project (HGP)*, das Projekt zur Erforschung des menschlichen Genoms, und das *Human Genome Diversity Project (HGDP)*, das Projekt zur Erforschung der menschlichen genetischen Verschiedenheit (Mannigfaltigkeit).

Das erste Projekt soll hier im Mittelpunkt der Ausführungen stehen, das zweite - nicht minder wichtige - werde ich nur am Rande behandeln können.

Für etwas völlig Selbstverständliches und Unproblematisches halten wir es, die Vererbungserscheinungen bei Bakterien, Pflanzen oder auch Tieren zu studieren, ihre Gesetzmäßigkeiten zu erkennen und ihren Ablauf - nach Möglichkeit in unserem Sinne - zu verändern. Hier sind wir das Subjekt - sie, die Bakterien, Mäuse oder Löwenmäulchen - die Objekte unseres Handelns!

Geht es jedoch um genetische Prozesse beim Menschen, werden wir selbst also die Objekte unseres wissenschaftlichen Tuns, halten wir ein und stellen uns Fragen: Was dürfen wir? Was ist biologisch, was gesellschaftlich, also sozial determiniert, und wie analysieren wir das Zusammenspiel, die Interaktion dieser Faktorenkomplexe in unserer eigenen individuellen und auch familiären Entwicklung? Wie verwerten wir unser durch Forschung erworbenes Wissen?

Wir haben guten Grund für unser anfängliches Zögern, waren es doch auch Ergebnisse und Interpretationen der Humangenetik und das Reden, Schreiben und Handeln einzelner ihrer Repräsentanten, die zur Perversion der Wissenschaft bei der sogenannten rassenpolitischen Begründung des Völkermords an Millionen von Juden und anderen "rassisch Minderwertigen" beigetragen haben. Wenn ich heute über ein humangenetisches

---

<sup>1</sup> für die Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät überarbeitete Fassung des Vortrags

Forschungsprogramm und seine Probleme und Konsequenzen spreche, wähle ich diesen Ausgangspunkt, um von vornherein deutlich zu machen, in welchem starkem Maße hier einzelwissenschaftliche Details mit wissenschaftstheoretischen und vor allem wissenschaftsethischen - also wohl insgesamt philosophischen - Fragen verbunden sind.

Humangenetische Forschungen haben in den letzten Jahren einen erstaunlichen An- und Auftrieb erhalten. Das hängt mit den bereits erwähnten Forschungsprojekten zusammen, die mit dem Ziel angelaufen sind, innerhalb eines sehr konkret zeitlich abgesteckten Rahmens das menschliche Genom zu erforschen und dadurch wichtige Beiträge zur Diagnose und Therapie vor allem aber auch zur Prävention genetisch determinierter Erkrankungen zu leisten. Über den Inhalt dieser Programme, vor allem aber über sich aus diesen Forschungen ergebende Konsequenzen, soll hier skizzenhaft informiert werden.

Gestatten Sie bitte zunächst eine Vorbemerkung: Ich bin selbst weder Humangenetiker noch Mediziner, sondern habe mich in meiner aktiven wissenschaftlich-experimentellen Tätigkeit mit Problemen der Pflanzen vor allem aber der Bakteriengenetik befaßt. Dennoch habe ich dem Vorschlag des Vorstandes unserer Sozietät, zu diesem Thema zu referieren, zugestimmt, weil ich es im Sinne einer Informationsveranstaltung für sehr wichtig halte und mich der umfassendere Problemkreis "Genetik und Gesellschaft" seit vielen Jahren beschäftigt. Unsere Sozietät steht dabei in einer guten Tradition. In der DDR wurde sowohl innerhalb als auch außerhalb der Akademie den gesellschaftlichen Aspekten der modernen Biowissenschaften notwendige Aufmerksamkeit gezollt. Ich brauche nur an Veröffentlichungen zu erinnern, die mit den Namen Steenbeck und Scheler, Rapoport, Rosenthal und Fuchs-Kittowsky, Klix und Tembrock, Helga Hörz und Herbert Hörz, Löther und Erpenbeck u.a. verbunden sind.

Ich werde nach dieser kurzen Einleitung, in der ich einige wenige zum Verständnis des Folgenden unbedingt erforderliche genetische Grundkenntnisse rekapituliere, drei Hauptpunkte behandeln:

1. *Das Human-Genome-Project (HGP) - fachspezifischer Inhalt und erste Ergebnisse;*
2. *Wissenschaftsorganisatorische Prinzipien; HUGO und europäische Organisationsformen; Daten-Bewältigung;*
3. *Probleme der Erkenntnis-Anwendung; ethische und juristische Konsequenzen.*

Eine zweite Vorbemerkung ist an dieser Stelle erforderlich: Unter Berücksichtigung der fachspezifischen Zusammensetzung des Auditoriums habe ich mich bei der Abfassung des Vortrages um möglichst weitgehende Allgemeinverständlichkeit bemüht und versucht, mit einem Minimum an Fach-Terminologie auszukommen; das führt allerdings zu einer gewissen Vereinfachung, und ich bitte die anwesenden Mediziner und Biologen um Nachsicht. Ich verzichte auch auf spezifische Literaturzitate und gebe dafür am Schluß einige Hinweise auf weiterführende Literatur.

Lassen Sie mich zunächst definierend auf einige zu verwendende Begriffe hinweisen. Den Gesamt-Organismus gliedern wir für analytische Zwecke in qualitativ oder quantitativ zu bestimmende Einzelmerkmale und Leistungen auf. Sie werden im Verlauf der Individualentwicklung entsprechend der in den Genen enthaltenen Information in Interaktion mit den inneren und äußeren Entwicklungsbedingungen ausgebildet. Gene sind also distinkte Teile der genetischen Information eines Organismus; ihre Gesamtheit bezeichnen wir als das Genom. Die materielle Grundlage der genetischen Information ist eine chemische Struktur, die Desoxyribonukleinsäure, DNA, die zusammen mit einigen Eiweißen Hauptbestandteil der Chromosomen des Zellkerns ist. Die DNA besitzt einen 1953 von Watson, Crick und Wilkins geklärten Aufbau, der ihre biologische Dreifach-Funktion gewährleistet, nämlich die Fähigkeit zur Speicherung von Information, zur Sicherung ihrer identischen Replikation und zur Realisierung dieser Information im Prozeß der Eiweiß-Biosynthese.

Hauptelemente dieser Struktur sind

- ihre Doppelsträngigkeit,
- die Gesetzmäßigkeit der Basenpaarung und
- ihre Längsstruktur, die Basensequenz.

Jeder Strang des doppelsträngigen DNA-Makromoleküls ist ein Polynukleotid aus miteinander verknüpften Mononukleotiden, bestehend aus einem Zucker, einem Phosphat und einer von vier Stickstoffbasen. Diese Polynukleotidkette der DNA ist relativ einförmig gebaut, da sich die gleichen Zucker und Phosphatreste ständig wiederholen; die Spezifität ergibt sich aus der Verteilung der Stickstoffbasen - Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C). Diese Verteilung, die Aufeinanderfolge der Basen bezeichnen wir als Basensequenz mit den Anfangsbuchstaben, also z.B. A T C A A G C T.

Das "Geheimnis" der relativ konstanten Erhaltung der Sequenz bei der Vermehrung des Makromoleküls besteht darin, daß aus sterischen Gründen

Adenin nur mit Thymin und Guanin nur mit Cytosin eine durch Wasserstoffbrücken vermittelte Verbindung, die Basenpaarung, eingehen kann. Ist daher in einem Strang die Sequenz A T C A A G C T gegeben, kann die Sequenz des Schwesterstranges nur T A G T T C G A lauten. Ein Polynukleotid-Strang wirkt bei der Replikation als Matrize und determiniert so die Sequenz des zu synthetisierenden Tochterstranges. In dieser Weise wird die Kontinuität der Sequenz und damit der Spezifität des DNA-Moleküls gewährleistet.

Die funktionelle Spezifität der Eiweißmoleküle wird primär durch die sie ebenfalls in linearer Sequenz aufbauenden Aminosäuren bestimmt. Je drei nebeneinander liegende Stickstoffbasen der DNA determinieren in einem komplexen Ablese- (= Transkriptions-) und Übersetzungs- (= Translations-) Prozeß die Stellung einer Aminosäure im Eiweißmolekül, oder auch ein Regulationssignal. Hier liegt also eine echte Verschlüsselung von Information vor, und wir bezeichnen entsprechend die Liste der Triplets (der drei Basen), die die 20 in Proteinen vorkommenden Aminosäuren determinieren, als den genetischen Code.

Der Informationsfluß während der Individualentwicklung eines Organismus ist unidirektional. Er verläuft vom Informationsträger DNA in den Chromosomen über eine struktur-komplementäre Ribonukleinsäure (RNA) zum Eiweiß. Es ist dies ein zentraler Lehrsatz der Molekularbiologie - manchmal auch als das zentrale Dogma bezeichnet: DNA → RNA → Protein; eine Rückübertragung der Information von RNA auf DNA kommt nur in spezifischen Fällen bei einigen Viren vor; sie ist für unser heutiges Thema nur insofern von Bedeutung, als der molekularbiologische Experimentator diese Rückübertragung mit Hilfe eines aus Viren gewonnenen Enzyms zur Synthese spezifischer biologisch aktiver DNA benutzt.

Es wird geschätzt, daß im Genom des Menschen zwischen 50 und 100.000 Gene enthalten sind. Die DNA eines Genoms besteht aus  $3 \times 10^9$  Basenpaaren (bp). Eine erstaunliche und in Teilen noch nicht völlig verstandene Tatsache besteht darin, daß nur etwa 2 - 3 % der Gesamt-DNA codierende, d.h. Gen-Funktion hat.

Wenn wir einmal von der speziell für die Atmung zuständigen Zellorganelle, dem Mitochondrium, absehen, ist das Genom des Menschen, die Gesamtheit seiner genetischen Information, in der DNA seiner Chromosomen enthalten. Wir besitzen im Normalfall 44 (= 2 x 22) plus 2 Geschlechtschromosomen, die als X- bzw. Y-Chromosomen bezeichnet werden. Eine Frau hat 44 + 2 X-, ein Mann 44 + 1 X + 1 Y-Chromosom.

Die konkreten, in ihrer zeitlichen Realisierung absehbaren Zielstellungen der Genomforschung beim Menschen können nun formuliert werden als

1. die Erfassung der bekannten Gene des Menschen, ihre Zuordnung zu einzelnen Chromosomen sowie die Kartierung jedes einzelnen Chromosoms; das Ergebnis dieser ersten Aufgabe werden 24 Chromosomenkarten sein, auf denen die Lage der zum jeweiligen Zeitpunkt bekannten Gene eingezeichnet ist;

2. die Sequenzierung des Genoms, d.h. die Ermittlung der Basensequenz der DNA, insbesondere aller Gene als einer Aufgabenstellung, die weit in die Zukunft reicht.

Ich möchte zu beiden Aufgabenstellungen einige wenige Ausführungen zum gegenwärtigen Stand, zu dem Umfang der zu leistenden Arbeit und damit zum Aufwand und schließlich zu den anzuwendenden Methoden machen.

Wir unterscheiden generell zwischen zwei Arten von Genom-Karten:

- genetische Karten und
- physikalische Karten.

Die relative Lage von Genen und anderen Markierungen (Markern) auf den einzelnen Chromosomen wird durch die genetische oder Koppelungs-Karte wiedergegeben. Gene, die auf ein und demselben Chromosom lokalisiert sind, werden in der Regel gekoppelt vererbt, die von ihnen determinierten Eigenschaften treten also gemeinsam in einem Nachkommen-Individuum auf. Werden sie voneinander getrennt, sprechen wir von einer Rekombination.

Die Chromosomen sind in unseren Zellen paarweise vertreten, so wie wir sie vom mütterlichen und väterlichen Elter erhalten haben (23 Paare = 46 Chromosomen). Zwischen den gepaarten Chromosomen kommt es in der Zellteilungsphase zu Überkreuzungen, Brüchen und anschließendem Stückaustausch (Crossing over). Für unseren Zusammenhang ist nur wichtig, daß die Chance für eine Überkreuzung und einen Stückaustausch zwischen zwei Genen umso größer ist, je größer der Abstand zwischen ihnen auf dem Chromosom ist. Die Häufigkeit des Genaustausches oder die Rekombinationsrate ist also ein Maß für die relative Lage der Gene auf dem Chromosom. Durch die quantitative Untersuchung von Koppelung und Rekombination zwischen zahlreichen Markern (oder Genen) können lineare Karten gezeichnet werden, auf denen die Entfernung zwischen ihnen die Häufigkeit der Rekombination widerspiegelt, es sind genetische Karten. Dieses Phänomen der linearen Anordnung der Gene - gültig von der

Bakterienzelle bis zum Menschen - wurde zu einem wichtigen Lehrsatz der Genetik und hatte einen nicht zu überschätzenden Impetus sowohl für humangenetische als auch für molekularbiologische Forschungen.

Während man bei Pflanzen, Tieren und Mikroben durch Mutanten-Selektion, gezielte Kreuzungen und Nachkommenschaftsanalysen genetische Kartierungen experimentell in großem Maße durchführen konnte, waren Koppelungsanalysen beim Menschen bis in die achtziger Jahre im wesentlichen nur durch das Auffinden gekoppelter Erbgänge in Familienstammbäumen und die Verfolgung einzelner Merkmale wie Blutgruppen, einiger biochemischer und morphologischer Charakteristika im Verlauf simultan lebender Generationen sowie ihrer mathematischen Analyse möglich. Das änderte sich schlagartig, als 1980 die Entdeckung gemacht wurde, daß in der menschlichen DNA Strukturunterschiede auftreten, die für jeden einzelnen Menschen charakteristisch sind und mit der DNA von Generation zu Generation weitergegeben, also vererbt werden. Diese Strukturunterschiede haben keine bisher feststellbaren Auswirkungen auf die Eigenschaften des Organismus; sie sind jedoch relativ einfach biochemisch in Blutuntersuchungen nachzuweisen.

Wenn eine erbliche Eigenschaft in einer Population in mehreren Zustandsformen auftritt, sprechen wir von einem Polymorphismus; da die erwähnten Struktureigenschaften der Leukozyten-DNA nach einer Fragmentierung mit Restriktions-Enzymen auftreten, erhielten sie die Bezeichnung Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus. Sie können den Ausdruck sofort wieder vergessen (seine Abkürzung ist RFLP); es kommt nur darauf an zu wissen, daß

- es erbliche Struktureigenschaften der DNA gibt, die in relativ geringen Abständen über das ganze Chromosom linear verteilt sind; es handelt sich um Erkennungs- und Schnitt-Sequenzen für spezifische Enzyme (Restriktions-Enzyme),
- daß diese spezifisch für jedes Individuum, also gewissermaßen sein genetischer Fingerabdruck sind, und
- daß sie sehr gut als Markierungspunkte für eine Kartierung geeignet sind.

Ein ähnliches für Kartierungszwecke geeignetes Hilfsmittel sind andere Struktureigenschaften der DNA, die als Mikrosatelliten bezeichnet werden (kurze stereotype Sequenz-Wiederholungen).

Ein wesentliches Prinzip der Kartierung besteht nun darin, die Erbgänge, insbesondere die Rekombinationsraten der mit den RFLP oder anderen Struktur-Markern eng gekoppelten Gene, z. B. Krankheits-Gene, zu ermitteln

und mit Hilfe von Computer-Programmen deren relative Lage auf dem Chromosom zu bestimmen.

Ich kann hier nicht darauf eingehen, wie derartige Untersuchungen durchgeführt werden, sondern möchte Ihnen nur einen Eindruck vom bisherigen Ergebnis vermitteln. Die näher Interessierten seien darauf hingewiesen, daß es noch eine Reihe anderer Methoden der Kartierung gibt, wie u.a. die Hybridisierung *in vitro* kultivierter Zellen von Maus und Mensch, bei der jeweils ein aussortiertes menschliches Chromosom analysiert werden kann.

Zusammengefaßt haben diese Untersuchungen zu einer sich in einem ständigen Vervollkommungsprozeß befindlichen genetischen Kopplungskarte aller 22 + X + Y-Chromosomen geführt. Diese genetische Karte des Genoms enthielt 1416 Eintragungen, darunter 279 Gene. Für jedes Chromosom wurde die Karte für das weibliche und das männliche Geschlecht sowie eine gemittelte Karte dargestellt; zu dieser in Beziehung gesetzt wird meist die schematische Abbildung des jeweiligen Chromosoms, so wie es nach einer spezifischen Färbe-Methodik im Lichtmikroskop zu sehen ist. Die Karten für die beiden Geschlechter unterscheiden sich in den Marker-Abständen, da die Rekombinations-Häufigkeiten unterschiedlich sind.

Ein wesentlich höheres Auflösungsvermögen als die genetischen Koppelungskarten haben die sogenannten physikalischen Karten. Ohne hier auf Einzelheiten der verschiedenen Methoden eingehen zu können, sei zunächst verallgemeinernd gesagt, daß alle Arten der physikalischen Kartierung auf einer Fragmentierung der DNA, einer Vermehrung der einzelnen Fragmente (dem sogen. Klonieren) und einem sequentiellen Ordnen der sich überlappenden Fragmente beruhen. Zur Vermehrung der DNA-Fragmente werden sie mit Hilfe der Rekombinationsmethoden der Gentechnik meist in Hefe-Chromosomen eingebaut; man spricht dann von künstlichen Hefe-Chromosomen. Eine "Bibliothek" von 33.000 unterschiedlichen künstlichen Hefe-Chromosomen mit integrierten menschlichen Genen befindet sich gegenwärtig in Frankreich und den USA in der Analyse; sie wird zu einer weiteren, genaueren physikalischen Karte des Genoms führen.

Die zweite Zielstellung der Genomforschung beim Menschen und der zweite der beiden Schwerpunkte des Genomforschungsprojektes ist die Sequenzierung des Genoms. Zur Erinnerung: Die DNA-Sequenz ist die Reihenfolge der elementaren DNA-Bausteine Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C) innerhalb des DNA-Makromoleküls. Diese Sequenz des Genoms stellt die physikalische Karte mit der höchsten

Auflösung dar. Jeder Mensch unterscheidet sich vom anderen in der Basensequenz seiner DNA; keine zwei Individuen - mit Ausnahme von identischen Zwillingen - verfügen über die gleiche Sequenz der 3 Mrd. Basenpaare. Während in den Anfangsjahren der Gentechnik (in den siebziger Jahren) radioaktive Markierungen zur Ermittlung der Sequenz kleiner Virus-Genome verwendet wurden, erfolgt die Markierung jetzt durch eine 1986 von Hood und Mitarbeitern in der Zeitschrift „Nature“ beschriebene neue Methode: die automatische DNA-Fluoreszenz-sequenzierung, bei der jedes Nukleotid durch je ein Molekül eines von vier verschiedenen fluoreszierenden Farbstoffen markiert wird; die Messung erfolgt nach Anregung durch einen Laser. In 12 - 14 Stunden können mit dieser Apparatur 12.000 Basen abgelesen werden. Zusammen mit der kurz vorher ausgearbeiteten Polymerase-Kettenreaktion zur *in vitro*-Vermehrung von isolierten DNA-Fragmenten war es möglich, den Prozeß der DNA-Sequenzierung außerordentlich effektiv zu automatisieren. Gegenwärtig wird angenommen, daß die weltweite Sequenzierungsgeschwindigkeit bis zum Jahre 2000 etwa 1 Mrd. Basen/Jahr erreichen wird.

Ich kann in unserem Kreis nicht auf Einzelheiten der interessanten Methoden eingehen, aber ich möchte ausdrücklich darauf hinweisen, daß die Entwicklung der Genomforschung ein besonders instruktives Beispiel für die wechselseitige Durchdringung von naturwissenschaftlicher Grundlagenforschung und Methoden-Entwicklung einschließlich des wissenschaftlichen Gerätebaus sowie ihrer gegenseitigen Stimulierung darstellt.

Ich komme nun zu einigen Bemerkungen zur Geschichte und den Organisationsformen des Genomforschungsprojektes. Geistiger Ausgangspunkt der Bestrebungen auf diesem Gebiet war ein kurzer Leitartikel des Virologen und Krebsforschers, Nobelpreisträgers Renato Dulbecco, der die Sequenzierung des menschlichen Genoms als einen anzustrebenden Wendepunkt in der Krebsforschung bezeichnete, aber bereits damals auf zahlreiche andere, nicht weniger bedeutende Aspekte einer solchen Aufgabe hinwies. Er verglich den Umfang der notwendigen Anstrengungen mit denen bei der Entwicklung der Raumforschung.

Zur gleichen Zeit wurden im Rahmen des USA-Energie-Ministeriums (des Departments of Energy) und im Gesundheitsministerium (NIH) Diskussionen über diese Problematik geführt. (Nicht unerwähnt sollte dabei bleiben, daß das Department of Energy zu dieser Zeit nach Beendigung des kalten Krieges neue Aufgaben für seine Kernwaffen-Forschungsanstalten suchte!) Schließlich bestätigte der US-Kongreß die biomedizinischen Vorhaben und finanzierte die inhaltlichen Vorbereitungen in den Jahren 1988 bis 1990. Der offizielle Start des nunmehr als *Human Genome Project (HGP)* bezeichneten



Forschungsprogramms wird mit dem 1. Oktober 1990 angegeben. Für 15 Jahre bewilligte der Kongreß eine Summe von 3 Mrd. \$ und gründete das *National Center for Human Genome Research*. Ebenfalls 1990 wurde die internationale Organisation *HUGO (Human Genome Organisation)* geschaffen, der Wissenschaftler aus allen Ländern beitreten können, die sich am HGP beteiligen. Offizielle, staatliche Genomforschungsprogramme existieren in den USA, Frankreich, Japan, Großbritannien, den GUS-Staaten, der EG und Italien. Koordinierende Funktionen haben jeweils auf Teilgebieten das *Centre d'Etude des Polymorphism Humaine (CEPH)*, das *Howard Hughes Medical Institute*, die UNESCO und HUGO.

Die endgültige Zielstellung des Projektes, die Ermittlung der Sequenz des menschlichen Genoms und einiger tierischer bzw. pflanzlicher Modellorganismen soll bis zum Jahre 2005 in drei Phasen erreicht werden:

In der ersten bis 1995 projizierten Phase werden vor allem neue Sequenzierungs-Technologien einschließlich ihrer Automatisierung entwickelt, die vornehmlich die Kosten reduzieren sollen. Es wird eine erste genetische Karte des gesamten Genoms mit noch relativ geringer Auflösung (2 - 5 cM)<sup>2</sup> erstellt.

Die zweite Phase (1995 - 2000) sieht eine weitere Verbesserung der Technologie und Methodik vor sowie eine Erhöhung des Auflösungsvermögens auf 1 - 2 cM, wobei in dieser Phase bereits die Sequenzierung größerer Abschnitte des Genoms erfolgen wird.

Am Ende der dritten Phase (im Jahre 2005) soll die vollständige Sequenz des menschlichen Genoms vorliegen.

Es hat den Anschein, daß diese Planung real ist, wahrscheinlich sogar wesentlich unterboten wird. Ich möchte in diesem Zusammenhang die Aktivitäten Frankreichs besonders hervorheben; bei Paris wurde ein spezielles Zentrum mit einer kleinen automatisierten "Fabrik" geschaffen, in der mit hoher Geschwindigkeit schon heute sequenziert wird. Ein wichtiges Ziel der methodischen Arbeiten innerhalb des Projektes ist die Reduktion der Kosten; z.Zt. werden die Sequenzierungskosten auf 1 \$/Base einschließlich der notwendigen Vor- und Nacharbeiten geschätzt; innerhalb von 10 Jahren soll dieser Betrag auf 10 Cents/Base gesenkt werden, was im wesentlichen durch Automatisierung erreicht werden wird.

Würde man die vollständige menschliche Sequenz in Druckbuchstaben wie in einem Telefonbuch notieren, würden 1000 Bände eines 1000seitigen

<sup>2</sup> cM = centiMorgan = experimentell bestimmte, rechnerische Einheit der Rekombination

Telefonbuches erforderlich sein. Schon hieraus ist ersichtlich, daß die bei dem Projekt anfallenden Informationen nicht mehr mit den bisher bei Biologen üblichen Methoden verarbeitet werden können. Es geht dabei nicht nur um die effektive Speicherung der Daten, sondern z.B. um die Möglichkeit des Auffindens von Korrelationen, des Vergleichs der Sequenz mit derjenigen von Modellorganismen, der Analyse der Funktion von Regulationsabschnitten und ähnliche Aufgaben. Es wird berechtigterweise die Ansicht vertreten, daß nur moderne, z. T. noch in der Entwicklung befindliche Methoden der elektronischen Datenverarbeitung dieser Aufgabe gewachsen sein werden. Der Entwicklung geeigneter Datenbanken und dem Aufbau eines internationalen Netzwerkes wird daher große Aufmerksamkeit geschenkt. Zentren sind dabei neben den USA Frankreich, Großbritannien, Deutschland (Heidelberg) und Japan. Es entstand eine internationale Genom-Datenbank mit einem weitverzweigten Zugriffsnetz, in der alle bisher ermittelten Sequenzen gespeichert werden. Zweifellos wurde und wird beim Aufbau dieser Informationssysteme auch auf die Erfahrungen - und teilweise selbst auf die Einrichtungen - anderer Großforschungsvorhaben aus dem Bereich der Kernphysik zurückgegriffen.

Lassen Sie mich noch einige wenige Worte zu dem zweiten Projekt, dem *Human Genome Diversity Project* sagen, über das ein gesonderter Vortrag gehalten werden mußte. Das Vorhaben rankt sich um den gebürtigen Italiener L. Cavalli-Sforza, der in den USA seit Jahrzehnten auf dem Gebiet der Gen-Geographie arbeitet. In diesem Projekt werden im Unterschied zum HGP, in dem ein Standard-Genom bis in die Basen-Sequenz analysiert wird, von 400 ethnischen Gruppen je 25 Personen untersucht, um festzustellen, welcher Art die Unterschiede nicht innerhalb, sondern zwischen den Gruppen sind. Obgleich wissenschaftlich auch nicht uninteressant, gab und gibt dieses Vorhaben wesentlich mehr Anlaß zur Diskussion über mögliche rassistische Interpretationen. Ich kann hierauf und auf die in diesem Projekt vorzunehmenden anthropologischen und linguistischen Untersuchungen nicht eingehen.

Ich komme nun zum zweiten Teil meiner Ausführungen, in dem ich mich mit den gesellschaftlichen Auswirkungen der Genomforschung am Menschen beschäftigen möchte. Ich werde mich auf ausgewählte philosophisch-ethische und juristische Konsequenzen und Probleme konzentrieren. Wenn ich mich dabei vorwiegend mit einigen offensichtlich negativen Erscheinungen beschäftige, dann drückt das nicht etwa eine vorwiegend ablehnende Haltung gegenüber der Genomforschung aus; ich bin nur bestrebt, einer vielfach zu beobachtenden, journalistisch aufgemachten, euphorisch optimistisch gefärbten Berichterstattung eine realistische Information entgegenzusetzen.

Zunächst soll jedoch - wenn auch nur kurz - auf einige Anwendungsgebiete und Realisierungsfelder der Ergebnisse der Genomforschung hingewiesen werden. Da wir es mit der Analyse des menschlichen Genoms zu tun haben, ist das erste und wichtigste Anwendungsgebiet der Ergebnisse der Forschung natürlich die Human-Medizin und hier sowohl die Diagnose als auch die Therapie. Neben einigen wenigen monogen - also durch ein einzelnes identifiziertes Gen - bedingten Erkrankungen gehören genetische Faktoren zu den bekannten Risikofaktoren bei zahlreichen Krebsarten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bestimmten Diabetes-Formen, neurologischen und Auto-Immun-Erkrankungen sowie bei einigen Infektions-Anfälligkeiten.

Während bisher, ausgehend vom Erscheinungsbild d.h. vom Krankheits-symptom her, auf das Vorliegen eines die Störung verursachenden Gens geschlossen wurde, macht die Sequenzierung des Genoms den umgekehrten Weg - von der Basen-Sequenz zur biochemischen Ursache der Erkrankung möglich. Diese Methodologie wird daher auch als *reverse genetics* bezeichnet. Ein Fernziel besteht in der molekularbiologisch orientierten medizinischen Genetik also darin, durch direkte Analyse der DNA die primäre Ursache der Erbkrankheit bzw. der genetischen Komponente an einer komplexen Störung aufzuklären. Es ist nur logisch, daß der nächste Schritt, der auf die genaue Beschreibung der molekularen Ursache folgt, die gezielte Konstruktion eines molekularen Therapeutikums, in diesem Falle der Ersatz eines geschädigten DNA-Segmentes durch die normale Sequenz, d.h. durch ein normales Gen ist. Das ist Gen-Therapie, deren erste Versuche bereits die Kliniken erreicht haben. Ich werde hier nicht näher darauf eingehen.

Mit dieser Entwicklung in der medizinischen Anwendung der Ergebnisse der Genomforschung ist ein nicht zu überschätzender Einfluß auf die pharmazeutische Industrie verbunden. Hier werden ganz neue Strategien der Konstruktion von Arzneimitteln entworfen, die die Realisierung von genetisch fundierten Therapie-Konzepten ermöglichen werden. In diesem Zusammenhang möchte ich auch erwähnen, daß parallel zur Analyse und Kartierung des menschlichen Genoms u.a. das Genom der Maus kartiert wird. Das wird in starkem Maße die Schaffung von Modellen genetisch mitbedingter Erkrankungen des Menschen und deren Beeinflussung im Tierexperiment erleichtern. Bei allem verständlichem Optimismus ist aber zu beachten, daß auch oder gerade bei den genetisch bedingten Erkrankungen die Diagnose, insbesondere dank der neuen diagnostischen Techniken, den therapeutischen Möglichkeiten weit voraus eilt.

Noch nie nahm in der biowissenschaftlichen Forschung die Geräte- und Methoden-Entwicklung einen solch hervorragenden Platz ein, wie im Genom-Projekt. DNA-Sequenzierungs-Maschinen, Roboter für chemische und bio-

logische Zwecke - insbesondere für die routinemäßige Klonierung, Kartierung und Sequenzierung, DNA-Kartierungsgeräte, Massenspektrometer, magnetische Kernresonanz-Spektrometer, Geräte zur Röntgen-Kristallstrukturanalyse gehören zur Ausrüstung großer am Projekt beteiligter Laboratorien.

Schon jetzt, nachdem die ersten Teilsequenzen des Genoms vorliegen, treten in der Biologie früher auf diesem Gebiet nicht bekannte kombinatorische Probleme, wie etwa beim Sequenz-Vergleich und der weiteren Analyse der in der Sequenz gespeicherten Informationen auf. Die Entwicklung neuer Algorithmen und in den Biowissenschaften bisher nicht verwendeter Methoden und Geräte der Informationsverarbeitung macht sich daher erforderlich.

Wichtige und oftmals erste Anwendungsformen von Ergebnissen der Grundlagenforschung in den experimentellen Biowissenschaften stellen Tests und gekoppelte Testsysteme dar. Schon länger bekannt und international eingeführt sind Neugeborenen-Tests wie die auf die Stoffwechseldefekte Phenylketonurie oder Galaktosämie, durch deren Früherkennung bei Einhaltung einer entsprechenden Diät schwere geistige Behinderungen vermieden werden können. Bei diesen und ähnlichen Tests werden in der Regel Eiweiße oder andere Stoffwechselprodukte qualitativ und auch quantitativ ermittelt. Eine genaue Erfassung der den zahlreichen genetisch determinierten Erkrankungen zugrunde liegenden mutierten Gene zu einem frühen Zeitpunkt der Entwicklung, nach Möglichkeit vorgeburtlich, ist durch die direkte automatisierbare DNA-Analyse möglich; entsprechende Verfahren werden im Rahmen des Genom-Projektes und kommerziell von Gentechnologie-Firmen entwickelt.

Ich möchte hier nicht auf Einzelheiten dieser Test-Möglichkeiten eingehen und auch nicht die Krankheitsbilder aufzählen, bei denen bereits heute, mit Sicherheit aber in naher Zukunft, ein Test-Verfahren zur Verfügung stehen wird; vielmehr will ich auf einige Probleme hinweisen, die mit dieser Entwicklung verbunden sind.

Zunächst muß gesagt werden, daß sich hier zwar eine sehr positive Entwicklung anbahnen kann; es besteht jedoch kein Grund dafür, in eine Art Test-Euphorie zu verfallen. Behutsamkeit und Abgewogenheit ist auch deswegen angezeigt, weil wissenschaftliche und zur Zeit auch besonders genetische Begriffe eine besondere Anziehungskraft ausüben und manchen subjektiven und ideologisch motivierten Vorstellungen eine Aura der Wissenschaftlichkeit verleihen. Mit dem Fortschreiten der Arbeiten im Genom-Forschungsprojekt wird es möglich sein, einige Hundert der häufigsten erblichen Krankheitsdispositionen durch Tests zu ermitteln. Das

grundlegend Neue an den DNA-Test-Verfahren besteht u.a. darin, daß hier nicht erst die an dem entsprechenden Symptom leidenden Patienten, sondern auch die heterozygoten Überträger und selbst noch Gesunden eindeutig erfaßt werden, eine Möglichkeit, die vordem nur bedingt durch eine familiäre Stammbaumanalyse zu realisieren war. Schließlich können durch das DNA-Screening frühzeitig auch Dispositionen erfaßt werden, die sich erst im fortgeschrittenen Alter krankhaft manifestieren.

Sehen wir einmal von der Nutzung genetischer Tests zur Unterstützung bei der Auswahl geeigneter Therapie-Verfahren ab, so werden die Ergebnisse der modernen Teste wissenschaftlich durch den genetisch ausgebildeten Mediziner interpretiert und auf dem Wege der genetischen Beratung bzw. in der klinischen Praxis für den Patienten oder den Klienten nutzbar gemacht. So, wie bereits jetzt der mit der genetischen Beratung betraute Arzt und Humangenetiker im Verlauf seiner beratenden Tätigkeit über die rein naturwissenschaftlich-medizinischen Aspekte hinaus mit Problemen konfrontiert wird, deren Lösung bzw. Hilfe zur Lösung die Erörterung ethischer Aspekte erfordert und eine Orientierung an ethischen Normen verlangt, wird die Erarbeitung des Programms des Human-Genom-Projektes von Beginn an mit Diskussionen über ethische Belange begleitet. Seinen äußeren Niederschlag fand dies in dem Bestreben von J. Watson und anderen bei der thematisch-inhaltlichen und finanziellen Vorbereitung des Projektes, ein Volumen von mindestens 3 % des 3 Mrd. \$-Vorhabens für Forschungen und andere Aktivitäten auf dem Gebiet der ethischen und sozialen Folgerungen und Konsequenzen vorzusehen.

Welches sind die wichtigsten ethischen, sozialen und auch juristischen Fragen, die mit der Genomforschung akut werden?

Das grundsätzliche Problem aller Screening-Teste besteht darin, daß sie die Möglichkeit in sich tragen, von einem Mittel ärztlich kontrollierter Vorsorge, d.h. Diagnose und Prognose, zu einem Instrument "sozialer Kontrolle" (v. d. Daele) zu werden. "Das Testen ist nicht bloß ein medizinisches Verfahren, sondern eine Form, gesellschaftliche Kategorien zu schaffen" schreibt Dorothy Nelken in ihrem lesenswerten Beitrag "Die gesellschaftliche Sprengkraft genetischer Information", erschienen in dem von Kevles und Hood herausgegebenem Buch "Der Supercode - Die genetische Karte des Menschen".

Genetische Tests werden heute oft als Erweiterungen anderer gebräuchlicher Testverfahren, wie schulischer und anderer psychologischer Tests angesehen. Vereinfacht ausgedrückt dienen diese immer der Auslese, oft auch der Ausgrenzung oder dem Ausschluß. Teste und ihre Interpretationen können

vor allem auch dazu dienen, gesellschaftlich verursachte Störungen zu einem Problem in der Verantwortung des einzelnen umzudeuten. Ein auf wirtschaftliche Effizienz orientiertes Unternehmen wird bei einem Überangebot von Arbeitskräften eher einen im Allergie-Anfälligkeitstest auffallenden Arbeiter von der Beschäftigung ausschließen als kostenintensive Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz durchzuführen, um ein - wenn auch stark vereinfachtes - Beispiel anzuführen.

Bei den Testverfahren, die durch die Ergebnisse der im Genom-Projekt geförderten Forschungen ermöglicht werden, wird es sich vor allem um solche handeln, die zur präsymptomatischen Diagnose von Erkrankungen führen. Am Beispiel der Chorea Huntington, dem erblichen Veitstanz, aber auch bei der Mukoviszidose, werden Probleme der Beratung, die neben den medizinischen, vor allem soziale und psychologische Aspekte umfassen muß, in der Fachliteratur intensiv diskutiert. Es geht um sehr sensible Fragen, etwa welche Informationen zu welchem Zeitpunkt gegeben werden sollten; welches einklagbare Recht auf Informiert-Sein besteht; welche Verpflichtung der Arzt auf Information des Patienten oder der Weitergabe der Information an Dritte - etwa Familienangehörige - o.ä. hat. Ich erwähne diese Problematik hier nur, enthalte mich aber aus Inkompetenz jeglicher Wertung. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß in Deutschland der Berufsverband "Medizinische Genetik e.V." und die Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der "Gesellschaft für Humangenetik e. V." in unregelmäßigen Abständen Stellungnahmen zu Problemen der Genomforschung beim Menschen und der Anwendung abgeleiteter Verfahren veröffentlichen.

Die Problematik wird noch schwieriger und vor allem auch emotional noch belasteter, wenn es sich bei den untersuchten genetisch determinierten Eigenschaften um Verhaltens-Symptome handelt. Jüngstes Beispiel hierfür ist der in der FAZ ausgetragene Disput zwischen Benno Müller-Hill und dem neurobiologisch tätigen Humangenetiker H. H. Ropers, in dessen Arbeitsgruppe der vermutete Zusammenhang zwischen einem biochemisch faßbaren, genetisch determinierten Stoffwechsel-Defekt und einem zur Kriminalität führenden aggressiven Verhalten untersucht wird. Jeder Versuch der Herstellung eines linearen Bezuges zwischen einer identifizierbaren DNA-Sequenz und einer aus dem komplexen Verhaltensmuster isolierten Komponente ist hier zweifellos genauso unangebracht wie das auch noch anzutreffende Verneinen jeglichen genetischen Anteils an der Herausbildung des menschlichen Verhaltens. Es gilt nicht die Augen vor den Realitäten zu verschließen. In einem lesens- und diskussionswerten Beitrag in der „Nature“ fordert Müller-Hill Gesetze, die den genetisch Benachteiligten schützen. Die

soziale Gerechtigkeit - so lautet seine These - hat die genetische Ungerechtigkeit zu kompensieren. Schon gibt es Befürchtungen, daß im Zuge eines modernisierten Biologismus die gesellschaftlichen Ausgrenzungen zunehmen, die Stratifikation der Gesellschaft nach zusätzlichen, biologisch-orientierten Kategorien verläuft. Wird eine "genetische Unterschicht" geschaffen? - lautet die vielleicht noch etwas überspitzte Besorgnis.

Ich erwähne abschließend einige rechtliche Probleme. Da ist zunächst die Frage: Wem gehören die ermittelten DNA-Sequenzen? Daß dies nicht ein rein akademisches Problem ist, zeigt die Tatsache, daß sich hieran ein ernster Streit entzündete, der u. a. J. Watson 1992 zur Aufgabe seiner Stellung als Direktor des Human Genome Research Center veranlaßte.

1987 gründete Nobelpreisträger Walter Gilbert die Biotechnologie-Firma Genome Corporation und informierte darüber, daß er für die von ihm in Zukunft identifizierten Sequenzen ein Urheberrecht beanspruchen und sie in das copy-right-Register eintragen lassen würde. Das NIH beantragte dann, international Aufsehen erregend, die Patentierung von 337 speziellen Sequenzen.

Das Problem der Patentierbarkeit ist seit der breiten Anwendung gentechnischer Methoden insbesondere in der industriellen Mikrobiologie und in anderen Bereichen der biotechnologischen Produktion aktuell. Ein Analogon wurde außerdem in der Patentierfähigkeit von Software-Codes in der Computer-Industrie gesehen. Wir wollen uns hier nicht mit Einzelheiten dieses Problems befassen, ob z.B. die Publikation einer Teilsequenz die spätere Patentierung der gesamten Gen-Sequenz verhindert, oder mit verwandten Fällen wie der Patentierfähigkeit der onco-Maus. Die Angelegenheit wird noch dadurch komplizierter, daß sich das Patentrecht der USA von dem der europäischen Länder unterscheidet. Letztlich kommt es darauf an: Wenn Sequenzen patentierbar sind, dann haben sie nur solange einen monetären Wert, solange sie nicht veröffentlicht, also noch nicht Allgemeingut sind. Patentanwälte drängen daher auf Zurückhaltung von Daten bis zur abgeschlossenen Patenterteilung möglichst auch im Ausland.

Hier offenbart sich ein in zahlreichen Gebieten industrienaher Forschung, nicht unbekannter Widerspruch zwischen Sicherung der wissenschaftlichen Priorität und dem Schutzrecht bei der industriellen Nutzung. Gravierender als die Prioritätenfrage ist jedoch wohl, daß zeitliche Chancen für die potentielle Heilung schwer erkrankter Menschen vergeben werden können.

Ein weiterer Bezug zu juristischen Problemen stellt sich mit dem Begriff "genetischer Fingerabdruck" her. In der Gerichtsmedizin werden schon seit langem Erkenntnisse der Humangenetik angewandt. Ich erinnere nur an die

Bestimmung der Blut- und Serum-Gruppen, durch die Verdächtige mit einer hohen aber nicht 100prozentigen Wahrscheinlichkeit aus einer Gruppe von Personen ausgeschlossen werden können. Ein individueller Beweis ist auch unter Einbeziehung weiterer Protein-Merkmale wie des menschlichen Leukozyten-Antigens (HLA) nicht möglich, wobei hier noch Probleme durch die ungenügende Stabilität auftreten, so daß nur frische Proben verwendet werden können, die meist jedoch bei gerichtsmedizinischen Untersuchungen nicht zur Verfügung stehen. Hier bot sich die Nutzung von DNA-Merkmalen an, was zu einer intensiven Entwicklung führte, die heute als forensische Molekularbiologie bezeichnet wird.

Da der genetische Fingerabdruck heute auch außerhalb der Fachwissenschaft bei der immer mehr zunehmenden Kriminalität nicht nur in Kriminalfilmen eine Rolle spielt, soll sein Grundprinzip noch kurz erläutert werden.

Der Test benutzt die schon beschriebenen DNA-Polymorphismen vom Typ des RFLP, in diesem Fall benachbarte Wiederholungen kurzer Sequenzen von einigen wenigen Nukleotiden. Die Anzahl der an bestimmten Stellen des Genoms lokalisierten Wiederholungen sind für jeden Menschen spezifisch und - was das Wichtige ist - sie variieren von Mensch zu Mensch. Durch die unterschiedliche Anzahl benachbarter Wiederholungen - tandem repeats - ergeben sich nach Spaltung der DNA mit Restriktions-Enzymen unterschiedlich lange Fragmente, die in der Gelelektrophorese sichtbar gemacht werden können. Der genetische Fingerabdruck ist das so erhaltene Bandenmuster; es wird aus einer sehr geringen Menge DNA dargestellt, die aus Blut, Speichel, Sperma, Gewebeteilen u.ä. stammen kann. Die Methode nutzt die außerordentlich hohe Variabilität in den Sequenzmotiven der DNA in Genom-Regionen, die offensichtlich keine sequenz-abhängige Information enthalten; ihre Spezifität ist jedoch so hoch, daß ein Individuum eindeutig gekennzeichnet wird. Da diese Sequenzen konstante Bestandteile des entsprechenden Chromosoms sind, werden sie nach den Mendelschen Gesetzmäßigkeiten vererbt. Die Methode des genetischen Fingerabdruckes, deren Technik hier nicht im einzelnen beschrieben werden kann, wurde nach ihrer Einführung Mitte der achtziger Jahre mehrfach optimiert und gehört heute zum erfolgreichen Repertoire der forensischen Medizin beim Vaterschaftsnachweis und bei der Aufklärung von Straftaten. Es erübrigt sich darauf hinzuweisen, daß auch diese Methode unter Kritik steht und natürlich auch bei Akzeptanz nur ein Glied in einer Beweiskette sein kann.

Aus dem bisher gesagten wird deutlich geworden sein, daß mit dem intensiven Fortschreiten der Forschungen auf dem Gebiet der Humangenetik, insbesondere im Rahmen des Human-Genom-Forschungsprojektes eine kaum vorstellbare Zunahme der Verfügbarkeit von Informationen über den Status der



Einzelperson verbunden ist. So kann eine auf der Grundlage genetischer Analysen erhaltene Information, die eine Voraussage über das Risiko einer im individuellen Leben zu erwartenden Erkrankung enthält, für die Person bzw. die nächsten Angehörigen wichtig sein, um das Ausbrechen der Krankheit zu verhindern, ihre Auswirkungen zu lindern oder die Konsequenzen für die Lebensführung frühzeitig zu bedenken bzw. den Folgen der Erkrankung anderweitig begegnen zu können. Zur gleichen Zeit können solche prognostischen Informationen über die Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Erkrankungen, Behinderung oder Tod auch wesentlichen Einfluß auf den Abschluß von Versicherungsverträgen und ähnlichen Vereinbarungen haben. Von Versicherungsgesellschaften wird deshalb heute vor allem in den USA vor entsprechenden Abschlüssen die Einsichtnahme in genetische Analysen angestrebt. Über die Zulässigkeit und moralische Vertretbarkeit und in diesem Zusammenhang über das Problem der Offenbarungspflicht von Arbeitnehmern wird z. Z. international diskutiert. Einen wichtigen Beitrag leistet dazu die Arbeitsgruppe für "Ethische, legale und soziale Folgerungen der menschlichen Genom-Forschung" des National Institutes of Health und des Department of Energy der USA. Diese hatte u.a. einen speziellen Bericht über "Genetische Information und Versicherungswesen" in Auftrag gegeben, dem bezeichnenderweise der in der Arbeitsgruppe vertretene "American Council of Life Insurances" nicht zustimmte.

Pragmatische Amerikaner haben festgestellt, daß die 1991 für das damals auf 15 Jahre geplante Projekt vorgesehenen Aufgaben Kosten verursachen werden, die dem Aufwand von drei Flügen der amerikanischen Raumfähre entsprechen. Im Hinblick auf die Chancen der Verhinderung und Linderung menschlichen Leidens durch frühzeitige Diagnose, gezielte Entwicklung von Therapeutika und therapeutischer Strategien und schließlich auch durch die Möglichkeit des Treffens selbstbestimmter familiärer Entscheidungen sollte die Kostenfrage keine erstrangige Bedeutung haben.

Bei aller Begeisterung für die neuen technischen Möglichkeiten und für die Tiefe der wissenschaftlichen Einsicht in die genetische Struktur des Menschen, die die Erforschung des menschlichen Genoms erwarten läßt, vergessen wir nicht, daß das Mensch-Sein nicht allein von der genetischen Information gestaltet wird. Ich kann daher einem der Großen der Genom-Forschung, Walter Gilbert, nur unter wesentlichen Vorbehalten zustimmen, wenn er meint, daß die Frage: Was spezifiziert den menschlichen Organismus und macht uns zu Menschen? durch das Genom-Projekt beantwortet werden kann. Zweifellos werden die modernen genetischen Forschungen zu einem neuen Verständnis unserer selbst von Grund auf, d.h. auf der Basis unserer genetischen Information beitragen, aber ich wehre mich gegen die Vorstellung, daß alles das, was wir für das spezifisch Menschliche

halten, das, was eben das Mensch-Sein ausmacht, prädestiniert in der Basensequenz unserer DNA enthalten ist.

Auch nach der vollständigen Entzifferung der Basensequenz der DNA werden wir weder eine umfassende Kenntnis über die Funktion der sequenzierten Gene haben, noch Aussagen über den jeweiligen Anteil von genetischer Information und inneren sowie äußeren Entwicklungsbedingungen an der Realisierung des genetischen Potentials des sich entwickelnden Organismus machen können. Das gleiche trifft für die komplizierten Probleme der Regulation der Genaktivität in Zeit und Raum zu. Das wird noch langfristig weitere biochemische, physiologische und entwicklungsbiologische Forschungen erfordern. Lewontin bemerkt dazu treffend: "Der Organismus ist in jedem Moment seines Lebens die einzigartige Konsequenz der Entwicklungsgeschichte, die aus der Wechselwirkung zwischen inneren und äußeren Faktoren hervorgeht."

Dennoch ist natürlich die Bedeutung der Genom-Forschung für die Weiterentwicklung der Medizin unumstritten. Um einen der Entdecker der Struktur der DNA und Mitbegründer der Molekulargenetik, J. Watson, zu Wort kommen zu lassen: "Wer Krankheiten erforscht, ohne die Gene zu berücksichtigen, verhält sich wie ein schlechter Detektiv, der einen Mordfall aufklären will, ohne den Mörder zu finden."

Die Anwendung der Erkenntnisse der Genom-Forschung beim Menschen widerspiegelt in deutlicher Weise den Einfluß gesellschaftlicher Faktoren auf die Interpretation und die Anwendung von Ergebnissen naturwissenschaftlicher Forschung, ja schon auf die den Verlauf der Untersuchung mitbestimmende Art und Richtung der Fragestellung. Diese enge Vernetzung naturwissenschaftlicher (biologischer und medizinischer) Faktoren mit gesellschaftlichen Ursachen bei der Bedingung und Beeinflussung von Erkrankungen und die Auffassung, daß manche "dieser Erkrankungen an der Wurzel zahlreicher gegenwärtiger gesellschaftlicher Probleme liegen" (Koshland), führt in der öffentlichen Diskussion in zunehmendem Maße zu sehr einseitigen Schlußfolgerungen. Zu diesen gehört offensichtlich die Zuordnung von Obdachlosigkeit und anderen gesellschaftlich bedingten Zuständen zu den Konsequenzen genetischer Erkrankungen, die durch die Genomforschung verhindert bzw. gelindert werden könnten. Wie anders ist in diesem Zusammenhang ein solcher Satz in *Science* 246 (1989) S. 189 zu verstehen: "Aber es gibt auch eine Amoralität der Unterlassung - dem Versagen der Anwendung dieser großen neuen Technologie, um den Armen, den Schwachen und den Unterprivilegierten zu helfen." (Koshland). Eine genetische Technologie, die den Unterprivilegierten in einer sozial ungerechten Gesellschaft hilft, dürfte wohl auch durch sensationellste Entdeckungen der Molekularbiologie nicht erfunden werden können. Generell darf bei Anerkennung der immer mehr

zunehmenden Bedeutung der genetischen Komponente in der menschlichen Entwicklung diese auch nicht einseitig überbewertet werden. In einem wirtschaftlich reichen Land wie den USA stellen z.B. nicht genetische Defekte das wichtigste gesundheitliche Risiko für Neugeborene dar, sondern das durch Umweltfaktoren verursachte niedrige Geburtsgewicht (Duster).

Wissen um die individuelle genetische Verschiedenheit kann zur Macht von Menschen über andere Menschen mißbraucht werden. Wird die Gesellschaft, in der wir leben willens und in der Lage sein, angesichts der neuen biotechnischen Möglichkeiten die Privatsphäre des einzelnen hinreichend zu schützen? Was ist die "Norm" des Menschen, auf die sich jede "Abweichung" zu beziehen hat? Als am Beginn des Projektes die Frage stand, welches nun das Standard-Genom sein sollte, das vollständig sequenziert wird und die entsprechende "Spender"-Person in die Gefahr geriet, zu einem "Welt-Standard" zu werden, entschloß man sich in realistischer Einschätzung der damit verbundenen und auch verwandter Probleme als Standard ein Genom zu wählen, das sich aus Chromosomen verschiedener Individuen verschiedener geographischer Herkunft zusammensetzt. Die am Ende des Projektes ablesbare DNA-Sequenz wird daher ein Mosaik einer hypothetischen Durchschnittsperson sein, das niemandem tatsächlich entspricht.

Bei der Erarbeitung der konkreten Forschungsvorhaben und vor allem bei der Interpretation der Ergebnisse wird zumindest in den offiziellen Verlautbarungen bisher weitgehend die berechnete Sensibilität der Öffentlichkeit gegenüber Problemen der Humangenetik berücksichtigt. Das wird besonders in den Materialien der "Arbeitsgruppe zu ethischen, legalen und sozialen Konsequenzen der Genomforschung beim Menschen" deutlich, denen allerdings eine stärkere Verbreitung zu wünschen wäre. Dennoch sollten auch warnende Stimmen nicht überhört werden. Die klassische Eugenik bestand in einem Programm der genetischen "Verbesserung" der Bevölkerung, endend - wie bereits am Anfang dieses Vortrages betont - in der Selektion und Ausmerzungen der "Unerwünschten". Wir erleben gegenwärtig eine Blütezeit der genetischen Konsultationen und Beratungen, die im Sinne einer qualifizierten medizinischen Genetik geführt, notwendig und erwünscht sind. Die Vermittlung genetischen Wissens insbesondere an Personen, die in Problem-Fällen vor familiären Entscheidungen stehen, sollte zur Normalität gehören. Die Einsicht, daß die Reaktionsnorm auch von uns Menschen durch unsere eigene in der DNA enthaltene genetische Information beeinflusst und bei den verschiedenen Eigenschaften in unterschiedlichem Maße in Wechselwirkung mit den natürlichen und sozialen Entwicklungsbedingungen geprägt wird, führt nicht zwangsläufig zu einem biologischen Determinismus, der anstelle der Persönlichkeit den Spielball ihrer Gene sieht.

Die gesellschaftliche Vordertür zur Eugenik ist zweifellos durch die geschichtlichen Erfahrungen mit den Verbrechen des Rassenwahns verschlossen. Es ist jedoch notwendig, auch weiterhin aufmerksam zu beobachten, daß sie sich nicht, umgeben mit einem neuen Mantel der Wissenschaftlichkeit durch die Hintertür (Duster) und auf einer anderen Ebene wieder einschleicht.

### **Literatur**

- Annas, G. J. and Sh. Elias (Eds.): *Gene Mapping; Using Law and Ethics as Guides*. Oxford University Press, Oxford, 1992.
- Bishop, J. E. und M. Waldholz: *Landkarte der Gene; Das Genom-Projekt*. Droemersch Verlaganstalt Th. Knaur Nachf., München, 1991.
- Cavalli-Sforza, L. L., P. Menozzi and A. Piazza: *Demic expansions and human evolution*. *Science* 259 (1993) 639-646.
- Davies, K. E. and S. M. Tilghman: *Genetic and Physical Mapping. Genome Analysis Vol. 1*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1990.
- Davis, J.: *Mapping the Code. The Human Genome Project and the Choices of Modern Science*. Wiley Science Editions. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1990.
- Dulbecco, R.: *Turning point in cancer research: Sequencing the human genome*. *Science* 231 (1986) 1055-1056.
- Duster, T.: *Backdoor to Eugenics*. Routledge, Chapman and Hall, Inc. New York, 1990.
- Kevles, D. J.: *In the Name of Eugenics: Genetics and the Uses of Human Heredity*. Alfred A. Knopf, New York, 1985.
- Kevles, D. J. und L. Hood (Eds.): *Der Supercode; Die genetische Karte des Menschen*. Artemis Verlags GmbH München, 1993.
- King, P. A.: *The Past as Prologue: Race, Class and Gene Discrimination*. In: Annas, G. J. and Sh. Elias, 1992.
- Lewontin, R. C.: *Human Diversity*. Scientific American Books, Inc. New York, 1982.
- Lewontin, R. C.: *The Doctrine of DNA. Biology as Ideology*. Penguin Books, London 1993.
- National Research Council: *Mapping and Sequencing the Human Genome*. National Academy Press, Washington, 1988.
- Nelkin, D. and L. Tancredi: *Dangerous Diagnostics; The Social Power of Biological Information*. Basic Books. Inc., Publishers New York, 1989.
- Strachan, T.: *The Human Genome* BIOS Scientific. Publishers Limited Oxford, 1992.

- Verma, R. S.: Genetic Techniques for Mapping and Sequencing the Genome: an Overview. *Adv. in Genome Biology*, Vol. 1 (1992) 1-7.
- Watson, J. D., N. H., Hopkins, J. W. Roberts, J. A. Steitz and A. M. Weiner: *Molecular Biology of the Gene*. The Benjamin/Cummings Publ. Comp., Inc. Menlo Park, Calif. USA, 1988.