

Gentechnologie im Dienste der Medizin

Autor(en): **Müller, Hansjakob**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles =
Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg**

Band (Jahr): **76 (1987)**

Heft 1-2

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308659>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Gentechnologie im Dienste der Medizin

von HANSJAKOB MÜLLER,
Abt. Genetik, Universitäts-Kinderklinik, 4005 Basel,
und Labor Humangenetik, Dept. Forschung der Universitätskliniken, Kantonsspital,
4031 Basel

Der Begriff «Gentechnologie» wird weder in der wissenschaftlichen und noch viel weniger in der öffentlichen Diskussion einheitlich verwendet. Wir benützen ihn ausschließlich für jene Arbeitsstrategien, bei welchen gezielt versucht wird, in die Schlüsselsubstanz der Vererbung, d.h. in die Desoxyribonukleinsäure (= DNS), einzugreifen, respektive in welchen ausgewählte DNS-Fragmente als Grundmaterial für wissenschaftliche Untersuchungen oder für die uns hier interessierenden medizinischen Anwendungen dienen. Das Klonieren von Individuen durch Herstellung von Mehrlingen aus den Zellen eines einzigen Embryos oder durch die Übertragung ganzer Kerne aus somatischen Zellen in Eizellen hat methodisch nichts mit Gentechnologie zu tun. Das Wort «Technologie» weckt zudem leicht falsche Vorstellungen; für viele Bereiche der Gentechnologie wäre die Bezeichnung «DNS-Biochemie» zutreffender.

Die Gentechnologie (auch Gentechnik oder DNS-Technik genannt) konnte sich entwickeln, nachdem die sogenannten Restriktionsendonukleasen bei Bakterien entdeckt worden waren, mit denen es gelingt, den DNS-Doppelstrang gezielt und spezifisch zu zerschneiden. Man kennt heute mehrere hundert verschiedene Restriktionsenzyme mit spezifischen Erkennungssequenzen und unterschiedlichen Schnittstellen. Bei der Behandlung des Erbgutes des Menschen mit einer bestimmten Restriktionsendonuklease entstehen etwa 1 Million verschieden große Fragmente von 250–4000 und mehr Basenpaaren. An den Schnittstellen kann die DNS mit Hilfe einer weiteren Klasse von Enzymen, den sogenannten Ligasen, wieder zusammengefügt werden. Eine weitere wichtige Voraussetzung für die rasche Entwicklung der Gentechnologie sind die von Walter Gilbert und Frederick Sanger erarbeiteten Verfahren zur Bestimmung der Reihenfolge der Nukleotide innerhalb eines DNS-Abschnittes. Auf Grund der Kenntnis der Nukleotidzusammensetzung läßt sich gemäß des genetischen Codes auf das durch ihn codierte Eiweiß schließen. Man spricht von «reverse genetics». Ferner gelingt es heute, Nukleotide auch im Reagenzglas gezielt aneinander zu hängen und DNS somit synthetisch herzustellen. Die Geschwindigkeit und die Größenordnung, mit der dies die Natur tut, bleiben dem Chemiker allerdings vorenthalten.

Gentechnische Verfahren finden schon heute in der Medizin eine breitere praktische Anwendung als allgemein bekannt ist. Sie ermöglichen die Herstellung von neuen diagnostisch, prophylaktisch und therapeutisch wertvollen Eiweißen, eine verbesserte Diagnostik von monogen vererbten Leiden und ev. auch die Behandlung einiger weniger seltener Erbkrankheiten.

1. Gentechnische Herstellung von Eiweißen

Körpereigene Stoffe wie Insulin, Interferone oder Interleukine werden heute für die Behandlung von Diabetes- resp. Krebspatienten verfügbar, indem man den für ihren Aufbau verantwortlichen Erbfaktor aus der Komplexität des menschlichen Erbgutes mit Restriktionsendonukleasen herauslöst und ihn in das Erbgut (Plasmide) von Bakterien oder auch anderen Lebewesen transferiert. Die genetisch ergänzten Organismen produzieren dann neben den eigenen Eiweißen auch das gewünschte menschliche. Die Liste der auf diese Weise produzierten Substanzen wächst stetig. So werden für die Behandlung von Krebskrankheiten (Immunstimulantien, biologische Modulatoren, Zytokine, Lymphokine), Störungen des Knochenmetabolismus und des Körperwachstums (Wachstumsfaktoren, Hormone), Leiden des kardiovaskulären Systems (Plasminogen-Aktivatoren) sowie auch für Entzündungen (Proteasehemmer, biologische Modulatoren) usw. immer mehr körpereigene Substanzen verfügbar. Aus Leichen oder Organen hätte man diese nie extrahieren können. Auch die Synthese im Reagenzglas ist wegen ihrer Komplexität nicht möglich. Diese Substanzen werden zu einer biologischeren Medizin führen und grundsätzlich neue Therapieansätze eröffnen. Der Arzt sieht sich aber auch vor komplexe pharmakologische Probleme gestellt, wenn es darum geht, diese biologischen Wirkstoffe in den kleinen benötigten Mengen an einen bestimmten Ort im Körper zu bringen.

Die Herstellung von Impfstoffen ist generell eine der größten Errungenschaften der Medizin. Während man bis anhin abgeschwächte oder abgetötete Erreger verwendete, gelingt es nun aufgrund der Kenntnisse der chemischen Struktur der antigenen Eigenschaften eines krankmachenden Keimes, *nur* diejenige Teilstruktur, die die Immunreaktion im Menschen auslöst, gentechnisch herzustellen. Der gesamte Erreger mit all seinen möglichen Gefahren wird nicht mehr benötigt.

Um das Entweichen gentechnisch veränderter Mikroorganismen und deren Infektiosität zu verhindern, halten sich die Wissenschaftler in Forschung und Industrie an Sicherheitsmaßnahmen, wie sie in ähnlicher Form in vielen Ländern bereits bestehen und ursprünglich in den USA aufgestellt worden sind. Die Schweizer Gentechnologen registrieren ihre Aktivitäten freiwillig bei der interdisziplinären Schweizerischen Kommission für biologische Sicherheit von Forschung und Technik (SKBS), die unter der Schirmherrschaft der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften, der Schweizerischen Akademie der technischen Wissenschaften und der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft steht.

Da sich die Erhaltung und Vermehrung von gentechnisch veränderten Mikroorganismen als schwieriger erweist, als man es sich ursprünglich vorstellte, und Bakterien komplexe Proteine nicht exprimieren können, werden heute auch gentechnisch veränderte Säugetiere hergestellt, die menschliche Eiweiße für therapeutische und diagnostische Zwecke produzieren. So gelten z.B. die sogenannten «transgenic mice» (gentechnologisch veränderte Labormäuse), in die man ein menschliches Gen überträgt, ökonomisch gesehen als günstigere Produzenten bestimmter menschlicher Eiweiße. Zudem versucht man auch, eine organunspezifische Produktion des übertragenen Eiweißes zu erzielen; so sollen z.B. transgene Nutztiere in ihrer Milch den Gerinnungsfaktor ausscheiden, der bei der Hämophilie B (Bluterkrankheit) funktio-

nell ausfällt. Eine derartige gentechnologische Manipulation von höheren Lebewesen wirft eigene grundlegende bioethische Fragen auf.

Die Übertragung von Erbfaktoren von einem auf ein anderes Lebewesen ist keine menschliche Erfindung, sondern scheint in der Natur schon lange abzulaufen und ist für den sogenannten horizontalen Genfluß im Evolutionsbaum verantwortlich, der dort sprunghafte Schritte ermöglicht.

2. DNS-Diagnostik

War man bisher zur Diagnose einer genetischen Erkrankung oft nur auf die Beurteilung ihrer phänotypischen Manifestation in einer Familie angewiesen, lassen sich mit der DNS-Diagnostik die Veränderungen bereits im genetischen Material und nicht erst an deren Folgen erkennen. Dadurch wird eine Genmutation bei Patienten und – was besonders hervorzuheben ist – auch bei klinisch unauffälligen Anlageträgern (Heterozygoten) erfaßbar. Zur DNS-Diagnostik verwendet man Sonden («probes») und die bereits erwähnten Restriktionsendonukleasen. Mit diesen wird der DNS-Doppelstrang, wie erwähnt, an vielen, aber genau definierten Stellen zerschnitten. Die so entstandenen DNS-Fragmente (Restriktionsfragmente) werden ihrer Länge (Molekulargewicht) nach elektrophoretisch aufgetrennt und als einzelsträngige DNS auf einen Nitrozellulosefilter transferiert. Nun gibt man die ebenfalls einsträngige, radioaktiv markierte DNS-Sonde hinzu. Dabei handelt es sich um einen klonierten DNS-Abschnitt, der sich unter den richtigen Laborbedingungen nur an einen komplementären DNS-Strang anlagern kann (Nukleinsäurehybridisierung). Das gesuchte Restriktionsfragment läßt sich dann dank der radioaktiven Probe autoradiographisch sichtbar machen.

Für die *direkte* Analyse eines Genes muß dessen normaler und abnormer chemischer Aufbau bekannt sein. Der gesuchte Gen-Defekt wird erkennbar, wenn er eine neue Schnittstelle für das bekannte Restriktionsenzym erzeugt oder beseitigt und sich dadurch die Länge des mit der Sonde nachweisbaren Restriktionsfragmentes verändert. Punktmutationen können auch mit Hilfe einer sogenannten Oligonukleotid-Sonde nachgewiesen werden. Oligonukleotide sind synthetisch hergestellte kurzsträngige DNS-Sonden von 12–20 Nukleotiden, die sich nur auf den unmittelbaren Bereich der Mutation beschränken. Sie hybridisieren dann vollständig mit dem normalen oder mutierten Gen-Abschnitt, wenn sie zu diesem in ihrer Nukleotidsequenz absolut komplementär sind. Da aber bis heute beim Menschen nur sehr wenige Genmutationen so gut bekannt sind, daß sie mit einer direkten Analyse erfaßt werden können, untersucht man häufiger die die normalen bzw. abnormen Gene flankierenden oder in ihren Introns vorkommenden DNS-Abschnitte. Das menschliche Erbgut enthält dort biologisch scheinbar neutrale Nukleotidsequenz-Varianten, die selber ohne erkennbaren phänotypischen Effekt sind. Diese Varianten werden aber vererbt und, wenn sie in hinreichender Nähe zu einem Defekt in einem Gen liegen, mit hoher Wahrscheinlichkeit gemeinsam mit diesem weitergegeben. Die variablen Nukleotidsequenzen führen ihrerseits zu unterschiedlichen Schnittstellen der Restriktionsnukleasen, was zum sogenannten Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP) führt. Es resultieren DNS-Fragmente unterschiedlicher Länge, an die sich die für ein bestimmtes

Ablauf der DNS-Diagnostik

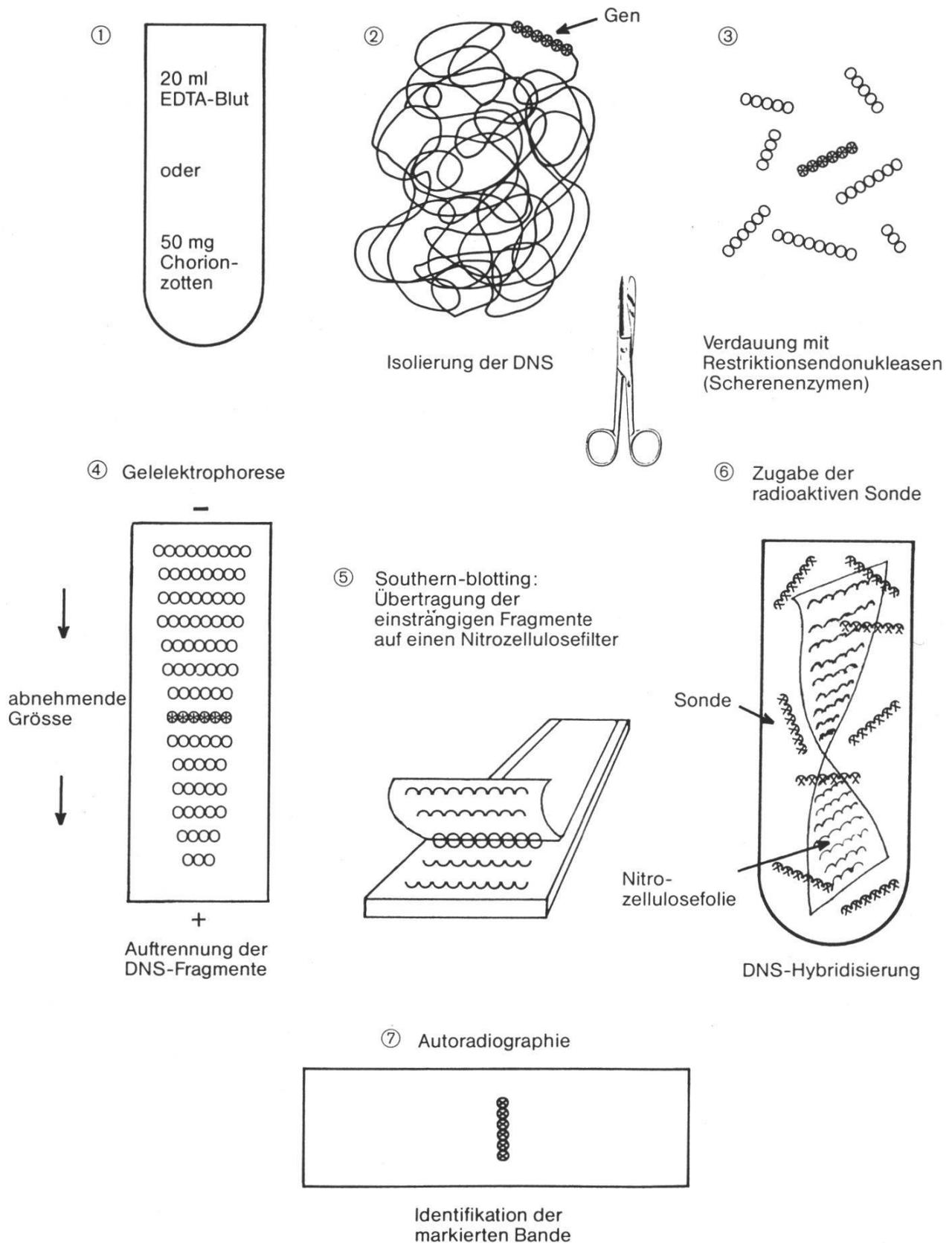


Abb. 1: Schematischer Ablauf der DNS-Diagnostik. Die von E.M. Southern (J.Mol.Biol 98, 503-517, 1975) entwickelte Technik («Southern Blotting»), d.h. der Transfer der DNS-Fragmente aus dem Elektrophoresegel auf eine Nitrozellulosefolie mit dem anschließenden Nachweis durch Hybridisierung mit einer Sonde, ist die entscheidende Grundlage für den Nachweis spezifischer DNS-Abschnitte.

Gen informative Sonde anlagert. Wenn man den Gendefekt nur indirekt nachweisen kann, muß also vorerst aufgrund von Familienuntersuchungen bestimmt werden, mit welchem Restriktionsfragment das normale bzw. abnorme Gen gekoppelt ist. Analoge Koppelungsanalysen mit (aufgrund der Möglichkeit des «crossing-over») beschränkterer Aussagekraft können auch mit Sonden durchgeführt werden, deren komplementäre Sequenzen deutlich außerhalb eines Genes lokalisiert sind. Da das gesamte genetische Material beim Menschen in allen Körperzellen praktisch identisch und vollständig vorhanden ist, lassen sich Erbdefekte unabhängig vom verfügbaren Zellmaterial und unabhängig vom zellspezifischen Genexpressionsmuster erfassen, was z.B. die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik von monogen vererbten Krankheiten entscheidend erweitert.

Am Beispiel der Anomalien des roten Blutfarbstoffes (Sichelzellanämie, alpha- und beta-Thalassämie) kann demonstriert werden, wie die DNS-Diagnostik zum Verständnis des Wesens und der Vielgestaltigkeit von nosologisch charakterisierten Erbkrankheiten beiträgt. Das menschliche Gen hat eine ausgesprochen komplexe Struktur; Mutationen in verschiedenen Abschnitten haben unterschiedliche phänotypische Konsequenzen.

Die DNS-Diagnostik trägt auch zur Kartierung menschlicher Gene bei. Während man bis 1973 die Lokalisation von nur 64 Genen auf den Autosomen kannte, hat dank der Gentechnologie die Kartierungsliste bis zum 15. Oktober 1986 auf 730 autosomale Gene zugenommen. Heute sollen die technischen Voraussetzungen gegeben sein, um 95 % der bekannten Gene auf den Chromosomen kartieren zu können (ROBERTS, 1987).

Bis heute war es oft schwierig oder gar nicht möglich, vom klinischen Phänotyp vorerst auf den zellbiologischen und biochemischen Defekt und dann auf die dafür verantwortliche DNS-Mutation zu schließen. Durch die direkte Analyse des Gendefektes, der für ein umschriebenes klinisches Krankheitsbild verantwortlich ist, läßt sich einfacher auf die dafür verantwortlichen biochemischen Mechanismen schließen. Diese sogenannte «reverse genetics» dürfte bald einmal das pathophysiologische Verständnis zahlreicher menschlicher Krankheiten erhellen.

Die oft befürchtete gentechnische Analyse der Veranlagung für geistig-seelische Eigenschaften des Menschen steht nicht unmittelbar bevor. Im heutigen Zeitpunkt sind diese meistens nicht einmal mit konventionellen genetischen Untersuchungstechniken einkreisbar. Eine eigentliche Genomanalyse (Genom = Summe aller Erbanlagen) wird bei einem einzelnen Menschen nicht möglich sein. Der Mensch besitzt etwa 100 000 verschiedene Gene. Von nur etwa 4000 (4 %) haben wir nähere Kenntnisse über deren Funktion; den Rest kennen wir nicht. Der «gläserne» Mensch, dessen «Innerstes» dem Blick des Genetikers voll zugänglich sein wird, bleibt glücklicherweise Utopie.

Die DNS-Diagnostik ergänzt das Spektrum der diagnostischen Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Disziplinen, so in der Pharmako- und Ökogenetik, in der Arbeits- und Versicherungsmedizin und nicht zuletzt auch in der Gerichtsmedizin, in der sie benutzt werden kann, um z. B. Blutspuren zu identifizieren, da Eigenschaften bestimmter DNS-Sequenzen (Minisatelliten) individuell sehr unterschiedlich sind. Die meisten Probleme, die bei derartigen Anwendungen der Gentechnologie auftreten, sind nicht grundsätzlich neu. Es wird übersehen, daß die präzise Erfassung

genetischer Eigenschaften verschiedenster Art in der Medizin weit verbreitet ist: Bestimmung von Blutgruppeneigenschaften für die Bluttransfusion oder zur Vermeidung der Folgen einer Unverträglichkeit zwischen Mutter und heranwachsendem Kind resp. für einen Vaterschaftsnachweis, Bestimmung der HLA-Eigenschaften für Organ- und Zelltransplantationen, Neugeborenen-Screening zur Erfassung von – vor allem durch Diät – vermeidbaren Erbkrankheiten, Überprüfung der Farbsinne im Zusammenhang mit Berufsberatung (öffentlicher Verkehr).

3. Gentherapie

Erbkrankheiten treten in unserer Bevölkerung häufiger auf, als allgemein bekannt ist. Mit den heute verfügbaren Methoden können sie nur ausnahmsweise wirkungsvoll beeinflußt werden. Aus diesem Grunde hat sich die pränatale Diagnostik, obwohl sie nicht frei von bioethischen Bedenken ist, als Methode zur Prävention der Geburt behinderter Kinder durchsetzen können. Wegen unserer Hilflosigkeit gegenüber Erbkrankheiten ist die Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten verständlich.

Durch die Gentechnologie werden direkte Eingriffe ins Erbgut von menschlichen Körperzellen denkbar, die zu einer lebenslangen und wirkungsvollen Behandlung von einigen wenigen Erbkrankheiten dienen könnten. Eine Gentherapie wäre eine echte Hilfeleistung für kranke Menschen, sofern keine anderen Therapiemöglichkeiten bestehen, das Leiden sehr schwer ist und die getroffenen Maßnahmen sich als sicher und nützlich erweisen. Die Entwicklung der Gentherapie wird vor allem in den USA vorangetrieben und durch technische Errungenschaften aus Japan beschleunigt.

Bei der Evaluation der Möglichkeiten und Grenzen der Gentherapie beim Menschen muß man unterscheiden:

1. wie der Eingriff vorgenommen werden soll und
2. wo er vorgesehen ist: in Keimzellen und Embryonen oder in Körperzellen.

Von den verschiedenen theoretischen Möglichkeiten einer Gentherapie kommt nur das Einbringen (Insertion) eines normalen Gens an einen nicht bestimmbar Ort im menschlichen Erbgut in Frage, wodurch ein funktionsuntüchtiger Erbfaktor in seiner Funktion ersetzt oder kompensiert werden kann. Ein solcher Eingriff entspricht weitgehend demjenigen, der zur Herstellung von therapeutisch wertvollen menschlichen Eiweißen verwendet wird. Man kann dieses Einbringen als «Genaddition» bezeichnen. Eine Genaddition kann in das Erbgut von Keimzellen und Embryonen (Keimbahn) oder in dasjenige von Körperzellen versucht werden. Genetische Veränderungen an Körperzellen werden nicht auf Nachkommen weitervererbt. Sie gehen mit dem Individuum, dessen Zellen behandelt wurden, wieder zugrunde.

Die sogenannte Keimbahn-Gentherapie genießt in der Laienpresse wegen ihrer Verbindung zur Reproduktionsmedizin besondere Aufmerksamkeit und wird häufig der gesamten Gentechnologie gleichgesetzt. Aus mehreren rein medizinisch-technischen Überlegungen sind die Voraussetzungen für die Einführung eines Gens ins Erbgut einer menschlichen Keimzelle oder eines Embryos nicht gegeben, obwohl wir bei der Besprechung der «transgenic mice» gezeigt haben, daß eine solche Übertragung im Prinzip möglich ist. Die befruchteten Eizellen, in die man ein fremdes Gen

einzubringen versucht, gehen häufig als Folge der Manipulation verloren. Eltern mit einem hohen genetischen Risiko haben immer noch eine gute Chance, gesunde Kinder zu zeugen. Es ist nicht möglich, an Keimzellen resp. frühen Embryonen zu erkennen, ob der Erbdefekt vorliegt oder nicht. Sicher wäre es falsch, genetisch gesundes Erbmaterial zu behandeln. Da sich die Insertion nicht steuern läßt, besteht ein hohes Risiko, daß der eingebrachte Erbfaktor andere Gene in ihrer Funktion beeinträchtigt oder diese gar verändert, indem sich das übertragene Gen in ein gesundes Gen einnistet. Der mögliche Erfolg einer Gentherapie an befruchteten Eizellen läßt sich nicht überprüfen, vor allem dann nicht, wenn eine Genexpression in den frühen Stadien der Embryonalentwicklung nicht stattfindet. Schlußendlich müßte ein erfolgreich behandelter Embryo mit der Methode des Embryotransfers in den Uterus seiner Mutter zurückgebracht werden. Die Aussichten, daß danach eine Schwangerschaft erfolgt, sind gering. Nicht nur pragmatische, sondern auch grundsätzliche Überlegungen sprechen gegen eine Gentherapie an Keimzellen und Embryonen.

Die Gentherapie von Körperzellen steht aber für einige ganz wenige Erbkrankheiten bevor. Zu diesem Zwecke werden diejenigen bereits differenzierten Körperzellen entnommen, welche wegen eines Gendefektes ihre Funktion nicht richtig erfüllen. In der Zellkultur versucht man, nur gerade in diese ein normales Gen eines fremden Menschen zu übertragen. Diejenigen Zellen, bei welchen dieser Versuch gelungen ist, werden außerhalb des Körpers weitervermehrt und werden dem Patienten wieder zurückgegeben. Die Grenzen solcher Maßnahmen werden offensichtlich, wenn man bedenkt, daß nur wenige differenzierte Zellen außerhalb des menschlichen Körpers überleben. Eingriffe z. B. in Hirnzellen, die bei Erbkrankheiten häufig betroffen sind, kommen überhaupt nicht in Frage. Ebenso wäre eine Behandlung nur eines Zellsystems bei Erbkrankheiten, die mehrere Organe beeinträchtigen, wenig sinnvoll. Zudem haben sich zahlreiche Erbkrankheiten bis zum Zeitpunkt der Geburt bereits so stark manifestiert, daß irreversible Schäden vorliegen und eine Gentherapie von Körperzellen wenig bringt. Auch die somatische Gentherapie setzt voraus, daß der Defekt eines Gens auf der Stufe der DNS bekannt und daß das normale Gen isoliert und kloniert worden ist. So ist es heute fahrlässig, bei Patienten mit Erbkrankheiten und ihren Angehörigen falsche Hoffnungen im Hinblick auf eine baldige Gentherapie von Körperzellen zu wecken.

Unsere Zeit ist durch Zukunftsangst und Technologiefeindlichkeit gekennzeichnet. Die Anwendung der Gentechnologie hat in weiten Kreisen unserer Bevölkerung eine heftige Diskussion entfacht, die unter verschiedenen Aspekten und mit unterschiedlichen Absichten geführt wird. Eine sinnvolle ethische Beurteilung des Möglichen muß von den Kenntnissen der naturwissenschaftlichen und medizinischen Grundlagen ausgehen. Falsche Vorbehalte gegenüber der Gentechnologie müssen im interdisziplinären Gespräch zwischen Naturwissenschaftlern und Ärzten, Ethikern, Juristen, Soziologen und Politikern, aber auch mit der breiten Öffentlichkeit abgebaut werden. Nur durch gemeinsame Bemühungen wird es möglich sein, die durch die Gentechnologie entstehenden echten und ernstesten Probleme zu bewältigen. Den naturforschenden Gesellschaften entsteht die Aufgabe, ein Forum für solche Diskussionen zu bieten.

Literatur

- CATENHUSEN, W.-M., und NEUMEISTER, H. (Hrsg.): Chancen und Risiken der Gentechnologie. Bericht der Enquête-Kommission des Dtsch. Bundestages. Schweizer: München 1987.
- EMERY, A.E.H.: An introduction to recombinant DNA. Wiley & Sons: Chichester 1984.
- MCKUSICK, V.A.: Mendelian inheritance in man, 7. ed. Johns Hopkins University Press: Baltimore and London 1986.
- MÜLLER, HJ. (Hrsg.): Reproduktionsmedizin und Gentechnologie. Schwabe: Basel 1987.
- - : Human gene therapy. Possibilities and limitations. *Experientia* 43, 375-378 (1987).
- ROBERTS, L.: Flap arises over genetic map. *Science* 238, 750-752 (1987).
- WEATHERALL, D.J.: The new genetics and clinical practice, 2. ed. Oxford University Press: Oxford 1985.
- WINNACKER, E.L.: Gene und Klone. Eine Einführung in die Gentechnologie. Verlag Chemie: Weinheim 1984.