

ARS ELECTRONICA 93

**GENETISCHE KUNST – KÜNSTLICHES LEBEN
GENETIC ART—ARTIFICIAL LIFE**

Herausgeber/*editors*:

Karl Gerbel, Peter Weibel

Redaktion/*editing*:

Katharina Gsöllpointner

INHALT

Karl Gerbel: Der 8. Tag. Ars Electronica 93	6
Katharina Gsöllpointner: Das andere Leben	7
Peter Weibel: Leben – das unvollendete Projekt	9
KÜNSTLICHES LEBEN	11
John L. Casti: Die drei Gesichter des Lebens	12
Christopher Langton: Artificial Life	25
Johannes Domsich: Remake ≈ Remodel	79
Florian Rötzer: Ein Lob der Parasiten	92
Symposium „Artificial Life“	105
Kevin Kelly: Die bionische Konvergenz	106
Ken Karakotsios: Die neue Grenze	109
Tom S. Ray: Synthetisches Leben. Evolution und Ökologie digitaler Organismen	115
Przemyslaw Prusinkiewicz: Die algorithmische Schönheit der Natur: Computergrafikmodelle von Pflanzen und Meeresmuscheln	118
Karl Sims: Interaktive Evolution	119
Larry Yeager: Poly World: Wirkliches Leben in einem künstlichen Kontext?	122
Frank Dietrich: Pioniergeist und Avantgarde	129
Symposium „Gentechnologie“	131
Christian Brünner: Aspekte der Diskussion um ein Gentechnikgesetz	132
Reinhard Löw: Gentechnologie und Ethik	134
Lothar Müller: Gentechnik-Impressionen	136
Helmut Ruis: Gentechnologie – ein Weg zu künstlichem Leben?	138
Horst Seidler: Biologie nach dem Sündenfall... ..	142
Johannes Voggenhuber: DADA in der Wissenschaft	149
Ernst Wagner: Gentherapie. Neue Wege in der Krebsbehandlung	151
Erwin F. Wagner: Ein molekulares Verständnis von Entwicklung und Erkrankung bei Säugetieren?	155
Symposium „Die Lust auf Unsterblichkeit. Kloning, Kryonik und Kosmetik“	157
Klaus Madzia: Die neuen Erben Frankensteins	158
Gerhard Johann Lischka: Länger leben	165
Reimara Rössler: Künstliches Leben durch Hinauszögern des Alterns	167
Mathias Wabl: Können wir Methusalem überleben?	168
Symposium „Roboter, Animaten und künstliche Lebewesen“	171
Louis Bec: Prolegomena	172
Joseph Bates: Künstliche Intelligenz und interaktive Kunst	181
Rodney A. Brooks: Physikalisches künstliches Leben	183

Pattie Maes: Künstliche Kreaturen bauen	184
Tamiko Thiel: Machina Cogitans. Das visuelle Design der Connection Machines CM-1 und CM-2	186
Mark Tilden: Die Evolution funktionaler Robo-Ökologien	195
Brainscape Laboratory	203
Konrad Becker/Wolfgang Zinggl: Barcode	205
Leopold Larcher/Rich.art: AUGen	227
Stefan Schemat: Virtuelle Emotionen	230
Katrin Stockhammer/Alexander Popper: Gen-Manipulations-Set (Part I)	240
Töne	244
Automatic Radio: R.A.M.S.Attack	245
Knowbotic Research: Simulationsraum	249
Bernhard Leitner: Das sehende Ohr	254
Klaus Obermaier/Robert Spour: Der geklonte Klang	258
Edek Bartz/Birgit Flos: „Kraftwerk“ unplugged? (eine Beschreibung von Oberflächen)	265
Dietmar Wiesner/Achim Wollscheid: Scores	272
Tom Johnson: Narayanas Kühe	278
Filme	281
Franz Marksteiner: Es lebt! Filmreihe „Künstliches Leben“	282
Environmental Constructions – Bruno und Peter Sandbichler: Ausstellungsarchitektur	288
GENETISCHE KUNST	291
Arye Wachsmuth: Kleine Genealogie des künstlichen Lebens	292
1. Biogenetische Kunst	295
Tassilo Blittersdorf: Zeitpflanzen. Eine elektro-chemische Prozeßinstallation	296
Stanislaw Divis	301
Thomas Feuerstein/Klaus Strickner: Spurenapparat	302
Sabine Hiebler/Gerhard Ertl: Gegenwartsarchäologie	309
David Kremers: Das Delbruck Paradox	312
Niki Nickl: Genetix	316
Dan Peterman: Legal Cheese	319
Dieter Roth: Small Landscape, Im Meer, Schimmelhaufen	325
Peter Sandbichler: Trans-Form	327
Roman Verostko: Notizen zur Epigenetischen Kunst: Die Ezechiel-Serie	334
Franz Xaver: Molektronische Netzwerke	338
2. Virtuelle Kreaturen	343
Daizaburo Harada: Geschöpfe	345
Peter Kogler: Ameisen	346
3. Roboter	349
Ulrike Gabriel: Terrain 01	350
Naoko Tosa: Talking to Neurobaby	353

4. Genetische Manipulation	357
Valie Export: Void Space I, II, III	359
Thomas Grünfeld: Dead on Arrival	360
Bruce Nauman: Andrew Head, Julie Head, Rinde Head	367
Alexis Rockman: The Reign of Rain	369
Mayer Vaisman: Untitled Turkey XXIII	370
5. „Language is a Virus from Outer Space.“ (William S. Burroughs)	373
Jochem Hendricks: 7 Viren	374
Thomas Locher: Satzbauplan	375
Mario Merz: Fibonacci-Reihen, Quando	379
Susanna Morgenstern: Weiter	380
Gebhard Sengmüller: TV Poetry	382
6. Künstliches Leben. Soft- und Hardware	385
Alba d'Urbano: Rosa Binaria	386
Ross Harley: Der Digitale Garten (Version III)	389
Wolfgang Hilbert: Das „Kulturmeter“ oder die Kunst des Multikulturellen Mischens (Lehrspiel zum Abbau von Fremdenangst)	393
Gideo May: The Table of the Spirits (Der Tisch der Geister)	397
Laurent Mignonneau/Christa Sommerer: Anthroposkop	398
Karl Sims: Genetische Bilder	401
Christa Sommerer/Laurent Mignonneau: Interactive Plant Growing	408
Akke Wagenaar: Animatrix	415
Peter Weibel: Weltwürfel	419
Peter Weibel: Über genetische Kunst	420
Biografien	423

GENTHERAPIE: NEUE WEGE IN DER KREBSBEHANDLUNG

ERNST WAGNER

GENE THERAPY: NEW METHODS OF TREATING CANCER ERNST WAGNER

In the present day and age, practically every gene can be isolated and analysed with molecular-biological methods. The growing awareness of causal genetic defects can be used for the diagnosis of a significant part of over 4000 human hereditary diseases. However, to a great extent, we are still a long way from utilizing this knowledge about the causes in the development of effective medication or treatment.

The new hope that the introduction of intact genes into human body cells can now directly cancel out the effect of the defective genes that cause illness ("somatic gene therapy"), led, first of all in the USA, now also in Europe, to the development of a total of more than 40 gene-therapy protocols. The treatment of relatively rare, life-threatening hereditary diseases such as the adenosine-deaminase defect, the mucoviscidosis, or the LDL receptor defect were initially in the foreground. The very latest research results point out that gene therapy could also possibly be used to fight more common illnesses such as cancer, which affect about a quarter of all human beings in the course of their lives.

One of the gene therapy approaches against cancer is based on the concept of strengthening the patient's immune defense system against the tumour. In the development of tumours such an immune reaction generally occurs in the initial stages. If this is not capable of directly shedding the tumour and destroying it, then the immune defence system becomes increasingly weaker as the development of the tumour progresses and is even actively suppressed by the body. Many of the conventional ways of treating cancer, such as surgery or chemo-therapy, which do help to remove large masses of tumour in the short-term, very often fail in the long-term because of the development of recurrences or the formation of metastases. These could be prevented by re-activating the immune defence system against the tumour.

For this purpose, the patient should be administered with his own genetically changed tumour cells as a vaccine (tumour vaccine) in a split-dose irradiated form. First of all, genes are introduced into the tumour cells producing immuno-stimulated matter such as cytokine which

In der heutigen Zeit kann mit molekularbiologischen Methoden praktisch jedes beliebige Gen isoliert und analysiert werden. Die wachsenden Kenntnisse über die ursächlichen genetischen Defekte können für die Diagnose eines wichtigen Teils der über 4000 menschlichen Erbkrankheiten eingesetzt werden. Wir sind leider meist noch weit davon entfernt, dieses Wissen über die Ursachen in die Entwicklung von wirksamen Arzneimitteln oder Therapien umzusetzen. Die neue Hoffnung, daß durch Einschleußen intakter Gene in menschliche Körperzellen die krankmachende Wirkung defekter Gene direkt aufgehoben werden kann („Somatische Gentherapie“), hat zunächst in den USA, nun aber auch in Europa, zur Entwicklung von insgesamt bereits über 40 genterapeutischen Protokollen geführt. Die Behandlung von relativ seltenen, lebensbedrohlichen Erbkrankheiten wie dem Adenosin-Deaminase-Defekt, der Mukoviszidose, oder dem LDL-Rezeptordefekt standen dabei anfänglich im Vordergrund. Forschungsergebnisse aus der allerletzten Zeit weisen darauf hin, daß die Gentherapie möglicherweise auch zur Bekämpfung von wesentlich häufigeren Erkrankungen, wie Krebs, der etwa ein Viertel aller Menschen in ihrem Lebenslauf betrifft, eingesetzt werden könnte.

Einer der genterapeutischen Ansätze gegen den Krebs beruht auf dem Konzept, die Immunabwehr des Patienten gegen den eigenen Tumor zu stärken. Bei der Entwicklung von Tumoren tritt meist anfänglich eine solche Immunreaktion auf. Ist diese nicht imstande, den Tumor unmittelbar abzustößt und zu zerstören, so wird die Immunabwehr mit fortschreitender Tumorentwicklung immer schwächer oder sogar vom Körper aktiv unterdrückt. Viele der herkömmlichen Methoden der Krebsbehandlung, wie Chirurgie oder Chemotherapie, die kurzfristig helfen, große Tumormassen zu entfernen, versagen dann aber oft langfristig, da es zum Auftreten von Rezidiven oder zur Bildung von Metastasen kommt. Diese könnten durch eine Reaktivierung der Immunabwehr gegen den Tumor verhindert werden.

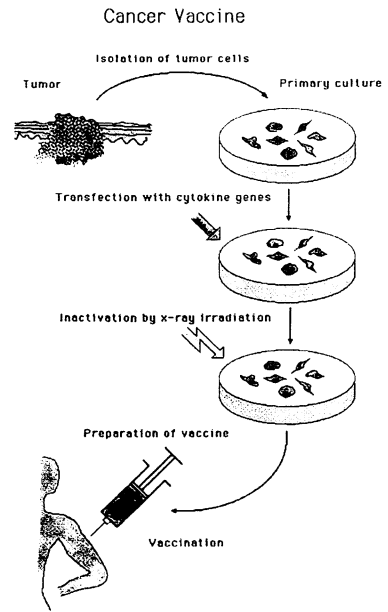
Zu diesem Zweck sollen dem Patienten seine eigenen, gen-

technisch veränderten Tumorzellen in bestrahlter, nicht teilungsfähiger Form als Impfstoff („Tumorzvakzine“) verabreicht werden. Zuvor werden in die Tumorzellen Gene eingeschleußt, die immunstimulierende Stoffe wie Zytokine produzieren, die die Immunzellen des Körpers an die Impfstelle locken. Eine erfolgreiche Impfung aktiviert und vermehrt in der Folge tumorspezifische zytotoxische T-Zellen, das sind Immunzellen, die im Körper des geimpften Patienten zirkulieren und einzelne verstreute Tumorzellen bzw. Mikrometastasen gezielt zerstören.

Voraussetzung für eine derartige Therapie ist eine effiziente und gefahrlose Methode, Zytokin-Gene außerhalb des Körpers in kultivierte Krebszellen einzuführen. Ein dafür geeignetes Gentransfersystem wurde am Institut für Molekulare Pathologie in Wien in einer Zusammenarbeit von unserer Gruppe mit der Gruppe von Prof. Max Birnstiel, und der Gruppe von Dr. David Curiel von der Universität in Chapel Hill, North Carolina, entwickelt. Ausgangspunkt war dabei die Entwicklung von synthetischen, d.h. im Reagenzglas chemisch hergestellte Komplexen. Diese enthalten die therapeutischen Gene in Form von Nukleinsäure (DNA), die mit Transportproteinen wie Transferrin verpackt sind. Dadurch wird die Rezeptor-vermittelte Endozytose, ein natürlicher effizienter Aufnahmemechanismus, zum Einschleußen des therapeutischen Gens in die Zelle möglich.

Diese synthetischen Nukleinsäure-Komplexe haben gewisse Ähnlichkeiten mit natürlichen Viren, was die Kapazität, DNA in die Zellen einzuschleußen, betrifft. Die „Künstlichen Viren“ haben aber den großen Vorteil, daß sie nicht wie natürliche Viren innerhalb von Zellen vermehrt werden können. Neben den komplett synthetischen Viren haben wir auch sehr effiziente Mischformen wie ein System entwickelt, das abgetötete Adenoviruspartikel enthält. Dabei werden die DNA-Komplexe mit hoher Effizienz in die Zelle und weiter in den Zellkern transportiert. Hier kommt es dann zur Übersetzung des therapeutischen Gens in Boten-RNA, die weiter in den entsprechenden Eiweißstoff, das therapeutische Protein, übersetzt wird.

Diese Technik wurde an einer Reihe verschiedener Tumorzellen, wie an frisch isolierten Melanomzellen, die einen bösartigen Hautkrebs verursachen, erprobt. In sehr vielen Fällen wurde dabei ein effizienter Gentransfer erreicht. Bei der Herstellung einer Tumorzvakzine (siehe Abbildung) sollen frische, chirurgisch isolierte Tumorzellen des Patienten mit dem Gen für das Zytokin Interleukin-2 versehen werden. Nach Bestrahlung dieser Zellen, die dadurch nicht mehr teilungsfähig sind, sollen die Zellen als Impfstoff in die Haut injiziert werden. An der Immunisierungsstelle produ-



entice the body's immune cells to the place of vaccination. A successful vaccination consequently activates and increases specific tumour cytotoxic T-cells—that is immune cells that circulate in the body of the vaccinated patient and which purposefully destroy individually dispersed tumour cells or micro-metastases.

Tumour vaccine

Isolation of the tumour cells
 Tumour Primary cultures
 Transfection with cytokin genes
 Inactivation by X-ray treatment
 Production of the vaccine
 Vaccination

The prerequisite for such a therapy is an efficient and harmless method of introducing cytokin genes into cultivated cancer cells outside the body. A suitable gene transfer system was developed at the Institute for Molecular Pathology in Vienna in cooperation with our group, and the team headed by Prof. Max Birnstiel and that of Dr. David Curiel from the University in Chapel Hill, North Carolina. The starting point was the development of synthetic i.e. chemically produced complexes in the reagent glass. These contain the therapeutic genes in the form of nucleic acid (DNA) which are packed with transport proteins such as Transferrine. In doing so, the receptor-mediated endocytosis, a naturally efficient receptive mechanism for introducing the therapeutic genes into the cells, is possible.

These synthetic nucleic acid complexes have certain similarities with natural viruses, as far as the capacity of introducing DNA into the cells is concerned. The "artificial viruses" do have the big advantage that they cannot multiply within the cells like natural viruses. In addition to the

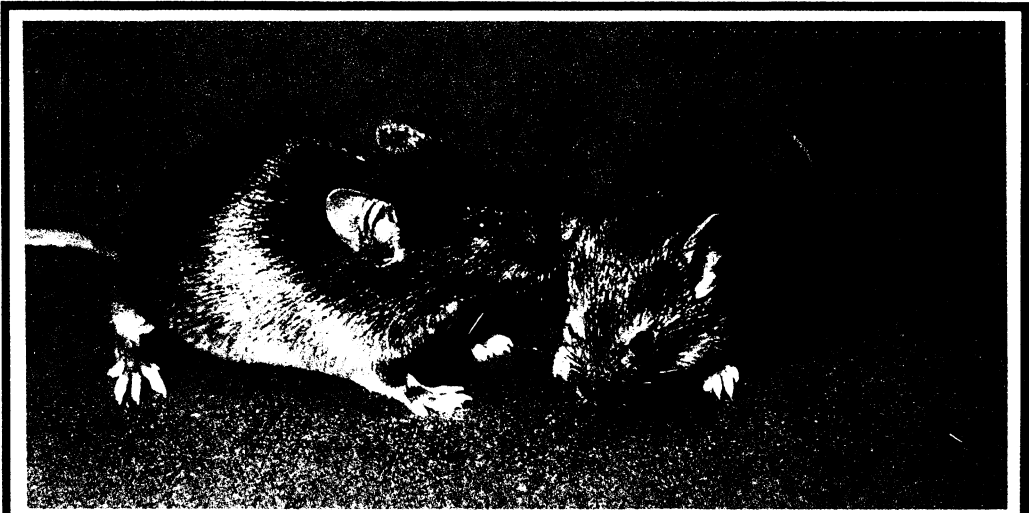
completely synthetic viruses, we have also developed very efficient mixed forms, like a system containing dead adenovirus particles. Here the DNA complexes are very efficiently transported into the cell and onto the nucleus of the cell. Then the therapeutic genes are transformed into messenger RNA which are transformed into the corresponding protein matter, the therapeutic protein.

This technique was tested on a series of different tumour cells e.g. on freshly isolated melanoma cells which cause malignant skin cancer. In a lot of cases, an efficient gene transfer was achieved. In the manufacture of a tumour vaccine (see Figure), the patient's fresh surgically isolated tumour cells are to be given the gene for the cytokin Interleukin-2. After irradiating these cells which are then no longer split, the cells are to be injected into the skin as a vaccine. At the point of vaccination these irradiated tumour cells produce great amounts of Interleukin-2 whereby a strongly tumour-specific immune response should be initiated (see above).

The efficiency of such tumour vaccines has already been shown in a mouse melanoma model. Here, mice were vaccinated twice with Interleukin-2-productive, irradiated mouse melanoma cells. Afterwards, vaccinated and non-vaccinated animals were given mouse melanoma cells. In every non-vaccinated mouse a tumour developed within two weeks, whereas all the vaccinated animals were protected against the development of cancer. As to whether such a gene therapy tumour vaccine can lead to an immunological additional form of treatment in human beings for the operative removal of the tumour, to cure cancer, can only be discovered by treating cancer patients.

zieren diese bestrahlten Tumorzellen große Mengen an Interleukin-2, wodurch eine starke tumorspezifische Immunantwort in Gang gesetzt werden soll (siehe oben).

Die Wirksamkeit einer derartigen Tumorstoffimpfung wurde bereits in einem Mausmelanom-Modell gezeigt. Dabei wurden Mäuse zweimal mit Interleukin-2 produzierenden, bestrahlten Mausmelanomzellen geimpft. Danach wurden geimpften und nichtgeimpften Tieren Mausmelanomzellen eingepflanzt. In allen nichtgeimpften Mäusen entwickelte sich innerhalb zweier Wochen ein Tumor, während alle geimpften Tiere vor der Krebsentstehung geschützt waren. Ob eine derartige gentherapeutische Tumorstoffimpfung beim Menschen als immunologische Zusatzbehandlung zur operativen Entfernung des Tumors zur Heilung vom Krebs führt, kann nur durch Behandlung von Krebspatienten herausgefunden werden.



Fos +/+



Fos -/-

Phänotyp einer Maus mit c-Fos-Gen-Mangel. Gebremstes Wachstum und osteoporotische Knochen bei einer -/- Maus. (Institut für Molekulare Pathologie, Wien)