https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/174

Gen-ethischer Informationsdienst

In Zukunft k(l)eine Brötchen

AutorIn
Friedrich Meuser

In einem Verbundprojekt sollte die Zöliakie-auslösende Wirkung von Weizen mit gentechnischen Mitteln aufgehoben werden. Beteiligt waren verschiedene Uni-Institute aus Berlin, Hamburg und London und - zunächst - auch der Gentechnik-Konzern Monsanto. Das Projekt endete am Anfang dieses Jahres.

Professor Friedrich Meuser arbeitet am Institut für Lebensmitteltechnologie und Lebensmittelchemie der Technischen Universität in Berlin.

Sehr geehrter Herr Professor Meuser, Sie sind Sprecher - gewesen, muss man wohl jetzt sagen - des Verbundprojektes "Entwicklung von Weizen-, Roggen- und Gerstenproteinen ohne Zöliakie-Toxizität und deren Verwendung zur Herstellung von Lebensmitteln". Auf welcher Annahme baute das Projekt auf?

Die Ausgangshypothese für das ganze Projekt war, dass es von den Weizenproteinen solche gibt, die die Zöliakie auslösen, und eben solche, die die Zöliakie nicht auslösen. Der Weizen hat zwei Gruppen von hochmolekularen Proteinen: Die Glutenine und die Gliadine. Wir hatten erwartet, dass nur die Gliadine die Zöliakie auslösen, und es also eine realistische Chance geben würde, wenn man diese mit gentechnischen Methoden aus dem Weizen herausbekommen würde, dass dann der nur die Glutenine enthaltende Weizen weiterhin backfähig bliebe, wenn in ihm die dann fehlenden Gliadine durch andere Proteine mit gleicher Funktion ersetzt würden. Diese Hypothese war das tragende Element. Um den Nachweis erbringen zu können, dass die Glutenine die Zöliakie nicht auslösen, haben wir den Ansatz gewählt, diese in Organismen zu exprimieren, die völlig unverdächtig sind, die Zöliakie auszulösen. So sind wir auf den Mais und die Hefe gekommen. Bei dem Mais hätte der zusätzliche Effekt eintreten können, dass dieser durch die neu eingefügten Glutenine backfähig hätte werden können. Der Nachteil bei Mais ist natürlich, dass man selbst im Gewächshaus höchstens drei Ernten im Jahr bekommt. Mit der Hefe dagegen kann praktisch jeden Tag eine neue Charge hergestellt werden. Vorausgesetzt, der Organismus produziert auch das gewünschte Protein. Der dritte Weg war, die Gliadine in dem Weizen zu unterdrücken und ihnen so ihre Toxizität zu nehmen. Und zu guter Letzt gab es auch noch einen komplizierten Weg, über die Modulation der Immunreaktion die Zöliakie-auslösende Wirkung zu unterdrücken.

Was stand am Anfang?

Es begann damit, dass die Gene gefunden werden mussten. Sie mussten in die Organismen übertragen werden und das Verfahren musste dann optimiert werden. Das hat beim Mais verständlicherweise am längsten gedauert. Wir erwarten jetzt in den nächsten Wochen noch die letzte Ernte, um genau zu sehen, wie

stark die Expression der Glutenine in dem Mais sein wird. In der Hefe haben wir das aber alles geschafft. Wir haben die ausgewählten Gene übertragen, sie exprimierten die Proteine. Wir konnten zeigen, dass die Proteine funktionelle Eigenschaften haben.Wir haben damit ein Brötchen gebacken und das ist auch ein Brötchen. Es ist alles wunderbar, nur leider, leider - unsere Hypothese hat sich als falsch erwiesen. Es ist nun leider so, dass die Glutenine auch Zöliakie auslösen. Trotzdem kann man jetzt sagen, das Projekt ist in allen seinen Teilen erfolgreich zu Ende gebracht worden, insbesondere aber in Bezug auf die Zöliakie-Betroffenen, weil die nun definitiv wissen, dass alle Weizenspeicherproteine die Zöliakie auslösen. Weizenprodukte und Weizenspeicherproteine (Gliadine und Glutenine) müssen deshalb für die Zöliakie-Betroffenen auf lange Zeit - vielleicht auf immer - Tabu bleiben.

Ist das das Ende des Projektes?

Wir hatten vor kurzem einen Antrag bei der Europäischen Union gestellt, mit dem ...

... unter dem Forschungsrahmenprogramm 6 ...

... wir das Projekt weiterführen wollten. Die Weiterführung des Projektes hatte als Entwurf die wissenschaftlichen Hürden auch bereits genommen. Es hat nur leider die wirtschaftlichen Hürden nicht genommen und deshalb sind wir nicht in die Förderung für die Fortsetzung gekommen. Man muss dazu sagen, dass die Neigung der Industrie, sich an derart zukunftsweisenden Projekten zu beteiligen, nicht besonders groß ist. Wir haben bisher etwa vier Millionen Euro ausgegeben und davon kam ein großer Teil aus der Industrie. Die sagt zu uns: "Jetzt braucht ihr vielleicht noch fünf Jahre, aber dann haben wir vielleicht immer noch kein vermarktungsfähiges Lebensmittel. Und dann dauert das nochmal so lange." Das kann sein und deshalb muss man auch sagen, diese Forschung gehört nur in die öffentliche Forschungsförderung. Das ist ein Grundlagen-Projekt. Der Erkenntnisgewinn war bisher immens und die Betroffenen haben dadurch Sicherheit gewonnen. Und dieser Erkenntnisgewinn ist allein schon das Geldausgeben wert gewesen.

Wobei man sagen muss, die Zöliakie-Betroffenen wussten auch schon vor dem Projekt, dass sie keinen Weizen essen dürfen.

Ja schon, aber wenn es uns gelungen wäre, Weizen zu schaffen, der die Zöliakie nicht auslösen würde, dann wären sie in eine ganz andere Situation gekommen. Das ist uns aber leider nicht gelungen. Um den Gedanken an die Fortsetzung des Projektes noch kurz zu Ende zu führen, möchte ich darauf hinweisen, dass der Ansatz für die Fortsetzung sich auf die Erkenntnis bezog, dass in den hochmolekularen Proteinen, die mit der Zöliakie in Verbindung stehen, bestimmte so genannte Epitope auftauchen, an denen die Zöliakie-auslösende Wirkung festgemacht werden kann. Das sind Orte in der Kette der Aminosäuren, die sich durch eine bestimmte Sequenz in der Abfolge der Aminosäuren auszeichnen. Wenn man nun an diesen Orten bestimmte Punktmutationen vornimmt, das heißt bestimmte Aminosäuren gegen andere austauscht, geht die Wirkung verloren und das Glutenin ist nicht mehr gefährlich für die Zöliakie-Betroffenen.

Und diese Epitope gibt es dann in jedem der hochmolekularen Proteine nur ein Mal?

Nein, man muss schon sagen, dass sich diese Sequenzen wiederholen. Die Reaktion auf diese Epitope tritt übrigens erst nach der Verdauung des Proteins auf. Das heißt, wenn aus der langen Kette viele kleine Stücke geworden sind. Jetzt, nachdem wir wissen, wo es diese Epitope in den Proteinen gibt, könnte man sich daran machen und durch Punktmutationen den genetischen Code von einigen Glutenin-Genen zu verändern, um so die Zöliakie-auslösende Wirkung der Proteine zu beseitigen. Danach könnten die Gene dann in eine Pflanze wie den Mais übertragen werden, um diesem Backfähigkeit zu verleihen. Das würde unser Problem auch an anderer Stelle vereinfachen: Wenn uns die Herstellung eines Weizens gelungen wäre, der für die Zöliakie-Betroffenen verträglich wäre, hätten wir den ja in dem ganzen System der Lebensmittelverarbeitung frei von dem traditionellen Weizen halten müssen. Das ist ein zusätzliches, ganz kompliziertes Problem. Wenn nun

aber backfähiger Mais mit den neu eingefügten Proteinen ohne Zöliakie-auslösende Wirkung geschaffen würde, wäre dieses Problem deutlich leichter in den Griff zu bekommen. Der Mais würde nur von Weizen freizuhalten sein, so wie es ja jetzt auch schon bei den Lebensmitteln für die Zöliakie-Betroffenen der Fall ist. Aber das ist wohl derzeit eher eine theoretische/wissenschaftliche Lösung des Problems. Im Moment verbietet sich das Einsetzen der Gene für Weizenspeicherproteine in andere Pflanzen natürlich grundsätzlich und zwar aus ethischen Gründen. Auch das ist eine klare Ableitung aus der Erkenntnis dieses Projektes, vielleicht sogar die wichtigste. Denn, wenn man jetzt hingehen würde und Weizenspeicherproteine - zum Beispiel in Maissorten - zu erzeugen, dann würde man das Problem für die Zöliakie-Betroffenen ja noch vergrößern, weil dann auch der Mais respektive die aus Mais hergestellten Produkte für sie nicht mehr sicher wären.

Aber das ursprüngliche Ziel war schon, ein Produkt auf Weizenbasis zu bekommen, das am Ende des Projektes zur Verfügung steht?

Wir haben ja ein Produkt. Wir haben ein Brötchen mit dem Glutenin aus Hefe gebacken. Das Brötchen steht jetzt in konservierter Form in dem Museum für Brotkultur in Ulm als Dokument des wissenschaftlichen Fortschritts. [Holt eine in Acrylglas eingelassene Scheibe des Brötchens ...]

Mir ist aufgefallen, dass - gerade auch bei der Gentechnik - Ergebnisse von Untersuchungen nicht publiziert werden, wenn sie nicht der Ausgangsthese entsprechen?

Aber in diesem konkreten Fall ist das genaue Gegenteil der Fall. Wir müssen ja genau aus dem genannten ethischen Grunde publizieren, weil wir jetzt die Gewissheit haben, dass die beiden Arten der Proteine die Zöliakie auslösen. Das bedeutet ja auch, dass es in Zukunft unterlassen werden muss, die Gene des Weizens, jedenfalls die, die diese Proteine kodieren, in andere Getreidearten zu übertragen. Das muss ja die wissenschaftliche Fachwelt wissen. Denn sonst ..., wissen Sie, wer von den Forscherinnen und Forschern hat denn schon einmal etwas von Zöliakie gehört ...

... was ja immer schon und ganz klar ein Teil der Gentechnik-Debatte war, in dem Sinne, dass es für Menschen mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten und für Allergiker schwieriger werden kann, zu wissen, was gegessen werden kann, und was nicht.

Das ist ein Teil der Debatte, ja.

In Großbritannien haben Sie klinische Studien durchgeführt ...

Ja, nur wenn die Auslösung der Zöliakie am Patienten getestet ist, können solche Aussagen gemacht werden. Natürlich sind die meisten der Untersuchungen mit Zelllinien gemacht worden. Die eigentliche Prüfung kann aber nur intestinal durch Biopsie (1) erfolgen. In Deutschland wären solche Versuche - das wussten wir vorher - sehr schwer durchführbar gewesen. Wir haben ein Ethikgesetz, das ist ja ... - es ist sicherlich notwendig - aber es ist eher forschungshinderlich. Jedenfalls wären wir nicht schnell genug voran gekommen. In England dagegen wurde das Problem damals nicht so kritisch gesehen und außerdem ist der Professor Ciclitira, der die gastroenterologische Expertise in das Projekt einbrachte, ein ganz Großer auf dem Gebiet der Zöliakie-Forschung. Er verfügt über die notwendigen Untersuchungsmethoden und vor allem die Patienten, über die andere nicht so leicht verfügen. Er besitzt eine besondere Sonde, die in den Darm eingeführt wird.

Was wurde dort gemacht?

Die Patienten - weniger als eine Hand voll insgesamt - bekamen das aufgereinigte fast hundert Prozent reine Protein appliziert, das wir im Mais und in der Hefe exprimiert hatten. Das heißt, die Proteine wurden aus dem Mais und der Hefe extrahiert und anschließend stark aufgereinigt. Die stark gereinigten Proteine wurden dann den Testpersonen appliziert (2). Man benötigt ja nur Mengen im Mikrogramm-Bereich. Professor Ciclitira, der diesen Teil der Untersuchungen geleitet hat, hat den Testpersonen dann Gewebeproben entnommen, an denen in kurzer Zeit - wenigen Stunden - die Zöliakie-spezifischen Veränderung an den Darmzotten zu erkennen war. Und bei beiden Organismen war das Ergebnis das gleiche: Die Proteine haben die für Zöliakie typischen Reaktionen ausgelöst. Und wenn eines der in dem Weizen vorkommenden Glutenine diese Reaktionen hervorruft, dann werden die anderen das beim Vorhandensein gleicher Epitope auch tun.

Und in Potsdam Rehberge - es gab da am Anfang eine Untersuchung zur Akzeptanz.

Das war ganz am Anfang und wir dachten, dass es Sinn mache, wenn wir gleich am Anfang eine Akzeptanzstudie auf den Weg bringen würden. Es ist bekanntlich sehr schwer, Lebensmittel, die in irgendeiner Art gentechnisch modifiziert sind, auf den Markt zu bringen. Mindestens in Deutschland ist das extrem schwer und das ist natürlich bei Menschen, die von Zöliakie betroffen sind, besonders schwer - aus verständlichen Gründen. Deshalb wollten wir im Vorfeld eine Akzeptanzstudie mitlaufen lassen. Doch als wir dann sahen, dass die Projektdurchführung doch komplizierter sein würde als wir angenommen hatten und wir auch noch nicht wussten, welche Art Lebensmittel denn überhaupt entstehen würden, erschien uns die Akzeptanzstudie dann doch verfrüht. Man kommt auch in methodische Probleme. Wenn man nicht weiß, wie die Lebensmittel aussehen, ist es schwierig, ein Untersuchungsdesign zu entwickeln. Es erschien uns auch einfach als zuviel Geld - zu einem falschen Zeitpunkt ausgegeben. Deshalb haben wir die Akzeptanzstudie gleich zu Anfang eingestellt. Das hat kein halbes Jahr gedauert, bis wir zu diesem Erkenntnisstand gekommen waren. Und man muss da auch die Finanziers sehen, das BMBF und die Industrie, die sagten "Nun lasst uns doch erst einmal abwarten, bis wir etwas haben, worüber wir dann am Ende sprechen können".

Dieser Teil war als Interviewstudie angelegt?

Ja, genau. Die Leute befragen: "Wie würden Sie das sehen, wenn..."

Zuletzt noch eine Frage zu der Kooperation mit den Betroffenen, Sie haben mit der Deutschen Zöliakie Gesellschaft zusammengearbeitet.

Das lief insgesamt sehr gut. Die Zöliakie Gesellschaft ist Mitglied in dem Trägerverein, der die Forschung begleitete. Natürlich waren sie in erster Linie Zuhörer, aber ihre Vertreter waren ebenso natürlich auch an ihrer Sache interessiert, wie man sich vorstellen kann. Auf den Jahrestagungen wurde der aktuelle Stand der Dinge dargestellt, wobei auf verschiedene Geheimhaltungsverpflichtungen Rücksicht genommen werden musste. Es gab sicher auch immer wieder einmal Kritik aus den Reihen der Zöliakie Gesellschaft an dem Projekt, die wir aber als konstruktiv empfanden. Es gibt dort besonders viele entschiedene Gegner der grünen Gentechnik, was man akzeptieren muss. Aber interessant war dennoch, dass die Vertreter der Zöliakie Gesellschaft im Förderverein sagten, sie müssten sehen, was die Wissenschaft vielleicht als Lösung bringen könnte.

Herr Meuser, wir danken für das Gespräch.

Fußnoten

Fußnoten:

1. Bei einer Biopsie wird eine Sonde, die verschiedene Werkzeuge (Skalpell, Klammer, aber auch eine Video-Kamera) an der Spitze tragen kann, in den Körper eingeführt. Bei Untersuchungen am Magen und Darm wird sie oft durch den Mund eingeführt, so dass keine Wunden entstehen.
2. applizieren = verabreichen

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 171 vom August 2005
Seite 21 - 23