



## Chiptechnologie für DNA-Diagnostik und Sequenzanalyse

Stefan Wohlfeil, Bayer AG GB Pharma

Kaum ein anderes Gebiet der „roten Biotechnologie“ wird derzeit so kontrovers diskutiert wie die DNA-Chiptechnologie. Während die Herstellung rekombinanter Proteine längst von breiten Teilen der Öffentlichkeit auch in Deutschland akzeptiert wird, und die Gentherapie von vielen mit einer hohen Erwartungshaltung begrüßt wird, betrachtet man den Einsatz genetischer Verfahren bei der Diagnostik mit viel Skepsis. Es ist zu erwarten, daß aus dem rasanten Fortschritt des humanen Genomprojektes und der Entwicklung neuartiger Technologien sich ungeahnte diagnostische Möglichkeiten in wenigen Jahren ergeben werden. Droht die Aussicht auf den „gläsernen Menschen“, durch eine unreflektierte Gleichsetzung des genetischen Abbildes mit der Person, die diese Gene birgt? Besteht die Gefahr, die menschliche Persönlichkeit ausschließlich über die Gene zu definieren? Wird die ideale Genausstattung zum Statussymbol, zum Kriterium für die Zuordnung zu einer neuen sozialen Schichtung und zur Grundlage für den Wunsch nach einer Perfektionierung der Erbanlagen? Gewiß, das, was sich als Vorstellung vom „gläsernen Menschen“ aufdrängt, ist längst noch nicht Realität. Dies soll und darf keine Beschwichtigung sein, genauso wenig wie rein technische Argumente, wie etwa der Hinweis, nicht alles ist sequenzier- und damit entschlüsselbar, eine Rechtfertigung sind, sich nicht mit sozialen und ethischen Fragen auseinanderzusetzen. Jammern über unvermeidliche Begleiterscheinungen und Folgen des den technischen Fortschritts hilft genauso wenig, wie die bloße Beschränkung auf wissenschaftlich begründete Warnungen, etwa vor der Selbstbedrohung der Art durch Erzeugung einer homogenen Population, der die genetische Variabilität fehlt.

Neben der medizinischen Diagnostik liegt sicherlich eine der wichtigsten Anwendungen der Chiptechnologie innerhalb der Arzneimittelforschung. Diese bestehen darin, neuartige Angriffspunkte für Arzneimittel zu identifizieren und, insbesondere, diese in ihrer Bedeutung im Krankheitsverlauf besser zu charakterisieren. Dies geschieht, indem die Expression von

Genen in krankhaften menschlichen Geweben oder aus Tiermodellen, die eine menschliche Erkrankung simulieren, verglichen wird mit der Expression in gesunden Geweben. Bereits heute ist dies durch den Einsatz von klassischen molekulargenetischen Techniken wie der Northern Blot-Analyse möglich. Hierbei können jedoch nur geringe Zahlen von Genen untersucht werden, und dies mit erheblichem zeitlichen Aufwand. Der Einsatz der DNA-Chiptechnologie verspricht, hier zur gleichen Zeit hunderte, ja tausende von Genen im Hinblick auf ihre Aktivität im Krankheitsprozeß analysieren zu können. Dies ermöglicht, eine wesentlich präzisere Vorhersage der Relevanz veränderter Genexpressionen im pathologisch veränderten Gewebe. Hinzu kommt, daß es möglich sein wird, wesentlich komplexere regulatorische Zusammenhänge zu erkennen, als dies mit der Analyse einiger weniger Gene möglich wäre. Es ist zu erwarten, daß grundlegend neue Erkenntnisse über komplexe Steuerungsvorgänge gewonnen werden können. Ein zweites Gebiet innerhalb der Arzneimittelforschung bei dem diese Technik Anwendung finden wird, ist die Untersuchung des Einflusses von Wirkstoffen auf die Genexpression im Rahmen pharmakologischer Untersuchungen. Von vielen Pharmaka ist im Laufe der Entwicklung bekannt geworden, wie sie auf die Expression von Genen wirken. Der Einsatz dieser Methode wird nicht nur zu einer verbesserten Charakterisierung der Wirkung neuartiger Arzneimittel führen, sondern auch ein besseres Verständnis der Nebenwirkungen ermöglichen. Ein dritter Bereich, der für die Arzneimittellindustrie von Bedeutung sein wird, ist das Gebiet der Pharmakogenomik. Hierunter verstehen wir das Verständnis über interindividuell unterschiedliche Arzneimittelwirkungen auf molekular-genetischer Ebene. Ein Beispiel könnte hier die verbesserte Differentialdiagnostik komplexer Erkrankungsbilder sein. Dies könnte dazu führen, daß bisher als pathophysiologische Entität angesehene Krankheitsbilder differenziert werden können, und so Arzneimitteltherapie in der Zukunft viel stärker individuell ausgerichtet sein kann. Auch unerwünschte Wirkungen bis hin zu

schweren Arzneimittelzwischenfällen werden sich sehr wahrscheinlich durch entsprechende Untersuchungen relativ präzise vorhersagen lassen. Darüber hinaus gibt es bei einer Reihe von Arzneimitteln interindividuelle Unterschiede in der Metabolisierung der Substanz, die eine Dosisanpassung erforderlich machen. Viele dieser interindividuellen Unterschiede beim Arzneistoffwechsel lassen sich bereits heute auf molekulargenetischer Ebene erklären. Wir sind der Überzeugung, daß der Einsatz dieser neuartigen Technik in der klinischen Arzneimittelforschung zu einer wesentlich stärkeren Individualisierung der Therapie mit verbessertem Nutzen-Risiko-Verhältnis führen wird.



(von links nach rechts)  
Prof. Dr. Alfred Pühler, Universität Bielefeld  
Vorsitzender des DECHEMA-  
Forschungsausschusses Biotechnologie,  
Prof. Dr. Gerhard Kreysa,  
Geschäftsführer der DECHEMA, Frankfurt a. M.  
Prof. Dr. Claus Bartram, Institut für  
Anthropologie und Humangenetik, Heidelberg

Foto: W. Kroner

Bei der neuartigen Chip-Technologie handelt es sich um eine faszinierende Entwicklung, die vielfältige Anwendungen von der Grundlagen- und Arzneimittelforschung bis hin zur medizinischen Diagnostik ermöglicht. Es ist sicher unstrittig, daß eine übereilte und unkritische Anwendung dieser neuen Möglichkeiten insbesondere im Bereich der medizinischen Diagnostik zu ethischen, rechtlichen und sozialen Problemen führt. Die einseitige Beurteilung neuartiger Entwicklungen nach den Risiken ist jedoch genauso verkehrt, wie blinder Fortschrittsglaube. Zusätzlich zur Technologiefolgenab-



(v. li. n. re.)

Dr. Christina Hirche, Pressesprecherin DEHEMA  
Dr. Jörg Hoheisel, DKFZ, Heidelberg  
Dr. Stefan Wohlfeil, Bayer AG, Wuppertal  
Prof. Dr. Hans Peter Saluz,  
Institut für Molekulare Biotechnologie, Jena

Foto: W. Kroner

schätzung brauchen wir ebenso nötig eine Beurteilung der Konsequenzen, die sich aus der Behinderung von Innovationen ergeben. Vielleicht stellen wir in Deutschland auch zu häufig die Frage, ob wir eine neue Technologie einsetzen, und nicht, wie wir mit ihr umgehen.

Das Statusseminar Chiptechnologien für DNA-Diagnostik und Sequenzanalyse wurde durch den Arbeitsausschuß Medizinische Biotechnologie unter Vorsitz von Prof. Michael Strauß, Max-Delbrück-Zentrum, Berlin, und meiner kommissarischen Leitung angeregt sowie gemeinsam mit Dr. Volker Rosenbaum organisiert. Der Arbeitsausschuß „Medizinische Biotechnologie“ ist einer von 12 Ausschüssen des DEHEMA-Forschungsausschusses Biotechnologie, in dem auf allen Gebieten der modernen Biotechnologie insgesamt mehr als 200 berufene Fachleute aus Wissenschaft und Wirtschaft mitwirken. Er steht in engem Austausch mit der 1993 gegründeten Fachsektion Biotechnologie, die allen Interessenten in der DEHEMA offensteht, und heute rund 1500 Mitglieder einschließlich der Vereinigung deutscher Biotechnologie-Unternehmen (VBU) zählt. Zu den wesentlichen Zielen von Fachsektion und Forschungsausschuß gehört die Überführung wissenschaftlicher Erkenntnisse aus dem akademischen Bereich in die industrielle Nutzung. Hierzu zählen unsere Aktivitäten bei der Ausarbeitung neuer Konzepte zur staatlichen sowie industriellen För-

derung der Schwerpunktforschung ebenso wie die Förderung der Kommunikation und Kooperation von akademischen wie industriellen Zentren in der molekularen Medizin bzw. allgemein der Biotechnologie. Die DEHEMA Statusseminare und besonders das aktuelle zur Chip-Technologie stellen eine gut geeignete Plattform dar, um Grundlagenforscher, Technologieentwickler und -anwender zusammenzuführen. Die Vorträge und Diskussionen des Status-Seminars haben deutlich gemacht, daß es nicht eine

einzigste technische Lösung geben wird. Vielmehr wird es viele verschiedenen Chip-Technologien geben, die den jeweiligen Anwendungsfeldern (z.B. Arzneimittelforschung, medizinische Diagnostik) genügen. Für den Arzt in Praxis und Klinik wird es sicher noch eine gewisse Zeit dauern, bis er unmittelbar in seinem beruflichen Alltag mit der neuen Technologie konfrontiert ist. Es ist jedoch unabdingbar, daß bei der medizinischen Gendiagnostik sichergestellt ist, daß sie nur von Ärzten bzw. interdisziplinären Ärzteteams angeboten wird, die in der Lage sind, eine angemessene Beratung der Patienten vor und nach einer solchen Diagnostik sicherzustellen. Dies ist ein weiteres Ergebnis der vergangenen Tagung. Angesichts ihrer enormen Auswirkungen auf die medizinische Praxis und auch angesichts der großen Verantwortung gegenüber den diagnostizierten Patienten muß bereits im Vorfeld einer klinischen Anwendung gerade die Humangenetik mit einbezogen werden. Im Unterschied zur Technologieentwicklung in anderen Teilen der Welt belassen wir es freilich nicht bei einem Appell – wie das erste Status-Seminar Chiptechnologie für DNA-Diagnostik und Sequenzanalyse in Frankfurt/Main eindrücklich belegt hat. Bei der Gestaltung des Programms haben wir bewußt versucht, die verschiedenen Aspekte zu berücksichtigen. Es ist sicher nicht möglich gewesen, die vielfältigen Inhalte in aller Breite abzudecken. Die große Zahl und die fachliche Heterogenität der Teilnehmer an

diesem Symposium wie auch derer, die aus Platzgründen bedauerlicherweise abgewiesen werden mußten, belegt, daß die Konzeption der Veranstaltung sich als recht erfolgreich erwiesen hat. Wir haben auch bewußt den Schwerpunkt auf die Darstellung und Diskussion der Forschungslandschaft auf diesem Gebiet in Deutschland gelegt. Sicher müssen wir konzedieren, daß die ersten insbesondere kommerziell nutzbaren Anwendungen der DNA-Chiptechnologie in den USA entstanden sind. Doch sind wir der Überzeugung, daß es auf diesem faszinierenden Gebiet im europäischen und insbesondere auch im deutschen Raum frühzeitig gelungen ist, Anschluß an die amerikanische Entwicklung zu finden – und dies nicht ausschließlich im Bereich der Grundlagenforschung, sondern, wie durch einige der Referenten demonstriert wird, auch durch unternehmerische Initiative.



Dr. Stefan Wohlfeil  
Kommissarischer Leiter des DEHEMA-Arbeitsausschusses Medizinische Biotechnologie

Foto: W. Kroner

**Korrespondenzadresse**

Dr. Stefan Wohlfeil  
Bayer AG  
Geschäftsbereich Pharma  
Friedrich-Ebert-Str. 217  
42117 Wuppertal  
Tel. 0202-36-8949  
Fax 0202-36-4116  
stefan.wohlfeil.sw@bayerag.de