9 Medizinisches Wissen aus dem Meer

> Meeresorganismen wie Bakterien, Korallen oder Schwämme enthalten Tausende von interessanten Substanzen, aus denen man künftig neue Medikamente entwickeln könnte. Einige dieser Wirkstoffe wurden bereits als Arznei zugelassen. Auch lässt sich an den ursprünglichen Organismen sehr gut erforschen, wie Krankheiten entstehen oder bekämpft werden können. Bevor der medizinische Schatz im Meer gehoben werden kann, sind aber noch rechtliche Fragen zu klären.

Meerestiere als Wirkstofflieferanten

> Wirkstoffe aus dem Meer werden heute bereits als Krebsmedikamente oder Schmerzmittel eingesetzt. Andere Präparate befinden sich in der klinischen Erprobung. Doch die Fahndung nach neuen vielversprechenden Substanzen ist aufwendig. Mit genanalytischen Methoden versucht man jetzt, die Suche zu beschleunigen.

9.1 > Die Werke des griechischen Dramatikers Euripides (zirka 480 bis 406 vor Christus) werden auch heute noch gespielt. Das Meer hat in seinen Dramen eine geradezu schicksalhafte Bedeutung. Es ist Bedrohung, aber auch Quell des Lebens.

Geschätzte Heilquelle seit der Antike

Als Quelle heilender Substanzen fasziniert das Meer die Menschheit seit Jahrtausenden. „Das Meer“, lässt der griechische Dramatiker Euripides in einem seiner Iphigenie-Dramen sagen, „reinigt uns von allen Wunden der Welt.“ Schon die Ägypter und Griechen untersuchten, wie Seewasser die Gesundheit beeinflusst. Sie sprachen dem Wasser und den darin gelösten Stoffen Heilkraft zu. Auf allen Kontinenten sind Meeresprodukte seit Jahrhunderten Bestandteil der Volksmedizin. So wird Meersalz traditionell gegen Hautkrankheiten eingesetzt. Algen werden als Wurmmittel verwendet. 1867 führte der französische Arzt La Bonnardière die klassische Thalasso- und Klimatherapie in Europa ein und trug damit dazu bei, dass das Meer dort zunehmend als Hort gesund machender Kräfte wahrgenommen wurde. Die Mystifizierung dieser Heilkraft hat allerdings auch irrationale Blüten getrieben – etwa der Glaube, dass der Verzehr von Meeresschildkröteneiern oder Haifischflossen die männliche Potenz steigert. Dieser Aberglaube wird heute von unseriösen Unternehmen missbraucht und hat zu einer Dezimierung zahlreicher Tierarten beigetragen.

Hightechgeräte spüren vielversprechende Moleküle auf

Mithilfe moderner molekularbiologischer und gentechnischer Methoden kann man heute sehr schnell neue zukunftsträchtige Substanzen im Meer identifizieren. Längst hat man realisiert, dass die Ozeane viele unbekannte bioaktive Stoffe beherbergen, die heilend oder pflegend wirken. In vielen Fällen konnten Wissenschaftler klären, welche Rolle bestimmte Substanzen in den Organismen spielen, beispielsweise in ihrem Immunsystem, und welche biochemischen Prozesse in den Lebewesen ablaufen. Die Forscher gehen davon aus, dass künftig zahlreiche neue bioaktive Substanzen im Meer und in Meeresorganismen entdeckt werden, schließlich ist der Ozean Heimat von Millionen Pflanzen-, Tierarten und Bakterienstämmen. Heute sind bereits rund 10 000 Naturstoffe bekannt, die vor allem in den vergangenen 20 Jahren aus Meeresorganismen isoliert wurden. Erleichtert wurde die Suche durch die Entwicklung neuer technischer Methoden wie etwa der Kernspinresonanzspektroskopie, mit denen sich unbekannte Wirkstoffmoleküle selbst dann identifizieren und analysieren lassen, wenn ein Meeresorganismus nur Spuren davon enthält. Außerdem wird der Meeresboden heutzutage so intensiv erforscht wie nie zuvor. Zum Einsatz kommen unbemannte Tauchroboter, mit denen man sogar in mehrere Tausend Meter Wassertiefe vorstoßen kann, um dort Proben zu nehmen.

Trotz dieser Fortschritte und der enormen **Biodiversität** (Kapitel 5) des Ozeans sind bisher nur wenige Meereswirkstoffe für den Einsatz in der Klinik zugelassen. Eine neue Substanz muss nämlich nicht nur an Molekülen angreifen, die im Krankheitsprozess eine zentrale Rolle spielen, sie sollte, wenn sie gleichzeitig mit anderen Medikamenten oder der Nahrung eingenommen wird, auch nicht zu riskanten Wechselwirkungen führen. Zudem muss sie großtechnisch herstellbar sein.

Wirkstoffe aus dem Meer – für den Menschen wie geschaffen

Die heute bereits zugelassenen marinen Naturstoffe bestechen in der Regel durch eine besonders gute Wirksamkeit. Sie werden geschätzt, weil sie durch andere Ausgangs-

9.2 > Im Europa der Neuzeit wurde das Meer erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts als Heilquelle wiederentdeckt. Zunehmend reisten Menschen, die weitab der Küsten wohnten, zur Erholung an die See – wie hier auf die ostfriesische Insel Norderney.

stoffe und Zusammensetzungen geprägt sind als die Naturstoffe, die an Land vorkommen: Die spezielle Struktur der Wirkstoffmoleküle und ihre Bestandteile wie etwa die Elemente Brom oder Chlor tragen offensichtlich zur Wirksamkeit bei. Für gewöhnlich kommen die Substanzen nicht in ihrer reinen Form zum Einsatz. Zunächst werden die Moleküle chemisch leicht abgewandelt und auf den menschlichen Stoffwechsel zugeschnitten. Zu den erfolgreichen Meereswirkstoffen, die es bis in die klinische Anwendung geschafft haben oder die vielversprechende Kandidaten sind, gehören folgende Substanzen:

Nukleoside

Zu den bekanntesten marinen Naturstoffen, die bereits seit gut 50 Jahren in der Klinik verwendet werden, gehören die aus dem karibischen Schwamm *Cryptothetya crypta* isolierten ungewöhnlichen Nukleoside Spongouridin und Spongothymidin. Nukleoside sind Bausteine des Erbguts DNA. Bevor sich eine Zelle teilt, wird das Erbgut vervielfältigt. Die Nukleoside werden dabei passgenau in den neuen Erbgutstrang eingebaut. Sie besitzen unter anderem eine Zuckerkomponente, zumeist die Ribose. Die Nukleoside Spongouridin und Spongothymidin hingegen haben einen anderen Zuckerbaustein, die Arabinose. Werden diese körperfremden Nukleoside in die DNA eingebaut, bricht die Erbgutvermehrung, die Nukleinsäuresynthese, ab.

Dieses Prinzip hat man sich früh für die Behandlung von Krebserkrankungen oder Viren zunutze gemacht, denn Tumorzellen sind besonders teilungsfreudig und auch Viren benötigen eine aktive Erbgutsynthese im Zellkern zur Vermehrung. Verabreicht man dem Patienten Substanzen, die die Nukleinsäuresynthese unterbrechen, wird das Tumorwachstum erheblich gestört. So wurden die Schwammnukleoside zu einer tumorhemmenden Sub-

9.3 > Aus Schwämmen wie dem Elefantenohrschwamm *Lanthella basta* werden viele medizinisch wirksame Stoffe extrahiert. Dieser Schwamm liefert Substanzen, die das Wachstum von Tumoren hemmen.

9.4 > In der Koralle *Plexaura homomalla* konnten Forscher in den 1960er Jahren erstmals Prostaglandin-Hormone nachweisen. Die Koralle kommt in der Karibik und im Westatlantik bis in einer Tiefe von 60 Metern vor.

stanz, einem Zytostatikum, weiterentwickelt. Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um die Substanz Ara-C (Cytarabine®), das als erstes Meeresmedikament von der US-amerikanischen Nahrungs- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) im Jahr 1969 zugelassen wurde. 1976 folgte die Zulassung des Virostatikums Ara-A (Vidarabin®), das die Vermehrung von Viren hemmt und bis heute bei schweren Herpes-simplex-Virusinfektionen angewendet wird.

Prostaglandine

1969 wurde nachgewiesen, dass die in der Karibik und im Westatlantik weitverbreitete Koralle *Plexaura homomalla* große Mengen an Prostaglandin-Abkömmlingen enthält. Prostaglandine sind bedeutende von Geweben produzierte Hormone, die lebenswichtige Körperfunktionen wie die Blutgerinnung oder die ausgesprochen komplexen Entzündungsreaktionen steuern. Die Korallen-Prostaglandine von *Plexaura homomalla* und anderen Spezies wurden intensiv erforscht und lieferten wichtige Erkenntnisse zum Verständnis des menschlichen Prostanglandin-Stoffwechsels. Bislang ist aus dieser Forschung aber noch kein Medikament hervorgegangen.

Peptide

Erst knapp 30 Jahre nach der Zulassung von Ara-C wurde im Jahre 2005 der nächste Meereswirkstoff für die Anwendung am Menschen freigegeben. Dabei handelt es sich um das Peptid Ziconotid (Prialt®), das aus der Giftdrüse mariner Kegelschnecken (*Conus*-Arten) isoliert wurde. Peptide sind größere Eiweißbestandteile. Entsprechend besteht das Kegelschneckengift aus einem hochkomplexen Gemisch verschiedener Eiweißbestandteile, den sogenannten Conotoxinen. Diese Conotoxine greifen den Stoffwechsel von Tieren oder Menschen an unterschiedlichen Punkten an: In der Natur lähmen die Toxine Beutetiere, indem sie die Ionenkanäle an der Zellmembran blockieren, kleine Öffnungen, die entscheidend zur Weiterleitung von Nervenimpulsen beitragen.

In der Klinik wird nicht das reine Schneckengift, sondern eine abgewandelte Form des biologischen Giftcocktails zur Behandlung von stärksten chronischen Schmerzen eingesetzt. Das Medikament Ziconotid wirkt, indem es den Einstrom von Ionen in schmerzleitende Nervenzellen blockiert. Dadurch stört es die Übertragung von Schmerzsignalen aus dem Körper über das Rückenmark ins Gehirn. Das Mittel kommt bei Patienten zum Einsatz,

9.5 > Die Kegelschnecken, wie zum Beispiel die Art *Conus textile*, leben vor allem in den tropischen Meeresgebieten. Mit einer Harpune injizieren sie Gift in ihre Beute. Wissenschaftlern ist es gelungen, daraus ein Schmerzmittel herzustellen.

9.6 > Moostierchen sind winzige Tiere, die in ast- und blattähnlichen Kolonien leben. Aus dem Moostierchen *Bugula neritina* stammt der Tumorhemmstoff Bryostatin. Vermutlich wird er von Bakterien auf der Oberfläche der Kolonie synthetisiert.

deren Schmerzen so stark sind, dass sie sich nicht mehr mit Morphium-verwandten Medikamenten dämpfen lassen. Auch bei einer Morphium-Unverträglichkeit wird es verabreicht.

Alkaloide

Der Wirkstoff Ecteinascidin-743 oder auch Trabectedin gehört zur Klasse der Alkaloide, stickstoffhaltiger organischer Verbindungen, und wird unter dem Handelsnamen Yondelis® vermarktet. Es ist das bisher jüngste Präparat marinen Ursprungs, das eigentlich aus dem Manteltier *Ecteinascidia turbinata,* einem einfachen, am Meeresboden lebenden Wasserfiltrierer, gewonnen wurde. Erst 2008 hat man den Wirkstoff als Medikament zugelassen. Ecteinascidin-743 ist ein Alkaloid, das einen komplexen Stoffwechselmechanismus unterbricht, mit dem Krebszellen häufig Resistenzen gegen Arzneimittel entwickeln. Ecteinascidin-743 bindet an das Erbgutmolekül DNA. Dadurch verändert sich die Gestalt der DNA leicht, wodurch der Stoffwechsel der Krebszelle gestört wird. Im Detail geschieht dabei Folgendes: Ecteinascidin-743 verbindet sich mit dem DNA-Reparatureiweiß TC-ER, koppelt dann an die DNA an und verhindert damit, dass ein für die Krebszelle wichtiges Gen ausgelesen wird, das MDR1-Gen (Multi Drug Resistance, MDR). Dieses Gen enthält den Bauplan für das MDR1-Eiweiß, dessen Funktion darin besteht, Gifte oder körperfremde Stoffe aus Zellen auszuschleusen. Damit wirkt es bei einer Krebstherapie kontraproduktiv, denn es schleust auch die Medikamente aus den Tumorzellen aus. Am Ende kann das zur Resistenzbildung und zum Versagen der Therapie führen. Ecteinascidin-743 aber blockiert die Produktion von MDR1 und verhindert damit das Ausschleusen. Die Wissenschaftler hoffen, dass Ecteinascidin-743 die Wirksamkeit anderer Chemotherapeutika durch die Hemmung der Resistenzbildung verstärken kann. Yondelis® ist bisher zur Therapie von Weichteilsarkomen, seltenen bösartigen Bindegewebstumoren, zugelassen.

Andere Krebsmittel aus dem Meer

Weitere marine Anti-Tumor-Wirkstoffe werden derzeit noch in klinischen Studien intensiv geprüft und weiterentwickelt. Dazu zählen das aus dem Moostierchen *Bugula neritina* gewonnene Bryostatin, das aus dem Dornhai *Squalus acanthias* isolierte Squalamin-Lactat und das Sorbicillacton, das aus Bakterien stammt, die in Gemeinschaft

9.7 > Bis heute konnten Wissenschaftler viele Wirkstoffe aus Lebewesen gewinnen, die im Meer oder im Süßwasser leben. Einige Substanzen werden bereits als Medikament eingesetzt.

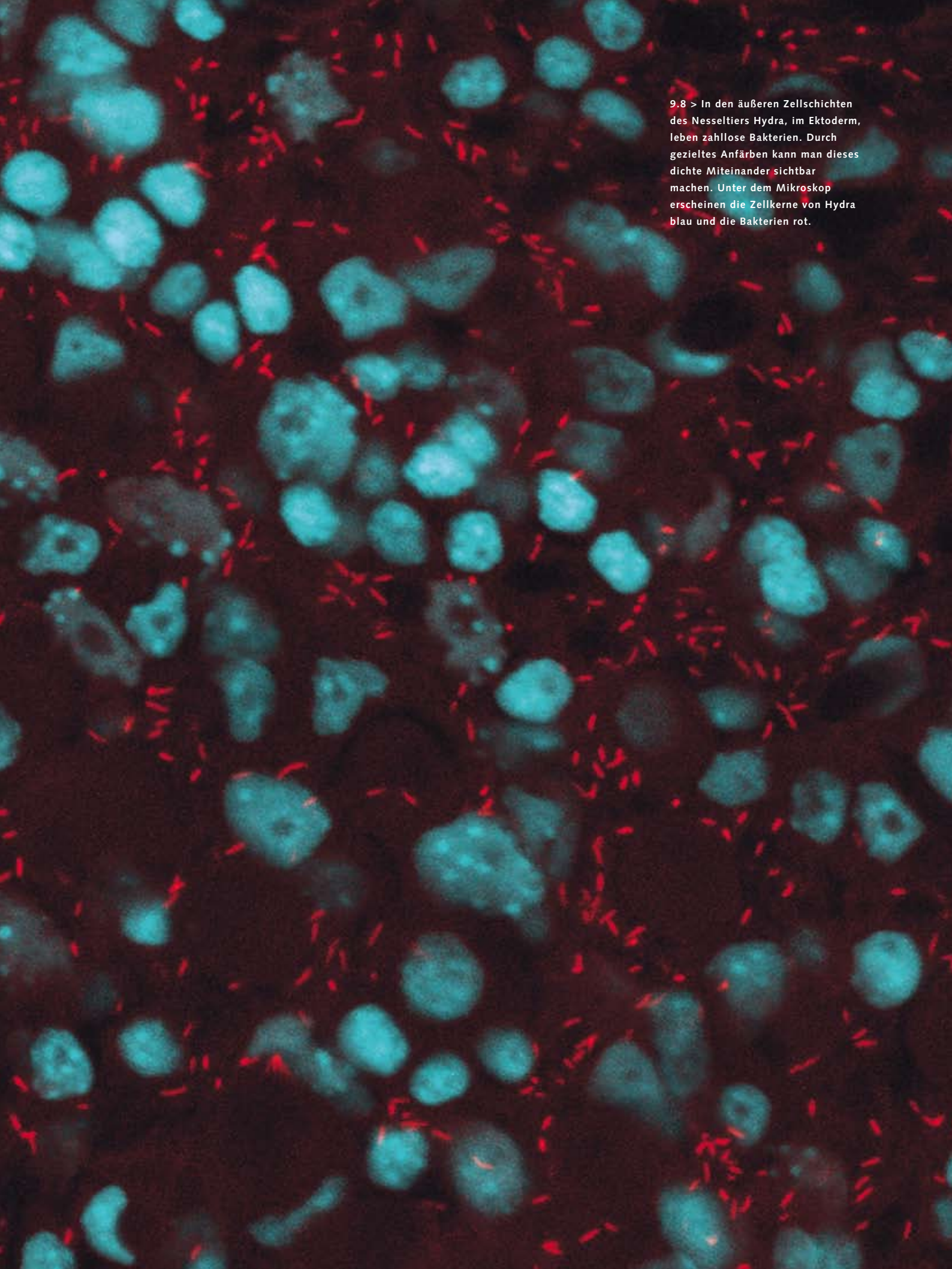
Isolierter Wirkstoff	Stoffklasse	Primärwirkung	Einsatzgebiet	Ursprungsorganismus/Herkunft
Ara-A	Nukleosid	Virostatikum (hemmt Vermehrung von Viren)	Herpes-simplex-Virusinfektionen	Schwamm
Ara-C	Nukleosid	Zytostatikum (hemmt Tumorwachstum)	Leukämie	Schwamm
Ecteinascidin-743	Alkaloid	Blockade eines Tumorresistenz-Gens	Weichteilsarkome (bösartige Bindegewebstumore)	Manteltier
Hydramacin (noch nicht zugelassen)	Peptid	Antimikrobielle Wirkung	Einsatz gegen Penicillin-resistente Keime	Süßwasserpolyp
Ziconotid	Peptid	Blockade von Ionenkanälen	Schmerzmittel	Meeresschnecke

mit Schwämmen leben. Nicht ganz so vielversprechend erscheinen Substanzen wie das aus der Schnecke *Dolabella auricularia* isolierte Dolastatin 10 und Dolastatin 15 und deren Abkömmlinge. Klinische Studien zeigen, dass diese beiden Wirkstoffe allein Krebsarten wie Brust- und Bauchspeicheldrüsenkrebs nicht heilen können. Es ist allerdings denkbar, dass sie in Kombination mit anderen Präparaten Wirkung zeigen.

Wie groß ist das Potenzial der Meereswirkstoffe tatsächlich?

Es gibt heute also bereits eine ganze Reihe von Substanzen aus dem Meer, die als Medikament eingesetzt werden. Andere haben das Potenzial, sich künftig als Wirkstoff zu etablieren. Aus diesen Beispielen lassen sich interessante Thesen und Fragen zur Zukunft der marinen Naturstoffforschung ableiten:

1. Das Meer liefert aussichtsreiche Kandidaten für neue Medikamente. Doch die Suche und die Produktion in größerem Maßstab ist schwierig. Einerseits, weil die Lebewesen in den riesigen Ozeanen schwer zu finden sind und oftmals nur in geringer Zahl vorkommen. Andererseits, weil man viele dieser Lebewesen nicht über längere Zeit im Labor halten oder züchten kann. In der Pharmaindustrie gibt es seit Langem Verfahren, mit denen man im Labor automatisiert Varianten bekannter Wirkstoffe herstellt und auf ihre Eignung als Medikament testet. Bei diesen Hochdurchsatz-Screenings werden in kürzester Zeit ganze Kataloge verwandter Substanzen getestet. Die Substanzen aus dem Meer aber haben häufig so komplizierte Molekülstrukturen, dass sie sich, nachdem ihre Wirksamkeit erwiesen ist, nicht so einfach nachbauen und variieren lassen. Das erschwert die Suche und die Weiterentwicklung mariner Wirkstoffe erheblich. Diese Suche ist zudem ausgesprochen zeitraubend und bedarf teurer Geräte. Für die Industrie ist der Aufwand in der Regel zu groß. Daher wurden die meisten Substanzen aus dem Meer bisher von Forschern an wissenschaftlichen Einrichtungen entdeckt, isoliert und analysiert. Der Sprung in die Industrie ist dann meist schwierig – auch weil die Zusammenarbeit zwischen Industrie und Hochschule aus patentrechtlichen Gründen erschwert wird: Der Forscher möchte seine Erkenntnisse veröffentlichen. Die Industrie aber

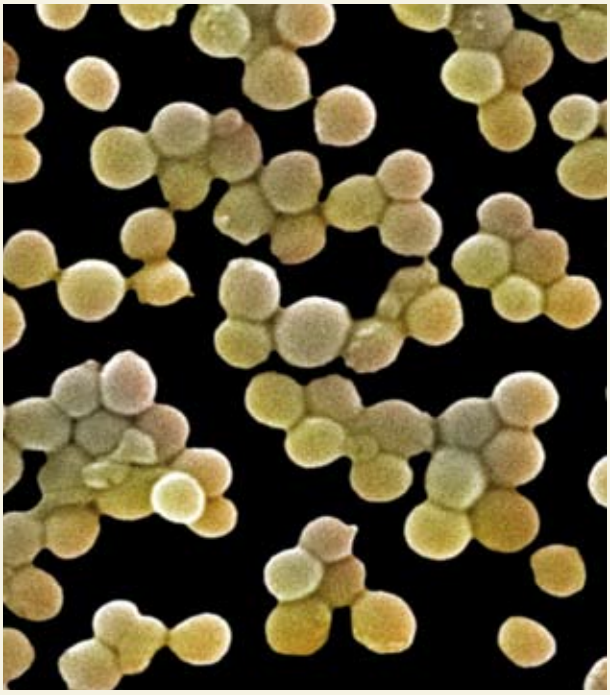


9.8 > In den äußeren Zellschichten des Nesseltiers Hydra, im Ektoderm, leben zahllose Bakterien. Durch gezieltes Anfärben kann man dieses dichte Miteinander sichtbar machen. Unter dem Mikroskop erscheinen die Zellkerne von Hydra blau und die Bakterien rot.

Der Kampf gegen die Antibiotika-Resistenz

In den vergangenen zehn Jahren hat die Zahl Antibiotikaresistenter Bakterien enorm zugenommen. Infiziert sich ein Mensch mit solchen Keimen, kann es gefährlich werden, denn kaum ein Medikament hilft dann noch. Als besonders hartnäckig gelten der methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), ein sehr verbreiteter Bakterienstamm, der gegen das klassische vor 50 Jahren entwickelte Antibiotikum Methicillin resistent ist. Als problematisch sind außerdem die Stämme von *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* bekannt, die gegen den etablierten Wirkstoff Vancomycin resistent sind. Beide Bakterientypen kommen in der gesunden Darmflora des Menschen vor. Allerdings gibt es auch pathogene – krankmachende – Varianten. Gegen diese Bakterien gibt es praktisch keine wirksamen Antibiotika mehr.

Möglicherweise kann man diesem Problem künftig mit Wirkstoffen aus dem Meer Herr werden: So scheinen Nesseltiere, im Meer oder Süßwasser vorkommende und mit Quallen verwandte Organismen, besonders reich an antimikrobiellen Substanzen zu sein, die sehr gezielt gegen bestimmte Bakterien wirken. Einer dieser Wirkstoffe ist Hydramacin, ein Peptid, das aus dem Polypen Hydra stammt, einem winzigen, mit Fangarmen bewehrten Nesseltier. Hydramacin tötet eine ganze Reihe von Keimen ab, die gegen Penicillin-Varianten resistent sind – darunter bestimmte Stämme von *Escherichia coli*, einem Darmbakterium, sowie *Klebsiella oxytoca* und *Klebsiella pneumoniae,* Bakterien, die den Magendarmtrakt bewohnen und Krankheiten wie Lungenentzündung oder Sepsis (Blutvergiftung) auslösen können. Da Bakterien im Vergleich zu konventionellen Antibiotika gegen Hydramacin kaum resistent werden können, wird es derzeit als vielversprechendes Modellmolekül für die Entwicklung einer neuen Generation von Antibiotika betrachtet. Die Nesseltiere sind so interessant, dass man ihr Gewebe inzwischen systematisch nach neuen Antibiotika durchsucht hat, die multiresistente Bakterien töten. Dabei wurde ein weiteres antimikrobielles Peptid, Arminin, entdeckt, aus dem bereits ein synthetisches Molekül entwickelt wurde. Dieses wirkt gegen viele der hier aufgezählten Krankheitserreger. Doch Hydra liefert noch mehr: Das Immunsystem von Hydra enthält einen sogenannten Serin-Protease-Inhibitor, der sich als hochwirksam gegen *Staphylococcus aureus* erwiesen hat. Diese Substanz hemmt Serin-Proteasen, Proteine, die lebenswichtige Stoffwechselprozesse wie etwa die Blutgerinnung regulieren. Die Entdeckung dieses antimikrobiellen Serin-Protease-Inhibitors aus dem Polypen Hydra macht klar, dass die Evolution verschiedenste Methoden entwickelt hat, mit denen sich Organismen gegen Bakterien zur Wehr setzen. Die neu entdeckten Serin-Protease-Inhibitoren lassen außerdem vermuten, dass man aus Meerestieren Wirkstoffe gewinnen kann, die sich in ganz neue Klassen von hocheffizienten Anti-Staphylococcus-Antibiotika verwandeln lassen.

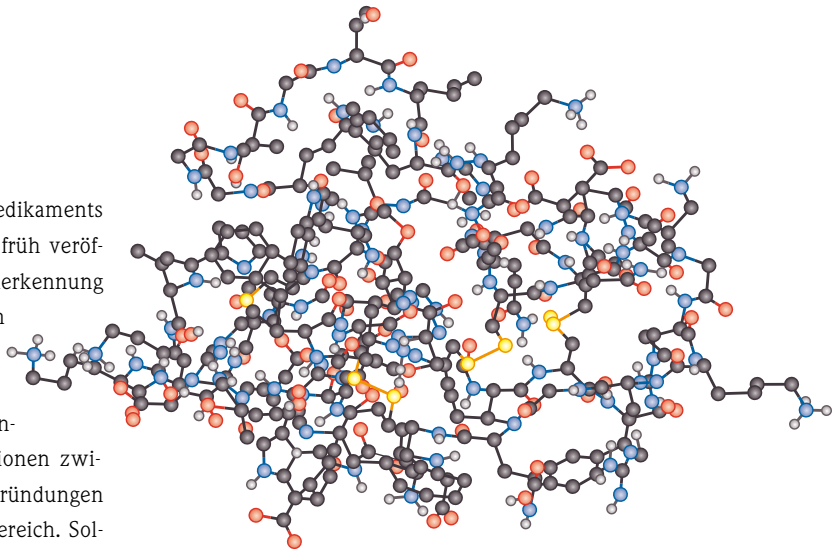


9.9 > Die goldfarben schimmernden Bakterien vom Typ *Staphylococcus aureus* haben im Laufe der Zeit eine Resistenz gegen das klassische Antibiotikum Methicillin entwickelt. Infektionen mit diesem Bakterium lassen sich daher in manchen Fällen kaum behandeln.

möchte den Wirkstoff und die Rezeptur des Medikaments aus Angst vor Konkurrenz geheim halten. Zu früh veröffentlichte Fachartikel können außerdem die Anerkennung eines Patents verhindern. Solche Gründe haben die Pharmaindustrie lange davon abgehalten, den Ozean als große und wichtige Ressource für neue Medikamente zu betrachten. Doch inzwischen gibt es vielversprechende Kooperationen zwischen Industrie und Hochschule wie etwa Ausgründungen von Start-up-Firmen aus dem akademischen Bereich. Solche jungen Unternehmen haben in den vergangenen Jahren wichtige neue Impulse gesetzt. Eine entscheidende Frage für diesen Bereich wird sein, wie sich Fördermaßnahmen zur Etablierung solcher Risikovorhaben in den nächsten Jahren gestalten und wie attraktiv solche individuellen Wege aus der akademischen Forschung vor dem Hintergrund der wirtschaftlichen Gesamtsituation sein können.

2. Nicht immer ist klar, aus welchem Organismus die marinen Wirkstoffe eigentlich stammen. In der Vergangenheit hat man viele Substanzen aus Wirbellosen isoliert. In vielen Fällen aber konnte gezeigt werden, dass sie gar nicht von dem Tier selbst, sondern von Bakterien oder Pilzen produziert werden, die in oder auf ihm leben. Mikroorganismen machen mitunter 40 Prozent der Biomasse von Schwämmen aus, die häufig zusätzlich noch von Mikroalgen besiedelt sind. Dass Mikroorganismen die eigentlichen Wirkstoffproduzenten sind, ist von großer Bedeutung, denn es besteht die Hoffnung, diese im Labor leichter nachzüchten zu können als die höheren Meeresbewohner, auf denen sie siedeln. Zunächst hatte man geglaubt, Schwämme und andere Tiere im großen Stil ernten zu können. Doch schnell wurde klar, dass die Arten dadurch leicht ausgerottet werden könnten. Daher setzte man bald vor allem auf die Bakterienzucht im Labor, was bis heute nur selten gelingt. Doch in einigen Fällen hatten die Wissenschaftler bereits Erfolg. So konnten in kurzer Zeit aus Pilzkulturen, die ursprünglich aus Schwämmen isoliert wurden, größere Mengen des oben erwähnten Wirkstoffs Sorbicillacton gewonnen werden. Dennoch bleibt die Schwierigkeit, dass die Anzucht von unbekannten Bakterien ein langwieriges Verfahren sein kann.

3. Die Fahndung nach neuen Wirkstoffen wird heute durch kulturunabhängige, genanalytische Methoden erleichtert. Damit entfällt die mühevolle und komplizierte Zucht von Bakterien und anderen Organismen in Laborkulturen. Viele Jahrzehnte lang versuchte man außerdem, allein mit aufwendigen chemischen und biochemischen Analysen die Substanzen direkt nachzuweisen. Dank der modernen Genanalysetechnik lässt sich das heute schneller und eleganter lösen. Die modernen Verfahren suchen im Erbgut der Meeresorganismen nach auffälligen Genabschnitten, die den Bauplan für vielversprechende Enzyme enthalten. Solche Enzyme sind die Handwerker des Stoffwechsels, die verschiedenste Substanzen aufbauen. Die Entwicklung solcher DNA-Sequenziertechniken ist in der Wirkstoffforschung die sicherlich größte Veränderung der letzten Jahre. Inzwischen gibt es große Sequenzierprojekte, die innerhalb kurzer Zeit das Erbgut Tausender Meeresorganismen nach interessanten Genabschnitten durchforsten. Ein Beispiel sind die Global-Ocean-Sampling-Expeditionen des US-amerikanischen Craig-Venter-Instituts, das maßgeblich an der Entschlüsselung des menschlichen Genoms zu Beginn dieses Jahrhunderts beteiligt war. Inzwischen fokussiert dieses Institut stärker auf das Meer. Das Ziel ist es, das Erbgut der Meereslebewesen nach ökonomisch interessanten Stoffwechselwegen zu durchsuchen. Ganze Lebensräume können so einer Sequenzanalyse unterzogen werden. Bei derart großen Projekten werden viele Organismen mitsamt ihrem mikrobiologischen Aufwuchs verarbeitet. Die Ergebnisse können also nicht mehr einzelnen Arten zugeordnet werden. Für die Forscher spielt das aber keine Rolle. Ihnen geht es zunächst darum, in kurzer Zeit entscheidende Informationen über die genetische Ausstattung eines kompletten Lebensraums zu erhalten und herauszufinden, ob vor Ort überhaupt interessante Substanzen vorhanden sind.



9.10 > Biomoleküle von Wasserorganismen wie das aus dem Polypen Hydra isolierte Hydramacin sind oft komplex gebaut. Das erschwert die Synthese, den Nachbau, im Labor.

Wie Krankheiten entstehen – Ursachenforschung

> Die Immunsysteme von Mensch und Tier sind erstaunlich ähnlich. Wissenschaftler vergleichen beide miteinander. Sie hoffen Immunerkrankungen des Darms, der Haut oder der Lunge durch die Erforschung ursprünglicher Meeresorganismen besser verstehen zu können. Sicher ist, dass dabei Bakterien eine große Rolle spielen – nicht nur als Krankheitserreger, sondern vor allem als Bestandteil der Körperabwehr.

Wie schützt sich ein Organismus vor Krankheitserregern?

Beim Menschen, bei Wirbeltieren und auch wirbellosen Organismen wie den Schwämmen ist die angeborene Immunität eine erste Verteidigungslinie gegen potenzielle Krankheitserreger. Schon Säuglinge verfügen über diesen Schutz, obwohl ihr Immunsystem noch kaum Krankheitserreger kennengelernt hat. Zu diesem stammesgeschichtlich alten Abwehrmechanismus zählen Fresszellen, die Keime vertilgen (Phagozytose), Stoffwechselprozesse, die fremde Eiweiße angreifen und auflösen, oder die Produktion antimikrobieller Peptide. Diese Peptide, die in Tieren, Pflanzen oder auch Mikroorganismen vorkommen, werden von bestimmten Körpergeweben, zum Beispiel Darm, Haut und Lunge, produziert und bilden einen prophylaktischen Schutz gegen Infektionen. Die Immunabwehr des Menschen ist also zumindest zu einem Teil uralt und mit der niederer Organismen verwandt. Zu diesen Lebewesen gehören Schwämme, aber auch Nesseltiere (Korallen, Quallen, Seeanemonen und Süßwasserpolypen), die seit Hunderten von Millionen Jahren im Meer leben und im ständigen Kontakt mit Bakterien und Viren stehen. Es ist daher durchaus möglich, dass die Forscher von ihnen lernen können, wie ein effizientes Abwehrsystem entsteht oder wie man es im Krankheitsfall repariert.

Nesseltiere (Cnidaria) scheinen besonders geeignet zu sein, um zu klären, wie ein Organismus Bakterien und andere Krankheitserreger in Schach hält, denn sie sind die wohl ursprünglichsten Meeresbewohner. Die Cnidaria sind relativ einfache Organismen, dennoch laufen in und zwischen ihren Körperzellen zahlreiche komplexe Stoffwechselprozesse ab. Auf den ersten Blick scheinen die Nesseltiere leicht verwundbar und wehrlos gegen Krankheitserreger zu sein, denn ihnen fehlt es an Immunzellen, die fremde Keime wegfressen, und an einem Lymphsystem, das Abwehrzellen durch den Körper transportiert. Außerdem haben sie keine feste Schutzhülle, sondern nur eine äußere Zellschicht, das Epithel. Trotzdem haben sie Jahrmillionen überlebt. Das macht sie als Untersuchungsobjekt besonders interessant. Wissenschaftler versuchen zu klären, wie das Gewebe der Tiere mit Mikroben interagiert und wie die Stoffwechselprozesse in der Außenhaut Feinde abwehren.

Inzwischen ist es gelungen, genveränderte Nesseltiere zu züchten, in deren Körper man antibakterielle Abwehrmoleküle sichtbar macht. Damit können die Forscher am lebenden Objekt untersuchen, wo die Abwehrstoffe freigesetzt werden und wo sie zum Einsatz kommen. Es erscheint wunderbar, dass solche schwachen Winzlinge trotz eines fehlenden Immunsystems und der Abwesenheit patrouillierender Immunzellen in einer Umgebung überleben, die vor potenziellen Krankheitserregern geradezu strotzt. Wie man weiß, sind die Oberflächen vieler Meereslebewesen wie etwa der Schwämme permanent von Bakterien besiedelt. Mehr noch: Ein Liter Meerwasser kann bis zu zwei Billionen Bakterien und noch mehr Viren enthalten. Unter diesen Mikroben befinden sich viele potenzielle Krankheitserreger. Dennoch überleben die Meerestiere. Ursprüngliche Meeresorganismen sind daher attraktive Modellsysteme, um das Zusammenwirken von Körper und Umwelt zu verstehen und die evolutionären Grundlagen zu erforschen. Dank neuer Analysemöglichkeiten nehmen gerade Cnidaria eine reizvolle Rolle bei dem Versuch ein, Einblick in die Evolution von Immunreaktionen zu bekommen, die beteiligten Gene zu identifizieren und die Mechanismen der Interaktion zwischen Tier und Mikroorganismen aufzuklären.

Marine Modellorganismen
Nesseltiere oder auch Schwämme gehören zu den ältesten Lebensformen. Sie bevölkern die Ozeane seit Hunderten von Millionen Jahren. Trotz ihres einfachen Aufbaus enthält ihr Erbgut erstaunlich viele Gene. Diese steuern Stoffwechselprozesse, die höhere Lebewesen im Laufe der Evolution zum Teil verloren haben. Nesseltiere oder Schwämme sind damit eine Art Urtyp aller Tiere, an dem sich Grundlagen hervorragend erforschen lassen.

Der Körper und seine Bakterien – ein fein abgestimmtes Miteinander

Höhere Lebewesen und Bakterien stehen in ständigem Kontakt miteinander. Zum einen wirken Bakterien als Krankheitserreger, zum anderen fungieren sie als Symbionten, die zum Teil lebenswichtige Funktionen übernehmen. Der Darm beispielsweise wird von einer komplizierten und dynamischen Gemeinschaft von Mikroorganismen besiedelt, die eine ganze Reihe von Stoffwechselfunktionen unterstützt. Er wird von der Geburt an nach und nach von Bakterien besiedelt. Diese Kolonisierung setzt sich bis in die frühen Lebensphasen fort, bis sich schließlich eine Darmflora gebildet hat, die für jedes Individuum spezifisch ist. Wie das Darmepithel, die äußere Zellschicht im Darm, mit den Mikroorganismen interagiert, wie der Körper zwischen nützlichen Bakterien und potenziellen Krankheitserregern unterscheidet und welchen Einfluss die Bakterien auf die Stoffwechselvorgänge und Leistungsfähigkeit des menschlichen Darmepithels haben, ist weitgehend ungeklärt. Möglicherweise können hier Untersuchungen an Cnidaria weiterhelfen. Auch deren Epithel, die Körperoberfläche, wird von einer komplexen und dynamischen Mikroorganismen-Gemeinschaft kolonisiert. Untersuchungen am Süßwasserpolypen Hydra haben gezeigt, dass sich die Individuen verschiedener Hydra-Spezies beträchtlich in der Zusammensetzung ihrer Mikrofauna unterscheiden.

Andererseits haben Individuen, die für viele Jahre unter kontrollierten Laborbedingungen gehalten werden, und Individuen derselben Spezies, die man frisch aus ihrem natürlichen Lebensraum gefischt hat, sehr ähnliche bakterielle Zusammensetzungen. Das bedeutet, dass die kolonisierenden Bakterien den Hydra-Individuen lange treu sind. Sie sind permanente Bewohner des Epithels. Die Ergebnisse legen nahe, dass starke Selektionszwänge auf das Epithel wirken. Offenbar etablieren sich unter bestimmten Lebensbedingungen bestimmte Bakteriengemeinschaften auf den Epithelien, die für den Lebensraum optimal sind und lange Zeit konstant bleiben. Diese Beobachtungen legen ferner nahe, dass das Epithel aktiv die Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft formt.

Entfernt man bei Säugetieren oder Wirbellosen den Bakterienaufwuchs, werden sie in der Regel krank. Der Stoffwechsel wird gestört und das Immunsystem entwickelt sich nur schlecht. Besonders stark sind die Störungen im Verdauungstrakt. Zudem können sich die Tiere kaum mehr gegen Infektionen durch krank machende Bakterien und Viren wehren. Bekannt ist auch, dass bestimmte genetische Defekte im Immunsystem des Menschen das Zusammenwirken des Epithels mit seinen kolonisierenden Mikroben stören können. Betroffene sind meist anfällig für entzündliche Erkrankungen der Barriereorgane wie der Haut oder der Lunge, die eine Grenzfläche zur Außenwelt sind. Obwohl man keine eindeutigen immunbiologischen Erklärungen für die Wirkung der Mikroben hat, ist klar, dass symbiotische Bakterien aktiv an der Balance zwischen Gesundheit und Krankheit beteiligt sind.

9.11 > Seeanemonen gehören zu der artenreichen Gruppe der Nesseltiere, der Cnidaria. Zu ihren Verwandten zählen Korallen und Quallen.

Bakterien sind für viele Organismen also essenziell. Der Tintenfisch *Euprymna scolopes* zum Beispiel entwickelt während seines Wachstums auf der Hautoberfläche Lichtorgane für Biolumineszenz. Wie ein Glühwürmchen ist der Tintenfisch also in der Lage, durch eine biochemische Reaktion Lichtpulse zu erzeugen. Die Lichtorgane können aber nur dann wachsen, wenn das Epithel des Tintenfischs von dem Bakterium *Vibrio fischeri* bewohnt wird, das zur Entwicklung des Lichtorgans einen bestimmten Bestandteil aus seiner Bakterienwand beisteuert. Ganz offensichtlich wird bei Wirbeltieren und Wirbellosen also sowohl die körperliche Entwicklung als auch das Immunsystem erheblich von den kolonisierenden Mikroorganismen beeinflusst. Der Einfluss der Bakterien auf die

Mehr als die Summe seiner Teile – der Holobiont

Die gesunde Mikrobenfauna des Menschen und der Tiere ist vielfältig. Die genetische Information all dieser Mikroorganismen ist in der Summe deutlich größer als die des Menschen. Daher kann man den menschlichen Körper mit all den auf oder in ihm lebenden Spezies durchaus als artenreiches Ökosystem von Mikroben, Einzellern oder anderen Organismen betrachten, als einen Superorganismus, einen Holobionten. Aktuell vertreten einige Forscher die Hypothese, dass die Mikrobenflora nicht nur für das Leben des Wirts, sondern auch für dessen Evolution von Bedeutung ist. Die Hypothese besagt, dass nicht der Mensch oder das Tier allein als Einheit der Evolution betrachtet werden sollte, sondern der Holobiont mit der Gesamtheit der ihn besiedelnden Mikroben. Noch sind die komplexen Interaktionen innerhalb dieses Superorganismus und ihr Einfluss auf die Gesundheit vollkommen unbekannt. Zunächst muss geklärt werden, wie die im Superorganismus zusammenlebenden Organismen auf molekularer Ebene interagieren. Wie haben sich die entscheidenden Gene der vielen verschiedenen Holobionten-Spezies gemeinsam im Laufe der Evolution entwickelt? Wie beeinflussen die Mikroorganismen letztlich die Biologie ihrer Wirte, und wie beeinflussen die Wirte die kolonisierenden Mikroben?

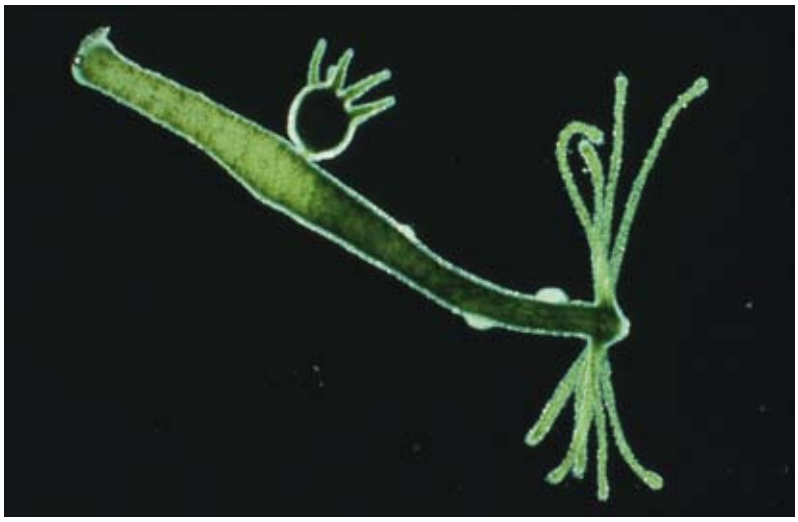
Wie funktioniert der Holobiont? Das ist eine der gegenwärtig schwierigsten Fragen. Wie sich zeigt, sind Nesseltiere mit ihrem effizienten epithelialen Abwehrsystem wertvolle Studienobjekte, um diese Frage anzugehen. Der Grund: Diese ursprünglichen Organismen besitzen viele alte Gene, die in höheren, von Genetikern genau untersuchten Versuchstieren wie der Taufliege *Drosophila melanogaster* oder dem Wurm *Caenorhabditis elegans* nicht mehr vorhanden sind. Will man ursprüngliche Stoffwechselprozesse und die Grundlagen von Immunreaktionen verstehen, sind Nesseltiere daher die Studienobjekte der Wahl. Interessant ist außerdem, dass die auf dem Süßwasserpolypen Hydra siedelnden Mikrobengemeinschaften außerordentlich komplex und zugleich exakt auf Hydra zugeschnitten sind. Sie unterscheiden sich deutlich von den im umgebenden Wasser lebenden Mikroben. Jede Hydra-Art hat ihr eigenes Mikroben-Menü, das sehr stabil ist und sich kaum verändert. Sehr wahrscheinlich übernimmt die Mikrobenfauna eine ganze Reihe von Stoffwechselfunktionen des Wirts. Störungen in der Balance zwischen Hydra und den kolonisierenden Mikroben scheinen das Auftreten von Krankheiten zu ermöglichen. Die Erforschung der Wirt-Mikroben-Interaktionen bei Hydra ist von fundamentalem Interesse, denn sie hilft den Wissenschaftlern, die molekulare Sprache zwischen Wirt und Mikroben im gemeinsamen Vorfahr aller Tiere zu verstehen, und hilft damit, die Ursachen für Krankheiten des Menschen besser klären zu können.

9.12 > Korallen können an der Korallenbleiche erkranken. Dabei sterben symbiontische Einzeller ab, die Photoysnthese betreiben und sie mit Nahrung versorgen. Die Koralle bleicht aus. Eine Ursache kann eine krankhafte Veränderung des Bakterienbewuchses sein.

Immunfunktionen und die Mechanismen, die die komplexen Interaktionen zwischen den mikrobiellen Gemeinschaften und den Tieren regulieren, sind bislang aber kaum verstanden. Ungeklärt ist auch, wie der Stoffwechsel im Epithel die Zusammensetzung der symbiontischen Bakteriengemeinschaft beeinflusst. In ersten Experimenten am Polypen Hydra konnte man zeigen, dass Veränderungen an den Zellen die Bakterienflora tatsächlich deutlich verändern. Entfernte man aus dem Gewebe einen bestimmten Zelltyp, änderte sich die bakterielle Zusammensetzung auf der Hydra-Oberfläche deutlich. Die Zahl der normalerweise vorherrschenden Proteobacteria nahm deutlich ab. Die eher selten vorkommenden Bakterien vom Typ Bacteroidetes vermehrten sich hingegen stark. Offensichtlich gibt es tatsächlich eine direkte Interaktion zwischen dem Wirtsepithel und den Mikroben.

Krankheiten des Menschen neu verstehen

Viele moderne Krankheiten des Menschen entstehen durch Störungen der Barriere zwischen Körper und Außenwelt. Hierzu gehören chronisch-entzündliche Erkrankungen der Barriereorgane, also von Organen, die im Kontakt mit der Außenwelt stehen – der Haut, der Lunge oder dem Darm, der mit Speisen von außen gefüttert wird. Beispiele sind das Asthma bronchiale (Lunge), die Schuppenflechte und die Neurodermitis (Haut) sowie die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, der Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Darm). Bei Tieren sind diese Krankheiten interessanterweise gänzlich unbekannt. Systematische genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass viele solcher Erkrankungen durch sogenannte Risikogene ausgelöst werden, die evolutionär uralt sind. Das ist paradox, da derartige Erkrankungen erst in den vergangenen Jahren vor allem in den westlichen Industrienationen stark angestiegen sind. Allen Krankheiten ist gemein, dass das Immunsystem des Menschen an den Grenzflächen zur Umwelt aus dem Ruder läuft und körpereigene Strukturen angreift. Neuere Technologien haben es ermöglicht, einzelne gestörte Elemente auf der molekularen Landkarte der Erkrankungen aufzuzeichnen. Diese Einzelbausteine müssen jetzt zu einem Gesamtmodell zusammengesetzt werden, um die Mechanismen zu verstehen, die zu einem fehlgesteuerten Immunsystem führen.



9.13 > Der Polyp Hydra gehört zu den Nesseltieren und ist ein idealer Modellorganismus. Er ist robust und regeneriert sich schnell. Zudem ist seine Vermehrung unkompliziert. Nachkommen entstehen unter anderem durch Bildung rundlicher Polypen-Knospen am Stamm des alten Tiers.

Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass an der Fehlsteuerung des Immunsystems viele Gene beteiligt sind, die die entwicklungsgeschichtlich alten Formen der immunologischen Auseinandersetzung mit der Umwelt, wie zum Beispiel mit der umgebenden mikrobiellen Flora, steuern.

Eine Frage ist, wie im Laufe der Evolution genetische Variabilität in jenen Genen entstehen konnte, die die Eigenschaften der Barriere bestimmen. Wie verändern schwankende Nahrungsbedingungen oder eine andere Mikroflora im Wasser die genetische Variabilität der Barriere? Wie beeinflussen solche Veränderungen die evolutionäre Fitness von Organismen, also die Wahrscheinlichkeit, dass sich seine Gene in der Evolution durchsetzen? Versteht man die Vorgänge auf der Oberfläche der Meerestiere, so kann man künftig möglicherweise besser nachvollziehen, wie Erkrankungen der Barriereorgane beim Menschen entstehen. Hat man erst einmal die Evolution und Funktion der Barrieregene enträtselt, lassen sich vielleicht sogar neue Strategien zur Behandlung dieser Krankheiten oder zur Prävention finden. In den vergangenen Jahrzehnten hat man an ausgewählten Modellorganismen wie der Maus oder der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* viel darüber gelernt, wie die Auslöser von Krankheiten erkannt und bekämpft werden. Warum die Außenhaut eines jeden Organismus von Mikroben besiedelt wird und wie diese Mikroben mit dem Wirt interagieren, weiß man bis heute aber nicht.

Rechtliche Fragen der marinen Medizinforschung

> Während das Interesse an den Wirkstoffen im Ozean wächst, versuchen Rechtswissenschaftler zu klären, wem die Substanzen eigentlich gehören. Eine Rolle spielt dabei, wo die Organismen vorkommen, aber auch, inwieweit der Mensch einen Naturstoff oder eine Gensequenz patentieren darf. Problematisch ist unter anderem, dass in verschiedenen Nationen unterschiedliche Patentregelungen gelten.

Was die Wirkstoffe so interessant macht

In den vergangenen Jahren ist das Interesse an den sogenannten genetischen Ressourcen des küstenfernen Tiefseebodens enorm gewachsen. Dabei handelt es sich zum Beispiel um Mikroorganismen, die in gewaltigen Mengen an heißen Quellen, den Schwarzen Rauchern (Kapitel 7), am Grund der Ozeane vorkommen. Sie bauen in völliger Finsternis organische Verbindungen, sogenannte Biomasse, aus Kohlendioxid und Wasser auf. Die für die Umwandlung des Kohlendioxids erforderliche Energie gewinnen die Mikroorganismen aus der Oxidation von Schwefelwasserstoff, der an den Schwarzen Rauchern aus dem Meeresboden austritt. Fachleute nennen diese Art der Biomassegewinnung Chemosynthese. Im Gegensatz dazu bauen Pflanzen Biomasse durch Photosynthese auf, die durch energiereiche Sonnenstrahlung angetrieben wird.

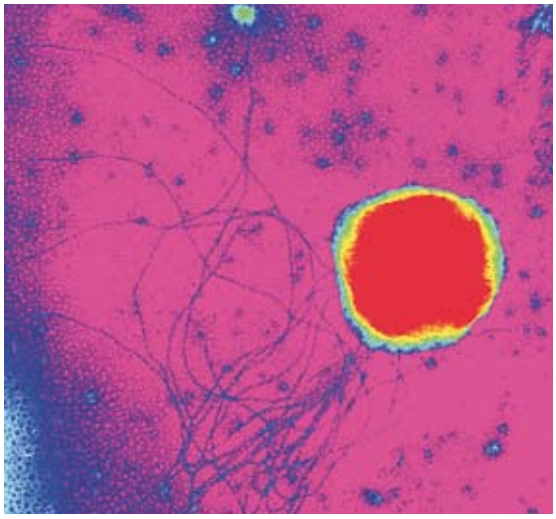
Chemosynthetische Bakterien sind für die Forschung von Bedeutung, da sie über einzigartige genetische Strukturen und besondere biochemische Wirkstoffe verfügen. Bei der Entwicklung wirksamerer Impfstoffe und Antibiotika oder für die Krebsforschung könnten sie eine Schlüsselrolle spielen.

Eine Bewirtschaftung der Organismen erscheint auch aus Sicht der Industrie erstrebenswert. Immerhin sind an den Schwarzen Rauchern Bakterien aktiv, die hohe Wasserdrücke und extreme Temperaturen ertragen. Inzwischen ist es gelungen, aus diesen robusten extremophilen Bakterien hitzestabile Enzyme zu isolieren, die man künftig in der Industrie einsetzen könnte. Viele Fertigungsprozesse in der Nahrungsmittel- oder Kosmetikaherstellung etwa laufen bei hohen Temperaturen ab. Hier wären hitzebeständige Enzyme eine echte Erleichterung. Auch die Fähigkeit, hochgiftigen Schwefelwasserstoff in weniger problematische Schwefelverbindungen umzuwandeln und somit zu entgiften, macht die chemosynthetischen Bakterien interessant.

Wem gehören die Wirkstoffe im Meer?

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wer die genetischen Ressourcen des Tiefseebodens nutzen und erforschen darf. Das Völkerrecht unterscheidet hier zunächst nur nach Staatszugehörigkeit. Beantragt ein Forschungsinstitut, während einer Forschungsreise Proben von Tiefseeorganismen zu sammeln, werden die entsprechenden Aktivitäten – über die Staatsflagge des Forschungsschiffs – einer bestimmten Nation zugerechnet. Alternativ entscheidet die Staatszugehörigkeit des Konsortiums oder Biotechnologieunternehmens.

Von Bedeutung ist auch, wo die Mikrobenproben genommen werden sollen. Finden diese in der Ausschließlichen Wirtschaftszone eines Küstenstaats statt, ist nach dem UN-Seerechtsübereinkommen (United Nations Convention on the Law of the Sea, UNCLOS) (Kapitel 10) die Zustimmung des Küstenstaats zwingend erforderlich. Sofern es sich um reine Grundlagenforschung handelt, sollte der Küstenstaat gemäß UNCLOS dritten Staaten erlauben, in seinen Hoheitsgewässern Proben zu nehmen. Für den Fall, dass die Forschungsergebnisse am Ende auch der kommerziellen Nutzung (Bioprospecting) dienen könnten, hat der Küstenstaat einen Entscheidungsspielraum. Im Zweifelsfall kann er die Aktivitäten in seinen Gewässern verbieten. Dies gilt erst recht für Maßnahmen, die auf eine unmittelbare wirtschaftliche Verwertung gerichtet sind – etwa für die Exploration von Vorkommen, also die Erforschung des Meeresbodens mit der Absicht, die Vorkommen auszubeuten.



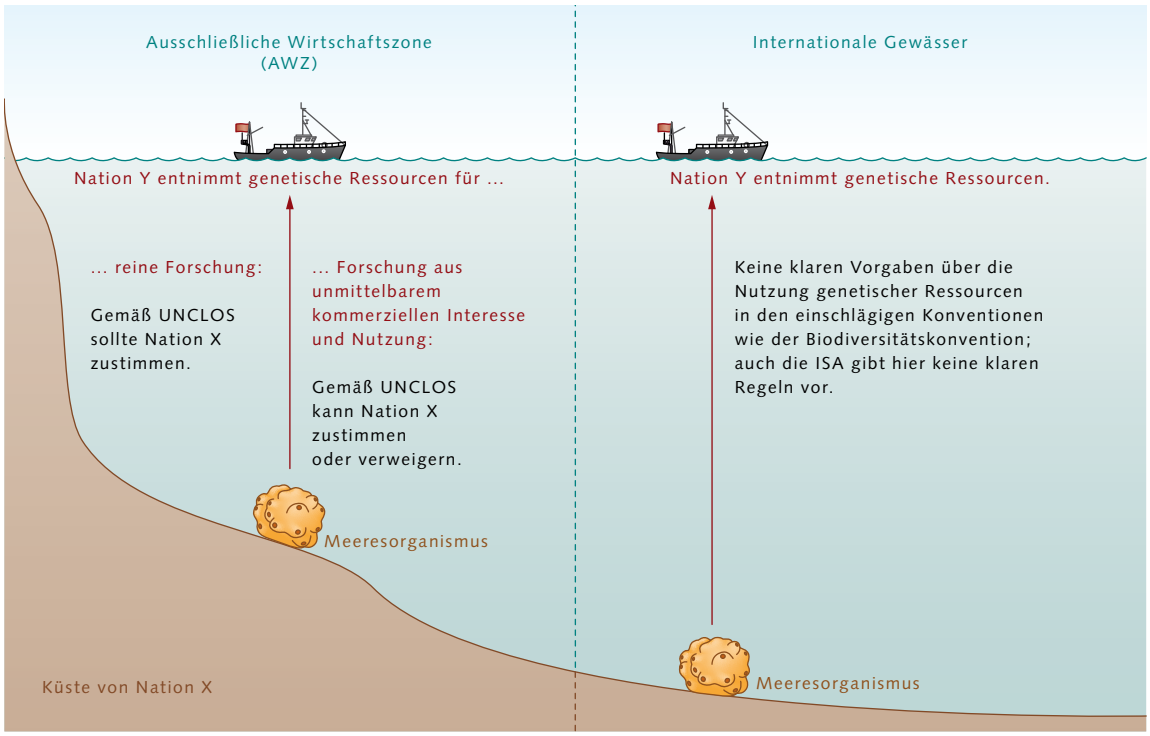
9.14 > Manche Mikroben wie die einzelligen Archaeen (links) leben in der Nähe heißer Quellen. Mitunter enthalten sie spezielle Substanzen, die sich für die industrielle Produktion eignen. Bestimmte Meeresbakterien lassen sich sogar für die Herstellung von Polymeren nutzen, speziellen Kunststoffen, die man künftig möglicherweise sogar in der Krebstherapie einsetzen könnte.

Für Meeresregionen jenseits der Hoheitsgebiete einzelner Staaten ist die Rechtslage bis heute nicht so eindeutig. Seit Langem streitet die Staatengemeinschaft darüber, wer die biologischen Rohstoffe auf der Hohen See ausbeuten darf, und vor allem, welche rechtliche Regelung hier überhaupt greift. Das betrifft unter anderem jene küstenfernen Gebiete, in denen die Schwarzen Raucher vorkommen, die mittelozeanischen Bergrücken etwa. Das Problem dabei ist: In keiner der internationalen Konventionen und Abkommen gibt es bislang klare Vorschriften für den Abbau genetischer Ressourcen am Meeresboden. Ein Teil der Staatengemeinschaft vertritt aus diesem Grund die Auffassung, dass die genetischen Ressourcen gerecht unter den Staaten verteilt werden sollten. Die andere Seite aber ist davon überzeugt, dass sich jeder Einzelstaat nach Gutdünken bedienen kann. Das ist ein fundamentaler Gegensatz.

Das bereits erwähnte UN-Seerechtsübereinkommen UNCLOS schreibt für den küstenfernen Tiefseeboden vor, dass „das Gebiet und seine Ressourcen gemeinsames Erbe der Menschheit sind“. Doch diese Regelung gilt nur für mineralische Rohstoffe wie Erze oder Manganknollen. Will ein Staat am Tiefseeboden Manganknollen (Kapitel 10) abbauen, muss er bei der UN-Meeresbodenbehörde (International Seabed Authority, ISA) eine Lizenz kaufen und den Entwicklungsländern von diesem Kuchen die Hälfte abgeben. Für genetische Ressourcen am Tiefseeboden gilt diese klare Regelung aber nicht.

Die im Jahr 1992 in Rio de Janeiro angenommene **Biodiversitätskonvention** (Convention on Biological Diversity, CBD) wiederum fordert zwar eine „ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus der Nutzung der genetischen Ressourcen ergebenden Vorteile“, also eine gerechte Verteilung der biologischen Schätze der Erde zwischen Industrienationen und Entwicklungsländern. Allerdings bezieht sie sich insoweit nur auf das Hoheitsgebiet einzelner Staaten und nicht auf die küstenfernen Regionen der Ozeane.

Damit ist alles offen. Jede Seite interpretiert die Inhalte von UNCLOS und Biodiversitätskonvention aus ihrer Perspektive. Die Situation wird zusätzlich verkompliziert, weil das UNCLOS noch eine weitere Interpretation zulässt. So betrachtet das UNCLOS die küstenfernen Meeresgebiete als einen Raum, in dem Nutzungs- und Forschungsfreiheit besteht – es propagiert die „Freiheit der Hohen See“. Dazu gehört auch, dass jeder Staat die Freiheit hat, in den internationalen Gewässern Fischfang zu betreiben. Jeder Staat, so besagt das UNCLOS, ist zur „Erhaltung und Bewirtschaftung der lebenden Ressourcen der Hohen See“ berechtigt. Da sich das UNCLOS auch auf den Tiefseeboden bezieht, liegt es nahe, die biologisch-genetischen Ressourcen am Meeresgrund genauso wie die Fische als frei verfügbar zu betrachten. Demzufolge sollte es jedem Staat erlaubt sein, auch die genetischen Ressourcen des Tiefseebodens zu erforschen und zu nutzen. Diese Auffassung vertreten die meisten Mitglieder einer speziellen UN-Ar-



9.15 > Wie die genetischen Ressourcen am Meeresgrund ausgebeutet werden können, ist bisher nur unzureichend geregelt. In seinem Hoheitsgebiet kann ein Staat die Zustimmung verweigern. Für internationale Gewässer gibt es bislang keine klaren Vorgaben, was zu Streitigkeiten zwischen den Staaten führt.

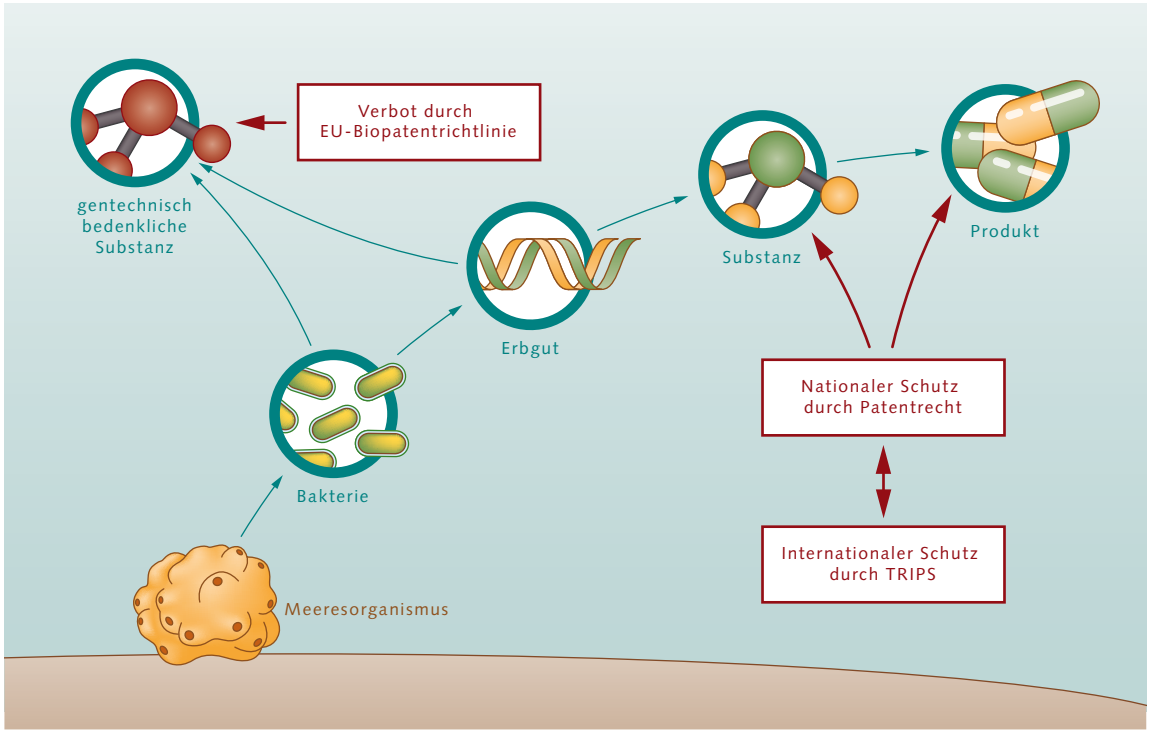
beitsgruppe. Dieses Gremium wurde 2005 von der UN-Generalversammlung eingerichtet. Es befasst sich mit dem Schutz und der nachhaltigen Nutzung der marinen biologischen Vielfalt außerhalb der küstenstaatlichen Hoheitsgebiete.

Andere Mitglieder der UN-Arbeitsgruppe lehnen diese Interpretation aber ab. Sie fordern, wie oben erwähnt, die biologischen Schätze – wie mineralische Rohstoffe – paritätisch zwischen den einzelnen Staaten aufzuteilen. So entspinnen sich bislang auf den internationalen Treffen der UN-Arbeitsgruppe kontroverse Debatten, und eine Einigung ist derzeit nicht in Sicht. Dazu wäre vermutlich eine Änderung zumindest eines der beiden Übereinkommen erforderlich, was derzeit allerdings kaum erreichbar erscheint.

Doch es gibt noch einen anderen Weg, denn einige Experten argumentieren, dass für die genetischen Ressourcen weder UNCLOS noch Biodiversitätskonvention gelten. Schließlich geht es hier nicht um die Ernte von Ressourcen wie etwa Fischen oder Erzen am Meeresgrund. Es geht darum, in einigen wenigen Organismen nach Wirkstoffen zu fahnden, daraus neue Medikamente zu entwickeln und diese später in industriellen Anlagen zu produzieren. Hier dreht es sich also nicht um die Meeresorganismen selbst, sondern lediglich um die in ihnen enthaltene Information. Damit handelt es sich also eher um geistiges Eigentum als um klassisches Ausbeuten natürlicher Ressourcen, und da greift am ehesten das Patentrecht. Damit spricht derzeit manches dafür, nicht das internationale See- und Umweltrecht zu reformieren, sondern auf Lockerungen der Regelungen des internationalen Patentschutzes hinzuwirken.

Die Grenzen des Patentrechts

Berührt die Suche nach Wirkstoffen im Meer rechtliche Aspekte, so muss die Frage geklärt werden, in welcher Form die wissenschaftlichen Erkenntnisse wirtschaftlich genutzt und verwertet werden dürfen. Prinzipiell richtet sich der Schutz von Nutzungs- und Verwertungsrechten bei Patenten nach den gesetzlichen Vorgaben des nationalen Rechts. In Deutschland sind diese im Patentgesetz (PatG) verankert. Das Patentgesetz schützt allgemein Erfindungen, wozu auch Erkenntnisse aus der Genforschung

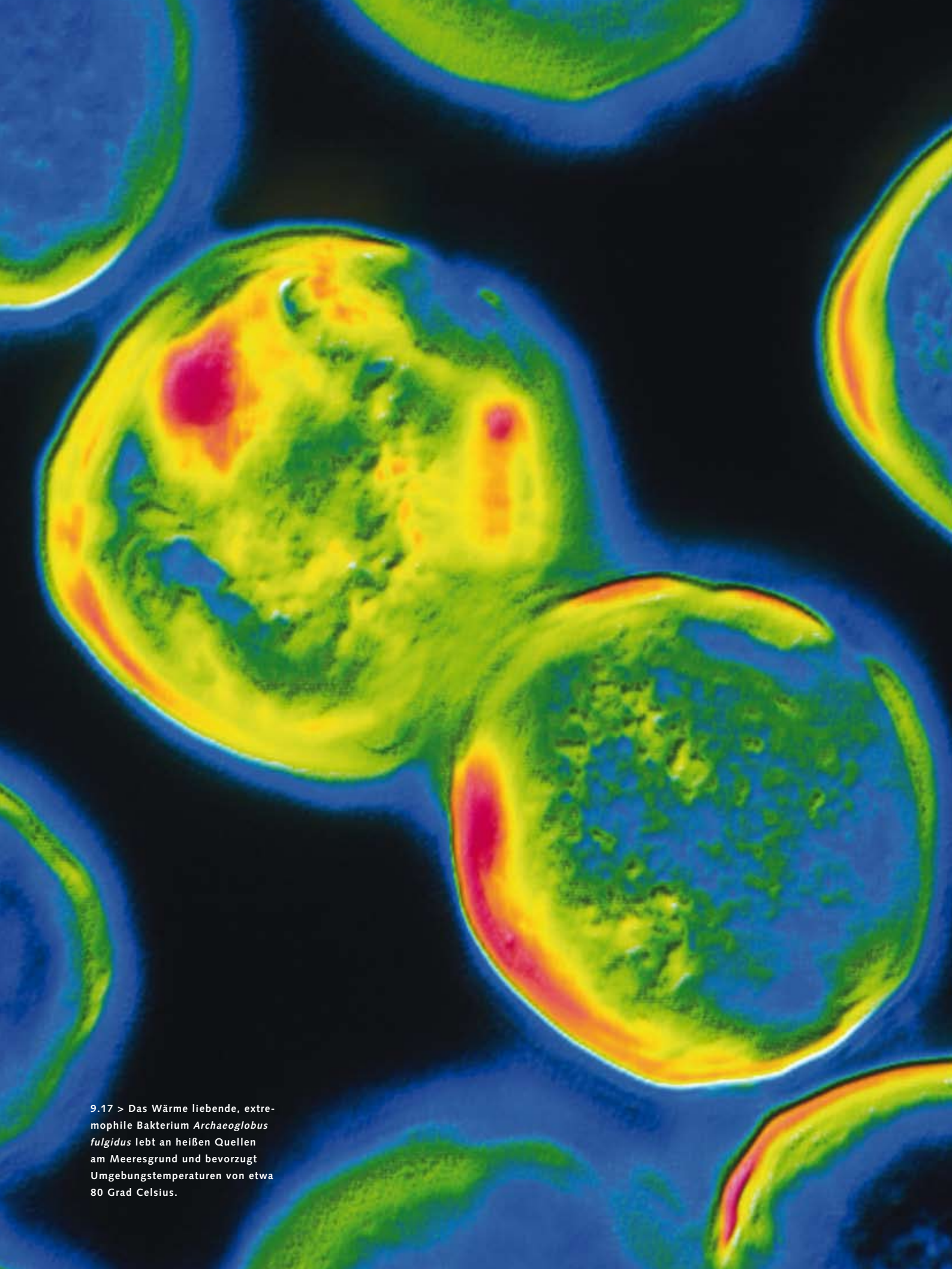


9.16 > Das nationale und internationale Patentrecht regelt grundsätzlich die Verwertung von Naturstoffen oder genetischen Informationen aus Lebewesen. Patentierbar sind Wirkstoffe, die aus Organismen gewonnen werden. Das Gleiche gilt für einzelne isolierte Gensequenzen und genetisch veränderte Organismen. Neu entdeckte Tierarten und deren gesamtes Erbgut hingegen lassen sich nicht patentieren.

gehören. Der Schutz dieses Gesetzes endet an der Staatsgrenze. Einen internationalen Schutz des geistigen Eigentums gewährleistet das „Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums“ (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, TRIPS), das in den Einflussbereich der Welthandelsorganisation (WTO) fällt. Nach diesem völkerrechtlichen Vertrag erkennen die Vertragsstaaten den Schutz des geistigen Eigentums gegenseitig an, sofern es durch nationale Patente geschützt ist. Auf diese Weise ist das geistige Eigentum in allen TRIPS-Vertragsstaaten geschützt.

Zu den patentierbaren Gegenständen zählen grundsätzlich auch im Labor veränderte Mikroorganismen, Tiere und Pflanzen wie zum Beispiel gentechnisch modifizierte Maissorten. Außerdem gehören dazu durch technische Verfahren gewonnene isolierte Bestandsteile des menschlichen Körpers, insbesondere lebende Zellen, einschließlich der Sequenz oder Teilsequenz eines Gens. Die bloße Entdeckung einer Spezies gehört aber nicht dazu, denn eine Art lässt sich grundsätzlich nicht patentieren. Ein in der Natur oder im genetischen Code verborgener Stoff hingegen kann im patentrechtlichen Sinn durchaus als neu gelten, wenn er durch technische Isolierung und durch Beschreibung erstmals öffentlich zugänglich gemacht wird.

Jeder Staat hat das Recht, Tiere und Pflanzen sowie biologische Verfahren für die Züchtung von Pflanzen oder Tieren von der Patentierbarkeit auszuschließen – etwa die Züchtung neuer Tierrassen, wie dies in Deutschland mit dem Patentgesetz und in der Europäischen Union (EU) mit der Biopatentrichtlinie geschehen ist. Gleiches gilt für andere Erfindungen oder auch einzelne DNA-Sequenzen, deren wirtschaftliche Verwertung man aus Sicherheitsgründen verhindern will, beispielsweise um das Klonen menschlicher Embryonen zu verhindern. Gemäß TRIPS-Übereinkommen darf man eine kommerzielle Nutzung verhindern, wenn dies nach Ansicht des betreffenden Staats „zum Schutz der öffentlichen Ordnung oder der guten Sitten einschließlich des Schutzes des Lebens oder der Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen oder zur Vermeidung einer ernsten Schädigung der Umwelt notwendig ist.“ Nach der von der EU im Jahr 1998 verabschiedeten Biopatentrichtlinie sind Erfindungen nicht



9.17 > Das Wärme liebende, extremophile Bakterium *Archaeoglobus fulgidus* lebt an heißen Quellen am Meeresgrund und bevorzugt Umgebungstemperaturen von etwa 80 Grad Celsius.

patentierbar, wenn deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstößt. Dazu gehören unter anderem Verfahren zum Klonen von menschlichen Lebewesen und die Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken.

In der Frage, wie weit der Patentschutz von DNA-Sequenzen reichen soll, sind sich die verschiedenen Institutionen uneins. In der EU ist der Schutz auf die Funktionen der Sequenz oder Teilsequenz eines Gens begrenzt, die im Patentantrag beschrieben werden. In den USA gilt hingegen das Prinzip des absoluten Stoffschutzes ohne Begrenzung auf die vom Erfinder beschriebenen Funktionen. Das heißt, dass in den USA nicht allein die Erfindung, die der Forscher explizit in seinem Antrag beschrieben hat, durch Patentrecht geschützt ist, sondern auch Entwicklungen und Produkte, die sich künftig daraus ergeben. Das US-Patentrecht reicht also deutlich weiter als das europäische. Sowohl der europäische als auch der US-amerikanische Ansatz sind mit den internationalen Vorgaben vereinbar. Die unterschiedlichen Vorstellungen führen aber immer wieder zu Kontroversen. Je nach Region wird daher das Patentrecht auch im Kontext der Medizin aus dem Meer unterschiedlich stark ausgeprägt bleiben. Bis auf Weiteres wird sich daran auch nichts ändern. Letztlich steckt hinter diesem Streit ein historisch gewachsenes und kulturell unterschiedliches Verständnis von individueller Freiheit und staatlicher Schutzpflicht.

Conclusio

Der Beginn einer neuen Ära?

Die Gewinnung von medizinisch oder industriell nutzbaren Wirkstoffen im Meer wird für Wissenschaftler und Unternehmen zunehmend interessant. In den vergangenen Jahren hat man bereits eine ganze Reihe von Substanzen aus Meeresorganismen extrahiert, die in der Krebstherapie oder bei der Behandlung viraler Infektionen eingesetzt werden. Moderne genanalytische Methoden erleichtern die Suche nach Wirkstoffen heute enorm – umgehen sie doch die mühsame klassische Zucht in Laborkulturen. Lange Zeit zögerten Firmen, in die aufwendige Wirkstofffahndung in den Ozeanen einzusteigen. Die Suche blieb den akademischen Einrichtungen vorbehalten. Mit der Gründung junger Start-up-Firmen aber nimmt die Kommerzialisierung der Meeresmedizin an Fahrt auf. Noch allerdings klafft zwischen der Grundlagenforschung und der endgültigen Entwicklung eines Wirkstoffs bis zur Marktreife oft eine Innovationslücke, weil Risikokapitalgeber fehlen. Staatliche Fördergelder könnten hier entscheidende Hilfe leisten, den Sprung in den Markt erleichtern und die lange Phase der klinischen Prüfung überbrücken helfen.

Doch nicht allein die Aussicht auf neue Wirkstoffe macht die Erforschung der Meeresorganismen interessant. Wie sich zeigt, ähneln sich die Stoffwechselwege primitiver mariner Lebewesen und des Menschen oftmals in erstaunlicher Weise. Einfache Lebensformen wie Schwämme oder Nesseltiere sind damit eine ideale Vorlage, um die biochemischen Vorgänge des Menschen und seine Krankheiten zu verstehen. Ein Forschungsschwerpunkt sind die Erkrankungen der Barriereorgane des Menschen, der Haut, der Lunge oder des Darms. Experten gehen davon aus, dass hier das Wechselspiel zwischen dem menschlichen Immunsystem und den auf der Körperoberfläche siedelnden symbiontischen Bakterien aus den Fugen geraten ist. Auch hier können Nesseltiere als relativ einfaches Wirt-Bakterien-System neue Erkenntnisse liefern. Dass Bakterien der Barriereorgane wesentlich an der Balance zwischen Gesundheit und Krankheit beteiligt sind, gilt als sicher. Was im Detail zwischen Mensch und Mikrobe abläuft, ist heute aber noch fast völlig unverstanden. Hier bedarf es noch vieler Jahre Grundlagenforschung. Unklar ist auch, wie man die biologischen Ressourcen im Meer angesichts des aufflammenden Interesses zwischen den Staaten aufteilen sollte.

Abbildungsnachweis

S. 178–179: 2009 George Steinmetz/Agentur Focus, Abb. 9.1: Bettmann/Corbis, Abb. 9.2: Haeckel/Ullstein Bild, Abb. 9.3: J. W. Alker/TopicMedia, Abb. 9.4: Humberg/imago, Abb. 9.5: Steve Parish/Steve Parish Publishing/Corbis, Abb. 9.6: Dean Janiak, Abb. 9.7: maribus, Abb. 9.8: Bosch, Foto: Sebastian Fraune, Abb. 9.9: YourPhotoToday/Phanie, Abb. 9.10: nach Bosch, Abb. 9.11: R. Dirscherl/Juniors Bildarchiv, Abb. 9.12: R. Dirscherl/blickwinkel, Abb. 9.13: NAS/M. I. Walker/OKAPIA, Abb. 9.14: links: Derek Lovley/Kazem Kashefi/Science Photo Library/Agentur Focus; rechts: Thierry Berrod, Mona Lisa Production/Science Photo Library/Agentur Focus, Abb. 9.15: maribus, Abb. 9.16: maribus, Abb. 9.17: Pasieka/Science Photo Library/Agentur Focus

Reproduktion, Übersetzung in fremde Sprachen, Mikroverfilmung und elektronische Verarbeitung sowie jede andere Art der Wiedergabe nur mit schriftlicher Genehmigung der maribus gGmbH. Sämtliche grafischen Abbildungen im „World Ocean Review“ wurden von Walther-Maria Scheid, Berlin, exklusiv angefertigt. Im Abbildungsverzeichnis sind die ursprünglichen Quellen aufgeführt, die in einigen Fällen als Vorlage gedient haben.

Impressum

Gesamtprojektleitung: Jan Lehmköster
Redaktion: Tim Schröder
Lektorat: Dimitri Ladischensky
Redaktionsteam Exzellenzcluster: Dr. Kirsten Schäfer, Dr. Emanuel Söding, Dr. Martina Zeller
Gestaltung und Satz: Simone Hoschack
Bildredaktion: Petra Kossmann
Grafiken: Walther-Maria Scheid für maribus
ISBN der Printversion: 978-3-86648-000-1

Herausgeber: maribus gGmbH, Pickhuben 2, 20457 Hamburg

www.maribus.com