

Kapitel A. Naturwissenschaftliche und ärztliche Grundlagen einer neuen Medizin

Übersicht	Rn.
I. Einleitung	1–3
II. Zellfunktion, Fortpflanzung und Wachstum	4–53
1. Die Prinzipien der genetische Information	4–11
2. Die Realisierung der genetischen Information (Genom, Epigenom und Umwelt)	12–25
3. Die Weitergabe der genetischen Information von Generation zu Generation	26–44
a. Keimzellenreifung	28–34
b. Befruchtung	35–36
c. Frühembryonale Differenzierung (Embryonale Stammzellen)	37–44
4. Wachstum und Zelldifferenzierung (Adulte Stammzellen)	45–53
III. Humangenetik und Molekulare Medizin	54–163
1. Genetische Diagnostik, Technologien und ihre Anwendungen	57–76
2. Krankheit und Vererbung	77–105
3. Medizinische Genetik	106–163
a. Genetische Familienberatung	113–116
b. Individuelle Prävention	117–130
c. Pränataldiagnostik (PD)	131–144
d. Gendiagnostikgesetz (GenDG)	145
4. Gentherapie, Keimzellmanipulationen	146–163
IV. Reproduktionsmedizin	164–217
1. Artifizelle Insemination	176–180
2. Gametentransfer	181–186
3. In-vitro-Fertilisation (IVF, ICSI) und Embryonentransfer (ET)	187–214
a. Präimplantationsdiagnostik (PID, PGD, PGS)	197–205
b. Präferilisierungsdiagnostik (Polkörperdiagnostik, PKD)	206–214
4. Ersatzmutterschaft, Gametenspende und berufsrechtliche Regelungen	215–217
V. Stammzellenforschung und Regenerative Medizin	218–246
VI. Ausblick – Hoffnungen und Ängste	247–250

Literatur: Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC (1985), Intrauterine insemination a critical review, *Fertil. Steril.* 44 ,1985, 569–580; *Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften* www.innovationsreport.de; Assady S., Maor G., Amit M, Hskovitz-Eldor J, Skorecki KL, Tzucerman M, (2001), Insulinproduction by human embryonic stemcells, *Diabetes* 50 (2001) 1691–1697; Becker PE (1988) Zur Geschichte der Rassenhygiene, Wege ins Dritte Reich, Band I + II, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; Beier HM (1990) Die internationale Entwicklung der Reproduktionsmedizin und die Forschung an menschlichen Embryonen 1989, *Fertilität* 6: 74–84 Springer Verlag; Bertelsmann H, Gomez H, Mund M, Bauer S, Matthias K Fehlbildungsrisiko bei extrakorporaler Befruchtung, *Dtsch. Ärztebl.* 2008;105 (1–2): 11–7; BGH, Urteil vom 6. Juli 2010 – 5StR 386/09 LG Berlin; Bochkow NP (1986) Our Mutation Load; In *Human Genetics, Proceedings of the 7th International Congress Berlin 1986* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, F. Vogel, K. Sperling (Eds.); Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarkiewicz K, Song KH, Sharma A, O’Neill JJ, (2000), In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue, *Proc Natl Acad Sci USA* 97(2000) 7999–8004; Bretzel RG, Eckard M, Jabr H, Martin I, Winter D, Brendel MD, Neue Perspektiven in der Behandlung des Diabetes mellitus, *Cardiovasc* 2006;6(6):34–37; *Bundesärztekammer*, Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik, DÄBL 2000-A-528; *Bundesärztekammer*, Erklärung zum Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik, *Deutsches Ärzteblatt* 95 Heft 47, 20. November 1998 (73) A3013; *Bundesministerium für Bildung und Forschung*, Regenerative Medizin und Biologie, <http://www.bmbf.de>; Capecchi M (1990) Tapping the cellular

telephoneNature Vol. 344, 8. März 1990, p. 105; Chancen und Risiken der Gentechnologie. Der Bericht der Enquete Kommission des 10. Deutschen Bundestages 1/87; *Check E* (2003), Second cancer case halts gene therapy trials, Nature 421:305; *Chen Y et al* (2003), Embryonic stemcells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes, Cell Res. 13, 251–263; *Cowan CA, Atienza J, Melton DA, Eggan K*, (2005), Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells, Science 309 (2005), pp. 1369–1373; *Dean W, Santos F, Sojkovic M, Zakhartchenko V, Walter J, Wolf E, Reik W* (2001), Conservation of methylation reprogramming in mammalian development: Aberrant reprogramming in cloned embryos. Proc Natl Acad Sci 2001;98:13.734–8; *Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V.* 25.4.2006 <http://www.99.mh-hannover.de/kliniken/zellth/dgggt/>; *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik* Leitlinien zur Genetischen Beratung, medgen 8 (1996) 3:Bl 1–2; *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik*, Stellungnahme zur vorgeburtlichen Diagnostik und zum Schwangerschaftsabbruch, medgen 5:176 (1993); *Dufke A, Rieß O*, (2004) Genomisches Imprinting – Einfluß durch IVF und ICSI, J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2004; 1(1), 28–32; *Emery, AEH, DL Rimoin* (1990) Nature and incidence of genetic disease; In Principles and Practice of Medical Genetics, Ed. by A.E.H. Emery and D.L. Rimoin, sec. Ed. Churchill Livingstone Edinburgh London Melbourne and New York; *Engel W* (1987) In-vitro-Fertilisationen als Maßnahme zur Sterilitätsbehandlung aus humangenetischer Sicht; In Insemination, In-vitro-Fertilisation, Hrsg. E. Dietrich-Reichart, RS Schulz Verlag; Erster Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes (2003), www.bmbf.de/pub/erster_stammzellbericht.pdf; *Febilly CB, Willadsen SM, Tucker EM* (1984) Interspecific chimaerism between sheep and goat, Nature 307, 634–636; *French AJ, Adams CA, Anderson LS, Kitchen JR, Hughes MR, Wood SH*; Development of Human cloned Blastocysts Following Somatic Nuclear Transfer (SCNT) with Adult Fibroblasts; Stem Cells Express, published online January 17, 2008; doi:10.1634/stemcells.2007-0252 Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl I S. 2529, 3672 www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gendg/gesamt.pdf); *Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC* (1980) Maternal inheritance of human mitochondrial DNA, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 6715–6719; *Gordon JW, Talansky BE* (1986), Assisted fertilisation by zona drilling: A mouse model for correction of oligospermia, J. Exp. Zool. 239: 347–354; *Gordon JW* (1990) Mikromanipulation of Embryos and Germ Cells: An Approach to Gene Therapy? Am. J. Med. Genet. 35: 206–214; *Greb RR, Behre HM, Simoni M*, (2005), J.Reproduktionsmed.Endokrinol.2005;2,281–290; *Griesinger G, Bündgen N, Salmen D, Schwinger E, Gillessen-Kaesbach G, Dietrich K* (2009), Polkörperdiagnostik für monogene Erkrankungen, Dtsch Ärztebl,106(33):533-8; *Guan K, Najernia K, Maier LS, Wagner S, Dressler S, Lee JH, Nolte J, Wolf E, Li M, Engel W, Hasenfuss G* (2006), Pluripotency of spermatogonial stemcells from adult mouse testis, Nature.2006, April 27; 440 (7088: 1199–1203); *Hacein-Bey-Abina et al.* (2002), Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy, New Engl.J.Med. 346:1185–1193; *Hahn J* (1986), Stand der Gameten- und Genmanipulation bei Säugetieren – Möglichkeiten und Befürchtungen –, in Genforschung im Widerstreit, 2. Auflage 1986, Hrsg. W. Klingmüller, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; *Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML* (1990), Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA Amplification, Nat. Vol. 344, p. 768, *Harper JC, Coonen E, De Rycke M, Harton G, Moutou C, Pehlivan T, Traeger-Synodinos J, Van Rij MC, Goossens V* ESHRE PGD Consortium data collection X: cycles from January to December 2007 with pregnancy follow-up to October 2008; Hum Reprod. 2010 Nov;25(11):2685-707. Epub 2010 Sep 2; *Hengstschläger, M* (2006), Präimplantationsdiagnostik: der aktuelle Stand. Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006; 24(1) 9–14, www.kup.at/speculum; *Hochedlinger K, et al.* (2004), Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation, Genes Dev.18, 1875–1885; *Hochedlinger K, Jaenisch R*, (2006), Nuclear reprogramming and pluripotency, Nature/ Vol 441/29.June 2006/1061–1067; *International Human Genome Sequencing Consortium*, Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome, NATURE/Vol 409/15. February 2001; *International Human Genome Sequencing Consortium*, Finishing the euchromatic sequence of the human genome, Nature 431,931–945 (2004); *International SNP map working group* (2001), Nature 409: 928–933; *Jaroudi KA, Hollanders JM, Elnour AM, Roca GL, Atared AM, Coskun S*, Embryo development and pregnancies from in-vitro-matured and fertilized human oocytes, Hum Reprod 1999;14:1749–51; *Jaenisch R* (1976), Germline integration and Mendelian transmission of the exogenous Moloney leukemia virus, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73: 1260–1264; *Jaenisch R* (1979), Moloney leukemia virus expression and Gene amplification in preleukemic and leukemic Balb/Mo mice, Virology 93: 80–90; *Kang YK, Koo DB, Parks JS, Choi JH, Chung AS, Lee*

KK, Han YM, (2001), Aberrant methylation of donor genome in cloned bovine embryos. *Nat Genet* 2001;28:173-7; Kazutoshi Takahashi und Shinya Yamanaka, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, (2006) *Cell*, Vol.126, Issue 4, 2006, pp 663–676; Kazutoshi Takahashi, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka, T, Tomoda K, Shinya Yamanaka (2007), Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors, *Cell* (2007), doi:10.1016/j.cell.2007.11.019; Kelly SJ (1977), Studies of the developmental potential of 4- and 8-cell stage mouse blastomeres, *J. Exp. Zool.* 200: 365–376; Kennedy D (2006), Editorial retraction, *Science* 311,335; King TJ (1966), Nuclear transplantation in amphibia; In Prescott, D. M. (ed.) *Methods in Cell Physiology*. New York and London Academic Press; Kim JB et al (2008) Pluripotent stemcells induced from adult neural stemcells by reprogramming with two factors. *Nature* 454:646. 2008; Knippers R, *Molekulare Genetik*, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; Krebs, Dieter (1989), *In-vitro-Fertilisation, intratubarer Gametentransfer (GIFT) und intrauterine Insemination*, in Reproduktionsmedizin, Hrsg. G. Bettendorf, M. Breckwoldt, G. Fischer Verlag Stuttgart New York; Lapaire O, Zimmermann B, Hahn S, Holzgrewe W (2005), Die nicht invasive Pränataldiagnostik aus dem mütterlichen Blut: Schrittweiser Einzug in den klinischen Alltag, *J. Reproduktionsmed. Endokrinologie* 2005;2(5) 272–275; Lavitrano M, Camaioni A, Facio VM, Dolci S, Farace MG, Spadafora C (1989), Sperm cells as vectors for introducing foreign DNA into eggs: Genetic transformation of mice, *Cell* 57: 717–723; Li L, Connelly MC, Wetmore C, Curran T, Morgan JI, (2003), Mouse embryos cloned from brain tumors, *Cancer Res.* 63, 2733–2736; Lindvall O, Kokaia Z, (2006) Stem cells for the treatment of neurological disorders, *NATURE*/Vol 441/29 June 2006, 1094–1096; Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF (1997) Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 350:485–487; Mann JR (1988), Full term development of mouse eggs fertilized by a spermatozoon microinjected under the zona pellucida. *Biol. Reprod.* 38: 1077–1083; McKusick VA (1990), Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of autosomal dominants, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. Ninth Edition, The Johns Hopkins University Press Baltimore and London 1990 (s.a. OMIM); Meng L, Ely JJ, Stauffer RL, Wolf DP (1997), Rhesus monkeys produced by nuclear transfer. *Biol.Reprod.* 57, 454–459; MIM s.OMIM; Montag M, van der Veen K, van der Veen H, (2002), Erste klinische Erfahrungen mit der Polkörperdiagnostik, *J.Fertil.Reprod.* 2002;4:23-7; Monk M, Handyside A, Muggleton-Harris A, Wittingham D. (1990), Preimplantation Sexing and Diagnosis of Hypoxanthine Phosphoribosyl Transferase Deficiency in Mice by Biochemical Microassay, *Am. J. Med. Genet.* 35: 201–205; Muotri A R, Gage FH, (2006) Generation of neuronal variability and complexity, *Nature* 441,1087–1093 (29 June 2006); Muster-Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (Stand 2004), <http://www.bundesaerztekammer.de/cgi-bin/printVersion.cgi>; Mutterschaftsrichtlinien. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. In Kraft getreten am 12. Juli 2003; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 126 vom 11. Juli 2003; Nationaler Ethikrat, Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen, Berlin 16. August 2005 E-Mail: kontakt@ethikrat.org; Neulen J. (1989), Insemination; In Reproduktionsmedizin, Hrsg. G. Bettendorf, M. Breckwoldt, G. Fischer Verlag Stuttgart New York; Ng SC, Gongso A, Ratham SS, Sathananthan H, Cha CLK, Wong PC, Hagglund L, Anandakumar C, Wong YC, Goh VHH (1988), Pregnancy after transfer of sperm under zona. *Lancet* 2:790; NIH Gene Transfer Safety Symposium, March 15, 2005, Office of biotechnology activities, Bethesda, Maryland; OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>; Palmiter RD, Brinster RL, Hammer RE, Trumbauer ME, Rosenfeld MG, Birnberg N, Evans RM (1982) Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. *Nature* 300, 611–615; Palmiter RD, Norstedt G, Gelinas RE, Hammer RE, Brinster RL (1983), Metallothionein-human GH fusion genes stimulate growth of mice. *Science* 222, 809–814; PräimG Deutscher Bundestag Drucksache 17/5451; Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. In Kraft getreten am 12. Juli 2003; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 126 vom 11. Juli 2003; Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nicht verwandten Spendern, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 1994,91:A-761–766; Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen, Bundesärztekammer, www.bundesaerztekammer.de/cgi-bin/printVersion.cgi; Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 22, 29. Mai 1998 A 1397; Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion, Bundesärztekammer (Novelle 2006), Deutsches Ärzteblatt/103/Heft 20/19. Mai 2006, <http://www.bundesaerztekammer.de/cgi-bin/>; Richtlinien zur prädiktiven genetischen

Diagnostik, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt Jg 100 Heft 19 9. Mai 2003 A 1297; Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 50 11. Dezember 1998; Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 19, Seite A-1297–1304; Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen, Bundesärztekammer, Deutsches Ärzteblatt 1997;94:A-1584–1592; Richtlinien (1) der Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheitsblatt 2011.54:1248–1256; Richtlinien (2) der Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheitsblatt 2011.54:1242–1247; Richtlinien (3) der Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheitsblatt 2011.54:1257–1261; *Rjosk HK* (1987), Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Sterilität; in *Insemination, In-vitro-Fertilisation*, Hrsg. E. Dietrich-Reichart, RS Schulz Verlag 1987; *Rossant J, Frels WI* (1980), Interspecific chimeras in mammals: Successful production of live chimeras between *Mus musculus* and *Mus caroli*. *Science* 208, 419–421; *Schenke-Layland K, Rhodes KE, Angelis E, Butylkova Y, Heyderkhan-Hagvall S, Gekas C, Zhang R, Goldhaber JJ, Mikkola HK, Plath K, Maclellan WR*, (2008) Reprogrammed Mouse Fibroblasts Differentiate into Cells of Cardiovascular and Hematopoietic Lineages, *Stem cells*, alphamedpress. [Org/cgi/content/abstract/2008-0033](http://org/cgi/content/abstract/2008-0033); *Schill WB* (1987), Der männliche Sterilitätsfaktor – Diagnostik und Therapie; In *Insemination, In-vitro-Fertilisation*, Hrsg. E. Dietrich-Reichart, RS Schulz Verlag 1987; *Schulmann JD* (1990), Treatment of the Embryo and the Fetus in the First Trimester: Current Status and Future Prospects. *Am. J. Med. Genet.* 35: 197–200; *Scradden DT* (2006), The stem-cell niche as an entity of action, *Nature*, Vol 441, 29 June 2006; *Smith K*, Stem-cell treatment for Parkinson's brings mixed results, www.bioonline.org October 22, 2006; *Srivastava D, Ivey K N*, (2006), Potential of stem-cell-based therapies for heart disease, *Nature*, Vol.441, 29. Juni 2006, 1097–1099; Stammzellregister: http://www.rki.de/clin_006/nn_228.968/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html_nnn=true; Stellungnahme der zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten bei der Bundesärztekammer zum Forschungsklonen mit dem Ziel therapeutischer Anwendungen. Deutsches Ärzteblatt Jg 103 Heft 10 10. März 2006; *Strachan, Tom und Andrew P Read* (2005), *Molekulare Humangenetik* 3. Auflage 2005, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag; *Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N, Tada T* (2001), Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells, *curr.Biol.*11(2001) pp. 1553–1558; Tätigkeitsberichte der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung www.bmg.bund.de; *Tauber PF* (1985), Medizinische Aspekte der homologen und donogenen Insemination, *Gynäkologie* 18: 198–207; *Thomson JA et al.* (1998), Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science* 282, 1145–1147; *Timmeberg HR* (1990), Stand und zukünftige Entwicklungen der Fortpflanzungsmedizin, *Medizinische Forschung* 3, 11–33 (1990) Gustav Fischer Verlag Stuttgart New York, Christoph Fuchs (Hrsg.); *Tomi D, Ludwig M, Schöpfer B, Al-Hazani S, Eckhold J, Dietrich K, Schwinger E* (2002), CF-Diagnosis using polarbodies – Problems and Pitfalls. *Med.Gen.* 2002;14:355; *Venter, Craig et al.* (2001) The Sequence of the Human Genome, 16. February 2001 VOL 291 *Science*; *Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM* (1990), Analysis of the first Polarbody: Preconception genetic diagnosis, *Hum. Reprod.* 1990; 5:826-9; *Vilmar K, Wolff HP* (1985), Richtlinien zur Durchführung von in-vitro-Fertilisation (IVF) und Embryonentransfer (ET) als Behandlungsmethode der menschlichen Sterilität. Deutsches Ärzteblatt. *Ärztl. Mitteilungen* 82, 1649, 1690–1698; *Vogel F, Motulsky AG* (1986) *Human Genetics – Problems and Approaches*, third. Ed., Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1997; *Watson JD* (1990) *The Human Genome Project*, *Science* Vol. 248, p. 44–49; *Wendt GG* (Hrsg.) (1970) *Genetik und Gesellschaft – Marburger Forum Philippinum*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1970; *Wendt GG* (Hrsg.) (1979); *Genetische Beratung – ein Modellversuch der Bundesregierung in Frankfurt und Marburg*, BMJFG Bonn Bad Godesberg 1979; *WHO-Expert Committee on Human Genetics*; Third-Report: genetic Counselling. *Wld. Hlth. techn. Rep. Ser.* 1969, No. 416, Genf 1969; *Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS* (1997), Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells, *Nature* 385:810–813; www.deutsches-ivf-register.de *J Reproduktionsmed Endokrinol* 7(6) 470-97 (2010); *Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukwin II, Thomson JA*, (2007), Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells, *Science* DOI:10.1126/science.1.151.526

I. Einleitung

Die vergangenen drei Jahrzehnte haben einen großen Erkenntnisgewinn auf allen Gebieten der so genannten **Lebenswissenschaften** gebracht: Tiefe **Einsichten wurden gewonnen in die molekularbiologischen Strukturen alles Lebendigen, in seine Funktion und Entwicklung im Wechselspiel zwischen Ererbtem und Umwelt.** 1

Möglich wurde dieser Erkenntniszuwachs im Wesentlichen durch neu entwickelte technische Verfahren in der **molekularen Genetik** in enger Verbindung mit der ebenso neu entstandenen **Informationstechnologie**. Das Besondere daran ist, dass dieselben Methoden, die die Erkenntnisse über die **molekularen Strukturen eines lebendigen Organismus** gebracht haben, uns auch in die Lage versetzen, wirkungsvoll **in sie einzugreifen**. Durch beides – die Erkenntnisse und die Eingriffsmöglichkeiten – ergeben sich heute bereits weltweit viele neue praktische **Anwendungen** – häufig unter dem Begriff **Biotechnologie** zusammengefasst – in verschiedenen Bereichen der **Landwirtschaft, der Pharmazie und der Medizin**. Damit kommen auf der einen Seite Hoffnungen auf, die großen ökologischen, ökonomischen und gesundheitlichen Probleme der Welt ein wenig zu reduzieren. Auf der anderen Seite führt dieses Können aber auch an ganz unterschiedlichen Stellen des menschlichen Zusammenlebens zu neuen **Brennpunkten**: Nirgends wird das deutlicher als an den Berührungspunkten der neuen biotechnologischen Wissensgebiete mit der Medizin. Sie ist heute im Begriff, den Schritt von der zellularen zur **molekularen Medizin** zu vollziehen. Diese ermöglicht bereits jetzt eine wesentlich genauere **Diagnostik von Erregern und Ursachen** vieler Krankheiten, die hinwiederum zusammen mit zielgerichteten, individuell angepassten **Medikamenten, den Organ-, Gewebe- und Stammzelltransplantationen** bis hin zur **extrakorporalen Befruchtung** effektiver und zum Teil auch auf völlig neuen Wegen behandelt werden können. Man spricht von **personalisierter oder individualisierter Medizin** und auch von **regenerativer Medizin**.

Damit eröffnen sich aber auch **neue Wege in eine Diagnostik und in Eingriffsmöglichkeiten, die vor der Zeugung, vor der Geburt oder vor dem eigentlichen Ausbruch einer Erkrankung liegen können**. Schlagworte wie **Keimzellmanipulation, Präimplantationsdiagnostik, Pränataldiagnostik, präsymptomatische und prädiktive Medizin** weisen darauf hin.

All das schafft – neben den unbestreitbaren Erfolgen – eine **Vielzahl persönlicher, ärztlicher und gesellschaftlicher Probleme und Konsequenzen**. Viele **Maßgaben**, z.T. sehr unterschiedliche, spezifische und allgemeine, staatliche und nicht-staatliche, nationale und internationale, versuchen, den Handelnden – den handelnden-Müssenden – den Weg zwischen Nutzen und Schaden, zwischen Gut und Böse zu weisen oder zu wehren. In Deutschland sind das neben zahlreichen grundsätzlichen und spezifischen **Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen der Bundesärztekammer, mehrerer Berufsverbände und Kommissionen** besonders auch das **Embryonenschutzgesetz** und das **Stammzellgesetz**. 2

Wir wollen im Folgenden wichtige **naturwissenschaftliche Grundlagen und praktisch ärztliche Anwendungen der neuen Medizin** darstellen – mit bewusst unterschiedlicher Schwerpunktsetzung – so sachlich und fundiert wie nötig, um sowohl die Hoffnungen als auch die Probleme, die sich an das Neue knüpfen, zu zeigen, besonders aber, um zum fachlich besseren Verständnis in den breiten, derzeit geführten Auseinandersetzungen beizutragen und die Augen zu öffnen für die Normen schaffende Kraft des Faktischen. 3

II. Zellfunktion, Fortpflanzung und Wachstum

1. Die Prinzipien der genetischen Information

- 4 Entwicklung, Wachstum, Form und Funktion eines jeden Organismus, erkennbar in seinem Erscheinungsbild, dem **Phänotyp**, sind gesteuert von einem genetischen Informationssystem, das im Prinzip für alle Lebewesen gilt, darüber hinaus aber im Laufe der Evolution eine hohe art- und individualspezifische Differenzierung erfahren hat. Zumindest auf der Stufe homo sapiens ist jedes Individuum innerhalb dieser Prinzipien genetisch einmalig (teilweise Ausnahme: eineiige Zwillinge). Wir sprechen von dem spezifischen **Genotyp** eines Individuums. Dieser steuert unter dem Einfluß epigenetischer Mechanismen und verschiedenster Umweltfaktoren das Individuum zur Entwicklung seines spezifischen Phänotyps.
- 5 Wesentliche Details dieser genetischen Information, ihrer Realisierung während der spezifischen Zellarbeit und ihrer Weitergabe während der natürlichen Zellteilungen bei Wachstum, Funktion und Regeneration der einzelnen Organzellen und von einer Generation an die nächste sind uns heute auch beim Menschen bekannt.
- 6 Zunächst kompliziert erscheinende Vorgänge lassen sich auf ein relativ einfaches Grundsystem zurückführen: Jeder Mensch besteht aus Organen, jedes Organ aus verschiedenen Zellen, jede Zelle (mit wenigen, physiologischen Ausnahmen) enthält als Steuerelemente Desoxyribonukleinsäuren (DNS, im Englischen DNA). Die Hauptmenge der **Desoxyribonukleinsäuren** liegt im Zellkern und ist mit Eiweißen (Proteinen) zu einem so genannten Chromatingerüst, den DNP-Fibrillen, verbunden. Außerdem finden sich im Zelleib in **Mitochondrien** genannten Organellen wesentlich kleinere, ringförmige Desoxyribonukleinsäuremoleküle, die ein wenig anders aufgebaut sind. Das für unsere Betrachtungen entscheidende DNS-Molekül setzt sich aus einer großen wechselnden Folge von zwei Bausteinen, dem Zucker **Desoxyribose** und einem **Phosphatrest** zusammen. An jedes Zuckermolekül ist eine der zwei Purinbasen **Adenin** (A) und **Guanin** (G) oder eine der zwei Pyrimidinbasen **Cytosin** (C) und **Thymin** (T) gebunden. Sie werden kurz „**Basen**“ genannt. Der Komplex Zucker-Phosphatrest-Base wird als **Nukleotid**, genauer Desoxyribonukleotid, bezeichnet, und – entsprechend seiner vier möglichen Basen – unterscheiden wir **vier verschiedene Nukleotide**: dAMP, dTMP, dGMP und dCMP (d=Desoxyribose, MP=Monophosphat, A=Adenin, T=Thymin, G=Guanin, C=Cytosin)¹.
- 7 Ein derartig aus Nukleotiden aufgebautes, strangförmiges DNS-Molekül (Einzelstrang) ist in seiner normalen Funktion im Zellkern mit einem zweiten (komplementären) gleichlangen DNS-Molekül zu einem unterschiedlich stark spiralisierten **Doppelstrang**, der so genannten **Doppelhelix**, verbunden. Die Verbindung erfolgt über die jeweiligen Basen beider Stränge und ist hoch spezifisch, d.h.: die 4 Basen können sich nur zu 2 bestimmten Paarungen verbinden: A=T und G=C. Mit dieser „**Spezifität der Basenpaarung**“ bedingt die Basenfolge des einen Stranges die des anderen. Man nennt den einen den **Sinnstrang** und den anderen die komplementäre **Matrix**.

1 Zur Übersicht s. Knippers, R. Molekulare Genetik, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York und Strachan, T. Read, A.P. Molekulare Humangenetik, Spektrum Akademischer Verlag

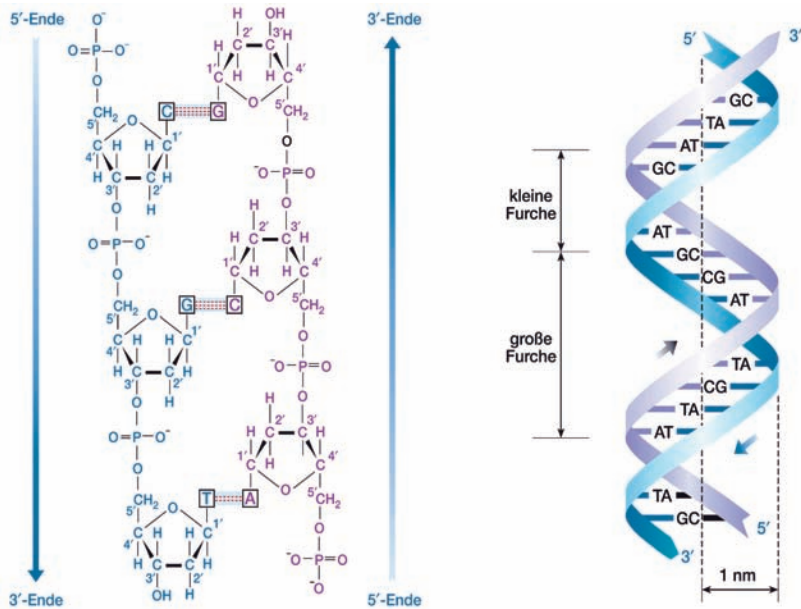


Abb. 1 Chemischer Aufbau der DNS aus Nucleotiden und Verknüpfung über die s.g. Basen zum Doppelstrang (links); Spiralisierung der DNS zur Doppelhelix (rechts). (Aus Strachan und Read mit freundlicher Genehmigung)

Die Basenfolge eines DNS-Stranges, auch **Basensequenz** genannt, ist das zweite wesentliche Ordnungsprinzip der DNS: Jeweils 3 aufeinander folgende Basen können eine informative Einheit darstellen: ein so genanntes Basentriplett. Bei den 4 zur Verfügung stehenden Basen als Bausteinen ergibt das $4^3 = 64$ mögliche verschiedene Triplets. 8

Die doppelsträngige Kern-DNS ist im Prinzip in jeder somatischen Körperzelle – in wesentlichen Grundzügen identisch – zweifach vorhanden, und zwar einmal vom Vater und einmal von der Mutter geerbt. Wir sprechen von **Homologie** oder homologer DNS. 9

Neben der DNS des Zellkerns finden wir – wie oben bereits erwähnt – im Zelleib, dem Cytoplasma, in Mitochondrien genannten Zellorganellen, jeweils 3–6 wesentlich kürzere ringförmige doppelsträngige DNS-Moleküle (s.u.).² 10

Aus den drei, relativ einfachen Prinzipien der DNS: **Basenpaarung**, **Basensequenz** und **Homologie** lassen sich die Realisierungen wesentlicher Teile der drei Aufgaben des genetischen Informationsmaterials erklären: 1. Die Umsetzung der genetischen Information in Struktur und Funktion eines Organismus (s. Kap. A.II.2), 2. die Weitergabe jeweils eines Teiles der spezifischen Information eines Individuums an die nächste Generation (s. Kap. A.II.3) und 3. die Weitergabe der Information bei den Zellteilungen, die in fast allen Geweben während des Lebens stattfinden, allerdings in sehr unterschiedlicher Häufigkeit (s. Kap. A.II.4). 11

2 Giles, R.E., Blanc, H., Cann, H.M., Wallace, D.C. (1980) Maternal inheritance of human mitochondrial DNA, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 6715–6719,1980

2. Die Realisierung der genetischen Information (Genom, Epigenom und Umwelt)

- 12** Die Gesamtheit des spezifischen genetischen Materials eines Organismus, die DNS einer Zelle also, nennt man **Genom**. In ihm ist der **Genotyp** eines Individuums festgelegt. Das menschliche Genom besteht aus 2 mal 23 Molekülen mit insgesamt 2 mal 3,2 Milliarden Basenpaaren (bp) in jedem Zellkern und je 16.569 Basenpaaren in den ringförmigen Molekülen der Mitochondrien im Zelleib. Man nimmt heute an, dass menschliche Individuen 99,9 % dieser DNS-Sequenzen in identischer Form besitzen. Der Rest, 0,1 % (das sind immerhin noch 2mal 3,2 Millionen Basenpaare je Zelle), ist von einem zum anderen mehr oder weniger unterschiedlich und legt damit den **spezifischen Genotyp eines bestimmten Menschen** fest.
- 13** Der ganz überwiegende Teil des menschlichen Genoms (etwa 75 %) besteht aus DNS-Sequenzen, die keine uns heute erkennbare genetische Funktion enthalten. Man nennt sie **Intergenische Sequenzen**. Sicher ist ein Teil für Steuerungsfunktionen erforderlich, ein anderer – größerer – wird als „junk“ bezeichnet und ist wahrscheinlich evolutionsbiologisch wichtig gewesen. Ihr Aufbau ist jedoch in mehrfacher Hinsicht bedeutungsvoll. 43 % bestehen aus so genannten „repeat sequences“, das sind verschiedene, unterschiedlich lange Sequenzmotive in bestimmten Wiederholungen. Daneben finden sich Insertionen, Deletionen und Rearrangements. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie große **interindividuelle Variationen** aufweisen, und damit in der Regel **hoch spezifisch** für ein Individuum sind.
- 14** Von allen genetischen Varianten gewinnen in letzter Zeit immer größere Bedeutung die so genannten „**single nucleotide polymorphisms**“ (SNP). Das sind, verstreut über das ganze Genom gelegen, etwa aller 1000 bis 2000 Basen, interindividuell unterschiedliche einzelne Basen; insgesamt im haploiden Genom 1,4 Millionen. Wichtig ist, dass etwa 60.000 SNPs auch innerhalb von Exons (s. u.) liegen und dass sich etwa 85 % aller Exons in einem Bereich von weniger als 5 kb zu einem SNP befinden. SNPs sind – im Gegensatz zu den anderen Sequenzvarianten – sehr stabil, sie sind binär und damit bestens geeignet für automatisches Genotyping. Die gezielte Bestimmung von SNPs als bekannten Marksteinen auf dem Genom ermöglicht die Kartierung vieler Gene, auch solcher, die an den häufigen polygenen Merkmalen (s. u.) beteiligt sind. Damit erlaubt sie indirekte Genotypanalysen in bisher nicht bekanntem Ausmaß.³
- 15** Relativ überraschend fand man in den vergangenen Jahren, dass eine Vielzahl sehr großer DNS-Sequenzen, von einigen tausend Nukleotiden bis zu mehreren Millionen, im Genom in sehr unterschiedlichen Wiederholungen vorliegen kann. Man nennt sie **copy number repeats** oder, da sie von Genom zu Genom variieren können, **copy number variants** (cnr, cnv). Auf Grund ihrer Größe beinhalten sie naturgemäß auch Gene, die damit in ihrer Zahl vervielfacht oder vermindert sein können. Dadurch kann eine cnv auf verschiedene Weise Ursache einer genetischen oder genetisch mitbedingten Erkrankung sein. Hier tut sich ein ganz neues Forschungsgebiet auf mit vermutlich großer klinisch-diagnostischer Bedeutung. Obwohl diese Varianten direkt nichts über die **eigentliche genetische Information eines Individuums** aussagen, ermöglichen sie die heute sicherste genetische Unterscheidung verschiedener Personen voneinander und spielen eine zunehmend größere Rolle in der gesamten Medizin, aber auch in der Forensik und bei Vaterschaftsuntersuchungen als sogenannter „Genetischer Fingerprint“.

³ International SNP map working group (2001)

Die **genetisch aktiven Einheiten** im Genom nennt man **Gene**. Sie unterscheiden sich von der übrigen DNS dadurch, dass ihr jeweiliger Informationsgehalt in einem **Transkription** genannten Prozess exprimiert werden kann, und dass ihre Sequenzen in der Evolution stark konserviert geblieben sind. Über Zahl und Funktion der Gene sind letztlich noch viele Fragen offen, obwohl durch das Human Genome Project 2004 die vollständige Sequenzierung fast des gesamten menschlichen Genoms gelang (Genauer gesagt: die Basensequenz des euchromatischen Anteils liegt vor; das sind immerhin 2,95 Milliarden der insgesamt 3,2 Milliarden Basenpaare des haploiden Genoms). Man schätzt die Zahl der Gene heute auf etwa 26.000 – 31.000.^{4,5,6} Die ganz überwiegende Mehrheit der Gene befindet sich in der Kern-DNS. Die Mitochondrien-DNS enthält nur jeweils 37 Gene. Da allein die Zahl der verschiedenen Proteine, die die Gesamtheit der Gene codieren muss, beim Menschen schon wesentlich höher als 31.000 ist, bedeutet das, dass ein großer Teil der Gene (man schätzt 60 %) durch so genanntes alternatives Spleißen (s. Rn. 17.) in der Lage sein muss, mehrere unterschiedliche genetische Aufgaben wahrzunehmen. Von der Codierung der ungeheuren Vielzahl der Immunantikörper ist das im Prinzip bereits bekannt. Die DNS-Sequenz eines **Gen**s setzt sich jeweils zusammen aus einer unterschiedlichen Anzahl von relativ kurzen DNS-Sequenzen, den **Exons** (insgesamt etwa 1,5 % des Genoms), und relativ langen, den **Introns** (intragene Sequenzen, insgesamt etwa 24 % des Genoms). Exons enthalten die eigentlich wichtigen Informationen, Introns haben unter anderem Steuerfunktion. Wir unterscheiden nicht-(Protein)codierende und (Protein)codierende Gene, auch **Funktions-** und **Strukturgene** genannt. Beide werden aber zunächst bei der Exprimierung ihrer genetischen Information transkribiert.

16

Die **Transkription** beginnt mit der enzymatischen Lösung der Wasserstoffbindungen zwischen den Basenpaaren der DNS-Doppelhelix eines Gens und der Anlagerung neuer Nucleotide an den Matrixstrang (s.o.). Diese Nucleotide enthalten ein **Ribosemolekül** statt des Zuckers Desoxyribose und die Pyrimidinbase **Uracil** statt Thymidin. Sie lagern sich in einer bestimmten Folge aneinander, die durch die Spezifität der Basenpaarung und die Sequenz des komplementären DNS-Vorbildes, der Matrix eben, bestimmt wird. Auf diese Weise entstehen in einem sehr aufwändigen chemischen Vorgang (Roger Kornberg, Nobelpreis 2006) Transkripte in Form von Ribonucleotidmolekülen (**RNS**), die ein genaues Abbild der Basensequenz des Sinnstranges der DNS enthalten. Nach **Spleißvorgängen**, bei denen Teile des primären Transkriptes wieder entfernt werden, entstehen die fertigen RNS-Moleküle, die – einsträngig – nur die Basensequenzen der Exons repräsentieren. Wir haben an dieser Stelle zu bedenken, dass neuere Untersuchungen mehr und mehr zeigen, dass durch diese Spleißvorgänge die RNS-Produkte verschiedener Exons unterschiedlich mit einander verknüpft werden und somit ganz verschiedene reife RNS-Moleküle bilden können (**alternatives Spleißen**). Wir haben – auch erst in letzter Zeit – sehr viele verschiedene RNS-Arten kennen gelernt, die eine ganz wesentliche Rolle bei der **Steuerung** der Realisierung der genetischen Information spielen (**nicht-Protein-codierend**; z.B. RNS-Interferenz, Fire und Mello Nobelpreis 2006). Die Mehrzahl der Gene, die **Protein-codierenden Gene**, bildet jedoch eine ganz bestimmte RNS, die so genannte Boten-RNS (Messenger-RNS, **mRNS**), die den Zellkern verlässt und in den Zellleib wandert. Dort veranlasst sie die Produktion jeweils spezifischer Proteine. Wir nennen diesen Vorgang **Translation**. Hier gewinnt jetzt die Anordnung der Basen der DNS und RNS

17

4 International Human Genome Sequencing Consortium, Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome Nature/Vol 409/15. February 2001
 5 Venter, Craig et al The Sequence of the Human Genome, 16. February 2001 VOL 291 Science
 6 International Human Genome Sequencing Consortium, Finishing the euchromatic sequence of the human genome Nature 431,931–945 (2004)

zu so genannten Triplets ihren Sinn: Passend zu jedem individuellen Triplet (1 von 4^3 möglichen) bringen ebenfalls hochspezifische Transport-RNS-Moleküle (tRNS) je eine bestimmte Aminosäure (von 20 möglichen) zu einem Funktionszentrum (**Ribosom**) und heften sie in der durch die Boten-RNS vorgegebenen Triplet-Folge aneinander. Damit entsteht in einem komplizierten Prozess eine ganz bestimmte Folge von Aminosäuren: ein Eiweiß, Protein.^{7,8}

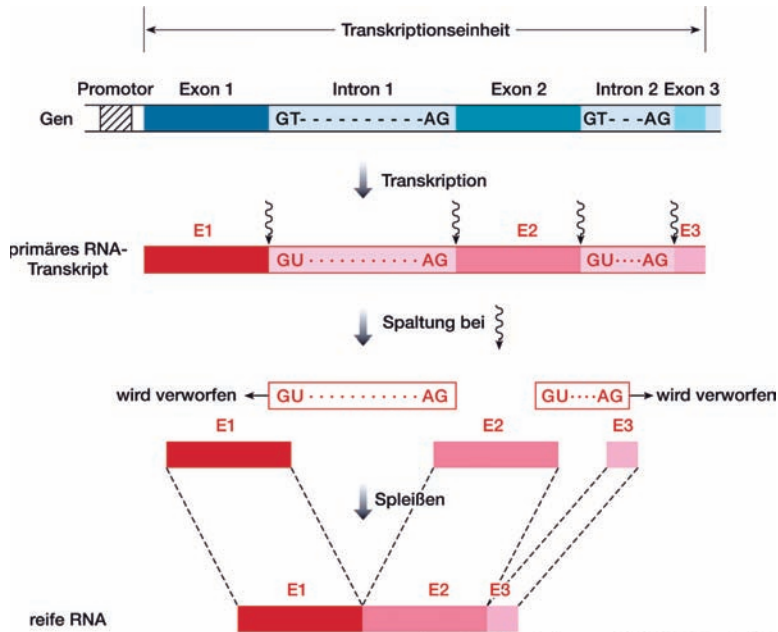


Abb. 2 Schematische Darstellung der Transkription. GT ... AG = Andeutung der Basensequenz im Matrixstrang der Introns. Entsprechend der Anordnung der Basensequenz der reifen (gespleißten) RNA als Abbilder der Exons zu Triplets erfolgt im Anschluss im Zelleib die Translation (s. Text) (Aus Strachan und Read mit freundlicher Genehmigung)

- 18** Man geht heute davon aus, dass jede somatische Zelle eines Organismus die gleichen und gesamten Gene enthält, also – mit geringen Ausnahmen – die gleichen DNS-Sequenzen: die Kern-DNS in diploider Form, die Mitochondrien-DNS in unterschiedlich vielen Kopien. Ihre Realisierung, die Expression, ihre eigentliche Funktion also unterliegt höchst komplexen, bisher nur in Ansätzen verstandenen Steuerungsprozessen. Diese sorgen dafür, dass beispielsweise das gleiche Genom während der Embryogenese andere seiner Gene exprimiert als im reifen Organismus und in einer Gehirnzelle andere als in einer Darmzelle. Man spricht von **Programmierung** der Zellen und sucht nach dem „Zaubertrunk“, der Zellen zur Expression aktiviert und vor allem die differenzierten Zellen eines reifen Organismus wieder reprogrammieren kann zu jenen einer Embryonalzelle. (s. Kap. A.V). Wir unterscheiden bei diesen Steuermechanismen zwischen **genetischen** und **epigenetischen**. Bei den genetischen handelt es sich im Wesentlichen um so genannte Transkriptions- und Posttranskriptionsfaktoren, deren Strukturen in der DNS-Folge des Genoms festgelegt sind und die damit den

7 s.a Watson, J.D. (1990), The Human Genome Project, Science Vol. 248, p. 44–49

8 s.a. Strachan, Tom und Andrew P Read, Molekulare Humangenetik 3. Auflage 2005