

Fremde DNA im Säugersystem

Walter Doerfler DNA aus der Nahrung gelangt über die Darmschleimhaut in
Rainer Schubbert den Organismus

Fremde Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist Teil unseres Ökosystems. Mit der Nahrung werden laufend erhebliche Mengen fremder DNA unterschiedlichster Herkunft aufgenommen. Experimente mit der DNA des Bakteriophagen M13, die an Mäuse verfüttert wird, zeigen, daß einige Prozent der M13-Test-DNA in Form von Fragmenten die Passage durch den Gastrointestinaltrakt überstehen. Die M13-DNA gelangt über die Epithelien der Darmwand in Zellen der Peyerschen Plaques, in periphere weiße Blutzellen und in Zellen von

Milz und Leber. Wir haben gute Evidenz für die Annahme, daß M13-DNA-Fragmente kovalent in mausähnliche DNA integriert werden. Nach Applikation von M13-DNA an trächtige Mäuse findet man M13-DNA in einzelnen Zellen von Föten und Neugeborenen in den unterschiedlichsten Organsystemen, aber bisher nie in allen Zellen der neuen Mausgeneration. Wir nehmen an, daß die Fremd-DNA über die Plazenta in den fötalen Organismus gelangt. Die Folgen der Aufnahme fremder DNA sind noch nicht untersucht worden.

Seit Jahrmillionen ist die äußere und innere Umwelt aller Lebewesen, beispielsweise der Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt), großen Mengen fremder DNA ausgesetzt. Im *Textkasten* sind wichtige Quellen benannt, von denen fremde DNA laufend an die Umwelt abgegeben wird. Die angegebenen DNA-Mengen sind Schätzungen, die zum Teil auf den in diesem Artikel beschriebenen Resultaten beruhen. Bisher ist nichts über das Schicksal der in unsere Umwelt abgegebenen DNA bekannt. Man weiß, daß DNA-Fragmente mit freien Enden hoch rekombinogen sind. Nach der Aufnahme in Zellen könnten solche Fragmente fremder DNA effizient mit anderen DNA-Molekülen, beispielsweise auch dem Genom der Zellen, rekombinieren, das heißt, in die Genome von Rezipientenzellen integriert werden.

Fremde DNA in Säugersystemen

Die Genome der verschiedenen Spezies haben sich im Verlauf der Evolution zu der heute existierenden Form entwickelt. Die Stabilität eines Genoms, wie das des Menschen mit etwa 3 bis 4 x 10⁹ Nukleotidpaaren und einer grob geschätzten Anzahl von 100 000 Genen, scheint für den Augenblick gegeben, ist aber bei langfristiger Betrachtung fraglich. Wie alle Organismen nimmt auch der

Mensch täglich große Mengen fremder Desoxyribonukleinsäure (DNA) mit der Nahrung auf, und wir werden von Viren und anderen Mikroorganismen mit fremden Genomen infiziert. In unseren Breiten wird die Umwelt jeden Herbst mit Tonnen pflanzlicher DNA „kontaminiert“. Die tägliche Auseinandersetzung mit fremder DNA gehört seit Jahrmillionen zum natürlichen Ökosystem des Menschen und seiner Vorfahren (*Textkasten*). Man kann also bei realistischer Betrachtung nicht erwarten, daß die Genome von Säugern und anderen Spezies über evolutionär lange Zeiträume völlig stabil bleiben. Natürlich haben wir Abwehrsysteme, die das ungehinderte Eindringen anderer Organismen verhindern. Inwieweit das Immunsystem vor fremden Genen schützt, ist bisher unbekannt.

In Zellkultur-Experimenten kann man nachweisen, daß fremde DNA unter geeigneten Bedingungen von Säugerzellen, wie menschlichen oder Hamsterzellen, aufgenommen und in das eigene Genom eingebaut werden kann. Wir haben das Problem der Integration fremder DNA am Beispiel von Hamsterzellen untersucht, die durch Infektion mit dem menschlichen Adenovirus Typ 12 (Ad12) zu Tumorzellen transformiert worden waren. In diesem System integrieren bis zu 30 Kopien der Ad12-DNA mit

je 34 125 Nukleotidpaaren Länge an nur einer Stelle in das Genom von Tumorzellen, allerdings in unterschiedlichen Tumoren immer wieder an anderen Stellen (*Abbildung 1*). Die Integration fremder DNA ist nicht ortsspezifisch, allerdings könnten Stellen des zellulären Genoms, die aktiv transkribiert werden oder an denen Bruchstellen eines Chromosoms liegen, für die Rekombination mit der fremden (Ad12) DNA bevorzugt werden (3, 6). Die integrierte fremde DNA wird in spezifischen Mustern de novo methyliert (10, 11). Durch die Insertion fremder DNA in etablierte Säugergenome kann es auch fern von der Integrationsstelle zu Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster und in der Chromatinstruktur der Zellen kommen (3, 5). Da Methylierungsmuster und die Transkription von Genen funktionell korreliert sind (1), besteht die Möglichkeit, daß durch Veränderungen in zellulären Methylierungsmustern auch die Transkriptionsmuster zahlreicher zellulärer Gene verändert werden. Wir untersuchen zur Zeit, ob diese Faktoren bei der Auslösung der Onkogenese durch Ad12 im Hamster oder auch in anderen Tumorsystemen eine wesentliche Rolle spielen könnten.

Auch nach der Infektion von menschlichen Zellen mit Ad2 (Adenovirus Typ 2) findet man schon zwei Stunden nach der Infektion große Mengen der viralen DNA mit den menschlichen Chromosomen as-

Institut für Genetik (Direktor: Prof. Dr. med. Walter Doerfler), Universität zu Köln

soziiert. Auch ein Teil dieser DNA wird wahrscheinlich in das zelluläre Genom integriert. In *Abbildung 2* wird die Bindung viraler DNA an die Chromosomen von Ad2-infizierten menschlichen Zellen (a–c) mit nachweislich in das Hamstergenom integrierten Ad12-Genomen (d–f) verglichen. Die mikroskopischen Bilder der chromosomalen Verteilung von Virus-Genomen, die mit Hilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung als gelbe Signale sichtbar gemacht worden sind, sind in beiden Systemen sehr ähnlich (7). Die Infektion mit Viren könnte also ebenfalls häufig, wenn auch vielleicht nur vorübergehend, zum Einbau fremder Gene in etablierte Genome von Organismen führen.

Aufnahme durch den Gastrointestinaltrakt

Die Epithelien des Gastrointestinaltraktes sind von der Natur optimiert für den Kontakt mit und die Resorption von Molekülen, die aus der Nahrung aufgenommen werden. Falls Makromoleküle, wie DNA oder Proteine, im GI-Trakt nicht vollständig zu ihren Grundbausteinen, den Nukleotiden oder Aminosäuren, abgebaut werden sollten, besteht eine exzellente Chance auch für fremde DNA oder Proteine, über den GI-Trakt in den Organismus zu gelangen (macro-molecular uptake). Mit einer resorptiven Oberfläche von vielen Quadratmetern ist der menschliche GI-Trakt gleichzeitig das Organ mit der größten Expositionshäufigkeit gegenüber fremden Genen (DNA) und Proteinen. Seit Jahr-millions haben der Mensch und seine Vorfahren die Epithelien des GI-Traktes täglich großen Mengen tierischer und pflanzlicher Gewebe und damit auch fremder DNA aussetzen müssen, um ihren kalorischen Bedarf und die Versorgung mit Grundbausteinen sicherstellen zu können. Die Gesamtheit der Peyerschen Plaques in der Darmschleimhaut und die

regionalen Lymphknoten im Mesenterium gehören zu den größten Ansammlungen von lymphatischen Elementen im Säugerorganismus. Das an fast allen Stellen einschichtige Zylinder- oder Palisaden-Epithel des GI-Traktes wird also funktionell von einem ausgedehnten Lymphsystem geschützt.

Große Mengen fremder DNA sind Teil unseres Ökosystems

1. Nahrungsaufnahme (Mensch)

- a) Aufnahme pro Tag: 100 mg bis 1 g DNA
- b) Ausscheidung pro Tag: 1 mg bis 10 mg, etwa 1 Prozent der aufgenommenen DNA
- c) Kloake pro Tag: 1 kg bis 10 kg DNA pro Tag pro 1 Million Einwohner; DNA in Form hochrekombinogener Fragmente

2. Infektionen mit Viren und Mikroorganismen

3. Beerdigungen pro Jahr

100 g DNA pro Mensch; 88 Tonnen DNA pro Jahr in Deutschland¹

4. Jahreszeitliche Belastung durch Pflanzen

- a) Pollenflug im Frühjahr
 - b) Laub und Früchte im Herbst
- Wahrscheinlich Tonnen von DNA

5. Übertragung bei Sexualverhalten

10 bis 30 mg DNA pro Jahr; 5 bis 15 kg DNA/Jahr pro 1 Million Einwohner

6. Rekombinante DNA in den Laboratorien

Pro Labor ng bis µg DNA pro Experiment²

- 1. bis 5. Vorgänge seit Jahr-millions
- 6. Rekombinante DNA seit 1972

¹ Im Jahr 1996 verstarben in Deutschland etwa 880 000 Menschen. Der Mensch besteht aus 10^{14} Zellen. Eine menschliche Zelle enthält etwa 10^{-6} µg DNA (Größenordnung): $10^{14} \times 10^{-6}$ µg = 10^2 g DNA pro Mensch.

² Ein Nanogramm (ng) ist 10^{-9} g, ein Mikrogramm (µg) 10^{-6} g.

Wir haben damit begonnen, die genetischen Folgen dieses jahr-millionenalten gentechnologischen Großversuchs, dem der Mensch, seine Vorfahren und alle anderen Organismen naturgesetzlich ausgesetzt sind, etwas genauer zu analysieren. Wir alle sind obligatorisch „Kannibalen“, die nur leben können, weil wir laufend viele andere Organismen, Pflanzen und Tiere als Nahrungsquellen verwenden. Dabei werden alle im tierischen und pflanzlichen Bereich vorkommenden Gene, auch Onkogene und

Tumor-Suppressorgene, in allen erdenklichen Kombinationen dem GI-Trakt angeboten. Sollten diese DNA-Moleküle endonukleolytisch gespalten werden, werden hochrekombinogene DNA-Fragmente erzeugt, die für die Neuverbindung mit der DNA des aufnehmenden Organismus biochemisch hervorragend vorbereitet sind.

Oral aufgenommene Fremd-DNA gelangt in Körperzellen

Die DNA des Bakteriophagen M13 hat keinerlei genetische Ähnlichkeit (Homologie) zur DNA der Maus oder zu DNA-Molekülen, die aus den Feces der Maus isoliert werden können (8). Daher eignet sich M13-DNA hervorragend als Test-DNA, um den Verbleib fremder, mit der Nahrung aufgenommener DNA im Darm der Maus verfolgen zu können. Die Länge der von uns verwendeten M13-Test-DNA beträgt 7 250 Nukleotidpaare. Bei unseren Experimenten wurde ausschließlich die doppelsträngige Form dieser DNA eingesetzt. Die Maus wurde paradigmatisch als Säugerorganismus verwendet. Die folgenden Fragen wurden bearbeitet:

► Wird fremde M13-DNA im GI-Trakt der Maus vollständig zu Mononukleotiden abgebaut oder kann man M13-DNA als solche im GI-Trakt oder in den Feces der Maus noch nachweisen?

► Wird fremde, mit der Nahrung aufgenommene M13-DNA von den Epithelien des GI-Traktes der Maus aufgenommen, und gelangt diese DNA in den Organismus? Wie persistiert diese fremde DNA im Säugerorganismus?

► Gelangt von trächtigen Tieren mit der Nahrung aufgenommene fremde M13-DNA in den Organismus der Föten und/oder der neugeborenen Tiere?

Die im folgenden beschriebenen Experimente sind in den Laboratorien der Abteilung Medizinische Genetik und Virologie am Institut für Genetik

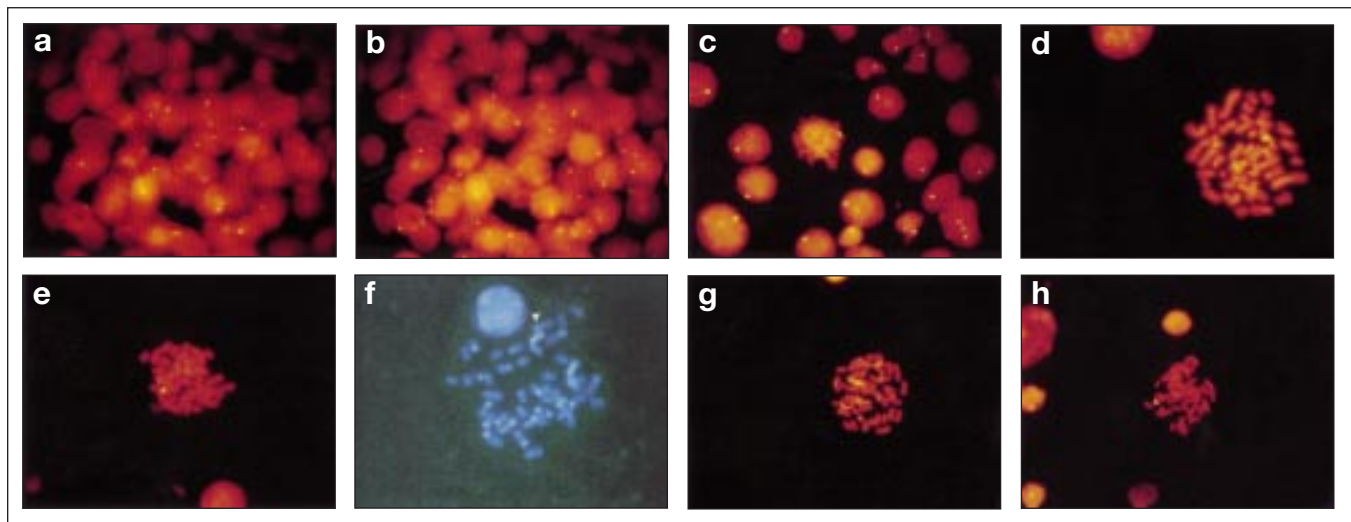


Abbildung 1: Chromosomale Integration von Adenovirus-Typ-12-(Ad12-)DNA in Ad12-induzierten Hamster-Tumorzellen. Die kovalent an die Wirtszell-DNA gebundenen Ad12-Genome können mit der FISH-Technik und durch Fluoreszenz-Mikroskopie direkt als gelbe Signale sichtbar gemacht werden. Mit Genehmigung reproduziert (6).

der Universität zu Köln im Verlauf der letzten zehn Jahre durchgeführt worden, und die Ergebnisse sind in dieser Zeit durch zahlreiche Kontrollexperimente abgesichert worden (8, 9).

Das Schicksal von Bakteriophagen-M13-DNA, die an drei bis zwölf Monate alte weibliche oder männliche Mäuse (Stamm: C57BL/6) verfüttert worden war, wurde mit verschie-

denen Standard-Methoden der Molekularbiologie in den Tieren verfolgt. Fragmente der M13-DNA fanden sich in 84 untersuchten Tieren im Inhalt des Dünndarms und des Caecums

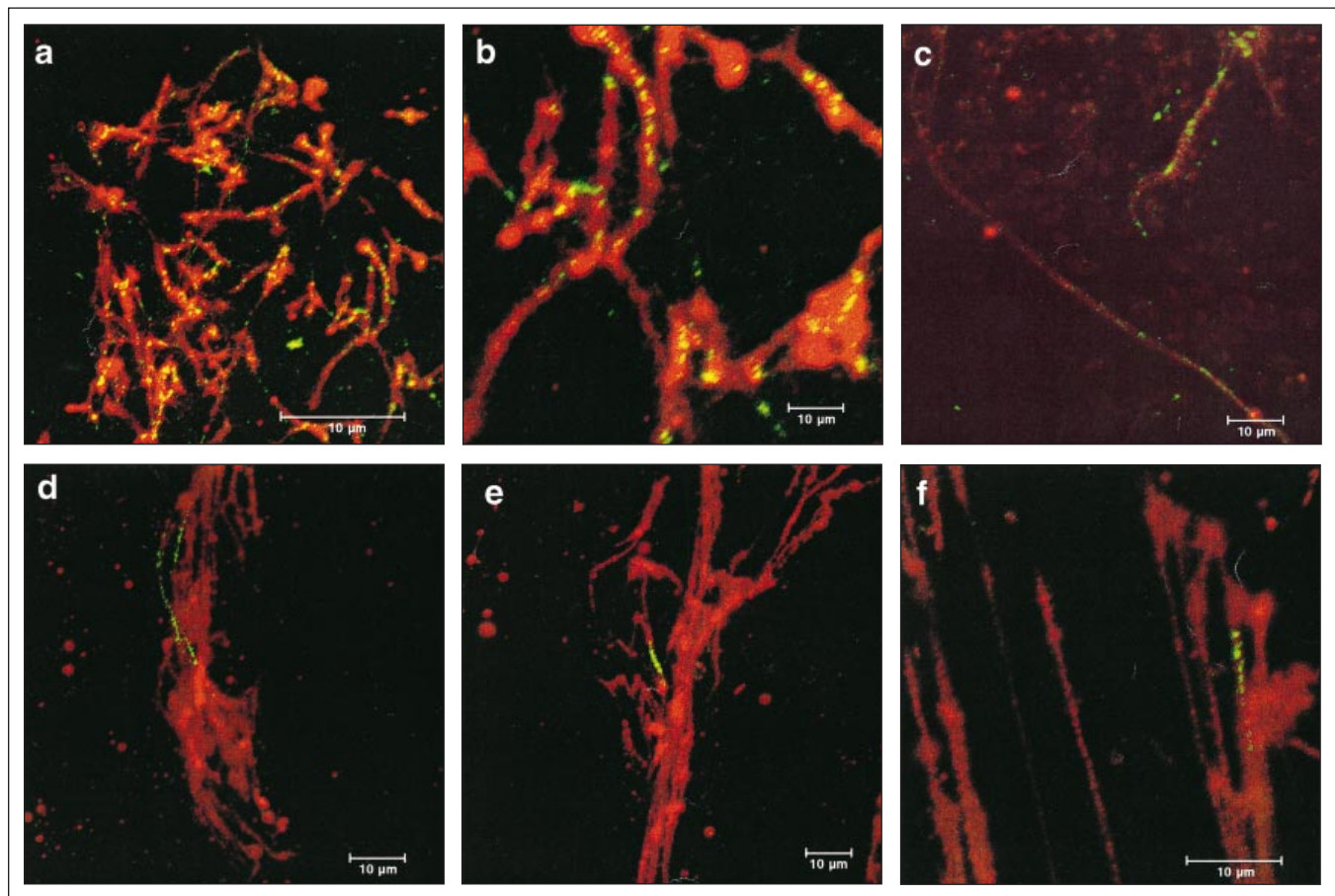


Abbildung 2: Durch Zentrifugation gestreckte Chromosomen von Ad2-infizierten menschlichen HeLa-Zellen (a-c) und von Ad12-transformierten Hamsterzellen der Zelllinie T 637 (d-f). Die integrierten Ad12-Genome sind mit Hilfe der FISH-Technik als gelbe Signale sichtbar gemacht worden. Mit Genehmigung reproduziert (7).

bis zu 18 Stunden nach der Verfütterung von jeweils 50 µg M13-DNA, ebenso im Inhalt des Dickdarms und in den Feces der Tiere bis acht Stunden nach der Fütterung. In 254 verschiedenen Tieren konnten M13-DNA-Fragmente von bis zu 976 Nukleotidpaaren im Blut der Tiere noch zwei bis acht Stunden nach der Fütterung von M13-DNA nachgewiesen werden. In Mäusen, die lediglich mit einer Pufferlösung gefüttert worden waren, war M13-DNA nicht gefunden

0,1 Prozent der verfütterten DNA ebenfalls in der Form von M13-DNA-Fragmenten. Durch Bestimmung der Nukleotidsequenz der reisolierten DNA konnte diese eindeutig als M13-DNA identifiziert werden.

Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurde M13-DNA in den peripheren weißen Blutzellen nachgewiesen. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungsmethode (FISH) zeigte M13-DNA in einer aus 1 000 peripheren weißen Blutzellen von

daß fremde (M13) DNA aus dem Darminhalt über die Darmepithelien und die Peyerschen Plaques in weiße Zellen des peripheren Blutes und auf diesem Weg in verschiedene Organe gelangen kann.

Mit den Methoden der Gentechnologie ist es uns nach mehrtägiger Verfütterung von jeweils 50 µg pro Tag gelungen, authentische M13-DNA aus der DNA von Milzzellen bis zu zehn Tage nach der letzten Fütterung molekular zu reklonieren. Durch Nukleotidsequenzanalysen der reklonierten DNA konnte zweifelsfrei bewiesen werden, daß es sich um Fragmente der DNA des Bakteriophagen M13 handelte. Eines der auf diese Weise aus der Milz der gefütterten Tiere reisolierten M13-DNA-Fragmente hatte eine Länge von 1 299 Nukleotidpaaren, also etwa 18 Prozent der Länge des ursprünglich verfütterten M13-DNA-Moleküls. Dieses M13-DNA-Fragment umfaßte die Nukleotidpaare 4 736 bis 6 034 der ursprünglich verfütterten M13-DNA und war in der Milz der gefütterten Tiere kovalent an DNA gebunden worden, die 70 Prozent Ähnlichkeit mit dem IgE-Rezeptor-Gen der Maus und Identität mit anderen authentischen Maus-DNA-Nukleotidsequenzen aufwies (*Grafik/c*). Weitere DNA-Klone aus der Milz der mit M13-DNA gefütterten Tiere enthielten andere authentische Fragmente der M13-DNA sowie Maus-DNA und überraschenderweise auch DNA aus dem Darmbakterium *Escherichia coli* (*Grafik/a, b*). Es besteht also offenbar die Möglichkeit, daß laufend auch DNA der Darmbakterien über die Darmwand in Zellen des Organismus aufgenommen wird.

Die Schlußfolgerungen aus diesen Untersuchungen sind zumindest für die Maus eindeutig. Fremde DNA wird im GI-Trakt der Maus nicht vollständig zu Mononukleotiden, den Grundbausteinen der DNA, abgebaut. Die Epithelien des GI-Traktes stellen außerdem keine absolute Barriere für die Aufnahme von hoch rekombinogenen Fragmenten des Makromoleküls DNA dar. DNA wird in kleinen Mengen über die Darmwand in verschiedene Organe der Maus aufgenommen und kann offenbar kova-

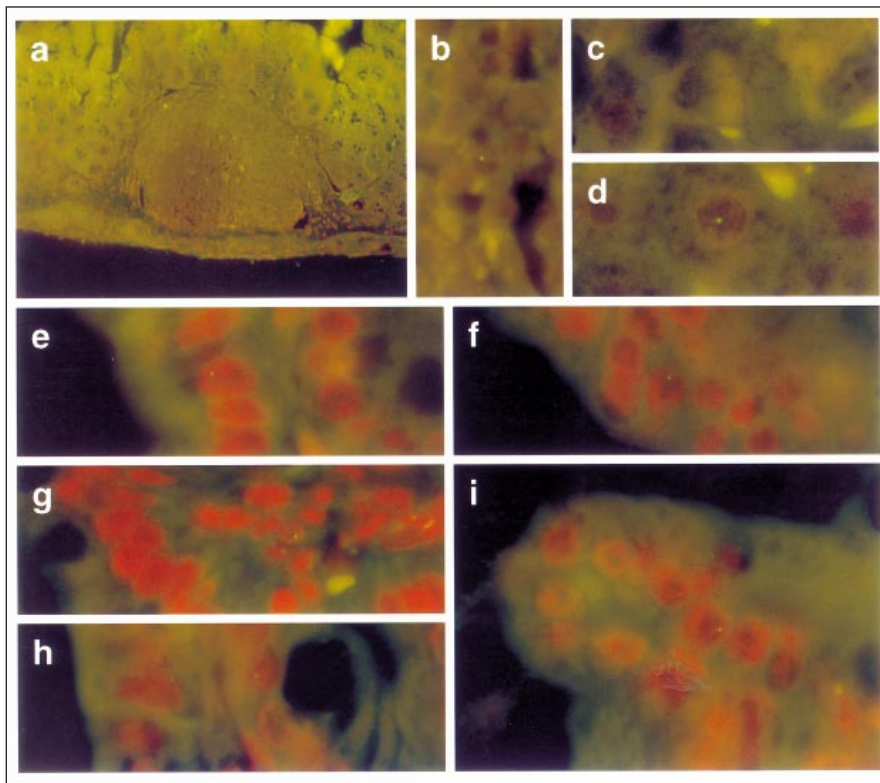


Abbildung 3: Histologisch-molekularbiologischer Nachweis von Genomfragmenten der DNA des Bakteriophagen M13 in verschiedenen Organsystemen von Mäusen, die mit M13-DNA gefüttert worden waren. Auch hier wurde die FISH-Methode angewandt. (a) Schnitt durch die Darmwand mit Peyerschem Plaque – Übersicht; (b) Schnitt durch Zellen eines Peyerschen Plaques; (c, d) Leber; (c) negative Kontrolle; (e–i) Schnitte durch Teile der Darmschleimhaut. M13-DNA ist als gelb-grünliches Signal immer im Zellkern zu erkennen. Mit Genehmigung reproduziert aus (9).

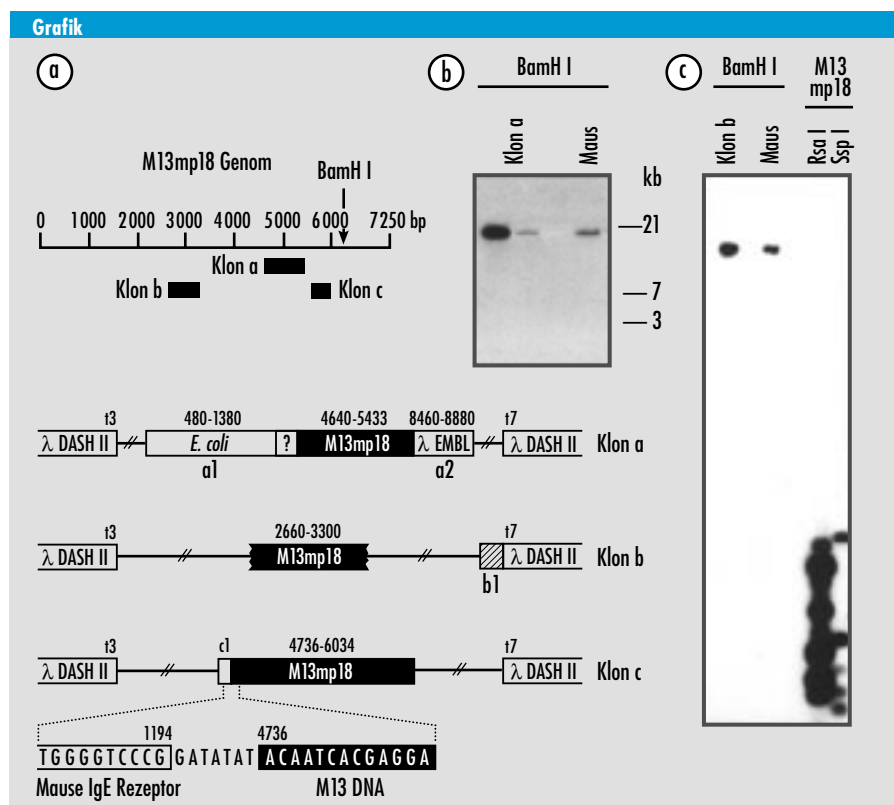
worden. In Kontrollexperimenten konnten wir in den Darmbakterien von mit M13-DNA gefütterten Mäusen oder in Mäusen, die niemals M13-DNA erhalten hatten, M13-DNA oder M13-Bakteriophagen nicht nachweisen. In den Feces mit M13-DNA gefütterter Tiere entdeckten wir ein bis zwei Prozent der ursprünglich verfütterten M13-DNA in stark fragmentierter Form. Im peripheren Blut der mit M13-DNA gefütterten Mäuse fanden wir zwischen 0,01 und

Mäusen zwischen zwei und acht Stunden nach oraler Gabe der Test-DNA sowie in den Kernen von Milz- und Leberzellen bis 24 Stunden nach der DNA-Applikation, aber nicht später. Mit der FISH-Technik zeigten sich M13-positive Signale in den Zylinderepithelzellen des Darmes, in Leukozyten der Peyerschen Plaques der Darmwand, in Leberzellen (*Abbildung 3*) sowie mit der PCR-Technik in B-Zellen, T-Zellen und Makrophagen aus der Milz. Es ist anzunehmen,

lent an die DNA von Zellen der Maus gebunden, das heißt, in das Genom der Maus eingebaut (integriert) werden. Allerdings scheint dieser Einbau selten zu sein, und wir wissen bisher nur, daß dieser Einbau bis mindestens zehn Tage nach der Fütterung stabil bleiben kann. Die in diesen Experimenten verwendete Menge von 50 µg M13-DNA ist nicht unrealistisch. Man schätzt, daß Mäuse täglich Milligramm-Mengen fremder DNA mit der Nahrung aufnehmen. Für die hier beschriebenen Experimente war mit Bedacht nackte, nicht in Zellen natürlich fixierte DNA gewählt worden. Übersteht freie DNA die Passage durch den GI-Trakt, ist das für proteingebundene oder mit Zellen assoziierte DNA noch sehr viel wahrscheinlicher.

Übertragung auf den Maus-Fötus

Trächtige Mäuse wurden zu verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft mit einer täglichen Dosis von 50 µg M13-DNA oder Plasmid pEGFP (grünes fluoreszierendes Protein) gefüttert. Die oral aufgenommene, fremde DNA kann mit Hilfe der PCR-Technik in Form von Fragmenten von etwa 700 Nukleotidpaaren oder mit der FISH-Methode in verschiedenen Organen der Föten oder neugeborener Mäuse nachgewiesen werden. Bisher haben wir niemals in allen Zellen eines Föten oder einer neugeborenen Maus diese fremde DNA gefunden, sondern immer nur in einigen wenigen, weit verstreut liegenden Zellgruppen. Dabei war auch hier die fremde DNA immer in den Zellkernen lokalisiert (R Schubbert, U Gerhardt, W Doerfler, Manuskript eingereicht). Diese Verteilungsmuster fremder, verfütterter DNA in den Mausföten sprechen gegen einen Transfer über die Keimbahn, sondern für einen diaplazentaren Übertragungsmechanismus. Muß man maternal aufgenommene fremde DNA als potentielles Mutagen für den Mausfötus betrachten? Zu Untersuchungen über einen möglichen Keimbahntransfer haben wir langfristige Fütterungsversuche begonnen.



An Mäuse verfütterte M13-DNA wird in Zellen der Milz kovalent an Maus-ähnliche DNA gebunden. Milz-DNA-Fragmente wurden mit gentechnologischen Methoden kloniert, M13-DNA enthaltende Klone wurden selektiert, und die Nukleotidsequenz der in diesen Klonen enthaltenen DNA wurde bestimmt. So konnten in den Klonen (a) bis (c) M13-DNA-Fragmente mit den angegebenen Sequenzkoordinaten nachgewiesen werden. In Klon (a) war die M13-DNA an bisher nicht bekannte DNA (?) gebunden worden, in Klon (c) an eine DNA, die 70 Prozent Homologie zum IgE-Rezeptor der Maus aufwies. Mit Genehmigung reproduziert aus (9).

Mögliche Bedeutung für Evolution und Medizin

Man muß die Aufnahme fremder DNA über den GI-Trakt als einen uralten Mechanismus betrachten. Die Folgen dieser Aufnahme großer Mengen fremder Gene für den betroffenen tierischen Organismus und deren mögliche evolutionäre Bedeutung sind mit Vorsicht zu beurteilen. Spekulationen kann man leicht anstellen, aber nur schwer beweisen. Alle realistischen Überlegungen können andererseits davon ausgehen, daß die lebenslange Dauer dieser massiven Exposition tierischer Organismen mit großen Mengen von fremden DNA-Fragmenten jeglicher Art dem „Zufall“ Tür und Tor öffnet, und daß keinerlei mögliche Folgen auszuschließen sind. Mutagene oder onkogene Ereignisse in einzelnen Zellen, die fremde DNA aufgenommen und möglicherweise in das eigene Genom integriert

haben, sind wahrscheinlich selten, aber es ist unrealistisch, diese Möglichkeit zu negieren. Über die Häufigkeit dieser Ereignisse kann man noch keine zuverlässigen Angaben machen. Auf diesem Gebiet ist intensive Forschungsarbeit notwendig.

Die Aufnahme fremder DNA-Fragmente in tierische Organismen über den GI-Trakt ist möglicherweise sehr viel häufiger als das Eindringen fremder Gene durch Infektionen mit Viren oder Mikroorganismen. Natürlich sind Viren und Mikroorganismen zum Teil hochspezialisiert darauf, ihre Genome effizient in bestimmte menschliche Zellen einzuschleusen, während DNA-Fragmente, selbst nach Komplexierung mit Proteinen, sehr viel schwerer Zugang zum Zellkern finden. Man könnte versucht sein zu argumentieren, daß ausschließlich Tumoviren dazu in der Lage wären, spezielle Gene, wie beispielsweise Onkogene, in die Zellen einzubringen und auf diesem Weg zur onkogenen Trans-

formation von Zellen beizutragen. In den großen Mengen fremder DNA, die täglich in tierische Organismen gelangen, sind aber Fragmente aller Gene, auch von Onkogenen und Tumor-Suppressorgenen und allen möglichen anderen Genen, die für die onkogene Transformation von Bedeutung sein könnten, in reichlichen Mengen vorhanden. Es gibt also kein überzeugendes Argument, das Viren oder anderen Mikroorganismen hinsichtlich möglicher Mutagenese oder Onkogenese von Zellen im tierischen Organismus eine bevorzugte Rolle einzuräumen erlaubte. Unsere Ergebnisse lassen bisher nicht vermuten, daß die Keimbahn von fremder, mit der Nahrung aufgenommener DNA erreicht wird. Als seltenes Ereignis ist das Eindringen in die Keimbahn aber nicht auszuschließen.

Wir wissen nur sehr wenig über die Existenz von Abwehrmechanismen des Organismus gegen den „Angriff“ fremder DNA. Die Beobachtung, daß fremde DNA häufig in Zellen des Abwehrsystems, nämlich in weißen Blutzellen oder in der Milz, gefunden worden ist, und daß die fremde DNA später als etwa 24 Stunden nach der Verfütterung nur noch sehr selten nachgewiesen werden kann, lassen vermuten, daß es effiziente Mechanismen zur Elimination eingedrungener fremder DNA gibt. Sollte es einzelnen Molekülen fremder DNA dennoch gelingen, in das Genom der Wirtszelle zu integrieren, könnte die De-novo-Methylierung dieser DNA durch zelluläre DNA-Methyltransferase-Systeme, als altem zellulärem Abwehrmechanismus (2), die mögliche Expression fremder Gene langfristig verhindern. Auch auf diesem komplexen Gebiet bestünde also ein bisher wenig analysiertes Gleichgewicht zwischen dem Eindringen fremder DNA aus der Nahrung und den zellulären Abwehrmechanismen des tierischen Organismus, wie wir sie in der Mikrobiologie und Virologie zu verstehen glauben.

Es ist zu früh, Schlußfolgerungen aus unseren Resultaten für die Ernährung des Menschen zu ziehen. Allgemein kann man überlegen, ob kernreiche Gewebe (parenchymatöse Organe, Muskel) mit hohem DNA-Gehalt die geeignetsten Nahrungsmittel darstellen. Möglicherweise ist der Quotient Nährstoffgehalt zur Kern-

zahl in Speichergeweben sehr viel geringer. Auf diesem Gebiet ist noch intensive Forschung erforderlich, bevor man Empfehlungen für die Ernährung des Menschen aussprechen kann.

Bedenken der Öffentlichkeit

Intensive Aufklärungsarbeit ist erforderlich, um Laien über die natürliche Verbreitung fremder DNA in unserer Umwelt zu informieren. Es erscheint unrealistisch, sich über „genmanipulierte Nahrungsmittel“ zu beunruhigen, wenn man realisiert, daß wir allen diesen in „gene food“ verwendeten Genen und Tausenden anderer Gene in den vielfältigsten Kombinationen seit Jahrmillionen in unserer Nahrung ausgesetzt waren und weiterhin sein werden. Eine Kennzeichnung genmanipulierter Nahrungsmittel wäre sicher ein ratsamer Schritt, um den unbegründeten Bedenken und Ängsten in der Öffentlichkeit zu begegnen. Wer dann immer noch verunsichert bleibt, könnte es vermeiden, solche Nahrungsmittel zu erwerben.

Wir könnten der Bevölkerung, die in der Mehrzahl nicht über elementare Begriffe der modernen Biologie und der Medizin informiert ist, den besten Dienst dadurch erweisen, daß wir in leicht verständlicher Form

die notwendigen wissenschaftlichen Informationen verbreiten (4). Insbesondere an den Schulen muß durch einen verbesserten und intensiveren Unterricht im Fach Biologie, das in Zukunft an keiner Schulform mehr „abwählbar“ sein darf, die wesentliche Aufklärungsarbeit geleistet werden.

Zitierweise dieses Beitrags:

Dt Ärztebl 1997; 94: A-3465-3470 [Heft 51-52]

Literatur

1. Doerfler W: DNA methylation and gene activity. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 93-124.
2. Doerfler W: Patterns of DNA methylation – evolutionary vestiges of foreign DNA inactivation as a host defense mechanism. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1991; 372: 557-564.
3. Doerfler W: A new concept in (adenoviral) oncogenesis: integration of foreign DNA and its consequences. *BBA Review in Cancer* 1996; 1288: 79-99.
4. Doerfler W: Viren – Krankheitserreger und trojanisches Pferd. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1996.
5. Heller H, Kämmer C, Wilgenbus P, Doerfler W: Chromosomal insertion of foreign (adenovirus type 12, plasmid or bacteriophage λ) DNA is associated with enhanced methylation of cellular DNA segments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5515-5519.
6. Hilger-Eversheim K, Doerfler W: Clonal origin of adenovirus type 12-induced hamster tumors: nonspecific chromosomal integration sites of viral DNA. *Cancer Research* 1997; 57: 3001-3009.
7. Schröder J, Höcker I, Doerfler W: Adenovirus type 12 DNA firmly associates with mammalian chromosomes early after virus infection or after DNA transfer by the addition of DNA to the cell culture medium. *J Virol* 1997; 71: 7923-7932.
8. Schubert R, Lettmann CM, Doerfler W: Ingested foreign (phage M13) DNA survives transiently in the gastrointestinal tract and enters the bloodstream of mice. *Mol Gen Genetics* 1994; 242: 495-504.
9. Schubert R, Renz D, Schmitz B, Doerfler W: 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* 1997; 94: 961-966.
10. Sutter D, Westphal M, Doerfler W: Patterns of integration of viral DNA sequences in the genomes of adenovirus type 12-transformed hamster cells. *Cell* 1978; 14: 569-585.
11. Sutter D, Doerfler W: Methylation of integrated adenovirus type 12 DNA sequences in transformed cells is inversely correlated with viral gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 253-256.

Anschrift der Verfasser

Prof. Dr. med. Walter Doerfler
Dr. med. vet. Rainer Schubert
Abteilung für Medizinische Genetik und Virologie
Institut für Genetik
Universität zu Köln

Diskussionsbeiträge

Zuschriften zu Beiträgen im medizinisch-wissenschaftlichen Teil – ausgenommen Editorials, Kongreßberichte und Zeitschriftenreferate – können grundsätzlich in der Rubrik „Diskussion“ zusammen mit einem dem Autor zustehenden Schlußwort veröffentlicht werden, wenn sie innerhalb vier Wochen nach Erscheinen der betreffenden Publikation bei der Medizinisch-Wissenschaftlichen Redaktion eingehen und bei einem Umfang von höchstens zwei Schreibmaschinen-seiten (30 Zeilen mit je 60 Anschlägen) wissenschaftlich begründete Ergänzungen oder Entgegnungen enthalten.

Für Leserbriefe zu anderen Beiträgen gelten keine besonderen Regelungen (siehe regelmäßige Hinweise). DÄ/MWR