Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin *125/126 (2016), 151–170*

Charles Coutelle

Die verführerische Illusion „einfacher“ Konzepte

Kritische Betrachtungen zum Prinzip Einfachheit anhand von Beispielen aus Molekularbiologie und Medizin*

Einfachheit – eine Begriffsbestimmung

In einem früheren Vortrag [1] habe ich einmal gesagt, dass das Konzept der Gentherapie genetischer Erkrankungen eigentlich ‚ganz einfach’ sei: „Da genetische Erkrankungen durch defekte Gene hervorgerufen werden, sollten diese Krankheiten durch das Einbringen der normalen Gene heilbar sein.“ Diese Äußerung hat wohl dazu geführt, mich einzuladen, zur zentralen Fragestellung dieser Arbeitsgruppe, ob Einfachheit ein „universelles Prinzip in Natur und Gesellschaft“ sei [2], etwas beizutragen. Allerdings hatte ich mit meiner Formulierung lediglich ausdrücken wollen, dass das Konzept der Gentherapie wohl auch für Außenstehende verständlich und einleuchtend sein sollte. Bei näherer Überlegung meine ich aber, dass es eher gefährlich ist, von der Verständlichkeit eines Konzeptes auf eine Einfachheit in der objektiven Realität, also der Natur, rückschließen zu wollen.

Ich verstehe die Begriffe „einfach“ und „Einfachheit“ im Sinne von Verständlichkeit, innerer Logik, Übersichtlichkeit, Gestaltung, Machbarkeit u.Ä., als primär subjektive, kognitive Beschreibungen eines Gegenstandes, (einer Struktur), einer Funktion oder eines Prozesses. Inwieweit wir etwas als „einfach“ betrachten, hängt also von sehr individuellen Bedingungen wie Erfahrung, Bildung, Intellekt u.Ä. ab. Ich bezweifle daher sehr, dass Einfachheit ein objektives „universelles Wirkprinzip in Natur und Gesellschaft“ ist.

Ich sehe auch die von unserem Mitglied Herbert Hörz postulierte Beziehung von Einfachheit und Effektivität als objektives Wirkprinzip und seine Schlussfolgerung „Das Weltgeschehen ist einfach weil effektiv“ [3] als pro-

---

* Die Vortragsversion dieses Artikels und die dazugehörigen Abbildungen als dynamische PDF sind bei „Leibniz Online“ abrufbar unter: http://www.leibnizsozietaet.de/wp-content/uploads/2015/04/coutelle.pdf.

blematisch an. Das beginnt schon bei der Terminologie: Gewöhnlich wird „Effektivität“ als Wirksamkeit, gemessen an der Erreichung eines vorgegebenen Ziels, definiert und das nachfolgend von Kollegen Hörz benutzte Kriterium des geringsten Aufwands zur Erreichung dieses Ziels wird als „Effizienz“ bezeichnet. Wie auch immer: Was ist im „Weltgeschehen“, der Natur, ein vorgegebenes Ziel und was ist „geringster Aufwand“? „Geringster Aufwand“ ist ja ein Vergleich. Also was wird hier womit verglichen? Mir erscheint diese Formulierung als eine subjektive, post hoc-Interpretation des in der Natur Vorgefundenen als das Effektivste/Effizienteste das daher als das Einfachste angesehen wird. Und stimmt denn dieser Schluss „effektiv/effizient – ergo – einfach“ wirklich? Nehmen wir z.B. die grundlegende Eigenschaft lebender Organismen zur Reproduktion: Sie verläuft zwar in den meisten Fällen effektiv: – die Art wird so erhalten! – Das „Ziel“ wird erreicht.

Wenn man aber an die aufwendigen, ja oft äußerst komplexen Methoden und bizarren Riten der Fortpflanzung im Pflanzen- und Tierreich denkt muss man wohl feststellen, dass zumindest dieser wichtige Teil des Weltgeschehens weder als „einfach“ noch als effizient bezeichnet werden kann.

Die Notwendigkeit zur Vereinfachung

Ich stimme mit Kollegen Hörz und anderen Kollegen, die in diesem Kreis vorgetragen haben, völlig darin überein, dass Einfachheit oder besser Vereinfachung eine Methode darstellt, die wir Menschen anwenden, um uns die Welt zu erschließen. Wenn wir, wie es Stephen Hawking metaphorisch ausdrückte, „wie Gott denken könnten“ („know the mind of god“) [4] brauchten wir keine Vereinfachung, da wir die unendliche Vielfältigkeit der objektiven Realität in toto erfassen könnten.

Da wir das natürlich nicht können, ergibt sich das menschliche Bestreben nach Vereinfachung. Unser Bestreben zur Vereinfachung drückt sowohl die Grenzen unserer jeweiligen Erkenntnismöglichkeit wie auch unsere prinzipielle Erkenntnisfähigkeit aus. Als menschliches Erkenntnis- und Gestaltungsprinzip ist Vereinfachung wichtig und notwendig, ja unverzichtbar.

Zum Erkennen von Wirkprinzipien benutzen wir Vereinfachungen durch Reduktion der Ganzheit der objektiven Realität auf den Teil, den wir für den untersuchten Gegenstand oder Vorgang, entsprechend unserem subjektiven Vermögen, als das Wesentliche zu erkennen meinen. Dabei werden die objektiven, vielfältigen Zusammenhänge in neben- , über- und untergeordneten Ebenen bewusst oder unbewusst vernachlässigt. Diese Reduktion setzt aber der Gültigkeit des erkannten Wirkprinzips entsprechende Gren-

zen: Es ist eben nur in diesen Grenzen gültig und für den ‚Eingeweihten’ „einfach“. Von Kollegen Schimming [5] ist das am Beispiel der Geschichte der physikalischen Erkenntnisse von Newton bis nach Einstein und von Kollegen Linke [6] aus der Betrachtung der Geschichte der Chemie sehr schön dargelegt worden.

Wir müssen uns also im Klaren sein, dass eine durch Reduktion erarbeitete Erkenntnisstufe die objektive Realität nur begrenzt darstellt. Sie birgt daher auch die Gefahr von Erkenntnisfehlern infolge ungerechtfertigter Vereinfachung oder Extrapolation in sich. Also das, was Kollege Hörz wohl als Philosophischen Reduktionismus bezeichnet [3].

Ich meine also erstens, dass Einfachheit eine subjektive Kategorie ist und kein universelles Prinzip der objektiven Realität, und zweitens, dass die Missdeutung einer durch Vereinfachung gewonnenen und durch sie begrenzten Erkenntnis als objektiv existierende Einfachheit der Natur zu erheblichen Fehlern, sowohl hinsichtlich des daraus abgeleiteten Wirkprinzips wie auch bei seiner Nutzung als Gestaltungsprinzip, führen kann.

Ich werde im Folgenden auf beide Thesen näher eingehen:

Zur Subjektivität eines „einfachen“ Konzepts

Zunächst will ich darstellen, wie sehr die Beurteilung von Einfachheit von subjektiven Gegebenheiten abhängt:

Betrachten wir die von unseren Physikerkollegen oft als Beispiel der Einfachheit genannte Formel $E = m\,c^2$. Auch mir erscheint sie auf ersten Blick als formal einfach. So etwa, als wollte ich den Inhalt einer Kiste mit quadratischem Boden berechnen: Da ist das Volumen V gleich der Höhe multipliziert mit dem Quadrat einer Seite der Grundfläche: $V = h\,b^2$. Das ist für mich tatsächlich eine einfache Formel, da ich alle ihre Komponenten begreife und die Rechenoperationen verstehe. Aber schon jemand, der die Grundlagen der Geometrie und Algebra nicht gelernt hat, wird mit dieser Formel nichts anfangen können.

Bei der formal ähnlich einfachen Formel $E = m\,c^2$ gilt dieselbe Rechenoperation und da ich weiß, dass Lichtgeschwindigkeit eine sehr hohe Zahl ist, kann ich der Formel entnehmen, dass sich aus sehr wenig Masse sehr viel Energie gewinnen lässt. Aber das hilft mir überhaupt nicht zu begreifen, wie man zu dieser Formel kommt, also wie Masse und Energie sich ineinander umwandeln können, und wie und warum das mit dem Quadrat der Lichtgeschwindigkeit zusammenhängt. – Und, dass das so ist, hängt sicher mit meiner Ausbildung und wohl auch mit meiner Intelligenz zusammen.

Soviel zur Illustration der Subjektivität der Einfachheit. Ich werde also nachfolgend besser bei biologischen Beispielen bleiben, die mir von der Ausbildung und Erfahrung wesentlich näher liegen.

Das nicht so einfache Laktose-Operon...

Zunächst möchte ich auf das im Beitrag von Kollegin Müller [7] bereits vorgestellte Laktose-Operon-Modell zurückkommen (Abb. 1A).

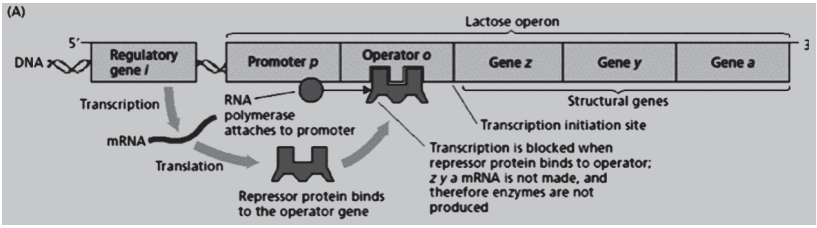

Abb. 1A: Laktose-Operon (Lac-Operon) bei Abschaltung (Repression) der Genexpression (Transkription/Translation) durch Lac-Repressor

Entsprechend diesem Model, wird die bakterielle Verwertung des Milchzuckers, Laktose, durch das Zusammenwirken mehrerer Enzyme gesteuert. Die hierfür kodierenden Struktur-Gene sind auf einem zusammenhängenden DNA-Abschnitt, dem Laktose-Operon (Lac-Operon), gelegen. Ebenfalls auf diesem DNA-Abschnitt befindet sich der Promotor, die Bindungsstelle der RNA-Polymerase, und der Lac-Operator. Der Lac-Operator wirkt wie eine Schranke, an der der Durchgang der RNA-Polymerase zur Ablesung der Struktur-Gene geregelt wird. Diese Regelung der Genexpression erfolgt durch einen genetischen Ab- und Anschalt-Mechanismus, den wir Repression und Induktion nennen: Ein außerhalb des Operons gelegenes Regulator-Gen kodiert ein für das Lac-Operon spezifisches Repressoreiweiß. Der Lac-Repressor bindet sich an die DNA des Lac-Operators und blockiert die Ablesung der Gene des Laktose-Operons, durch die mRNA-synthetisierende RNA-Polymerase, so dass keine Synthese der kodierten Enzyme stattfinden kann.

Wenn Laktose in die Zelle eindringt (Abb. 1B) , bindet sie sich in umgewandelter Form (Allolaktose-Induktor) an den Repressor, der dadurch seine molekulare Struktur ändert, sich von der DNA ablöst und die Expression des Lac-Operons freigibt, also die Synthese von mRNA induziert. Diese mRNA steuert die Synthese von drei Enzymen, unter ihnen die ß-Galaktosi-

dase, die den Laktose-Abbau zu Galaktose und Glukose katalysiert. Aus dem weiteren Abbau der Glukose gewinnt dann das Bakterium Energie.

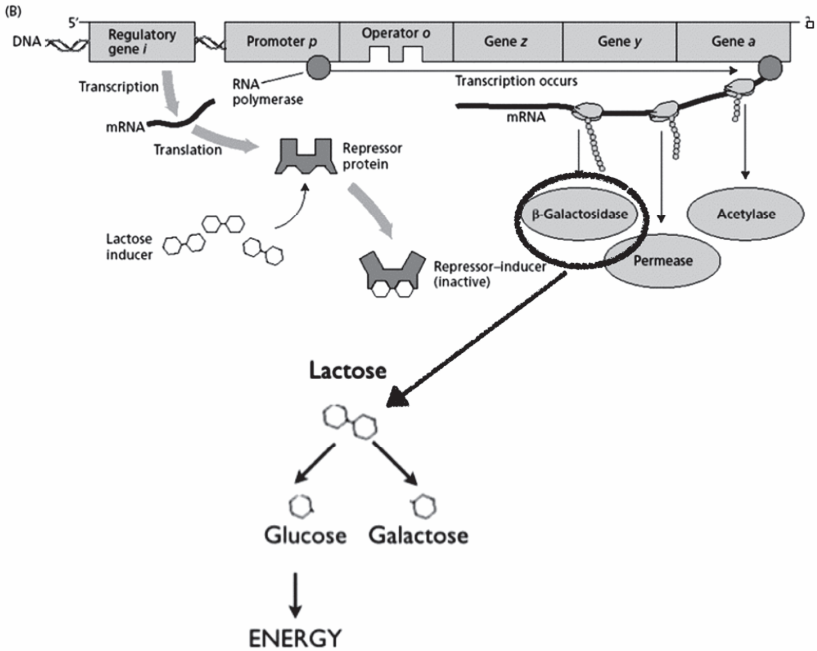

Abb. 1B: Laktose-Operon (Lac-Operon) bei Anschaltung (Induktion der Genexpression (Transkription/Translation) durch Laktose-Induktor (Allolaktose) und enzymatische Spaltung der Laktose und Verwertung der Glukose zur Energiegewinnung

(Schemata modifiziert nach Google Website images for lac operon)

Bei dieser verallgemeinernden Vereinfachung und „Minimalisierung“ auf drei Strukturelemente, DNA, Repressor und Induktor, scheint die durch den Lac-Repressor negativ wirkende genetische Kontrolle des Lac-Operons primär der schnellen und kurzfristigen Ökonomie des Bakteriums zu dienen: Bei Fehlen von Laktose werden keine Enzyme für ihren Abbau produziert.

Diese Darstellung entspricht dem von Jacob, Monod und Pardee am Darmbakterium E. Coli erarbeiteten und 1959/61 publizierten Prinzip der Repression und Induktion funktionell zusammenwirkender Gene als grundlegendem Mechanismus der selektiven genetischen Regulation der Gen-

expression in Bakterien [8, 9]. Heute wissen wir aber, dass die Lac-Operon-Regulation vor allem auch eine mehr strategische evolutionäre Wirkung hat: Sie erzwingt die Wahl der energetisch günstigsten der zur Verfügung stehenden Energiequellen, die dem Bakterium das schnellste Wachstum und damit einen Selektionsvorteil bietet [10].

Um das zu verstehen, muss mindestens noch eine weitere Stellgröße, nämlich Glukose, berücksichtigt werden (Abb. 2A).

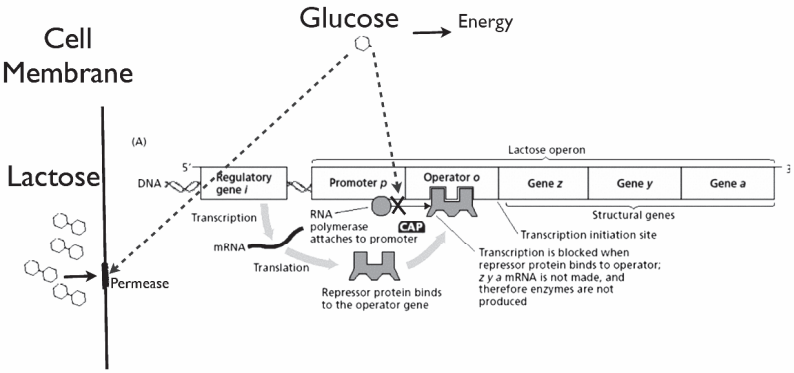

Abb. 2A: Glukose-Hemmung der Laktose-Induktion durch 1. Hemmung der ß-Galaktosid Permease: Verhindert Transport der Laktose in die Bakterienzelle. 2. Hemmung des Catabolic Activator Protein (CAP): Aktivierung der RNA-Polymerase wird gehemmt und dadurch Unterdrückung der Expression des Lac-Operon verstärkt.

(Schemata modifiziert nach Google Website images for lac operon)

In Anwesenheit von Glukose, dem energetisch günstigeren Energieträger, (Laktose muss ja erst enzymatisch aufgespalten werden, um Glukose bereitzustellen) kommt es auch in Gegenwart von Laktose nicht zur Induktion des Lac-Operons. Die Anwesenheit von Glukose, nicht das Fehlen von Laktose, ist daher der übergeordnete Regulator. Erstens wirkt sie indirekt, über mehrere Stoffwechselschritte, hemmend auf die Aktivität der ß-Galaktosid-Permease. Da die Permease den Transport der Laktose durch die Zellmembran reguliert, gelangt in Gegenwart von Glukose die Laktose gar nicht erst in die Zelle, um als Induktor wirksam zu werden. Zweitens wirkt die Glukose einer „Undichtigkeit“ des Repressor-Mechanismus entgegen. Hierbei hemmt sie, wiederum indirekt, das Catabolic-Activator-Protein (CAP), das eine

vom Repressor unabhängige, positive, aktivierende genetische Kontrolle auf die RNA-Polymerase ausübt.

Erst wenn alle Glukose aufgebraucht ist (Abb. 2B), wird die Polymerase durch das CAP aktiviert und die Hemmung der Permease aufgehoben. Und erst dann kann Laktose in die Zelle transportiert und zum Induktor umgewandelt werden. Die dann exprimierten Enzyme Permease und ß-Galaktosidase katalysieren einen verstärkten Einstrom von Laktose – bzw. deren Spaltung in Glukose und Galaktose, der die energetische Verwertung der Glukose folgt.

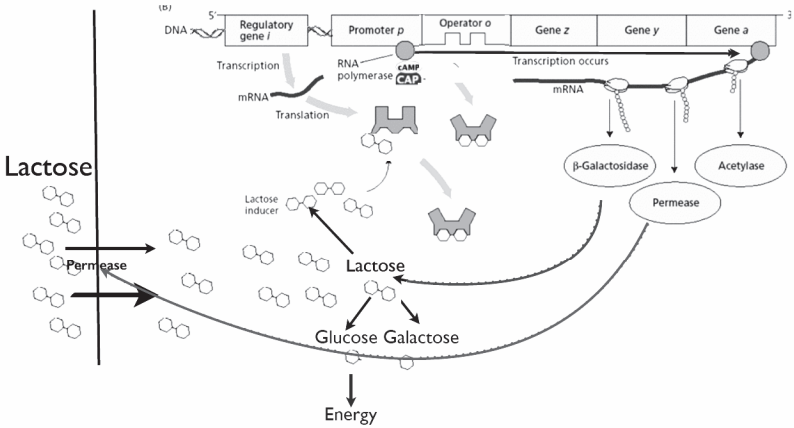

Abb. 2B: Verbrauch der Glukose führt zur Aufhebung der Glukose-Hemmeffekte. CAP aktiviert RNA-Polymerase. Hemmung der ß-Galaktosid-Permease aufgehoben: Erlaubt Transport der Laktose in die Bakterienzelle. ß-Galaktosidase wandelt einströmende Laktose in Allolaktose-Induktor um, der die Repressorhemmung aufhebt. Die folgende Genexpression von Permease und ß-Galaktosidase katalysiert den vermehrten Laktose-Einstrom und die Verwertung der Laktose als Energiequelle.

(Schemata modifiziert nach Google Website images for lac operon)

Auch das ist noch eine sehr reduzierte Darstellung der natürlichen Prozesse, die ich auch mit biochemischer Vorbildung nicht als „einfach“ bezeichnen würde. Wir wissen dabei nicht einmal, welche Rolle die Azetylase, das dritte im Lac-Operon kodierte Protein, spielt; und wie die Glukose das CAP hemmt, ist ebenfalls nicht völlig aufgeklärt. Wir haben unsere Betrachtun-

gen hier auf die subzelluläre Ebene der Makromoleküle reduziert, aber erwähnen die für diese Abläufe essentiellen Prozesse der Genexpression, also RNA und Eiweißsynthese, die ihrerseits wieder aus einer Vielzahl von Interaktionen bestehen, nur so nebenbei. Die auf der intramolekularen Ebene stattfindenden Strukturänderungen, die z.B. bei den DNA-Repressor-Induktor-Interaktionen und Enzymreaktionen stattfinden, werden hierbei überhaupt nicht berücksichtigt. Und noch wichtiger: Die komplexen Abläufe auf den Ebenen der Gesamtzelle und Zellpopulationen, auf denen die bereits erwähnte evolutionäre Wirkung des beschriebenen Regulationsmechanismus durch Selektion wirksam wird, werden ebenfalls überhaupt nicht betrachtet.

Dieses Beispiel zeigt, wie Reduktion und Vereinfachung der objektiven Realität als Erkenntnisprinzip wirken. Es zeigt aber auch wie subjektiv – in diesem Fall zum Teil historisch bedingt – sowohl die Auswahl der Kriterien der Vereinfachung und des Grades der Komplexität als auch die daraus gezogenen Schlussfolgerungen des erarbeiteten Wirkprinzips sein können. Also strukturell: DNA/Repressor/Induktor versus Einbeziehung der übergeordneten Regulation von Glukose auf CAP/Permease; bzw. funktionell: ökonomisches Feedback versus evolutionär wirkende Nahrungsselektion.

Was aber daraus nicht abgeleitet werden kann, ist, dass die natürlichen Prozesse „einfach“ seien. Weder in Bezug auf die Anzahl der wirkenden Faktoren noch hinsichtlich ihrer allgemeinen Verständlichkeit.

Nein, die Natur ist nicht „einfach“! Oder eben nur so einfach, wie wir sie uns machen oder zu machen glauben. Und die Arbeiten von Jacob, Monod und Pardee zeigen wie schwer jeder kleine Schritt der Erkenntnis war, der zum Operon-Modell geführt hat.

Nun ist natürlich der Nobelpreis an Monod, Jacob und Lwoff nicht für die Aufklärung der Lieblingsmahlzeit unserer Darmbakterien vergeben worden, sondern, außer für die Entdeckung der Rolle der mRNA im Genexpressionsprozess, insbesondere für die Erkenntnis eines aus dem Repressormodell abgeleiteten verallgemeinernden Prinzips, nämlich des Prinzips der genetischen Kontrolle zusammenwirkender Stoffwechselprozesse durch das Genprodukt einer von den Strukturgenen unabhängigen genetischen Einheit, im betrachteten Fall des Repressors. Diese Erkenntnis ist, wie Jacob und Monod besonders betonten, ein grundsätzlicher Unterschied zu der bis dahin nur bekannten enzymkinetischen Feedback-Inhibition.

Vor allem aber bietet dieses Modell, wie es die Autoren bereits 1961 weitschauend formulierten, einen ersten Schritt zum Verständnis eines Grundproblems der Biochemie und Embryologie an:

„....why tissue cells do not all express, all the time, all the potentialities inherent in their genome.“ [9]

Also das Prinzip der Differentiellen Genexpression als Grundlage der Zelldifferenzierung bei höheren Organismen. Solche verallgemeinernden Erkenntnissprünge können einen ungeheuer stimulierenden Effekt auf die Wissenschaftsentwicklung haben. Und so wurde das Lac-Operon-Modell zu einer der Gründungstheorien der Molekularbiologie.

Aber diese Geschichte ist noch nicht zu Ende:

Problematisch kann es werden, wenn man das durch Vereinfachung gewonnene Wirkprinzip ohne Berücksichtigung der durch die Vereinfachung gesetzten Grenzen als allgemein gültiges Gesetz ansieht. Und auch Nobelpreisträger sind nicht dagegen gefeit: So spekulieren Pardee, Jacob und Monod, dass die ihnen zwar bekannte, aber von ihnen nicht weiter untersuchte Glukose-Hemmung des Lac-Operons durch „Umwandlung der Glukose in einen spezifischen Galaktosidase-Repressor“ erzielt werde [8]. Hier wirkt wohl, nachdem sie den Wirkmechanismus der negativen spezifischen Genrepression in Bakterien entdeckt hatten, die Psychologie der „einfachen“ Erklärung, nämlich dass dieses Prinzip – *negative* genetische Regulation – universell sein müsste.

Wie schon gesagt, wissen wir heute, dass der Glukoseeffekt zu einem wesentlichen Teil in der Aufhebung einer *positiv* wirkenden genetischen Kontrolle der Genexpression durch das Catabolic Activator Protein (CAP) besteht[10]. Das verführerisch „einfache“ Konzept des Lac-Operon-Modells führte Monod dazu, in späteren wissenschaftlichen Streitgesprächen, fast dogmatisch, nur die „einfache“ negative Repressor-Regulation für richtig zu halten und komplexere Regulationsmechanismen einer positive Genregulation nicht zu akzeptieren, weil diese, „weniger einfach“, zwei genetisch determinierte Komponenten, einen Repressor und einen Aktivator, erfordern würden [11]. Ironischer Weise ist aber die positive Genregulation durch spezifische, aktivierende Transkriptionsfaktoren und nicht die, durch das Operon-Modell implizierte negative spezifische Kontrolle, genau das wesentliche Wirkprinzip des von Jacob und Monod genial vorausgeahnten Mechanismus der differentiellen Genregulation bei Eukaryonten (aus kernhaltigen Zellen bestehende Lebewesen).

...und die unerwartete Komplexität der Eukaryonten

Von Monod stammt bekanntlich das Bonmot: „Anything found to be true of E. coli must also be true of elephants“ (nach [11]). Das stimmt zwar, was

die Kodierung der genetischen Information in der DNA und ihre Expression durch Transkription und Translation betrifft und dass die Genexpression genetisch reguliert werden kann.

Aber wir wissen heute, dass für Eukaryonten das bakterielle Operon-Modell der negativen spezifischen Regulation der Bakterien nicht gültig ist (Tab. 1). Hier besteht eine weitgehende, unspezifische Abschaltung der Genexpression des gesamten Genoms durch Kernproteine, vor allem Histone, und Chromatinstrukturen. Und die Gene zusammenwirkender Enzymketten werden nicht gemeinsam durch einen spezifischen Repressor reguliert, sondern die genetische Regulation einzelner Gene erfolgt überwiegend individuell, durch spezifische genetische Regulationsmechanismen auf verschiedenen genetischen Ebenen, hauptsächlich durch die Wirkung von aktivierenden, promotorspezifischen Transkriptionsfaktoren und durch entfernt wirkende DNA-Sequenzen, die mit positiv und negativ wirkenden Proteinfaktoren interagieren [12]. Also ein sehr komplexes, aus vielen Komponenten

Tab. 1: Unterschiede in Genstruktur und -expression bei Pro- und Eukaryonten

E. Coli	**Elefant**
DNA nicht kompartimentiert	DNA in Zellkern von Zytoplasma getrennt
– RNA- und Protein-Synthese nicht getrennt	RNA-Synthese erfolgt im Zellkern, Proteinsynthese nach RNA-Transport im Zytoplasma
Operon Modell:	
Genom konstitutiv aktiv und spezifisch reprimiert	Genom überwiegend im Chromatin unspezifisch inaktiviert (Histone) und
Mehrere Gene einer Stoffwechselkette häufig gemeinsam spezifisch negativ reguliert (Operon-Repressor/Induktor)	individuell durch Transkriptionsfaktoren spezifisch aktiviert sowie durch fernwirkende, meist aktivierende Chromatin/ Faktor-Interaktionen genetisch reguliert (Enhancer, Locus Control Regions, Silencer, Insulator)

und Interaktionen bestehendes System (Abb. 3). Und selbst diese Darstellung ist eine extreme Vereinfachung: So hat sich durch die genomweite Analyse der funktionellen DNA-Sequenzen (ENCODE) gezeigt, dass die regulatorischen Elemente, die die Expression einzelner Gene kontrollieren, in einem dreidimensionalen Netzwerk von Interaktionen, mit anderen Regulatoren und Strukturgenen zusammenwirken [13].

Wenn Sie wollen, können Sie das philosophisch als Negation der Negation betrachten. Die Operon-Struktur der gemeinsamen Regulation zusammenwirkender Gene ist in Eukaryonten aufgehoben, aber mittels prinzipiell anderer Wirkprinzipien werden wiederum funktionell zusammenwirkende biologische Einheiten miteinander koordiniert.

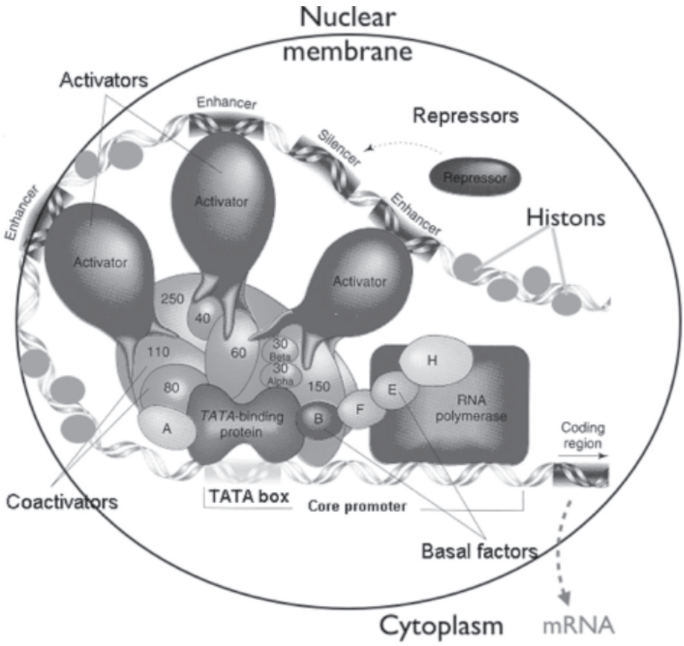

Abb. 3: Transkriptionsregulation im Eukaryonten Zellkern

(Schema modifiziert nach Google images for euraryotic transcription)

Zwar gilt das allgemeine, abstrakte Wirkprinzip der genetischen Regulation der Genexpressionen im Prinzip bei Elefanten und bei E. Coli. Aber diese Gleichsetzung gilt in dieser „Einfachheit“ eben nicht im eigentlichen biologischen Prozess, dessen genaue Kenntnis am Ende entscheidend ist, wenn daraus ein anwendbares Gestaltungsprinzip erarbeitet werden soll: Wirkprinzipien, die auf einer Ebene geringerer Komplexität erkannt worden sind, können nicht ohne weiteres auf die Ebene höherer Komplexität übertragen werden.

In einer 2011 geschriebenen Würdigung und Wertung der bahnbrechenden Rolle des Operon-Modells bemerkt einer der bekanntesten Schüler von Jacob und Monod, Jon Beckwith [11]:

> „Es war eine wunderschöne Theorie, die auf neuen Ansätzen beruhte und die Möglichkeiten zur Untersuchung biologischer Probleme realistischer erscheinen ließ. Sie gab den Biologen die Überzeugung, dass sie nun das Modell und die Werkzeuge hätten, um herauszufinden, wie Zellen ihre Gene steuern.
>
> Die Biologen ignorierten skeptische Einwände ... und suchten ‚mit ganzer Hingabe' Beweise für eine Repressor-Steuerung..... und wenn diese nicht ganz dem paradigmatischen Lac-Operon-Modell entsprachen, hielten sie zunächst weiterhin an diesem Paradigma fest. Schließlich, als sich mehr und mehr widersprüchliche Ergebnisse ansammelten, sahen sie sich gezwungen, alternative Erklärungen zu suchen, die sie zur Entdeckung einer unerwarteten Vielfalt von Regulationsmechanismen führten...
>
> Neue Theorien, die erfolgreiche Paradigmen ihres Gebietes werden, liefern, zumindest in ihrer ursprünglichen Form, keine richtige Erklärung für alle Phänomene, die für dieses Gebiet wichtig sind...
>
> Die normale Wissenschaft, die dem wunderbar einfachen Operon-Modell folgte, führte schließlich zu einem besseren Verständnis biologischer Komplexität..."

Das verführerisch-einfache Konzept der Gentherapie

Etwas Ähnliches haben wir auch in der Entwicklung der Gentherapie erlebt:

Nach der Aufklärung der DNA-Struktur (1953) und dem ersten Verständnis der Regulation der Genexpression (1959/60) wurden in einem relativ kurzen Zeitraum Ende der 1960er bis Mitte der 1970er Jahre Methoden zum sequenzspezifischen Schneiden und Zusammenfügen von DNA-Molekülen, zum Transfer dieser Rekombinanten-DNA zwischen Bakterien, zur DNA-Auftrennung und DNA-Sequenzierung sowie Verfahren zur Isolierung von Eukaryonten- messenger- RNA, ihre *in vitro* Translation in Eiweiße und ihre Umschreibung in komplementäre DNA entwickelt. Dieser neuartige Methodenkomplex der Gentechnik eröffnete eine neue der Ära der Molekularbiologie.

Erstmalig wurde es möglich, reine Gensequenzen, auch menschliche, zu isolieren, anzureichern und in Bakterien und bald darauf auch in Zellkultur zur Expression der von ihnen kodierten Eiweiße zu bringen. Die Nutzbarkeit dieser Gensequenzen z.B. für die Diagnostik und vielleicht auch Behandlung genetischer Erkrankungen, zur Produktion therapeutischer Eiweiße in Bakterienkultur oder zur Herstellung genetisch veränderter Pflanzen und

Tiere war so offensichtlich, dass der Gentechnik sofort sowohl mit großer Begeisterung wie auch mit heftiger Ablehnung begegnet wurde. Auf berechtigte Befürchtungen möglicher Gefahren dieser Verfahren durch Unachtsamkeit oder Missbrauch reagierte die Wissenschaftlergemeinschaft mit einem beispielhaften Moratorium experimenteller Arbeiten, einer systematischen Analyse potentieller Gefahrenquellen und der Erarbeitung bindender methodischer und legaler Arbeitsvorschriften [14]. Hier wurde nämlich erkannt, dass man die Grenzen der Gültigkeit des „einfachen“ Konzepts nicht wirklich kannte und daher prüfen müsse, um Unheil zu vermeiden.

Es zeigte sich bald, dass der Optimismus der Befürworter berechtigt war. Mit Hilfe von in E. Coli klonierten menschlichen Gensequenzen wurden Ende der 70er Jahre bereits die ersten DNA-Diagnosen in Familien mit der schweren genetischen Erkrankung Thalassämie (Mittelmeeranämie) gestellt und 1985 brachte die erste USA- Gentechnikfirma GENENTECH in E. Coli produziertes Rekombinanten-Humaninsulin auf den Markt.

Das war alles nicht einfach. Im Gegenteil, es war eine sehr schwere und aufreibende Arbeit. Aber das Konzept der Gentechnologie bewahrheitete sich in der Praxis.

Es entsprach dem damaligen Erkenntnisstand der Molekularbiologie und einmal erarbeitet und reproduzierbar ergab dieses Konzept, für Fachleute ein einfach verständliches Wirkprinzip und Gestaltungsprinzip, das in E. Coli vielfach und für verschiedenste Gensequenzen anwendbar war und sogar in Zellkultur funktionierte.

Verführerische Einfachheit: Anything that is true of E. coli...

Die daraus geschlossene Universalität des Gentransferkonzepts führte rasch zu seiner Akzeptanz als eine potentielle Therapiestrategie für viele bisher nicht-behandelbare schwere Erkrankungen und seine scheinbare Einfachheit führte zur Voraussage einer breiten klinischen Anwendung innerhalb von nur wenigen Jahren.

Viele molekularbiologische, virologische und klinische Arbeitsgruppen wandten sich mit großem Enthusiasmus dieser Aufgabe zu.

Ende der 1980er Jahre begannen die ersten, durch das National Institute of Health (NIH) der USA genehmigten, Klinischen Gentherapie- Studien an Kindern mit der Immundefizienz-Krankheit Adenosine Desaminiase Deficiency (ADA-SCID). Diesen Kindern wurden genmanipulierte eigene Knochenmarkzellen transplantiert [15]. Die therapeutische Wirksamkeit dieser Studie wurde aus berechtigten ethischen Gründen, nie durch Absetzten der

lebenserhaltenden Enzymsubstitutionstherapie, eindeutig verifiziert. Jedoch führte die scheinbare Einfachheit des Konzepts sowie die begleitende Medienpublizität und Öffnung von Geldhähnen dazu, dass neben vielen gut durchdachten und kontrollierten Grundlagenstudien und klinischen Untersuchungen auch ein „Goldrausch“ nach schnellem Ruhm und leichtem Geld einsetzte [16]. Es wurden vielfach große unrealistische Versprechungen für einfache und schnelle Heilungen gemacht und auf dieser Welle sogar nicht vor gezielten Fälschungen von Forschungsergebnissen zurückgeschreckt (Hermann Horstkotte http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/forschungsbetrug-daten-trickser-behaelt-professorentitel-a-287690.html).

Vor allem wurde weitgehend nicht berücksichtigt, dass das im Prinzip richtige Konzept des Gentransfers in einem so komplexen Organismus wie dem Menschen eben nicht auf der Basis von Wirkprinzipien, wie sie an weniger komplexen Bakterien und in Zellkultur-Modellen erarbeitet worden waren, realisierbar ist.

1995 hatte das derartige Ausmaße angenommen, dass der damalige Direktor des NIH, Harold Vamus, eine Untersuchung in Auftrag gab, die als Orkin/Motulsky Report bekannt wurde [17]. Hierin wird zwar das „außerordentliche Potential der Gentherapie für die ... Behandlung von Krankheiten“ hervorgehoben, aber gleichzeitig festgestellt:

> „Die Erwartungen, die an die gegenwärtigen Gentherapieprotokolle geknüpft werden, sind stark überzogen. Die überoptimistische Darstellung der klinischen Gentherapie hat die experimentelle Natur der ersten Studien vertuscht, zu einer geschönten Beschreibung ihrer Erkenntnisse in der Fachpresse und Öffentlichkeit geführt und zur weit verbreiteten, aber falschen Vorstellung geführt, dass die klinische Gentherapie bereits sehr erfolgreich ist.
>
> Solche Falschdarstellung droht das Vertrauen in das Gebiet zu untergraben und wird unweigerlich zu schweren Enttäuschungen, sowohl innerhalb der Medizin als auch bei Laiengemeinschaften, führen.
>
> Grund zu noch größerer Besorgnis ist die Möglichkeit, dass Patienten, ihre Familien und das medizinische Personal, in der falschen Annahme, dass eine heilende Behandlungsmethode unmittelbar bevorstehe, unkluge Entscheidungen bezüglich alternativer Behandlungen treffen könnten.“

Als Ursache für diese Situation wurden Mängel im grundlegenden Wissen auf den unterschiedlichen Ebenen des Gentransfers benannt: bei Vektoren, Genexpression, Tiermodellen sowie bei der Analyse der Krankheitspathogenese und bei der rigorosen wissenschaftlichen Planung, Durchführung und Auswertung vieler klinischer Versuche. Im Gefolge des Orkin/Motulski-Papiers begann eine verstärkte Besinnung auf die Komplexität des zu errei-

chenden Ziels und der dafür notwendigen strengen wissenschaftlichen Analyse von Grundlagenproblemen.

Im Folgenden soll vereinfacht kurz dargestellt werden, welchen langen Weg das „einfache“ Konzept „Gentherapie“ zu gehen hatte und noch zu gehen hat, um das vorgegebene Ziel einer auf Gentransfer beruhenden Behandlung menschlicher Erkrankungen zu erreichen. Dabei gehen wir davon aus, dass die Zielkrankheit exakt diagnostiziert und Gentherapie hierfür eine sinnvolle Behandlungsstrategie ist, sowie dass das potentiell therapeutische Genkonstrukt zur Verfügung steht.

Zuerst muss dieses Genkonstrukt in die zu behandelnden Zellen eingeführt werden. Während Bakterien oft relativ bereitwillig fremde DNA aufnehmen und unmittelbar durch Selektion auf ihren Überlebensvorteil testen, haben multizelluläre Organismen in ihrer Evolution hierarchische Systeme der Abwehr von Fremdorganismen, Bakterien, Viren oder DNA entwickelt. Die Fremd-DNA muss die mechanischen, und immunologischen Barrieren überwinden und bis in den Zellkern vordringen, um expremiert zu werden. Parallel zur Evolution unserer Abwehrmechanismen gegen Fremd-DNA haben Bakterien, und vor allem Viren, Strategien entwickelt, um diese Abwehr zu umgehen. Sie nutzen dabei oft spezifische zelluläre Strukturen wie Rezeptoren, die unsere Zellen zur selektiven Aufnahme von Nährstoffen oder Signalmolekülen tragen, um sich und ihre DNA, wie trojanische Pferde, in die Zelle zu bringen. Es lag also nahe – wieder ein „einfaches“ Konzept – Viren als Transportvektoren in die Zelle einzusetzen.

Viren sind tatsächlich für den Gentransfer sehr effektiv. Allerdings sind die meisten Viren Pathogene und können daher nicht ohne Modifikation für diesen Zweck verwendet werden. Man kann entweder von den Viren „abgeguckte“ Eigenschaften, wie die Verpackung der DNA und Rezeptorbindung, für die Konstruktion synthetischer Vektoren nutzen oder man kann die Viren selbst hinsichtlich ihrer Vermehrungsfähigkeit und Toxizität inaktivieren (Abb. 4). Mit gentechnischen Methoden kann das Virusgenom, durch Ausschneiden pathogener und Einfügen therapeutischer DNA-Sequenzen und geeigneter Promotoren, für unser Ziel der therapeutischen Genexpression manipuliert werden (Abb. 5). Sie verlieren aber dabei auch an Gentransferaktivität und da sie sich nicht selbst vermehren können, benötigen wir auch spezielle Zellkulturen, um sie zu vermehren.

Reduktion und Modifikation des natürlich vorkommenden Virus wird als Gestaltungsprinzip verwandt, um das zu erreichen, was für uns wesentlich ist: Effektiver Transfer und Expression des therapeutischen Gens unter weitestgehendem Ausschluss pathogener Virusfunktionen. Beides gelingt

allerdings nach wie vor nur unvollständig und die Unterschätzung der Grenzen des Erreichten hat zu schweren, ja tödlichen Fehlern geführt.

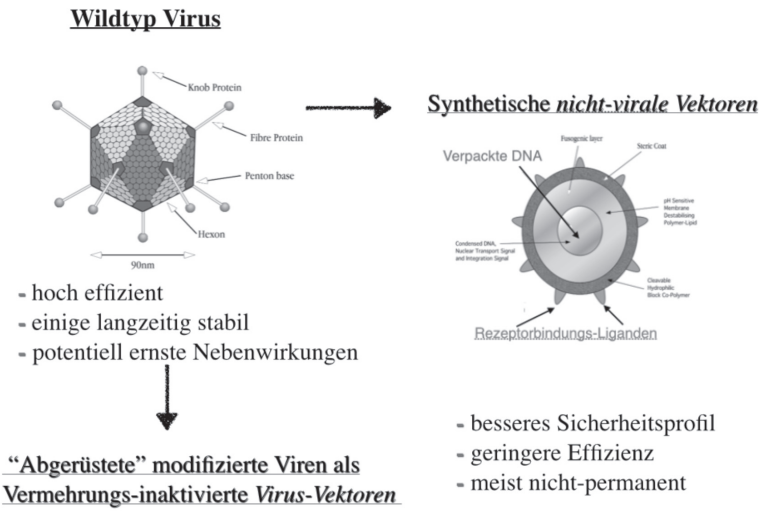

Abb. 4: Strategien zur Vektorentwicklung

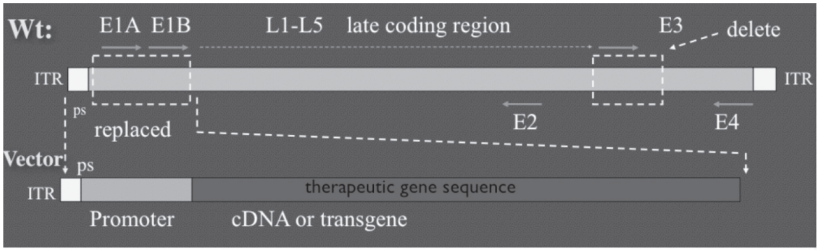

Abb. 5: Modifikation des Adenovirus-Genoms zur Nutzung als viraler Gentransfer-Vektor

Im Ergebnis dieser Reduktion und Modifikation erhalten wir ein neu gestaltetes Virus und obwohl das Prinzip einleuchtend ist, kann weder der Prozess noch das Produkt oder seine klinische Anwendung als einfach bezeichnet werden. Und so bleibt Entwicklung möglichst sicherer und effektiver Vektoren, einschließlich der Adaptation viraler Wirkprinzipien zur Konstruktion

synthetischer Gentransfer-Vektoren, weiterhin eines der wichtigsten und schwierigsten Forschungsgebiete der Gentherapie [18].

Reduktion ist auch ein Gestaltungsprinzip bei der Wahl der Modelle zur präklinischen Erprobung der Gentherapie. Modelle sind unerlässlich für die Erarbeitung geeigneter Vektoren, die Testung ihrer Effektivität, ihrer Toxizität und für das Erkennen unerwarteter Probleme. Wichtig dabei ist, sich immer bewusst zu sein, wo die Grenzen der Aussagefähigkeit dieser Modelle sind.

Das einfachste und billigste Modell ist die Zellkultur. Sie erlaubt Testung von Vektoren auf ihre prinzipielle Fähigkeit zu Gentransfer und Expression der therapeutischen Gensequenz mit hohem Durchsatz von Konstrukt-Variationen, aber ermöglicht nur sehr begrenzte Aussagen zu Wirkung und Nebenwirkungen in Tiermodellen und dem Menschen.

Tiermodelle erlauben Testung von Vektor-Applikation, Sicherheit und Funktion therapeutischer Eiweiße in Zellen/Organen/Organismus. Allerdings sind sie teuer, erlauben weniger Durchsatz und Variationen. Unter ihnen sind Mäuse, vor allem Mausmodelle menschlicher Erkrankungen, sehr günstig für relativ kurzzeitige Untersuchungen zur organ-/zellspezifischen Expression der therapeutischen Gene, die Beobachtung von Krankheitskorrektur- und für Sicherheitsstudien. Aber es bestehen große anatomische und physiologische Unterschiede zum Menschen und daher sind murine Krankheitsmodelle sind nicht immer verlässlich für Voraussagen von Wirkungen am Menschen. Größere Tiere eigenen sich zur Erprobung von Applikationsmethoden der Humanmedizin für die Gentherapie und sie erlauben Langzeituntersuchungen zur therapeutischen Genexpression und für Sicherheitsstudien. Aber nur wenige dienen als gute Krankheitsmodelle und sie sind kostenaufwendig.

Eine wesentliche Erfahrung aus diesen Untersuchungen, ist, dass alle diese Modelle keine „einfache“ Voraussage auf den Erfolg beim Menschen zulassen. Das hat sich in zahlreichen erfolgreichen Gentherapie-Experimenten bei Mäusen, die als Anzeichen unmittelbar bevorstehender therapeutischer Durchbrüche gefeiert wurden, es aber dann nie in die Klinik geschafft haben, gezeigt. Selbst der Schritt vom Nicht-Human-Primaten zum Menschen ist nicht ohne Probleme.

Die Schaffung effektiverer Vektorsysteme brachte die ersten therapeutischen Erfolge in Tiermodellen und bald darauf auch in klinischen Versuchen. Mit den Erfolgen kamen aber auch die ersten schwerwiegenden Nebenwirkungen: Eine völlig unnötig übereilte Dosissteigerung bei einer freiwilligen Versuchsperson führte zum ersten Todesfall der Gentherapie durch eine unkontrollierte Immunreaktion [19] und auch bei ihrem bisher größten

Erfolg, der Heilung von Kindern mit der schweren und ohne Therapie tödlichen X-SCID-Immunkrankheit (Severe Combined Immune Deficiency), verstarb ein Kind nach erfolgreicher Therapie an einer durch den Vektor ausgelösten Leukämie. In der Folgezeit sind nach intensiver Forschung sicherere Vektorsysteme entwickelt worden.

Bis heute wurden etwa 2.000 klinische Studien durchgeführt [20]. Viele vorhersehbare und noch mehr unerwartete Probleme mussten überwunden werden, um mit harter und systematischer Arbeit zu ersten eindeutigen Erfolgen der Gentherapie zu kommen. Im Jahre 2000 wurden die ersten Kinder mit der tödlichen X-SCID-Immundefizienz klinisch geheilt [21]. Für diese Krankheit ist Gentherapie, neben der äußerst selten möglichen kompatiblen Knochenmarktransplantation, die einzige Chance zur Lebensrettung dieser Kinder. Wie bereits erwähnt, erkrankten drei Jahre später fünf von insgesamt zwanzig in Paris und London behandelten Kindern an Leukämie, die zum Tode eines der Patienten führte. Bei den anderen vier Kindern konnte die Leukämie erfolgreich behandelt werden [22]. Bald danach wurde dieser Therapieerfolg bei einer zweiten Immundefizienz-Krankheit ADA-SCID ohne Auftreten von Nebenwirkungen wiederholt [22]. Hoffnungsvolle klinische Ergebnisse sind für einen weiteren Immundefekt (Wiskott Aldrich Syndrom – WAS), für die Hämophilie B, bestimmte Retinopathien, einige metabolische Erkrankungen und in jüngster Zeit für AIDS erzielt worden. Aber das sind alles noch experimentelle klinische Studien und die verwendeten Vektoren sind keine zugelassenen Medikamente.

Ein endgültiger Erfolg eines Therapiekonzepts ist sicher erst erreicht, wenn ein in seiner Wirksamkeit anerkanntes und offiziell genehmigtes Therapeutikum vorliegt. Das erfordert nach den präklinischen und klinischen Studien zur Testung auf Effektivität und Toxizität, zumindest in Europa und den USA, einen sehr aufwendigen und teuren Prozess von Patentierung, Finanzierung, Genehmigung und Produktion nach Medikamentenstandards (GMP)[23].

2004 wurde ein Vektorsystem Gendicin als Krebstherapeutikum in China zugelassen [24] und 2013 erhielt Glybera die EU-Zulassung als Therapeutikum für die seltene familiäre Lipoprotein-Lipase-Defizienz [23]. Beide sind allerdings nur beschränkt wirksam.

Die Verführbarkeit des Menschen durch „einfache“ Konzepte liegt wohl in unserer Natur und das sicher nicht nur in den Naturwissenschaften, wie in den beschriebenen Beispielen dargestellt, sondern wohl auch, und dann mit breiteren Konsequenzen, in Gesellschaftskonzepten.

Fortschritt braucht sowohl visionäres Denken als auch wissenschaftlichen Realismus. Die verführerische Illusion des einfachen Konzepts kann, wie wir an zwei Beispielen gesehen haben, ungeheuer stimulierend wirken, aber auch auf Abwege führen. Am Ende wird die Praxis korrigierend einwirken, aber manchmal unter großen Kosten. Es lohnt sich also den Hinweis von Jon Beckwith am Ende seines bereits zitierten Artikels in Erinnerung zu behalten.

> „Wir werden uns wohl weiterhin auf die ‚einfachste’ Erklärung für unsere Ergebnisse konzentrieren, aber dahinter lauert immer die potenziell frustrierende Erkenntnis, dass nichts so einfach ist, wie wir uns das vorstellen.“

Referenzen

1. Coutelle, C., Von der klassischen Biochemie zur pränatalen Gentherapie. Die Entwicklung der molekularen Humangenetik im Rückblick eines beteiligten Zeitzeugen. Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin, 2013. 115: p. 157–170
2. Sommerfeld, E., Einführung zu „Einfachheit als Wirk-, Erkenntnis- und Gestaltungsprinzip“. Wissenschaftliche Plenarveranstaltung der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin am 8. April 2010. Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin, 2010. 108: p. 7–9
3. Hörz, H., Philosophischer Reduktionismus oder wissenschaftlich begründete Reduktionen? Zu den erkenntnistheoretischen Grundlagen des Prinzips Einfachheit. In „Einfachheit als Wirk-, Erkenntnis- und Gestaltungsprinzip“. Wissenschaftliche Plenarveranstaltung der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin am 8. April 2010. Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin, 2010. 108: p. 11–36
4. Hawking, S., A brief history of time. Kindel Edition, 1987
5. Schimming, R., Optimierung von Erkenntnis: Einfachheit, Einheitlichkeit, Anschaulichkeit. In „Einfachheit als Wirk-, Erkenntnis- und Gestaltungsprinzip“. Wissenschaftliche Plenarveranstaltung der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin am 8. April 2010. Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin, 2010. 108: p. 67–77
6. Linke, D., Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin, 2015, dieser Band
7. Müller, S., Einfachheit biochemischer Komplexität – ein Widerspruch? In „Einfachheit als Wirk-, Erkenntnis- und Gestaltungsprinzip“. Wissenschaftliche Plenarveranstaltung der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin am 8. April 2010. Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin, 2010. 108: p. 57–66
8. Pardee, A.B., Jacob, F. and Monod, J., The Genetic Control and Cytoplasmic Expression of „Inducibility“ in the Synthesis of ß-galacosidase by E. Coli. J. Mol. Biol., 1959. 1: p. 165–178
9. Jacob, F. and Monod, J., Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins. J. Mol. Biol., 1961. 3: p. 318–356
10. Gorke, B. and Stulke, J., Carbon catabolite repression in bacteria: many ways to make the most out of nutrients. Nat Rev Microbiol, 2008. 6(8): p. 613–24

CCD_61055_61055 - Sig007 - Inhalt_FB 006 - Schöndruck - DBg_6 - 22.01.2016 - Black

11. Beckwith, J., The operon as paradigm: normal science and the beginning of biological complexity. J Mol Biol, 2011. 409(1): p. 7–13
12. Latchman, D.S., Transcriptional Gene Regulation in Eukaryotes“. In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0002322.pub2, 2011: p. 1–7
13. Coulon, A., et al., Eukaryotic transcriptional dynamics: from single molecules to cell populations. Nat Rev Genet, 2013. 14(8): p. 572–84
14. Berg, P. and Singer, M., The recombinant DNA controversy: Twenty years later. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995. 92: p. 9011–9013
15. Blaese, R.M., et al., T Lymphocyte directed gene therapy for ADA-SCID: Initial trial results after 4 years. Science, 1995. 270: p. 475–479
16. Annonymus, Den Tumor Fressen. Der Spiegel 1994 Mertelsmann:Wittich.pdf>, 1994(19): p. 222–228
17. Orkin, S.H. and Motulski, A., Therapy, Report and Recommendations of the Panel to Assess the NIH Investment in Research on Gene Therapy. December 7, 1995. USA: Federal Registry, 1996
18. Coutelle, C. and Waddington, S.N., Vector systems for prenatal gene therapy: choosing vectors for different applications. Methods in molecular biology. Springer Protocols, 2012. 891: p. 41–53
19. Raper, S.E., et al., Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. Mol Genet Metab, 2003. 80(1–2): p. 148–58
20. Ginn, S.L., et al., Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update. J Gene Med, 2013. 15(2): p. 65–77
21. Cavazzana-Calvo, M., et al., Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science, 2000. 288(5466): p. 669–72
22. Zhang, L., Thrasher, A.J. and Gaspar, H.B., Current progress on gene therapy for primary immunodeficiencies. Gene Ther, 2013. 20(10): p. 963–9
23. Bryant, L.M., et al., Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. Hum Gene Ther Clin Dev, 2013. 24(2): p. 55–64
24. Wilson, J., Gendicine: The First Commercial Gene Therapy Product (editorial). Hum Gene Therapy, 2005 16(12): p. 1014