

Josef Penninger

Können Gene träumen?

Das Thema der heurigen GLOBArt ACADEMY ist „Wer bestimmt unsere Identität? Welche sind unsere Wurzeln?“. Ich möchte Identität, unsere biologischen Wurzeln aus einem genetischen Gesichtspunkt heraus betrachten. Die Basis aller genetischen Information ist ein kleines Molekül mit dem Namen DNA, das wie eine sehr lange Perlenschnur mit 4 verschiedenen und immer gleichen Perlen aussieht. Die Variationen und Aneinanderreihungen ergeben einen architektonischen Bauplan. Dieser Plan wird dann in Information umgeschrieben. Information, welche benutzt wird, um den Bauplan auszuführen. Diesen Bauplan kann man natürlich variieren und eine größere oder auch eine kleinere Kirche bauen, die Farben und das Gewölbe ändern oder die Fenster variieren. Jedoch, die Prinzipien bleiben die gleichen. Unsere genetische Identität basiert also auf der Variation mit nur 4 genetischen Buchstaben, und zwar in allen lebenden Organismen – zumindest auf dieser Ebene sind wir alle gleich. Wer immer Leben erschaffen hat, Leben spielt mit einem Legobaukasten. Mit diesem Legobaukasten des Lebens kann man eine Pflanze machen, einen Wurm, eine Fliege, eine Maus oder eben einen Menschen.

Als Bill Clinton im Jahr 2000 bekannt gab, dass nun das humane Genom entziffert sei, war ein Meilenstein in der modernen Forschungsgeschichte vollbracht. Entziffert heißt: Man kannte die Aneinanderreihung der DANN-Kette. Zuerst hatte kaum jemand daran geglaubt, dass die Entzifferung des Genoms überhaupt möglich wäre und nach Jahren Arbeit von hunderten Forschern in allen Kontinenten wurde es doch geschafft. Keiner konnte annehmen, dass dies zur technologischen Explosion führen würde. Was noch vor kurzer Zeit Jahre gedauert hat, kann man mit neuen Sequenziermaschinen in der nahen Zukunft wohl in 2–3 Wochen tun; das heißt, es wird die Möglichkeit geben, dass wir die genetische Information eines Menschen in kurzer Zeit und mit relativ wenig Aufwand – es braucht wohl nur einen Roboter und jemanden, der diesen bedient – entziffern können. Manche Forscher denken sogar, dass man dies sogar bald innerhalb eines Tages tun kann. Wie dem auch sei – es wird uns möglich sein, die Anordnung unserer genetischen Perlenkette zu lesen. Dort werden wir sehen, dass diese Anordnung bei uns allen etwas anders ist, nicht um Vieles, aber anders. Jeder Mensch ist anders und hat eine andere genetische Identität, die sich natürlich auf unser Leben auswirkt. Jedoch ist diese genetische Identität nur ein ungefährender Bauplan, der im Spiel mit der Umwelt unsere Identität gestaltet. Evolution von Spezies oder Evolution unserer eigenen Identität sind also ein Ping-Pong Spiel unseres genetischen Bauplans mit der Umwelt.

Wir leben heute im genetischen Zeitalter. Ich meine damit, dass wir langsam, sehr langsam aber doch, die Grundlagen des Lebens verstehen lernen und langsam lernen diese Grundlagen aktiv zu ändern. Wir arbeiten zum Beispiel seit 1990 an Stammzellen von Mäusen. In diesen Stammzellen können wir aktiv den genetischen Bauplan ändern und aus einer einzigen Stammzelle einen neuen Organismus, dem eben dieses Gen geändert wurde, schaffen. Man kann also Evolution gezielt ändern. Über die Wertigkeit und ethischen Konsequenzen muss man natürlich diskutieren. Ob man es nun gut oder schlecht findet, die Tatsache ist, dass es möglich ist und dass dies unser persönliches Leben, unsere zukünftige Medizin, unsere Industrien und unser morales und ethisches Selbstverständnis fundamental ändern wird.

Wir kennen nun die Gene von Menschen, Fliegen, Bienen, Tuberkulosebakterien, Mäusen, Ratten oder Würmern. Diese Information ist jedoch fundamental ohne Wert. Man hatte zwar die genetische Keilschrift entziffert, konnte die Bedeutung, Vernetzung und Regulation (was man mit Epigenetik umschreiben könnte) des Geschriebenen aber mit einigen Ausnahmen nicht wirklich interpretieren. Unsere Rolle als Forscher ist es nun, die Gene zu lesen und die Funktion der einzelnen genetischen Information zu beschreiben. Natürlich ist alles immer viel komplizierter als ich es hier darstelle und wir sind noch Jahrzehnte davon entfernt, den genetischen Bauplan wirklich zu interpretieren. Ich bin aber überzeugt, dass fundamentale Prinzipien, die über 100 Millionen Jahre in der Evolution funktioniert und immer wieder verwendet wurden, einfach sein müssen. Leben funktioniert sehr gut und probiert immer neue Dinge aus, braucht sich aber fundamental nicht neu zu erfinden.

Erwin Schrödinger hat einmal geschrieben, dass Wissenschaft ein Spiel mit der Wirklichkeit ist. Man schneidet ein Puzzle in 1000 Teile und versucht es wieder zusammen zu fügen. Unser Gegenspieler ist der Herrgott und der hat das Spiel und außerdem die Regeln des Spiels erfunden. Unsere Experimente versuchen diese Regeln des Spiels zu finden. Nur haben wir keine Ahnung ob es diese Regeln wirklich je gegeben hat oder ob wir sie nur erfunden haben. Im Grunde ist Wissenschaft ein Rufen in die Dunkelheit mit der Hoffnung, dass wir die Welt mit dem zurückgeworfenen Echo erklären können.

Das Wichtigste in der Wissenschaft ist, dass man lernt, wie und warum man in die Dunkelheit ruft. Wie schaut unser Rufen nun konkret aus? Ausgehend von der Annahme, dass das Leben ein genetischer Legobaukasten ist, verwenden wir Modellorganismen. In unserem Fall sind dies Fliegen, Mäuse, und – ganz bewusst und durch neue Methoden machbar – Menschen. Zum Beispiel kann man 70% aller Fliegengene in Menschen als so genannte orthologe Gene wiederfinden. Man kann daher in diesen Modellorganismen versuchen, systematisch und in penibler Kleinarbeit Gene zu finden, die Fett- oder Zuckerhaushalt regulieren, Krebsentstehung oder Krebsmetastasen auslösen, oder Schmerzempfindung einstellen. Als Beispiel aus meiner eigenen For-

schungsgruppe: Vor etlichen Jahren fanden wir in Fliegen ein neues Gen, das im Folgenden ACE2 genannt wurde. Wenn wir nun ACE2 in Mäusen abschalten, eine sogenannte „knock-out“-Maus machen, entdeckten wir, dass ACE2 Herzversagen, diabetische Nierenerkrankung oder Bluthochdruck reguliert. Das Erstaunliche war, dass das SARS Virus, welches die Welt vor einigen Jahren in Angst und Schrecken versetzte, ACE2 braucht, um uns zu infizieren. Ohne ACE2 gibt es also keine SARS Infektion. Da wir gleichzeitig entdeckten, dass ACE2 außerdem akutes Lungenversagen kontrolliert, hatten wir plötzlich zumindest eine mögliche Erklärung dafür, warum SARS ein tödliches Virus wurde: SARS verwendet ACE2, um uns zu infizieren und unsere Zellen regulieren dagegen und schalten ACE2 ab. Da nun die Anwesenheit ACE2 vor akutem Lungenversagen schützt, führt also die SARS Virus Infektion zum Verlust eines Schutzfaktors. Man kann aber auch von SARS lernen und ACE2 daher verwenden, um Lungenversagen, das auch die Todesursache bei der berüchtigten Spanischen Grippe, der heute zirkulierenden Vogelgrippe oder bei Lungenanthrax ist, eventuell zu kontrollieren. Fliegen und Viren haben uns also ein mögliches neues Medikament für eine Erkrankung gezeigt, für welche es kein Medikament gibt. Der nächste Schritt ist, dies nun bei Menschen zu testen.

Vor ein paar Jahren hielt ich einen Vortrag in Vancouver und erfuhr von einem Kind, das an einem bösartigen Nierentumor, exakt einem Wilms Tumor gestorben war. Wir taten uns daher mit unseren Kollegen in Vancouver zusammen, um eventuell herauszufinden, warum dieser Tumor entstanden ist. Dieses Kind hatte eine genetische Änderung (eine so genannte Chromosomen 15:6 Translokation) in einem Gen, dem wir dann den Namen HACE1 gaben. Die wissenschaftliche Frage ist nun: Wie können wir beweisen, dass die Änderung gerade dieses Gens HACE1, für den Krebs des Kindes verantwortlich war? Wir modellierten also die Erkrankung Krebs in einer „knock-out“-Maus, der das Gen HACE1 fehlt. Diese Tiere sind gesund, bekommen aber spontan und insbesondere unter bestimmten Stressbedingungen Krebs. Wir fanden auch, dass bei fast 50% aller von uns getesteten Krebsarten, die betroffenen Menschen weniger HACE1 haben und dass menschliche Krebszellen zu wachsen aufhören, wenn wir HACE1 zurückgeben. Umgekehrt, „normale“ menschliche Zellen können zu Krebszellen werden, wenn man HACE1 wegnimmt.

Vor Jahren fanden wir auch ein Gen, das alle Knochenerkrankungen über Knochenfresszellen reguliert. Es gibt hunderte Gründe für Knochenschwund – Osteoporose im Alter, Knochenschwund bei Arthritis oder Krebsmetastasen in den Knochen. Aber all diese Gründe müssen durch diesen Gentrichter gehen. Wenn man dies nun ändert, kann man – mehr oder weniger – Knochenschwund bei Millionen von Menschen rational erklären und eventuell in der Zukunft auch kontrollieren. Damit könnten wir zum Beispiel Osteoporose er-

klären, warum Kinder mit Leukämie meist klein bleiben. In unserer alternden Gesellschaft wäre es natürlich nett, dass wir nicht nur alt werden, sondern auch noch gehen können wenn wir alt sind. Als kleiner Seitenhieb – während in Österreich in allen Zeitungen und Internetforen mit Leidenschaft diskutiert wurde, wie schlecht die Forschung im Land ist, wurde unsere kleine Ankündigung (in *Nature Medicine*; Zhang et al.), dass wir ein völlig neues Krebsgen entdeckt hatten, das eventuell relevant für 50% aller humanen Tumore sein könnte, fast gänzlich ignoriert und dann mit Verzögerung berichtet. Dagegen war es sofort in den amerikanischen Medien mit Hunderten von Google-Hits. Es wäre vielleicht angebracht, dass man in Österreich aufhört, ständig darüber zu diskutieren, wie man Wissenschaft verbessern könnte und manchmal der Wissenschaft selber öffentlichen Raum schafft.

Wir haben aus genetischen Experimenten in unseren Modellorganismen sehr viel gelernt. In vielen Fällen funktionieren unsere Modelle und sind praktisch anwendbar. Ein neues Medikament, etwa gegen Knochenschwund, sollte bei einem Großteil der Patienten wirken, zumindest sagt dies unsere Grundlagenforschung voraus. Unsere Erfahrung zeigt, dass dies wirklich zutrifft. Mit diesen Erklärungen können wir als Menschen mit Anspruch zu Individualität wahrscheinlich noch leben. Jemand kann zwar schneller laufen als ich, aber grundsätzlich funktionieren unsere Knochen und Muskel gleich. Philosophisch haben sich die Meisten von uns wohl auch damit abgefunden, dass wir ein Teil der Evolution sind. Um Galilei zu paraphrasieren: Das Leben kreist nicht um den Menschen, sondern wir sind eine kleine Variation des Lebens.

Wie ist es aber nun mit unseren Gefühlen und Denken, was wir als Menschen wohl am ehesten als unsere Identität beschreiben? Sind wir ein Spielball der Gene und der genetisch kodierten biochemischen Vorgänge? Ist Liebe etwa nur ein biochemisches Ungleichgewicht im Gehirn, das man, könnte man es verstehen wie bei Knochenschwund, beliebig ändern kann? Im Buch „Der futuristische Kongress“ entwickelte Stanislaw Lem eine Welt, in der alle glücklich und zufrieden sind, da man mit chemischen Mitteln das Bewusstsein, die Identität der Menschen gezielt beeinflusst. Erst vor Kurzem wurde ein Gen beschrieben, das zwanghaftes Putzverhalten und Angst kontrolliert. In Fliegen etwa gibt es ein einziges Gen, zuerst von Bruce Baker beschrieben und nun wunderbar von meinem Kollegen Barry Dickson und seinem Team in Wien bearbeitet, das Sexualverhalten von weiblichen und männlichen Fliegen steuert – ein komplexes Verhalten von tanzen, singen und Sex. Ändert man dieses Gen, zeigen Weibchen männliches Sexualverhalten and singen nun Liebeslieder zu anderen Weibchen.

Und dann gibt es das Problem der Vererbung. Erworbene Eigenschaften (mit eventuell einigen Ausnahmen) werden nicht vererbt. Erworbene Fähigkeiten, etwa gutes Klavierspielen, hinterlassen keine Spur in unseren Genen und sterben mit uns. Was ist dann der Sinn und Zweck unseres Leben? Gene-

tische Information und natürliches Geschehen sind weder gut noch böse, weder schön noch hässlich. Welchen Sinn, im genetischen Spiel des Lebens und in Anbetracht der Millionen Jahre von Evolution, hat es denn wirklich, gut Klavierspielen zu können? Leben handelt nicht nach unseren Moralvorstellungen. Hat sich Gott mit unseren Genen einen Scherz erlaubt, einen Scherz, der uns vormacht, dass wir freien Willen zur Entscheidung haben?

Das bringt mich zu meinem letzten Punkt, einem Punkt, vor dem ich mich eigentlich immer gescheut habe, weil er grundsätzlich nicht zu lösen ist: Naturwissenschaft und Religion. Kann Naturwissenschaft neben der Beschreibung der Welt auch wirklich Antworten zu den uns wichtigen Fragen – Woher kommen wir und wohin werden wir gehen? Wer sind wir denn wirklich? – geben? Warum ist Wissenschaft für unser Leben und unsere Gesellschaft überhaupt wichtig?

Unsere Kultur steht auf zwei Füßen, der Wissenschaft des Zweifelns und Entdeckens, basierend auf dem Prinzip der Nachprüfbarkeit und der Religion, die grundsätzlich auf Bruderliebe, dem Wert der individuellen Identität und des Akzeptierens einer uns unbekanntes und nicht prüfbares Wahrheit basiert. Der Physiker Richard Feynman hat es die Demut des Intellekts und die Demut des Geistes genannt. Die wissenschaftliche Methode sagt uns, dass wir an Metaphysik zweifeln müssen, während Religion gerade auf der absoluten Wahrheit dieser Metaphysik basiert. Ohne zu werten, hat unsere Geschichte immer wieder gezeigt, dass der Glaube an absolute Wahrheiten, manchmal sehr machtvoll ist. Obwohl es wohl sinnlos ist, göttliche Wahrheiten wissenschaftlich zu erklären oder Wissenschaft zu verwenden, um zu beweisen, dass es keinen Gott gibt, können beide durchaus nebeneinander stehen: Wissenschaft erklärt uns die Kausalität bestimmter Zusammenhänge, etwa dass die Sonne dafür Verantwortlich ist, dass Blumen wachsen oder dass sich das Licht einschaltet, wenn ich an einem Lichtschalter drehe. Jedoch kann die Wissenschaft die moralische Konsequenz dieser Kausalität nicht vorhersagen: Dies muss man für sich als Individuum entscheiden.

Natur selber verfolgt keinen sittlichen Zweck. Wir und viele andere Lebewesen haben aber gelernt, dass gesellschaftlich gültige Moralvorstellungen oder etwa altruistisches Verhalten gut für das Gemeinwesen sind. In der Evolution des Lebens hat sich also eines Tages ein Verhalten entwickelt, aus der Umwelt Schlüsse zu ziehen und dieses neue Wissen weiterzugeben. Wir haben gelernt, voneinander zu lernen und diese Information weiterzugeben. Man hat dies „Time-bending“ genannt. Nach dieser Idee entsteht Kultur, wenn sich Lernen und Weitergabe des Wissens schneller entwickeln als das Vergessen. Im umschriebenen Sinn könnte man sagen, dass die Entwicklung von Kultur das Überwinden der genetischen Zeit darstellt. Wie wir alle wissen, ist ein solches System instrinsisch fehleranfällig und oft wird eine falsche Information weitergegeben. Der Glaube an die Wahrheit der Information genügt

daher nicht. Den Punkt, den ich machen möchte ist dieser: Weitergegebene Information muss überprüfbar und objektivierbar sein, damit daraus nachhaltige Kultur entstehen kann. Das ist die Geburt der Wissenschaft. Wissenschaft, nach Richard Feynman, entstand daher, dass Ergebnisse immer wieder durch direkte Erfahrung (in unserem Fall durch Experimente) nachgeprüft werden müssen und nicht weil wir vertrauen, was uns gesagt wurde.

Neben der überprüfbaren Beschreibung der Welt vermittelt Wissenschaft auch essentielle gesellschaftliche Werte: Die simple Neugier, die uns die Schönheit der Welt und der Zusammenhänge des Lebens eröffnet, also den Wert des Staunens. Einen praktischen Wert, etwa auf meinem Gebiet der molekularen Medizin, dass wir eventuell einmal Erkrankungen verstehen und heilen können. Und den politischen Wert, dass Wissenschaft rationales Denken und objektives Diskutieren lehrt. Gerade Wissenschaft lehrt uns die Freiheit des Denkens und das Zweifeln an der überlieferten Wahrheit. Wissenschaft lehrt uns auch, dass man den Experten nicht trauen soll. Wissenschaft sollte eigentlich das wichtigste Schulfach sein, in dem man lernt ohne Angst nach dem „Warum?“ zu fragen. Unsere moderne Gesellschaft und oft auch unsere Ausbildung an den Schulen und Universitäten sind oft ausgesprochen unwissenschaftlich. Oft sind Phrasen wichtiger als die Wahrheit und einfache Slogans schlagen allemal unsere Logik. Sollte man dagegen nicht versuchen, durch ein simples „Warum?“ die Welt etwas besser zu machen. Wäre die Welt nicht ein wunderbarer Platz, wenn wir den Experten nicht alles glauben würden. Utopia! Warum nicht?