

Forschung am Puls des Lebens Der Wissenschaftler zwischen Neugier und ethischer Selbstbeschränkung

Volker HERZOG

Zusammenfassung

Die Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen und Embryonen erweckt besondere Aufmerksamkeit und Neugier in Wissenschaft und Öffentlichkeit, weil die Embryonalentwicklung von fundamentalem biologischem Interesse ist und therapeutische Möglichkeiten ungewöhnlicher Art in Aussicht gestellt werden. Der Wissenschaftler steht hier zwischen Neugier und ethischer Selbstbeschränkung, weil bei Gewinnung embryonaler Stammzellen und bei Klonierung Embryonen verschiedener Entwicklungsstadien verwendet und damit geopfert werden. Es wird eine Vorgehensweise empfohlen, die sowohl der wissenschaftlichen Neugier als auch medizinischen Notwendigkeiten Rechnung trägt.

Schlüsselwörter: embryonale Stammzellen, Klonierung, adulte Stammzellen, Lebensbeginn und Lebensschutz

Abstract

Human embryonic stem cells and human embryos are a field of special interest for scientists because the early embryonic stages have become accessible to experimentation. This field has also raised special thirst for knowledge in the public as it is assumed to be of potential therapeutical use for the treatment of complex diseases. Scientists are in conflict between their natural inquisitiveness and an ethically based abstention because for the preparation of human embryonic stem cells and for cloning human embryos need to be sacrificed. A modus operandi is suggested which may satisfy both the scientific inquisitiveness and the medical needs of stem cell research.

Keywords: embryonic stem cells, human cloning, adult stem cells, begin and protection of life

Die Neugier ist ein Begriff, der das Streben des Menschen nach dem Unbekannten bezeichnet: nach Zusammenhängen, nach Erlebnissen und nach Wissen. Menschen und Tiere sind normalerweise von Geburt an mit einem Neugierverhalten ausgestattet als Voraussetzung für Kreativität und erfolgreiches Handeln, die es ihnen ermöglichen, sich in ihrer Umgebung zurecht zu finden.¹ Die Neugier hat einen hohen emotionalen Anteil, der dem verstandesmäßigen Anteil oft bis ins hohe Alter die erforderliche Triebkraft verleiht. Das gilt in herausragendem Maße für den Wissenschaftler, für den die Neugier eine der höchsten Tugenden ist. Die Entstehung neuen Lebens nach einem normalen Befruchtungsvorgang hat den naturwissenschaftlich Interessierten seit jeher beschäftigt, da sie Forschung am Puls des Lebens und somit wissenschaftlich ausgelebte Neugier in ihrer reinsten Form ist. Lange Zeit war diese Forschungsrichtung auf tierische Embryonen als Modellorganismen beschränkt, während der menschliche Embryo aus verschiedenen Gründen unantastbar schien. Der wichtigste Grund dafür lag in der ethischen Selbstbeschränkung, die den menschlichen Embryo und den Eingriff in die menschliche Keimbahn ausschloss. Grundlage dieser Selbstbeschränkung war der Schutz des menschlichen Lebens, der in dem alten und zentralen medizinischen Grundsatz „*nil nocere*“ zum Ausdruck kommt.² Forschung heißt jedoch immer, dass Neuland betreten wird und dass zu diesem Zweck Grenzen überschritten werden können. Gerade bei der Verwendung des menschlichen Embryos zu Forschungszwecken oder für mögliche therapeutische Ziele sollte es jedoch jedem bewusst sein, dass bei der selbstverständlichen Freiheit in der Wissenschaft ethische Normen zu beachten sind. Im Folgenden soll dargestellt werden, an welchen Positionen des Experimentierens die Freiheit der Wissenschaft und die Neugier des Menschen in der Erforschung des menschlichen Embryos ihre Grenzen finden sollten.

Kontinuum der Entwicklung nach Befruchtung der Eizelle

Das Entscheidende am Beginn des Lebens eines Organismus und damit eines jeden Menschen ist die Entstehung eines neuen Genoms nach der Befruchtung einer Eizelle. Es handelt sich um die 1876 von Oscar HERTWIG beschriebene Fertilisierung durch Gameten-Fusion und die Vereinigung der Zellkerne von Eizelle und Spermium. Bei Säugetieren dauert der Vorgang von der Gameten-Fusion bis zur Bildung des Zellkerns der Zygote etwa 12 Stunden. In dieser Zeit liegen beide Vorkerne von Spermium und Eizelle nebeneinander. Die Gene beider Vorkerne sind nur zum Teil äquivalent, weil die künstliche Aktivierung einer Eizelle in der Abwesenheit eines Spermiums bei Säugetieren, z. B. bei der Maus, nur bis zum 10ten oder 11ten Tag (etwa der Hälfte der Gestationsperiode der Maus) fortlebt. Bisher schien es unmöglich, dass die Entwicklung eines Organismus allein durch das Genom der Eizelle vollständig abgeschlossen werden kann. Unter bestimmten Bedingungen konnte jedoch vor kurzem gezeigt werden, dass eine parthenogenetische Entwicklung prinzipiell möglich ist und zu lebensfähigen Nachkommen führen kann.³ Dieses sind jedoch experimentell ermöglichte Ausnahmen und die Biologie betrachtet deshalb als Beginn des Menschseins die Fertilisierung mit der Bildung einer Zygote.

Der auf die Fertilisierung einsetzende langsame Prozess fortschreitender Veränderungen wird als Entwicklung bezeichnet. Die Zygote teilt sich mitotisch und bildet durch Differenzierung spezialisierte Zellen, deren Zahl für verschiedene Spezies charakteristisch ist und beim Menschen etwa 350 verschiedenen Zelltypen, bei niederen Tieren, z. B. Hydra, nur 10 – 20 verschiedene Zelltypen hervorbringt. Beim Menschen bezeichnen wir die Zeiträume von der Fertilisierung bis zum Ende der achten Schwangerschaftswoche als Embryonalstadium, von der neunten Woche bis zur Geburt als Fetalstadium. Während das

Fetalstadium mit dem Verlassen der Eihäute bei der Geburt beendet ist, ist die Entwicklung nach der Geburt nicht abgeschlossen, sondern die meisten Organismen, so auch der Mensch, hören niemals auf, sich weiterzuentwickeln. Das wird besonders deutlich in Organen, die sich ständig erneuern: durch die Aktivität adulter Stammzellen ersetzen wir jeden Tag 1 g – 1,5 g unserer Hautzellen, die als tote Zellen abgeschilfert werden, und in jeder Minute entstehen 1 Million neue rote Blutkörperchen, um die durch Alterung verloren gegangenen zu ersetzen. Aber auch die altersbedingte Rückbildung von Organen, z. B. die Involution der Leber, sind Teil dieses ständigen Entwicklungsprozesses. Es ist wichtig festzustellen, dass dieser lebenslange Entwicklungsprozess ein kontinuierlicher Vorgang ist.

Lebensbeginn und Lebensschutz

Diese Kontinuität kommt auch bei der Entwicklung des frühen Embryos von der Bildung der Zygote, ihrer Wanderung im Eileiter, der Bildung von Morula und Blastocyste, die sich schließlich aus der umgebenden Zona pellucida entwickelt und dadurch die Nidation in der Uterusschleimhaut ermöglicht, zum Ausdruck. Wir betrachten deshalb bereits die Zygote als einen lebenden menschlichen Organismus, weil er genetisch vollständig ist und damit das gesamte Potential der Entwicklung zu einem vollständigen Individuum in sich trägt.⁴ Es erscheint deshalb als völlig willkürlich, einen späteren Zeitpunkt als den der Fertilisierung als Beginn des Menschseins und damit seiner Schutzwürdigkeit anzunehmen. Dennoch wurden und werden in verschiedenen Kulturen und Religionen spätere Zeitpunkte, z. B. die Nidation in die Uterusschleimhaut, die Bildung der drei Keimblätter Endoderm, Ectoderm und Mesoderm, die Organentwicklung einschließlich der Bildung des zentralen Nervensystems oder die Geburt als Beginn der Schutzwürdigkeit festgelegt.

Häufig wird das Argument angeführt, dass die Schutzwürdigkeit erst bei Interaktion von Mutter und Embryo während der Nidation in die Uterusschleimhaut beginnt. Es ist jedoch bekannt, dass die Interaktion zwischen Mutter und dem frühen Embryo bereits während der Befruchtung und während der Wanderung der befruchteten Eizelle durch den Eileiter bis zum Uterus stattfindet. Es lassen sich zwar Entwicklungsstadien unterscheiden und beschreiben, die Kontinuität der Entwicklung nach der Fertilisierung steht jedoch außer Frage. Die Vielfalt der Argumente gegen die Schutzwürdigkeit von Anbeginn offenbart eine Willkürlichkeit, die im Wesentlichen auf dem Gefühl beruht, dass ein „Zellhaufen“ (z. B. die Blastocyste) noch kein Embryo mit voller Schutzwürdigkeit sein könne.

Gegen das Argument der Schutzwürdigkeit von Anbeginn wird häufig der Einwand erhoben, die Natur gehe mit ihren frühen Embryonen verschwenderisch um, weil nur ein Teil der befruchteten Eizellen zur Nidation gelangt und außerdem Aborte und Fehlgeburten nicht selten vorkommen. Bei dieser Argumentation wird außer Acht gelassen, dass die befruchtete Eizelle ihren Wert dadurch erhält, dass sie angelegt ist, einen vollständigen Menschen zu entwickeln unabhängig davon, ob diese Entwicklung auch wirklich eintritt. Darüber hinaus können die Ursachen ausbleibender Nidation, eines Abortes oder einer Fehlgeburt vielfältiger Natur sein, unter anderem kann eine embryonale Fehlentwicklung die Ursache sein.

Natürliche Gametenselektion, in vitro-Fertilisierung und Präimplantationsdiagnostik

Bevor Spermien die Chance erhalten, mit der Eizelle zu fusionieren, müssen sie zahlreiche natürliche Barrieren überwinden. Derartige Barrieren sind unter anderem die Wanderung der Spermien durch den Uterus und den Eileiter bis zum Ort der Fertilisierung, das Erkennen

und Durchdringen der Zona pellucida und schließlich die Gameten-Fusion. Dazu müssen die Spermien wanderungs-, adhäsions-, proteolytisch- und fusionskompetent und entsprechend ausgestattet sein. Während der Evolution haben sich diese Barrieren offenbar als sinnvoller Selektionsmechanismus erwiesen, der inkompetente Spermien ausschließt.

1977 gelang es erstmals bei Säugetieren, durch in vitro-Fertilisierung (IVF) Embryonen heranzuziehen,⁵ wodurch neue Möglichkeiten in der Tierzucht eröffnet wurden, die sich als vorteilhaft erwiesen haben. Die Erfahrungen der in vitro-Fertilisierung des Rindes wurden jedoch sehr bald auf den Menschen übertragen, wobei als Sonderform der in vitro-Fertilisierung die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) entwickelt wurde. Dabei werden sämtliche während der Evolution entstandenen Selektionsbarrieren umgangen. Mögliche daraus resultierende Fehlentwicklungen, die bei der Tierzucht kein größeres Problem darstellen, könnten sich beim Menschen als sehr schwerwiegend erweisen. Bisher gibt es für diese Befürchtung noch keine Hinweise, es bestehen jedoch auch erst seit wenigen Jahren Erfahrungen mit der ICSI. Kinder, die nach IVF geboren werden, zeigen eine erhöhte Inzidenz seltener Erkrankungen, z. B. an Retinoblastom. Die Ursachen sind unbekannt, aber möglicherweise hat das Kulturmedium, in dem die Embryonen in vitro heranwachsen, einen bedeutenden Einfluss, z. B. wenn es Substanzen enthält, die die Methylierung von DNA begünstigen.⁶ Es wurde gezeigt, dass Methionin und Cholin als Methyl-Donoren sowie Folsäure, Vitamin B12 und Pyridoxalphosphat als essentielle Faktoren dienen und bei den Embryonen durch vorzeitige DNA-Methylierung Ausgangspunkt für diese Erkrankungen sein könnten.⁷

Zur Testung der zu implantierenden Embryonen nach in vitro-Fertilisierung, z. B. bei Eltern, die genetisch durch bestimmte erbliche Erkrankungen vorbelastet sind, wird in manchen Ländern die Präimplantationsdiagnostik durchgeführt. Zu diesem Zweck erfolgt gewöhnlich am 3. Tag eine Blastomerenbiopsie, wenn sich der

Embryo im 8-Zell-Stadium befindet. Dabei geht man davon aus, dass die Blastomeren hinsichtlich ihrer Entwicklungspotenz gleichwertig sind und jede sich zu einem vollständigen Embryo entwickeln kann. Es hat sich aber gezeigt, dass auch die Blastomeren von Säugetieren eine unterschiedliche Entwicklungspotenz aufweisen.⁸ Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass Entwicklungsdefekte, unter Umständen erst nach längerer Zeit der Entwicklung, auftreten. In Ländern, in denen die Präimplantationsdiagnostik untersagt ist, wird häufig die Polkörperdiagnostik durchgeführt. Diese ist jedoch auf die genetischen Anlagen der Eizelle, d. h. des mütterlichen Genoms, beschränkt. Neben den biologischen Argumenten gelten jedoch gleichwertige ethische Bedenken, weil mit der Präimplantationsdiagnostik eine Selektion von „lebenswertem“ und „lebensunwertem“ Leben ermöglicht wird.

Eine weitere bereits jetzt in vollem Umfang abzusehende Folge der in vitro-Fertilisierung ist die Überproduktion menschlicher Embryonen. Die Argumentation, diese überschüssigen Embryonen sinnvoll für die Forschung einzusetzen, ist ein Zeichen für die Missachtung des menschlichen Lebens und seiner Schutzwürdigkeit von Anbeginn, das heißt vom Zeitpunkt der Fertilisierung, an. Der Forderung nach experimenteller Nutzung der überschüssigen menschlichen Embryonen liegt die Stammzellgewinnung mit vermeintlichen Aussichten auf Heilung schwerwiegender Erkrankungen und der nicht auszuschließenden Möglichkeit wirtschaftlicher Gewinne zugrunde (siehe unten).

Biologischer und medizinischer Hintergrund embryonaler Stammzellen

Methoden für die Präparation embryonaler Stammzellen wurden ursprünglich in Mäusen erstmals im Jahre 1981 entwickelt. Erforderlich dafür war die in vitro-Fertilisierung und die Entwicklung einer Blastocyste aus der befruchteten Eizelle sowie die Entnahme der inneren

Zellmasse. Mit diesen tierischen embryonalen Stammzellen konnten erstmals *in vitro* die Mechanismen ihrer Differenzierung sowie ihre Vielfalt und die Bedeutung für den werdenden Organismus erforscht werden. Da die prinzipiellen Gesetze der Säugetierentwicklung auch für den Menschen gelten, konnten damit grundlegende, auch für den Menschen gültige Erkenntnisse gewonnen werden. Dadurch wurde ein Arbeitsfeld eröffnet, das erstmals die Möglichkeit bot, prinzipielle entwicklungsbiologische Fragen zur Differenzierung und Morphogenese bei Säugetieren beantworten zu können. Die Übertragung der dabei gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen schien somit aus biologischen Gründen überflüssig, war aber wegen der verständlichen Neugier des Wissenschaftlers nur eine Frage der Zeit. Es dauerte jedoch 17 Jahre, bis erstmals 1998 menschliche embryonale Stammzell-Linien erfolgreich isoliert werden konnten: aus 14 Blastocysten, die aus überzähligen Embryonen nach *in vitro*-Fertilisierung entstanden waren, wurden 5 voneinander unabhängige Stammzell-Linien etabliert.⁹ Die Zell-Linien waren zu prolongierter und differenzierter Proliferation in Kultur befähigt, und dies unter Beibehaltung ihrer Eigenschaft, sich in die Vielfalt der Zelltypen des menschlichen Organismus zu entwickeln. Die Schwierigkeiten des Transfers der bei Mäusen entwickelten Technologie auf den Menschen erklärt den langen Zeitraum von 17 Jahren. Die Blastocysten des Menschen bilden sich etwa 4 – 5 Tage nach der Fertilisierung und enthalten zwischen 64 bis einige 100 Zellen, die die äußere Hülle des Embryos, das Trophectoderm, bilden, während der eigentliche Embryo aus einer Ansammlung polarisierter Zellen, der inneren Zell-Masse, besteht. Die innere Zellmasse ist der Ort pluripotenter Zellen, die für die Entwicklung von Geweben und Organen des späteren Organismus bestimmt sind. Zur Gewinnung embryonaler Stammzellen wird das Trophectoderm entfernt, die innere Zellmasse dissoziiert und auf eine Lage von Nährzellen

(„feeder cells“) ausgesät. Die resultierenden Zell-Kolonien werden mechanisch isoliert und erneut ausgesät, bis die Homogenität der Kolonien erreicht ist.¹⁰ Die aus den Kolonien erhaltenen Stammzellen sind fähig, sich symmetrisch für eine theoretisch unbegrenzte Zeit der Selbsterneuerung zu teilen. Sie sind jedoch gleichfalls fähig, sich unter dem Einfluss spezifischer Signalmoleküle asymmetrisch unter Bildung der verschiedenen Zelltypen des menschlichen Organismus zu teilen. Prinzipiell sind derartige Stammzell-Linien unsterblich, praktisch hat sich jedoch gezeigt, dass diese Zell-Linien nicht unbegrenzt verwendet werden können. Zellbiologen ist es aus zahlreichen Erfahrungen mit anderen Zell-Linien bekannt, dass Zellen *in vitro* im Laufe der Zeit genetischen Mutationen unterworfen sind: in Zellen des Menschen und verschiedener Tierspezies tritt durchschnittlich eine Mutation bei jeder Zellteilung auf.¹¹ Es ist nicht zu erwarten, dass sich embryonale Stammzellen grundlegend anders verhalten. In der Tat sind zahlreiche weitere Stammzell-Linien des Menschen entstanden, von denen sich jedoch nur ein kleiner Teil für die Forschung als geeignet erwies. Außerdem wurden zu Anfang die Stammzell-Linien auf einem „feeder layer“ aus Mäusezellen kultiviert, woraus sich die hohe Wahrscheinlichkeit der Kontamination von Stammzellen mit Mäusezellen und damit die Unmöglichkeit für angestrebte therapeutische Anwendungen ergeben. In zunehmendem Umfang wird deshalb die Forderung laut, neue Stammzell-Linien zu generieren und zu diesem Zweck die bestehenden Stammzellgesetze zu lockern, eine Forderung, die insbesondere auch bei einigen Politikern mit der Forderung, der „Chance (auf Heilung) eine Chance“ zu geben, Unterstützung findet.¹² Damit würde jedoch aus der Forschung mit Stammzell-Linien eine äußerst bedenkliche verbrauchende Embryonen-Forschung. Die Bedenken beruhen auf der für die Gewinnung neuer Stammzellen notwendigen Tötung ungeborenen Lebens und der Verletzung des Embryonenschutzgesetzes.

Selbst manche Vertreter von Glaubensgemeinschaften scheuen nicht davor zurück, diese verbrauchende Embryonenforschung zu unterstützen mit den Worten, warum soll embryonales Zell-Material „nicht benutzt werden, wenn das eh zum Sterben verurteilt“ ist.¹³

Die Tötung ungeborenen Lebens zum Zwecke der Stammzellforschung ist sicherlich der ethisch bedenklichste und der medizinisch riskanteste Weg: 1. Medizinisch riskant deswegen, weil es sich gezeigt hat, dass die Transplantation von Stammzellen mit der Gefahr der Bildung von Teratomen oder Teratokarzinomen verbunden ist. Die embryonale Stammzelle ist im Grunde genommen eine potentiell Tumor-bildende Zelle.¹⁴ Selbst ein gutartiger Tumor kann sich im zentralen Nervensystem je nach Lokalisation katastrophal auswirken. Natürlich beabsichtigt niemand, embryonale Stammzellen ohne vorherige Differenzierung zu transplantieren. Voraussetzung für eine Transplantation ist jedoch die vollständige Differenzierung aller Zellen, um die unerwünschten Nebeneffekte zu vermeiden. Das kann jedoch zur Zeit niemand garantieren. 2. Ethisch bedenklich, weil die Forderungen der Stammzellforscher sich nicht mehr nur auf neue Stammzell-Linien beschränken werden, sondern auch das Klonieren mit einbezogen werden soll (s. u.). Die meisten Arbeitsgruppen gehen davon aus, dass es noch 5 – 10 Jahre dauern wird, bevor eine klinische Anwendung ins Auge gefasst werden kann. Allerdings hat die Firma Geron (Menlo Park, Kalifornien) angekündigt, bereits im Sommer 2006 die ersten Anwendungen bei Menschen mit Rückenmarksverletzungen durchzuführen.¹⁵

Es hat sich in den letzten Jahrzehnten gezeigt, dass die zweifelsfrei biologisch wichtigen Fragen nach der Regulation von Differenzierung und Morphogenese auch mit tierischen embryonalen Stammzellen beantwortet werden können. An ihnen konnte bereits gezeigt werden, dass sie unter dem Einfluss bestimmter Wachstumsfaktoren die Fähigkeit haben, Neuron-spezifische Proteine zu exprimieren

und Axone mit der Fähigkeit zur Bildung von Aktionspotentialen zu entwickeln.¹⁶ Nach Transplantation von Glia-Zellen konnte gezeigt werden, dass derartige Transplantate zur Myelinisierung¹⁷ Myelin-defizienter Ratten¹⁸ beitragen. Aus diesen wenigen Beispielen folgt, dass wesentliche Erkenntnisse von Differenzierung und Morphogenese an tierischen embryonalen Stammzellen gewonnen werden können, und dass der Erkenntnisgewinn und damit die kulturelle Bedeutung für die Gesellschaft bei Beschränkung auf tierische embryonale Stammzellen unangetastet bleiben.

Der verständliche Wunsch nach neuen therapeutischen Möglichkeiten steht dagegen in weiter Ferne. Vielfältig geäußerte Versprechungen, Diabetes, multiple Sklerose, Morbus Parkinson oder die Alzheimer Erkrankung durch Transplantation dieser Zellen heilen zu können, wirken grotesk und nur für den Laien glaubhaft angesichts der bisherigen Forschungsergebnisse. Zur Zeit befindet sich die Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen noch im Anfangsstadium und es ist noch in keinem Fall gelungen, menschliche embryonale Stammzellen erfolgreich bei der Behandlung dieser Krankheiten einzusetzen. Einer der wesentlichen Gründe mag darin liegen, dass die genannten Erkrankungen viel zu komplex sind, als dass sie nach bisherigem Kenntnisstand durch einfache Transplantation von Zellen, die aus embryonalen Stammzellen gewonnen wurden, geheilt werden könnten. Ein weiterer Grund besteht darin, dass sich die heterologe Stammzelltransplantation wegen der zu erwartenden Immunabwehr und der daraus resultierenden Abstoßungsreaktion mit größten Schwierigkeiten verbunden sein dürfte. Eine Möglichkeit, dies zu überwinden ergibt sich aus der Klonierung menschlicher Embryonen.

Klonierung menschlicher Embryonen

Der Klonierung liegt der Transfer von somatischen Zell-Kernen in vorher entkernte

Eizellen zugrunde. Der Zellkerntransfer hat in der Biologie eine längere Geschichte und wurde ursprünglich zu völlig anderen Zwecken als den der Klonierung entwickelt. Der erste erfolgreiche Kern-Transfer wurde an der Schirmalge *Acetabularia* durchgeführt: es wurden zwei Spezies verwendet, *Acetabularia mediterranea* und *Acetabularia crenulata*, die sich beide in der Form ihres Schirmes unterscheiden. Wenn das zellkernhaltige Segment von *Acetabularia crenulata* durch das von *Acetabularia mediterranea* ersetzt wurde, bildete sich nach kurzem ein Schirm wie bei *Acetabularia mediterranea* aus. Daraus folgte, dass der Zellkern die Zellform bestimmt und damit eine morphogenetische Potenz besitzt.¹⁹ Der Kerntransfer bei Wirbeltieren wurde erstmals bei Krallenfröschen (*Xenopus laevis*) von GURDON 1966 durchgeführt, dem es damit gelang nachzuweisen, dass Zellkerne somatischer Zellen über das gesamte Genom verfügen.²⁰ Diese Entdeckungen gehören zu den größten der modernen Biologie. Der erfolgreiche Kerntransfer eines somatischen Zellkernes in die Eizelle eines Säugetieres, nunmehr als Klonierung bezeichnet, gelang erstmals I. WILMUT und resultierte allerdings erst nach 275 Anläufen in der Geburt des Klonschafes „DOLLY“.²¹ Die prinzipielle biologische Erkenntnis war ungleich geringer als bei den Versuchen von GURDON. Das Ergebnis war jedoch wesentlich spektakulärer, weil damit die Möglichkeit der Klonierung des Menschen in greifbare Nähe zu rücken schien. Grundlage dieser Klonierung ist die erfolgreiche Reprogrammierung des transplantierten somatischen Zellkerns, die u. a. auf der Demethylierung seines Genoms beruht. Diese Reprogrammierung scheint selbst bei hochdifferenzierten Zellen zu funktionieren. Beispiele dafür sind: 1. Olfaktorische sensorische Neurone der Maus, von denen jedes nur eins von etwa 1000 olfaktorischen Rezeptor-Genen exprimiert: Die erzeugten Klone hatten das volle olfaktorische Repertoire, woraus die erfolgreiche Reprogrammierung ersichtlich

ist.²² 2. Selbst Zellkerne von Tumor-Zellen rekapitulieren die embryonale Entwicklung, wie die Arbeitsgruppe von Rudolf JAENISCH an Melanom- und anderen Tumor-Zellen gezeigt hat.²³ Ob die Gesamtentwicklung eines durch Klonierung entstandenen komplexen Organismus tatsächlich normal verläuft, ist jedoch noch völlig unklar. Das Klonschaf „DOLLY“ fing schon in jungen Jahren an zu kränkeln und alterte vorzeitig und im Alter von 6 Jahren ist es gestorben. Addiert man das Alter seiner „Kopiervorlage“ dazu (das Zellkern-Spendertier war 6 Jahre alt), war DOLLY genetisch bereits 12 Jahre alt und hatte die normale Lebenserwartung eines Schafes erreicht. Die Reprogrammierung resultiert somit offensichtlich nicht in einem vollständig embryonalen Zustand des transplantierten Zellkerns.

Die Klonierung menschlicher Embryonen wurde erstmals im November 2001 von der Firma ACT („Advanced Cell Technology“) aus Massachusetts, USA, als gelungen berichtet. Es wurde zwar die Bildung eines Blastocoels beobachtet, es entstand jedoch keine innere Zellmasse. Das bedeutet, dass auch noch keine Stammzellen daraus entwickelt werden konnten. Dies gelang erstmals Dr. Woo Suk HWANG an der Seoul National University of South Korea, der von 16 Frauen 242 Eizellen gewann und von 11 Patienten Hautproben zur Gewinnung von Zellkernen entnahm. Von den resultierenden 30 klonierten Embryonen isolierten die Wissenschaftler 1 embryonale Stammzell-Linie, die sich kontinuierlich im Labor teilte.²⁴ Später wurden ähnliche Klonversuche auch erfolgreich in britischen Labors durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen ist es, körpereigene Stammzellen für spätere therapeutische Zwecke zu gewinnen. Es sollte jedoch klar sein, dass bei jeder Stammzellgewinnung selbst unter günstigsten Bedingungen mindestens ein Embryo getötet werden muss. Dennoch wird die Klonierung des Menschen gefordert, weil eine Chance bestehen könnte, die Voraussetzungen für die Behandlung ansonsten völlig behandlungsresistenter Erkranken-

kungen, z. B. der amytrophen Lateralsklerose, zu liefern.²⁵ Dabei werden Alternativen, die in klinischer Hinsicht wesentlich praxisgerechter sind, ignoriert. So haben neuere Arbeiten mit adulten neuronalen Stammzellen, z. B. bei Rückenmarksdurchtrennung, erste Hinweise für Behandlungsmöglichkeiten ergeben (s. u.).

Die Arbeiten mit menschlichen embryonalen Stammzellen werden unter anderem auch damit begründet, dass sie später zu Zwecken der Gewebekonstruktion in vitro („Tissue Engineering“) Verwendung finden werden. Die Gewebekonstruktion in vitro von komplexen Organen wie z. B. Leber und Niere steht jedoch noch in weiter Ferne. Es ist deshalb abzusehen, dass der Wunsch nach rascher Lösung entsteht, z. B. durch Klonierung gewonnene Embryonen in einem Uterus heranwachsen zu lassen, um danach einem späteren Embryo oder einem Feten fertige Organe zur Transplantation zu entnehmen. Ein entsprechender Gesetzentwurf wird zur Zeit im US-Staat Maryland verhandelt („Senate Bill 751“), gegen den allerdings namhafte Wissenschaftler in einem Brief an den Senat protestiert haben.²⁶ Dieses Gesetz würde ungeheure Schwierigkeiten einer völlig neuen Dimension aufwerfen, weil dadurch die Grenze zum therapeutischen Klonen überschritten würde und schwerwiegende Fragen entstünden, z. B. wenn eine Mutter sich weigern würde, den in ihr heranwachsenden Embryo zum Zwecke der Gewebekonstruktion zu opfern.

Als eine neue Quelle für Eizellen zur Klonierung wurden die Ergebnisse von H. SCHÖLER gewertet: Seiner Arbeitsgruppe war es gelungen, Oocyten aus embryonalen Stammzellen der Maus zu generieren, die sich später sogar zu Blastocysten entwickelten.²⁷ Kurz darauf konnten auch männliche Gameten aus embryonalen Stammzellen gewonnen werden.²⁸ Wenn auf diese Weise Gameten gezeugt werden können, kann z. B. die Eizell-Spende umgangen werden. Es entsteht nach Fertilisierung jedoch ebenfalls ein Embryo und das Dilemma seiner Vernichtung zum Zweck der

Stammzell-Gewinnung oder gar von Embryonen zur Organspende bleibt bestehen.

Es zeigt sich, dass die Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen zur Obsession werden kann und spätestens bei der zu letzt geschilderten Situation ein „horror scenario“ entstehen kann. Unterstützt wird das ganze von einigen Politikern,²⁹ die offensichtlich der Illusion erlegen sind, Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen und Klonierung seien Ausdruck der Leistungsfähigkeit in der Wissenschaft.

Adulte Stammzellen als hoffnungsvoller Ausweg aus dem Dilemma

Es besteht eine jahrzehntelange Vielfalt von Erfahrungen bei der Transplantation von Organen, insbesondere mit der Transplantation von Knochenmark, Haut und Cornea-Gewebe. Grundlage dieser Transplantationen und ihrer Erfolge ist die Anwesenheit von Stammzellen, die potentiell unsterblich sind und entsprechend ihrem Differenzierungsprogramm nur begrenzte Differenzierungsmöglichkeiten bieten. In der Tat wurden lange Zeit Stammzellen des erwachsenen Organismus als gewebespezifisch, d. h. als Zellen angesehen, die ihr Differenzierungs- und Regenerations-Potential auf das jeweilige Organgebiet beschränken, in dem sie sich befinden. Obwohl teilweise bis zu vier Jahrzehnte an Erfahrung mit der Transplantation adulter Stammzellen besteht und damit ungezählten Menschen das Leben gerettet werden konnte, ist die Charakterisierung dieser Stammzellen noch nicht sehr weit gediehen. In Säugetieren ist die Lokalisation von Stammzellen im Epithel des Magen-Darm-Kanals, der Haut und der Cornea beschrieben worden und in einigen Fällen wurden die molekularen Signale, die von diesen Zellen ausgehen, identifiziert, speziell bei hämopoetischen Stammzellen des Knochenmarks, mit denen besonders umfangreiche Erfahrungen, z. B. bei der Behandlung der Leukämie, bestehen. Es

bestanden bisher erhebliche Schwierigkeiten, z. B. in der in vitro-Kultivierung hämopoetischer Stammzellen. Vor kurzem ist es jedoch gelungen zu zeigen, dass Osteoblasten, die im Knochenmark vorkommen und die kalzifizierende Knochenmatrix herstellen, eine entscheidende Rolle bei der Regulation der hämopoetischen Stammzellen spielen.³⁰ Damit wurde eine bedeutende Lücke in der Erkenntnis adulter Stammzellen des Knochenmarkes und deren Kultur geschlossen. Selbst innerhalb des zentralen Nervensystems wurden Stammzellen nachgewiesen: Nach einigen initialen, etwa 40 Jahre alten Hinweisen ist es nunmehr sicher, dass in einigen Regionen des erwachsenen Gehirns Neurone kontinuierlich erneuert werden können.³¹ Insgesamt kennen wir zur Zeit etwa 20 Körperorgane, aus denen Stammzellen, die der Regeneration und dem Zellersatz bei Gewebefekten dienen, teilweise mit großer Reinheit isoliert werden können.³² Ein Ziel derzeitiger Untersuchungen besteht darin, bei genauer Kenntnis der Regulation von Wachstum und Differenzierung adulte Stammzellen in situ selektiv zur Proliferation und damit zum Gewebeersatz anregen zu können.

Widersprüchliche Ergebnisse bestehen dagegen hinsichtlich der Möglichkeit, dass auch die Stammzellen des erwachsenen Organismus einen gewissen Grad an Plastizität besitzen. Zwar hat es sich gezeigt, dass adulte Stammzellen aus Knochenmark nicht nur zu den Differenzierungslinien verschiedener Blutzellen beitragen, sondern die zelluläre Grundlage verschiedener neuronaler Zelltypen,³³ von Skelettmuskelfasern³⁴ oder von Leberzellen³⁵ sein können. Ein dramatisches Beispiel für die Plastizität adulter Stammzellen ergab sich aus der Beobachtung, dass neuronale Stammzellen nach ihrer Implantation in die Eihäute von Hühnerembryonen Ausgangspunkt für die Entwicklung aller drei Keimblätter sind.³⁶

Das breite Differenzierungspotential somatischer Stammzellen wurde jedoch vielfach angezweifelt, weil gezeigt wurde, dass adulte Stammzellen die funktionellen Eigenschaften

anderer Entwicklungslinien auf dem Wege der Zellfusion-vermittelten Aufnahme spezifischer chromosomaler DNA annehmen können.³⁷ Dennoch konnte unter Kenntnis dieser Beobachtungen vor kurzem eine Zellfusion-unabhängige Differenzierung neuronaler Stammzellen, z. B. in Endothelzellen, nachgewiesen werden.³⁸ Die Plastizität neuronaler Stammzellen scheint demnach zu bestehen und die Differenzierung in andere Zelltypen auch ohne Fusion möglich zu sein. Die Plastizität neuronaler Stammzellen wurde bereits mit einigem Erfolg an experimentellen Rückenmarksverletzungen ausgenutzt: Nach Injektion adulter neuronaler Stammzellen ergaben sich signifikant positive Effekte hinsichtlich Bewegung und Sensibilität. Dabei war die Verwendung naiver, i. e. unveränderter, adulter Stammzellen häufig von Allodynie gefolgt, d. h. besonderen Schmerzzuständen, deren Ursache im Auswachsen von Astrocyten im Verletzungsbereich gesehen wird. Wenn jedoch die Zellen vor ihrer Transplantation in vitro zur Differenzierung in Oligodendrocyten veranlasst wurden, konnte diese Allodynie reduziert und die Funktion verbessert werden.³⁹

Diese und zahlreiche andere aktuelle Untersuchungsergebnisse machen die Forschung an somatischen Stammzellen des Menschen besonders interessant. Die bisherigen Erfolge bei der Transplantation somatischer Stammzellen des Menschen und ihr möglicherweise vorhandenes Differenzierungspotential sind für die Medizin von großer Bedeutung. Darüber hinaus besitzen die adulten Stammzellen gegenüber den menschlichen embryonalen Stammzellen unerreichbare Vorzüge, weil

1. bei der Forschung mit adulten menschlichen Stammzellen die Tötung von menschlichen Embryonen entfällt und
2. nach bisheriger Kenntnis und jahrzehntelanger Erfahrung mit adulten menschlichen Stammzellen keine Teratome und Teratokarzinome hervorgehen.
3. eine „host versus graft“-Reaktion gegen die implantierten (körpereigenen) Stammzellen von vornherein ausgeschlossen ist.

Entscheidungsvorschläge für die Nutzung von Stammzellen in Biologie und Medizin

Die Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen befindet sich im Experimentalstadium und mögliche therapeutische Erfolge sind höchst ungewiss. Entsprechend sind die propagierten Aussichten auf wirtschaftlichen Gewinn aus der Embryonnutzung auf absehbare Zeit hin offensichtlich unbegründet. Das wichtigste Argument gegen die Nutzung menschlicher Embryonen ist jedoch die damit verbundene Tötung ungeborenen Lebens. Hier stoßen die für unsere Kultur fundamental wichtige Freiheit in der Wissenschaft und die Befriedigung der Neugier des Wissenschaftlers an ethische Grenzen. Wissenschaftler sollten deshalb auf die Forschung mit menschlichen Embryonen verzichten. Unsere Gesellschaft sollte darüber hinaus den Mut haben, vermeintlichen wirtschaftlichen Gewinnerwartungen aus der Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen zu widerstehen,

1. wegen der berechtigterweise zu befürchtenden Forderung nach weitgehender Liberalisierung der gesetzlichen Grundlagen, weil in Zukunft ständig neue Stammzell-Linien erforderlich sein werden;
2. weil die Forschung mit embryonalen Stammzellen unweigerlich in der Klonierung des Menschen resultieren wird.

Stattdessen sollten die finanziellen und wissenschaftlichen Ressourcen auf die Erforschung adulter menschlicher Stammzellen stärker als bisher konzentriert werden. Diese Forschungsrichtung ist ethisch unbedenklich, und Wissenschaftspolitiker sollten den Mut haben, langfristig in diese Forschungsrichtung zu investieren.

Für die Biologie ist jedoch die prinzipielle Entwicklung des Organismus von grundlegendem Interesse. Deshalb sollte die Forschung an tierischen embryonalen Stammzellen stärker als bisher gefördert werden. Die damit gewonnenen Erkenntnisse sind geeignet, unser Bild von der Morphogenese eines vollständigen Organismus erheblich zu vertiefen. Diese

Forschungsarbeiten müssen nicht an menschlichen embryonalen Stammzellen durchgeführt werden, weil sie primär dem Erkenntnisgewinn und erst sekundär einer möglichen medizinischen Verwertbarkeit dienen.

Danksagung: Ich danke Herrn Dr. W. NEUMÜLLER für Diskussionen und kritische Durchsicht des Textes.

Referenzen:

- 1 LORENZ K., *Über tierisches und menschliches Verhalten*, Band 2, Piper Verlag, München (1966), S 114
- 2 HERZOG V., *Mißbrauch der Medizin*, Frankfurter Allgemeine Zeitung, 7. September 2001, S. 51
- 3 KONO T. et al., *Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood*, Nature (2004); 428: 860-864
- 4 CHESHIRE W. P. et al., *Stem Cell Research: Why Medicine Should Reject Human Cloning*, Mayo Clinic Proc (2003); 78: 1010-1018
- 5 IRITANI A., NIWA K. J., *Capacitation of bull spermatozoa and fertilization in vitro of cattle follicular oocytes matured in culture*, J Reprod Fertil (1977); 50: 119-121
- 6 NIEMITZ E. L., FEINBERG A. P., *Epigenetics and assisted reproductive technology: A call for investigation*, Am J Hum Genet (2004); 74: 599-609
- 7 WATERLAND R. A., JIRTLE R. L., *Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation*, Mol Cell Biol (2003); 23: 5293-5300
- 8 PIOTROWSKA K. et al., *Blastomeres arising from the first cleavage division have distinguishable fates in normal mouse development*, Development (2001); 128: 3739-3748
- 9 THOMSON J. A. et al., *Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts*, Science (1998); 282: 1145-1147
- 10 ROSENTHAL N., *Medical Progress: Prometheus's Vulture and the Stem-Cell Promise*, N Engl J Med (2003); 349: 267-274
- 11 KUNKEL T. A., BEBENEK K., *DNA replication fidelity*, Anu Rev Biochem (2003); 69: 497-529
- 12 SCHRÖDER G. (Bundeskanzler der Bundesrepublik Deutschland), Rede anlässlich der Verleihung der Ehrendoktorwürde durch die Universität Göttingen
- 13 KOCK M. (ehemaliger Ratsvorsitzender der Evangelischen Kirche), Wissenschaftsforum Petersberg „Gewinn kontra Gewissen – was kann und darf die Gentechnik“, Juni 2005
- 14 VOGEL G., *Ready or Not? Human ES Cells Head Toward the Clinic*, Science (2005); 308: 1534-1538
- 15 siehe Fußnote 14
- 16 LEE S.-H. et al., *Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells*, Nature Biotechnol (2000); 18: 675-679
- OKABE S. et al., *Development of neuronal precursor cells and functional postmitotic neurons from embryonic stem cells in vitro*, Mech Develop (1996); 59: 89-102
- 17 BRÜSTLE O. et al., *Embryonic Stem Cell-Derived Glial Precursors: A Source of Myelinating Transplants*, Science (2000); 285: 754-756

- 18 GLASER T. et al., *Generation of purified oligodendrocyte progenitors from embryonic stem cells*, *FASEB J* (2004); 0: 419311-1111
- 19 HÄMMERLING J., *Über formbildende Substanzen bei Acetabularia mediterranea, ihre räumliche und zeitliche Verteilung und ihre Herkunft*, Wilhelm Roux Arch Entwicklungsmech Org (1934); 131: 1-81
- 20 GURDON I. B., UEHLINGER V., „Fertile“ intestine nuclei, *Nature* (1966); 210: 1240-1241
- 21 SOLTER D. et al., *Lambing by nuclear transfer*, *Nature* (1996); 380: 24-25
- 22 EGGAN K., BALDWIN K., TACKETT M., OSBORNE J., GOGOS J, AXEL R., *Mice cloned from olfactory sensory neurons*, *Nature* (2004); 428: 44-49
Li J., TOMOHIRO I., FEINSTEIN P., MOMBAERTS P., *Odorant receptor gene choice is reset by nuclear transfer from mouse olfactory sensory neurons*, *Nature* (2004); 428: 393-399
- 23 HOCHEDLINGER K., JAENISCH R., *Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation*, *Genes Dev* (2004); 18: 1875-1885
- 24 HWANG W. S. et al., *Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst*, *Science* (2004); 303: 1669-1674
- 25 WILMUT J., *The case for cloning humans*, *The Scientist* (2005); 19(8): 16-17
- 26 GEORGE R. P., GLENDEN M. A., GOMEZ-LOBO A., HURLBUT W., MEILAENDER G., LAWLER P. A., SCHAUB D. J., CARSON B. S., *Letter to the Members of the Maryland State Senate*, 31. März 2005
- 27 HÜBNER K. et al., *Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells*, *Science* (2003); 300: 1251-1256
- 28 GEIJSEN N. et al., *Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells*, *Nature* (2004); 427: 148-154
- 29 siehe Fußnote 12
- 30 ZHANG J. et al., *Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size*, *Nature* (2003); 425: 836-841
- 31 GROSS C. G., *Neurogenesis in the adult brain: death of a dogm*, *Nature Rev Neurosci* (2000); 1: 67-73
- 32 RIETZE R. L. et al., *Purification of a pluripotent neural stem cell from the adult mouse brain*, *Nature* (2001); 412: 736-739
- 33 BRAZELTON T. R., *From Marrow to Brain: Expression of Neuronal Phenotypes in Adult Mice*, *Science* (2000); 290: 1775-1779
- 34 FERRARI G. et al., *Muscle Regeneration by Bone Marrow-Derived Myogenic Progenitors*, *Science* (1998); 279: 1528-1530
- 35 GUSSONI E. et al., *Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation*, *Nature* (1999); 401: 390-394
- 36 ALISON M. R. et al., *Cell differentiation: Hepatocytes from non-hepatic adult stem cell*, *Nature* (2000); 406: 257
- 37 CLARKE D. L. et al., *Generalized Potential of Adult Neural Stem Cells*, *Science* (2000); 288: 1660-1663
- 38 YING Q. L. et al., *Changing potency by spontaneous fusion*, *Nature* (2002); 416: 545-548
- 39 TERADA N. et al., *Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion*, *Nature* (2002); 416: 542-545
- 40 SPEES J. L. et al., *Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma*, *Proc Natl Acad Sci* (2003); 100: 2397-2402
- 41 WANG X. et al., *Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocyte*, *Nature* (2003); 422: 897-901
- 42 WURMSER A. E. et al., *Cell fusion-independent differentiation of neural stem cells to the endothelial lineage*, *Nature* (2004); 430: 350-356
- 43 HOFSTETTER C. P., HOLMSTROM N. A., LIU J. A., SCHWEINHARDT P., HAO J., SPENGER C., WIESENFELD-HALLIN Z., KURPAD S. N., FRISEN J., OLSON L., *Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome*, *Nat Neurosci* (2005); 8: 346-353