

# MAUSBLICK

## Leben aus dem Labor

Bei den vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der Synthetischen Biologie liegen Chancen und Risiken dicht beieinander.

«Synthetische Biologie» – was ist denn das? «Synthetisch» klingt nach «künstlich»; die Biologie als die Wissenschaft vom Leben, beschreibt und erforscht dagegen alles was «natürlich» ist. Wie passt das zusammen? Ziel der Synthetischen Biologie ist es, Lebensvorgänge nicht nur zu erforschen und zu beschreiben, sondern sie zu gestalten bzw. umzubauen oder sogar komplett in künstlichen Systemen nachzuahmen. Dabei fließen Wissen und Methoden aus der Molekularbiologie und organischer Chemie mit ein, aber auch aus der Nanotechnologie, der Informationstechnik und natürlich den Ingenieurwissenschaften.<sup>1</sup>

Die Synthetische Biologie ist noch recht jung. Sie verspricht Lösungen für Engpässe und Bedrohungen, mit denen die Menschheit aktuell zu kämpfen hat: seien es bei der Versorgung mit Nahrungsmitteln, Medikamenten, bei der Verfügbarkeit von Kraftstoffen oder der Verschmutzung der Umwelt. Dabei rufen die Einsatzmöglichkeiten wie auch schon die Bezeichnung der Technologie (die es seit gut zehn Jahren gibt) eine durchaus zwiespältige Resonanz hervor.

Ein Paradebeispiel dafür, wie Bioingenieure arbeiten, sind die Projekte von Christina Smolke und

ihrem Team von der US-amerikanischen Stanford University. «Wir bewegen uns auf ein neues Zeitalter zu, in dem wir uns nicht mehr nur auf das beschränken müssen, was die Natur machen kann», sagt die Chemieingenieurin und Zellbiologin. In der Natur ablaufende Prozesse, etwa zur Arzneistoffherstellung, könnten «geliehen» und mit Hilfe des «Genetic Engineering» in lebende Miniaturfabriken eingebaut werden, die schließlich das herstellten, was man wollte.<sup>2</sup>

Die kleinen Miniaturfabriken, von denen Smolke hier spricht, sind Hefe-Zellen. Im Labor der Forscherin stellen sie Medikamente her – eine Eigenschaft, die den Hefen von Natur aus so nicht gegeben ist. Smolkes Hefen synthetisieren Opioide wie Thebain und Hydrocodon, medizinische Substanzen, die klassischerweise aus Mohnpflanzen gewonnen werden. Für die Produktion werden dafür weltweit jährlich auf 250.000 Hektar Mohnpflanzen angebaut. Milliarden Hefezellen sollen die benötigten Opioide zukünftig ebenfalls herstellen können, allerdings auf wesentlich geringerem Raum.

Smolkes Team hat die Hefe dafür mit einer molekularen Maschinerie ausgestattet, die das ebenfalls kann. An dem Syntheseprozess in den Nanofabriken sind mehr als 20 Enzyme beteiligt. Nicht alle stammen vom Mohn, einige von Bakterien, andere sogar



Synthetische Biologie verändert Genome

von Ratten. Die Stanford-Forscher schleusten die genetischen Baupläne für diese Enzyme in die Hefen, die schließlich aus Zucker die gewünschten medizinischen Stoffe herstellen.<sup>3</sup>

Es sei so, als würde man ein paar Dutzend Soldaten aus verschiedenen Einheiten, die noch nie zusammengearbeitet hätten, für eine Marsexpedition zusammenstellen, sagt Smolke. Man bereite die Soldaten – und damit meint Smolke die verschiedenen Enzyme – darauf vor, dass sie auch noch auf vollkommen unbekanntem Terrain (der Hefezelle) zusammen funktionieren. Als neuester Coup ist der Gruppe auf diese Weise die Herstellung von Noscapin gelungen, ebenfalls ein medizinisch wirksamer Naturstoff des Mohns, der zur Hustenstillung eingesetzt wird. In Experimenten an Tieren hemmte dieses Alkaloid auch die Bildung von Metastasen bei Brust- und Prostatakrebs.<sup>4</sup>

Die Synthetische Biologie nutzt nicht nur Hefezellen als Nano-Fabriken – auch Bakterien oder Algen sind im Einsatz. Mit ihnen versucht man, Medikamente, Impfstoffe, Chemikalien oder auch Kraftstoffe herzustellen. So gelang es kalifornischen Forschern beispielsweise vor einigen Jahren, die in der Industrie in großen Mengen benötigte Chemikalie 1,4-Butandiol – durch Fermentation – von Bakterien herstellen zu lassen. 1,4-Butandiol wird in der Natur bisher von keinem bekannten Organismus gebildet.<sup>5</sup>

Bei einer weiteren Anwendung stellen gentechnisch veränderte Mikroalgen ein Algenöl her, das als Palmölersatz bei der Herstellung von Waschmitteln verwendet werden soll. Bereits seit 2014 ist in den USA der Aromastoff Vanillin auf dem Markt, der nicht mehr biotechnisch oder chemisch-synthetisch wie zuvor, sondern mit Hilfe von gentechnisch umgebauten Hefezellen hergestellt wird. Die molekulare Maschinerie, mit der Pflanzen Vanillin natürlicherweise synthetisieren, wurde dazu in die Hefen eingebaut.<sup>6</sup>

Die Synthetische Biologie verspricht die Schaffung von Nutzpflanzen mit optimierten Eigenschaften (zum Beispiel ein höherer Gehalt an Nährstoffen, Vitaminen, resistent gegenüber Schädlingen, Dürre). Einige Arbeitsgruppen arbeiten an maßgeschneiderten Mikroorganismen, die Umweltver-

schmutzungen aufspüren und sofort unschädlich machen können. Manche Forscher sehen in der Technologie sogar eine Möglichkeit, ausgestorbene Tierarten, wie das Mammut, auf unseren Planeten «zurückzuholen».

Die Vorstellung neue Organismen oder Funktionseinheiten mit schier unerschöpflichen Eigenschaften im Labor herstellen zu können, weckt die Begeisterung von Geldgebern. Im Vergleich zu 2011 hat sich die Summe, die in Forschungsprojekte der Synthetischen Biologie gesteckt wird, 2016 auf weltweit schätzungsweise 1,2 Milliarden Dollar erhöht und damit verdreifacht.<sup>7</sup> Einige Investoren sehen in der DNA (als Nachfolgerin des Siliziums) das neue programmierbare Material der Zukunft.

Bei aller Begeisterung und den Chancen, die die neue Technologie bietet, sind die Risiken mindestens genauso groß. «Die Synthetische Biologie unterscheidet sich von der Dampfmaschine in dem wesentlichen Punkt, dass man eben nicht mit einer Maschine arbeitet, sondern mit lebenden Organismen, die ihr Eigenleben entwickeln können», sagt die Mikrobiologin Margret Engelhard von der europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen.<sup>8</sup> Deshalb könne man zwar planen, wie diese Maschinen funktionieren sollten, aber wie sich ihr Eigenleben entwickle, entziehe sich dieser Planung. «Erzeugnisse der Synthetischen Biologie können unvorhersehbare Eigenschaften haben. Außerdem sind komplexe Lebewesen, die sich eigenständig vermehren und mit ihrer Umwelt interagieren, kaum rückholbar», schreibt der Verband Biologie.<sup>9</sup>



Synthetische Biologie erzeugt optimierte Nutzpflanzen

Die Idee, ausgestorbene Tierarten mit Hilfe der Synthetischen Biologie wieder zum Leben zu erwecken, klingt attraktiv. Weniger ist das der Fall, wenn Forscher Krankheitserreger erschaffen, die bereits ausgerottet bzw. kurz davor sind. Im Jahr 2002 gelang es Forschern beispielsweise das Polio-Virus im Labor nachzubauen. Das ist genau das Virus, das die WHO seit 30 Jahren in einer aufwändigen Kampagne, der «Global Polio Eradication Initiative» (GPEI), versucht vom Erdball zu vertreiben.<sup>10</sup> Das Gleiche gilt für das seit 1980 ausgerottete Pockenvirus, das kanadische Wissenschaftler 2017 künstlich im Labor herstellten – zweifelhafte Erfolge, mit bedrohlichem Potenzial. Unvorstellbar die Folgen, wenn ein Krankheitserreger durch einen Unfall oder bioterroristischen Hintergrund aus der Versenkung auftauchen würde, gegen den die Weltbevölkerung keinen Immunschutz mehr hat.

Am Beispiel der Krankheitserreger sieht man, wie eng Chancen und Risiken der Synthetischen Biologie beieinander liegen. Niederländische Forscher bauen beispielsweise künstliche Mikroorganismen, um sie als neuartige Impfungen weiterzuentwickeln. Kleine, von einer Fetthülle umgebene Kügelchen werden minimalistisch mit molekularen

Werkzeugen ausgestattet. Direkt in den Kügelchen entsteht dadurch das gewünschte Antigen, gegen das ein Immunschutz erzeugt werden soll. Außerdem werden Signalstoffe gebildet, die das Immunsystem stimulieren. Als eine Art Impfstoff-Grundmodul könnten diese künstlichen Mikroben mit verschiedenen genetischen Bauanleitungen für die Pathogene ausgestattet werden, gegen die ein Impfschutz erzeugt werden soll. Im Test an Mäusen rief diese Art Impfung eine stärkere Antikörper-Antwort hervor, als eine ebenfalls getestete Kontrollimpfung.<sup>11</sup>

Bioingenieure können mit ihren Werkzeugen DNA und Genome, künstliche Zellen und Zellen mit einem Minimalgenom herstellen, Biomoleküle verändern und Zellen «neu» programmieren. Letzteres tut Ron Weiss, vom Massachusetts Institute of Technology im US-amerikanischen Cambridge, einer der Pioniere des Synthetischen Biologie. Weiss Team stellt, analog zu elektrischen Schaltkreisen, biologische Schaltkreise her, mit denen er Zellen mit neuen Eigenschaften ausstattet. Um abschätzen zu können, wie sicher und effektiv seine «Zell-Upgrades», die aus drei bis 15 Genen bestehen, sind, testet er seine biologischen Programme zum Beispiel an Labormäusen.<sup>12</sup>



Hefezellen in Petrischale

Im Unterschied zur klassischen Gentherapie wird zur Korrektur eines krankheitsauslösenden Defektes nicht mehr nur ein Gen in Zellen eingebracht, sondern ein kleines Programm, das erlaubt, die Intensität und das Timing der therapeutischen Intervention besser zu kontrollieren. Weiss Team nutzt etwa veränderte Herpes-Simplex-Viren, die Körperzellen nur dann infizieren und zerstören, wenn es Krebszellen sind.<sup>13</sup> Im Experiment an Mäusen mit einem Brust-, Haut- oder Hirntumor ist das bereits gelungen – bis zur Anwendung am Menschen ist jedoch noch ein weiter Weg zurückzulegen.

## Quellen:

- <sup>1</sup> <https://www.synthetische-biologie.mpg.de>
- <sup>2</sup> <https://med.stanford.edu/news/all-news/2018/04/researchers-engineer-yeast-to-manufacture-complex-medicine.html>
- <sup>3</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924617/>
- <sup>4</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610307>
- <sup>5</sup> <https://www.nature.com/articles/nchembio.580>
- <sup>6</sup> <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/072/1807216.pdf>
- <sup>7</sup> <https://www.reuters.com/article/us-science-life-synthetic-investment/how-artificial-life-spawned-a-billion-dollar-industry-idUSKBN178168>
- <sup>8</sup> <https://www.3sat.de/page/?source=/scobel/158557/index.html>
- <sup>9</sup> <https://www.vbio.de/themenspektrum/synthetische-biologie/chancen-und-risiken/#c1254>
- <sup>10</sup> <http://polioeradication.org>
- <sup>11</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949673>
- <sup>12</sup> <https://www.tagesspiegel.de/wissen/neue-genmedizin-mit-apps-gegen-krank-zellen/20942568.html>
- <sup>13</sup> <http://science.sciencemag.org/content/359/6376/eaad1067>

Ideal wäre es, wenn wir komplizierte Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche verstehen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich.

Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. «Mausblick» will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur dank Tierversuchen möglich waren.

## IMPRESSUM

Herausgeberin in Kooperation:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

## Forschung für Leben

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch) | [www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch) | [www.research-life.ch](http://www.research-life.ch)

Autorin: Dr. Ulrike Gebhardt

Redaktion: Dr. Sabine Schrimpf, Geschäftsführerin