https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/858

Gen-ethischer Informationsdienst

Der Nobelpreis und das Comeback der Mausgenetik

Ein kritischer historischer Rückblick

AutorIn
Alexander von Schwerin

Die Nachricht: Drei Biomediziner, die Erfinder der so genannten „Knockout-Mäuse“ sind mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden! Jetzt stellen Sie sich vor, Sie wären RedakteurIn einer Tages- oder Wochenzeitung. Sie hätten nur noch wenige Sekunden Zeit, um eine Schlagzeile zu finden, bevor es weiter geht.

Richtig: „Ausgeknockt im Mäusekäfig“. Etwas tiefsinniger: „Wie man Gene k.o. schlägt“. Mit solchen oder ähnlichen Schlagzeilen wurde die Vergabe des Nobelpreises für Medizin und Physiologie 2007 und damit von 1,1 Millionen Euro Preisgeld verkündet. Das Nobelpreiskomitee zeichnete jedoch nicht die Erfindung einer neuen Mäusespezies aus, sondern die Erfindung einer gentechnischen Methode: das Gene-targeting. Mit Hilfe dieser Technologie lassen sich bestimmte Genomabschnitte gezielt manipulieren. Anschließend kann die Wirkung dieser Veränderung im Organismus studiert werden und soll Aufschluss über die Funktion eines Gens oder Ursachen von Krankheiten geben. Die Etablierung des Gene-targeting sei so bahnbrechend gewesen, dass es schwierig sei, sich die moderne medizinische Forschung ohne das Gene-targeting vorzustellen, begründet das Nobelkomitee seine Entscheidung. Tatsächlich galten die drei Nobelpreisträger in Kreisen von Genforschern schon lange als sichere Kandidaten.

Die Anfangsjahre

Das Alter der geehrten Forscher verrät bereits, dass die Knockout-Mäuse in die Anfangsjahre der Gentechnologie zurückführen. Ausgezeichnet wurden der 82-jährige Oliver Smithies von der University of North Carolina, sein ebenfalls in den USA lebender 70-jähriger Kollege Mario Capecchi vom Howard Hughes Medical Institute an der University of Utah und der 66-jährige Brite Martin Evans von der Cardiff University für ihre Arbeiten aus den 1980er Jahre. Die ersten erfolgreichen Versuche, einen DNA-Abschnitt im Zellkern gegen einen von Außen eingeschleusten DNA-Strang auszutauschen, datieren genau auf das Jahr 1985. Der Name „gene targeting“ wurde damals gewählt, weil sich der eingeschleuste DNA-Strang nur an Ziele (targets) heftet, die eine sehr ähnliche („homologe“) Basenabfolge haben. Zwischen 1987 und 1989 stellten Capecchi, Evans und Smithies mit dieser Methode die ersten Knockout-Mäuse her. „Knockout“ bezieht sich auf eine der Standardanwendungen des Gene-targeting: Durch die Anlagerung und den Austausch einer homologen Gensequenz wird die Funktionsfähigkeit einer Gensequenz und eines Gens zerstört.

Funktionelle Genomforschung

Die Knockout-Mäuse machten die gezielte Genmanipulation zu einer realistischen Option, genau zur der Zeit also, als, unterstützt von nationalstaatlichen Forschungsagenturen, das „Manhattan Project“ der Biologie auf den Weg gebracht wurde: das International Human Genome Project (HGP). Das Gene-targeting hatte ein mediales Verwertungsplus, den Namen ihrer Produkte: „Knockout-Mäuse“ bedienen die Bedürfnisse von Schlagzeilenmachern. Tatsächlich stand das Gene-targeting allerdings die längste Zeit im Schatten des HGP und seines Starobjekts. Um das Genom drehte sich die mehrteilige Dramaturgie, mit der die so genannte „Entschlüsselung“ der „vollständigen“ Basensequenz des menschlichen Genoms Anfang des neuen Jahrtausends der Menschheit verkündet wurde. Mit dieser Inszenierung wurde zugleich ein weiteres Kapitel einer sakralisierenden und eventfixierten Medialisierung der Molekulargenetik aufgeschlagen. Die eigentliche Zeit der Knockout-Mäuse kam mit der Postgenomik. Seit der Jahrtausendwende und unter erneuter Aufbietung groß angelegter Forschungsprogramme wie dem Nationalen Genomforschungsnetzwerk (NGFN) des Bundesforschungsministeriums sollen die Funktionen der im HGP entschlüsselten Basensequenzen erforscht werden. Das Gene-targeting gehört zum Methodenrepertoire der funktionellen Genomforschung. Aus genmanipulierten Organismen sollen Rückschlüsse auf die Funktionsweise und den Funktionsort der manipulierten Gensequenz gezogen werden. Die methodischen Probleme sind dabei bekannt. Sie sind denjenigen ähnlich, mit denen die Hirnforschung zu kämpfen hat. So ist eine beliebte Methode in der Neurobiologie, Hirnareale oder einzelne Hirnzellen im Mäusehirn gezielt zu zerstören, zu sehen was passiert und daraus Schlüsse zu ziehen. Wenn die Maus nach der Operation nur noch im Kreis rennt, heißt dies jedoch nicht zwangsläufig, dass die verbliebenen Hirnzellen für „Im-Kreis-rennen“ zuständig sind. „Causation in complex systems is complex“, so etwa lautet die Kritik des methodenkritischen Evolutionsbiologen Richard Lewontin.(1)

Rückkehr der Mausgenetik

Solche Kritik erschüttert die Lobby der Säugetiergenetiker nicht. Sie hat all zu lange gegen die Engstirnigkeit der Molekularbiologen gewettert, die anhand von Gensequenzen oder aus Experimenten mit Hefe komplexe Funktionen erklären wollten. „Kreiselnde“, „tanzende“ oder anders auffällige Mäuse gehören deshalb schon lange zu ihren Lieblingsobjekten. Sorgfältig haben sie Hunderte von Eigenschaften in Mäusestämmen konserviert. Zum Teil können solche Mäuse nach Katalog bestellt werden. Wenn wir heute etwas über Molekularbiologie wüßten, so sagt der frischgebackene Nobelpreisträger und gebürtige Italiener Capecchi im Interview, dann beschränke sich das im Wesentlichen auf Hefe, Bakterien, den Wurm C. Elegans, Drosophila und eben die Maus.(2) Das ist ein Statement, denn lange war die Labormaus aus der Molekularbiologie verbannt gewesen. Jetzt ist sie zurück. Sie ist das herausragende Modell für die funktionelle Genomforschung und die eigentlich am Menschen interessierte Forschung. Und ihre monopolgleiche Bedeutung steigt nun dadurch, weil sie das Hauptobjekt des Gene-targeting ist.

Technisierung der Mäusezucht

Dass dies so ist, ist allerdings kein Zufall, sondern wirft ein Licht auf die Eigenart der experimentellen und technisierten Biomedizin – und ihre Beharrungstendenzen. Die Mäuse im Labor von heute haben mit wilden Mäusen nichts mehr gemein. Sie sind die Nachkommen von nur wenigen Vorfahren, die vor 80 oder 100 Jahren erstmals in Laborkäfigen landeten. Maus-Biobanken und spezielle Zuchtanstalten für Modellorganismen, die die experimentelle Forschung beliefern, existieren seit über 80 Jahren. Dazu gehören das Wistar Institute for Anatomy and Biology in Philadelphia und das Jackson Memorial Laboratory in Bar Harbour. Die Vorlage für die Einrichtung dieser Forschungsressourcen lieferte Frederick W. Taylors „Shop Management“, das Gründungsmanifest tayloristischer Industrieproduktion.(3) Die Tiere sollten wie standardisierte chemische Reagenzien produziert und manipuliert werden. Mit dem Ergebnis, dass der wissenschaftliche Gebrauch eines Modells damals Teil eines medizintechnischen Marktes wurde. Dem „Wistar Institute“ etwa gelang es mit seinem Topmodell, der „Wistar Rat“, in der Krebsforschung ein Monopol zu errichten und über Jahrzehnte zu halten. Die heute vorhandenen Mäusestämme sind das materialisierte Ergebnis mehrerer Generationen der Wissensproduktion: von Zuchtmethoden und -techniken, der investierten Forschungsmittel, der etablierten Infrastruktur aus Zuchtanlagen, wissenschaftlichen Disziplinen und Zeitschriften, bis hin zu Ausbildungsgängen für technische AssistentInnen. Dass sich in

diese Tiere die wissenschaftliche Arbeit recht wörtlich eingeschrieben hat, zeigt, dass „Mus laboratorius“ außerhalb des Labors kaum mehr lebensfähig ist.(4) Wenn also heute das Nobelpreiskomitee wie aus dem Hut die neuen Tiermodelle für die funktionelle Genomforschung zaubert, dann ist das nicht das Ergebnis der besten Idee, die sich Wicki der Wikinger allein in seinem Kopf ausgedacht hat, sondern folgt der strukturellen Logik und Beharrungstendenz eines etablierten materiellen und technischen Dispositivs.

Das Manipulationsideal

Der Weg, der zum Gene-targeting geführt hat, brachte eine weitere wissenschaftlich-technische Erblast zum Tragen. Das Ziel der landwirtschaftlichen Tierzucht war es, Mittel zu finden, um kontrolliert und beliebig viele Mutationen in Tieren auslösen zu können. Alle Mittel waren recht, um neue Typen zu kreieren: zum Beispiel Röntgenstrahlen – doch haben diese nicht den erhofften Erfolg gebracht. Das Gene-targeting ist ebenfalls diesem Manipulationsideal entsprungen, allerdings in eine konkrete historische Form gewendet. Den konkreten Hintergrund für die Forschung der späteren Nobelpreisträger bildete die Bedrohung durch radioaktiven Fall-out der Atombombenversuche und durch „Umwelt“chemikalien, die in den 1960er Jahren eine verbreitete Angst vor genetischen Mutationen hervorrief. Auf Antiatom-Plakaten wurde mit dem Schreckensbild erbkranker und behinderter Menschen – in mehr als ambivalenter Weise politisch Kapital geschlagen. Auch die Molekularbiologen fürchteten diese Bilder. Oliver Smithies wollte deshalb – ganz gefangen im Mutationsparadigma eine Technik ersinnen, die die Reparatur solcher Erbschäden ermöglichen würde. Mit anderen Worten: Ursprünglich sollten die „Knock OUT“-Methode eine „Knock IN“-Methode sein, mit der ein strahlengeschädigtes Gen punktgenau durch eine vermeintlich bessere Variante ersetzt werden konnte.(5) Dieses Ziel ist bis heute nicht erreicht; doch geistert es in der erstaunlich vitalen Vision einer „Gentherapie“ durch die Begründung des Nobelkomitees.

Die Genindustrie

Der Biologe und Wissenschaftsjournalist Cord Riechelmann hat kürzlich in der Beurteilung des diesjährigen Nobelpreises deutlich aufgezeigt, wofür er in erster Linie steht. Wenn sich der Nebel des Nobelpreistheaters lichtet, dann tritt hinter dem Mythen-umwobenen Ruhmestempel der Wissenschaft, in den alljährlich wieder ein paar wenige gloriose Männer als Genies der Menschheit Einzug halten dürfen, das System der Genindustrie hervor. Denn die überholte Genieaura des Preises verschleiert, dass die Forschung der geehrten Forscher Teil eines wissenschaftlich-staatlich-industriellen Komplexes ist, der in dem Maße, mit dem die Technisierung der Forschung voranschreitet, zunehmend durch die gegenseitige Abhängigkeit seiner Teile geprägt ist. Die Doppelhelix der Genomforschung ist, zugespitzt gesagt, nicht das ungebrochene Abbild der Natur, sondern das Produkt einer Forschungsindustrie, also der „Triple Helix“ aus Wissenschaft, Staat und Industrie.(6) Das trifft erst recht auf Ressourcen verschlingende Techniken wie die Knockout-Technik zu.

Das globale Ausmaß der Mäuseforschung

Was vor zwanzig Jahren noch eine avancierte Technik der aufblühenden Molekulargenetik war, ist heute Alltag: Im Jahr 2000 wurde die DNA-Sequenz der Maus präsentiert. Rund die Hälfte der gut 22.000 Mausgene kann inzwischen in Knockout-Mäusen untersucht werden. Etwa 500 solch modifizierter Mausstämme dienen in der Pharma- und Grundlagenforschung als ‚von der Stange’ bestellbare Modelle für menschliche Erkrankungen. Tierschützer monieren, dass die Versuche mit genmanipulierten Mäusen stetig zunehmen. Von 2000 bis 2005 habe ihre Zahl um über das Doppelte zugenommen. Im Jahr 2000 seien offiziellen Angaben zufolge 149.859 transgene Mäuse in Tierversuchen eingesetzt worden. 2005 waren es 348.399 Stück.(7) Der Handel mit solchen Tieren ist ein einträgliches Geschäft, und nun fließen Forschungsgelder vermehrt in die Förderung dieser Fachrichtung. „Dadurch entsteht einerseits ein Wechselspiel von Angebot und Nachfrage, das zum Beispiel die Knockout-Forschung in gewisser Weise verselbständigt und ihre Zuarbeiter in einer Art Blase der eigenen Betriebsamkeit gefangen hält.“, um noch einmal Cord Riechelmann zu zitieren.(8)

„Den militärisch-industriellen Behemoth füttern“(9)

Doch die eigentliche Zeit der Mäuseforschung bricht erst an. Den Strukturen nach vergleichbar mit der

Organisation des International Human Genome Project wird derzeit die öffentlich finanzierte Infrastruktur für die vergleichende Genomforschung („comparative genomics“) aufgebaut. 2006 schoben die US-National Institutes of Health das „Knock Out Mouse Project”, kurz: KOMP an. Sitz des mit 52 Millionen Dollar in den nächsten Jahren aufzubauenden Ressourcenzentrums ist das Center for Comparative Medicine der University of California in Davis.(10) Die Aufgabe ist, sicherzustellen, dass jedes Gen in Form einer Knockout-Maus vorliegt. Das Ziel ist, dass die Biobank in fünf Jahren 8.500 Zuchtlinien auf Vorrat hat, darüber hinaus passende embryonale Stammzellen, eingefrorene Embryonen, Mäusesamen und Genvektoren. All dies soll aus dem Zuchtstamm C57BL/6 hervorgehen, der schon seit Jahrzehnten für die Forschung Dienste leistet. Und noch andere alte Bekannte, die etwas über die Beharrungstendenzen von wissenschaftlichen Strukturen und Techniken erzählen können, stellen sich ein: Die Organisation des Programms wurde dem Jackson Laboratory in Bar Harbor übertragen, eine Institution, die seit 1930 den Handel mit Versuchstieren beherrscht.

Ein Mausmodell für jede menschliche Krankheit

Das US-Programm pflegt einen engen Austausch mit entsprechenden Programmen in Kanada (NorCOMM, North American Conditional Mouse Mutagenesis Project) und der Europäischen Union (EUCOMM), die bereits seit 2004 an weiteren 12.000 bis 20.000 mutanten embryonalen Stammzellen und Mäuse“typen“ arbeiten. Im März 2007 wurde konsequenterweise das „International Mouse Knockout Consortium“ aus der Taufe gehoben. Eines der europäischen Mauszentren ist die „Mouse Clinic“ mit Standort an der GSF in München-Neuherberg – ebenfalls ein 50-jähriger Forschungsdinosaurier, der lange schon nach neuen Aufgaben für die hauseigene Mausgenetik sucht. Vorerst mit 10 Millionen Euro aus den UMTS-Mitteln ausgestattet, werden nun die 80 Jahre alten Träume der Säugetiergenetiker realisiert. In den europäischen Mutagenese-Programmen werden nicht nur mithilfe des zielgenauen Gene-targeting, sondern auch mit hochpotenten Chemiekeulen wahllos Mutationen erzeugt. Die „chemische Mutagenese“ soll insbesondere helfen, Mäuse mit Krankheiten zu erzeugen, die menschlichen Krankheiten ähneln.(11) Das Ziel der Programme ist damit noch umfassender. Für jede menschliche Krankheit soll ein genetisches Mausmodell konstruiert und vermehrt werden, um mit diesen Versuchstieren die Forschungslabore in der ganzen Welt zu versorgen. „A Mouse for All Reasons“, ist der Slogan des staatlich geförderten Consortiums.(12) Und was bedeutet dies für die Zukunft? Dazu noch einmal Mario Capecchi: „Die Maus ist heute sicher das Paradigma dafür, wie man jede andere Spezies modelliert. Wir sind heute an einem Punkt, wo wir sie meist nutzen, um eine Krankheit zu studieren. Aber in der Zukunft werden wir sie auch zum Screenen von Medikamenten einsetzen, die die betreffende Krankheit heilen können.“(13)

„Vergleichende Genomforschung“ heißt Menschenexperiment

Der Nobelpreis für die neuen Techniken der vergleichenden Genomforschung bedeutet einen späten Sieg der Mausgenetiker und ihres Ansatzes der Modellforschung. „Genetically-altered mice are becoming increasingly more popular as surrogates“, heißt es. Mäuse als Modelle für menschliche Krankheiten heißt aber nicht, dass wir jetzt bequem auf die neuen Medikamente der Gen-Pharma-Industrie warten können. Denn eine Lehre kann aus der Technik der Mäuse- und Modellforschung der letzten 80 Jahre gezogen werden: Die Modelle („surrogates“) sind nur soweit nützliche Stellvertreter, wie sie ständig am Menschen überprüft werden.(14) Schon heute ist der Bedarf für klinische Tests immens. Private Agenturen übernehmen das Geschäft der Anwerbung von Versuchsmenschen weltweit.(15) Der Forschungsleiter von Novartis erklärte erst kürzlich, wo die Schwachstelle der Innovationskraft der Genomforschung derzeit liegt: beim klinischen Versuch. Novartis sei deshalb dazu übergegangen, mit dem Versuch am Menschen schon in der Frühphase der Medikamentenentwicklung zu beginnen und ihn damit enger an den Tierversuch zu koppeln.(16)

Die Lehre aus dem Nobelpreiswirbel

Der Nobelpreis 2007 ist ein Statement für die Strategie der vergleichenden Genomforschung und nicht für die Klimaforschung. „Ausgeknockt im Mäusekäfig“! Mit dieser Schlagzeile kommentierte die Wochenzeitung „DIE ZEIT” die Nobelpreisvergabe kalauernd und in gewohnt banalisierender Manier eines post-technikkritischen Journalismus, der sich zum Sprachrohr nahezu jedes Heilsversprechens der neuen

Bioleitwissenschaften macht. Für diesen „Wissenschaftsinformationsadel“, so Riechelmann, verkaufen sich eben „Sex, geklonte Ochsen und Affen mit gentechnisch eingebauten fluoreszierenden Haaren besser als, sagen wir, Populationsschwankungen von Tauben in Münster als Reaktion auf das veränderte Stadtklima“ – oder als die undurchsichtigen Zusammenhänge der Genindustrie.
Fußnoten

1. Richard Lewontin: Biology as ideology. The doctrine of DNA, London 1993
2. Mario R. Capecchi im Gespräch mit Matthias Gräbner, 10.10.2007, http://www.heise.de/tp/r4/artikel/26/26379/1.html
3. Bonnie Tocher Clause: The Wistar Rat as a Right Choice: Establishing Mammalian Standards and the Ideal of a Standardized Mammal, in: Journal of the History of Biology 26, 1993: 329 349. Siehe auch die Monographie von Karen A. Rader über „Making Mice: Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900-1955”, Princeton 2004
4. Zu einigen Schwierigkeiten mit „Mus laboratorius” siehe Guénet & Bonhomme: Wild mice: an ever-increasing contribution to a popular mammalian model, in: TRENDS in Genetics 19, 2003: S. 24-31
5. Reinhard Wandtner: Maßgeschneidertes Erbgut beflügelt die Phantasie, in: FAZ, Nr. 234, 9.10.2007, S. 39
6. Terry Shinn: The ‚Triple Helix' and ‚New Production of Knowledge' as Socio-cognitive Fields. In: Social Studies of Science and Technology: Looking Back, Ahead, Bernward Joerges and Helga Nowotny (Hrsg.), Dordrecht 2003, S. 103-116
7. Zahlen nach: 8.10.2007, Genmanipulierte Mäuse: Kritik an Medizin-Nobelpreis, www.ngo-online.de/ganze_nachricht.php?Nr=16726
8. Cord Riechelmann: Furchtlos im Labor, in: Jungle World Nr. 46, 15.11.2007
9. Kommentar eines Mediziners von der Columbia Univ., NY, zu den geplanten Knockout-Programmen. (Domenico Accili: A note of caution, in: Nature Genetics 36, 1132)
10. Kooperationspartner sind das Children’s Hospital Oakland Research Institute (CHORI), das Sanger Institute und die Firma Regeneron, Inc. www.komp.org und www.nih.gov/science/models/mouse/knockout/ (Stand: 2.12.2007)
11. www.mouseclinic.de und die Sammlung von Presseberichten dort. (Stand: 2.12.2007)
12. The International Mouse Knockout Consortium: A Mouse for All Reasons, in: Cell 128, 2007, S. 9 13
13. Mario R. Capecchi im Gespräch mit Matthias Gräbner, s.o.
14. Alexander Schwerin: Experimentalisierung des Menschen, Göttingen 2004
15. Siehe zum Beispiel Monika Feuerlein, „Richtlinie ohne Richtungswechsel“ GID 184, S. 39-41, im Netzunter: http://www.gen-ethisches-netzwerk.de/gid/184/mens… oder Erika Feyerabend, „Global, schnell, effizient, preiswert. Wie Dienstleistungsfirmen im Auftrag von Universitäten und Pharmaindustrie klinische Studien managen“, Bioskop Nr. 32, Dezember 2005, S.8-9
16. Interview mit Mark Fishman, in: NZZ, 25.11.2007, S. 81

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
Seite 32 - 36