

Zur Frage „Sind Gen manipulierte Organismen als Nahrungsmittel für den Menschen als unbedenklich oder als problematisch zu bewerten?“

Diese Frage kann heute noch nicht eindeutig beantwortet werden. Es ist daher sinnvoll und notwendig, ein geeignetes Programm der Grundlagenforschung zu initiieren.

Hier: Darstellung der Problematik für Interessierte ohne Vorkenntnisse in der Molekularen Genetik.

Walter Doerfler*, Köln/Erlangen

- 1. Allgemeine Informationen zur Genetik:** Die Erbinformationen aller Lebewesen sind, wie eine Sprache, mit vier (fünf) Buchstaben, A, C, G, T, (5-mC), in dem Kettenmolekül der Desoxyribonukleinsäure (DNA) aufgeschrieben. Man hat den genetischen Text, z.B. des Menschen, stark vereinfachend, mit einem Buch mit 3×10^9 Buchstaben verglichen. In der Kohlpflanze tragen etwa 8×10^8 Buchstaben die gesamte genetische Information. Diese Buchstabenketten sind wesentlicher Bestandteil der Chromosomen eines Organismus, die in allen Zellen in den Zellkernen vorliegen. Beim Menschen sind weniger als 2% der 3×10^9 Buchstaben Gene. Gene enthalten die Informationen für die Herstellung aller bekannten Bau- und Funktionselemente des Organismus. Der Mensch hat etwa 20.000 Gene. 98-99% der genetischen Buchstaben sind nicht Gene, sondern haben andere Funktionen, die heute nur teilweise bekannt sind. Wahrscheinlich spielt ein Teil dieser Buchstaben eine Rolle bei der Regulation der Aktivität von Genen. Die Aktivität von Genen ist exakt reguliert. Nicht alle Gene sind gleichzeitig aktiv. Die verschiedenen Zellarten im menschlichen Körper haben ganz unterschiedliche Aufgaben, z.B. im Gehirn, in der Leber, in Abwehrzellen im Blut. Für diese sehr diversen Funktionen ist die Aktivität jeweils einer Untergruppe der bekannten Gene erforderlich. Viele Gene müssen zum Teil langfristig abgeschaltet bleiben. Bei dieser Abschaltung spielt der fünfte genetische Buchstabe, 5-mC, eine wichtige Rolle. In Tumorzellen ist die Regulation der Gen Aktivitäten entgleist.
- 2. Ziel der Genmanipulation:** Ein Ziel dieser Manipulationen, z.B. in der "grünen Gentechnologie" ist es, in die Gesamtheit der genetischen Information (= Genom) zum Beispiel der Maispflanze ein fremdes, nicht vom Mais stammendes Gen permanent einzubringen, das es der so manipulierten Pflanze erlaubt, sich gegen Schädlinge zur Wehr zu setzen. Das könnte zum Beispiel durch ein Gen ermöglicht werden, das einen Schädlings-spezifischen Abwehrstoff produziert, welcher der Pflanze selbst nicht schadet. Oder, es könnte ein Gen in das Genom der Pflanze eingesetzt werden, das die Nutzpflanze gegen ein für die Bekämpfung von Unkräutern verwendetes Gift unempfindlich macht. Auf diesem Gebiet ist eine große Bandbreite von möglichen Strategien entwickelt worden, die hier nicht alle dargestellt werden können.
- 3. Welche Folgen des Einbaus fremder Gene in während der Evolution etablierte Genome von Säugetieren oder von Pflanzen sind bekannt?**
 - (i) Wenn fremde Gene oder DNA Abschnitte in ein etabliertes Genom eingesetzt werden, z.B. künstlich durch gezielte Genmanipulation oder „natürlich“ durch Virusinfektionen, werden die fremden Gene häufig, nicht immer, durch einen alten Abwehrmechanismus der Zellen abgeschaltet. Dabei spielt wieder der fünfte Buchstabe 5-mC eine entscheidende Rolle. Wir wissen nicht, wann, nach welchen Regeln und warum nicht immer, diese Abschaltung erfolgt. *Hier ist weitere*

Forschung erforderlich. Mein Laboratorium, damals in Köln, hat diesen Abwehrmechanismus schon 1978 an eingebauten fremden Genen von Viren in Hamsterzellen entdeckt. Dieser Abschaltmechanismus, der inzwischen in vielen unterschiedlichen biologischen Systemen als allgemein gültig nachgewiesen worden ist, könnte zum Beispiel eine Rolle gespielt haben, als Landwirte in Indien bei der Aussaat von angeblich sehr ertragreichen Baumwollarten, überraschend keine Ernte erzielen konnten: Eine wirtschaftliche Katastrophe für die Betroffenen, die weltweit für Aufregung gesorgt hat.

- (ii) Durch Untersuchungen an Zellen in Kultur haben wir 1995 noch einen weiteren, möglicherweise allgemein gültigen Mechanismus gefunden, der für die Beurteilung genmanipulierter Organismen von Bedeutung sein könnte: Der Einbau fremder DNA Abschnitte (aus Viren oder Bakterien) in das Genom von Hamsterzellen hat dazu geführt, dass die über den fünften Buchstaben 5-mC vermittelten Regelmechanismen dieser Zellen beeinträchtigt wurden, und zwar in Abschnitten des Genoms, die weit entfernt vom Einbauort gelegen waren. Allgemein verständliches Beispiel: Das Einbringen von 50 oder 100 Sätzen irgendwo etwa auf Seite 274 eines Buches, beeinträchtigt den Text auf vielen verschiedenen Seiten des Buches und könnte ihn unleserlich machen. Wir wissen weder, ob es sich hier, wie unter (i) beschrieben, um eine allgemein gültige Erscheinung handelt, noch kennen wir den Mechanismus, der dieser Beobachtung zugrunde liegt. Zur Klärung dieser Fragen ist **weitere Grundlagenforschung notwendig**. Untersuchungen insbesondere zu diesen Fragen werden für die Beurteilung von befürchteten Gefährdungen durch genmanipulierte Nahrungsmittel von Bedeutung sein.
- (iii) Möglicherweise sind weitere Folgen des Einbaus fremder DNA in das Genom von Organismen noch völlig unbekannt. Nur **weitere Forschung** kann hier Aufschluss geben.

4. Beitrag zur Klärung der Kontroverse: Sind GMOs für die Gesundheit des Menschen unbedenklich oder eine Gefährdung? Die gegenwärtige Diskussion ist durch kontroverse Behauptungen jeweils von Interessenvertretern für den einen oder den anderen Standpunkt gekennzeichnet. Beide Seiten führen Argumente an, die aber fast alle, wenn überhaupt, auf nur sehr begrenzten Forschungsergebnissen beruhen. Bei aller Vorsicht der Argumentation ist es durchaus möglich, dass durch Genmanipulation hergestellte und sorgfältig analysierte Organismen für die Welt-ernährung in Zukunft von großer Wichtigkeit sein werden. Es wäre daher unverantwortlich, würde man bereits heute ein abschließendes Urteil zu diesen Fragen akzeptieren. Die Behauptungen der GMO Gegner sind keineswegs durch sorgfältige, sachkundige Analysen gestützt. Die Aussagen der anderen Seite entbehren allerdings in vielen Fällen ebenso sorgfältiger und langwieriger Forschungsarbeiten. In dieser Pat Situation kann nur **umfassende und vor allem unabhängige Grundlagenforschung** aus dem Dilemma führen. Die Hersteller der GMOs dürfen nicht selbst deren Eigenschaften auf Unbedenklichkeit prüfen. Daher empfehle ich der Bundesregierung in Beratungen mit Wissenschaftlern (w./m.) mit einschlägigen Sachkenntnissen ein Programm der Grundlagenforschung aufzulegen, das durch Ausschreibung allen interessierten Wissenschaftlern zugänglich sein sollte. Zunächst wäre für dieses Programm ein Zeitraum von fünf Jahren sinnvoll. Könnte das Landwirtschaftsministerium diese Initiative aufgreifen?

*Professor (emeritus) Dr. med. **Walter Doerfler** war nach der Ausbildung am Max-Planck-Institut für Biochemie in München und am Department of Biochemistry an der Stanford

University Assistant, Associate und Adjunct Professor an der Rockefeller University in New York City sowie von 1972-2002 Professor am Institut für Genetik der Universität zu Köln. Seit 2002 ist W.D. Gastprofessor an der Universität Erlangen-Nürnberg: Institut für Virologie, Schlossgarten 4, D-91054 Erlangen; Tel.: 09131-852-6002.

E-mail: walter.doerfler@viro.med.uni-erlangen.de

5. Literaturangaben zu ausgewählten Veröffentlichungen des Autors.

D. Sutter, and W. Doerfler.

Methylation of integrated adenovirus type 12 DNA sequences in transformed cells is inversely correlated with viral gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**, 253-256, 1980.

W. Doerfler.

DNA methylation and gene activity. *Ann. Rev. Biochem.* **52**, 93-124, 1983.

I. Kruczek, and W. Doerfler.

Expression of the chloramphenicol acetyltransferase gene in mammalian cells under the control of adenovirus type 12 promoters: effect of promoter methylation on gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**, 7586-7590, 1983.

H. Heller, C. Kämmer, P. Wilgenbus, and W. Doerfler.

Chromosomal insertion of foreign (adenovirus type 12, plasmid, or bacteriophage lambda) DNA is associated with enhanced methylation of cellular DNA segments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 5515-5519, 1995.

W. Doerfler.

A new concept in (adenoviral) oncogenesis: integration of foreign DNA and its consequences. *BBA Reviews in Cancer* **1288**, F79-F99, 1996.

R. Remus, C. Kämmer, H. Heller, B. Schmitz, G. Schell, and W. Doerfler.

Insertion of foreign DNA into an established mammalian genome can alter the methylation of cellular DNA sequences. *J. Virol.* **73**, 1010-1022, 1999.

R. Schubert, D. Renz, B. Schmitz, and W. Doerfler.

Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 961-966, 1997.

W. Doerfler, and R. Schubert.

Fremde DNA im Säugersystem: DNA aus der Nahrung gelangt über die Darmschleimhaut in den Organismus. *Deutsches Ärzteblatt* **94**, 3465-3470, 1997.

W. Doerfler.

Foreign DNA in Mammalian Systems. Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, 2000.

W. Doerfler.

In pursuit of the first recognized epigenetic signal: DNA methylation. *Epigenetics* **3**, 125-133, 2008.