

Die Kunst der Kopie

Stammzellforscher Rudolf Jaenisch ist
Rolf Sammet-Stiftungsgastprofessor des Jahres 2005

Mit Prof. Dr. Rudolf Jaenisch vom Whitehead Institute for Medical Research am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA, wurde ein herausragender Forscher für die Rolf Sammet-Stiftungsgastprofessor des Jahres 2005 ausgewählt: Er hat dazu beigetragen, fundamentale Aspekte der Stammzell- und Molekularbiologie aufzuklären. Zugleich gehört er zu den erklärten Gegnern von Klonversuchen am Menschen. Aufgrund seiner For-



Pionier der modernen Stammzell- und Molekularbiologie: Prof. Dr. Rudolf Jaenisch.

schung im Bereich der Stammzellforschung veröffentlichte Rudolf Jaenisch zusammen mit Ian Wilmut, dem diesjährigen Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preisträger und Vater des Klon-Schafs »Dolly«, bereits im Jahr 2001 in der Fachzeitschrift Science den eindringlichen Aufruf »Don't Clone Humans«. Dies sei nicht nur ethisch unverantwortlich, sondern wegen der in Tierexperimenten immer wieder beobachteten schweren Behinderungen auch gefährlich, so die Wissenschaftler. Die Erforschung der dafür verantwortlichen Mechanismen steht im Zentrum der wissenschaftlichen Arbeit von Rudolf Jaenisch.

Die Reihe der seit 1985 an die Universität Frankfurt berufenen Rolf Sammet-Stiftungsgastprofessoren kann sich sehen lassen: In ihr sind ausnahmslos international renommierte Spitzenforscher zu fin-

den, nicht wenige von ihnen wurden mit einem Nobelpreis geehrt. Von der Aventis Foundation jeweils für kurze Zeit an die Universität Frankfurt geholt, tragen die Wissenschaftler entscheidend dazu bei, den Studierenden einen Einblick in die vorderste Front wissenschaftlicher Forschung zu ermöglichen. So könnten mit Hilfe der Gastprofessur Themen in Frankfurt behandelt werden, die noch sehr im Fluss seien, erläutert der Vizepräsident der Universität Frankfurt, Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn, die Zielsetzung. Prof. Dr. Uwe Bicker, Mitglied im Kuratorium und Vorsitzender des Rolf Sammet-Fonds der Aventis Foundation, ergänzt: »Es geht uns auch darum, Vorbehalte gegen moderne Forschungsgebiete abzubauen, etwa durch den Transport von Spezialwissen in die Öffentlichkeit.«

Rudolf Jaenisch passt hervorragend in dieses Profil. Der in Bayern geborene und in München promovierte Pionier der modernen Stammzell- und Molekularbiologie vertritt zum einen ein hochbrisantes, gesellschaftlich relevantes Forschungsgebiet, das immer wieder heftig in der Öffentlichkeit diskutiert wird. Er gehört zum anderen auch zu denjenigen, die sich immer wieder mit großem Engagement der öffentlichen Diskussion stellen und ihre Forschungen verständlich machen können. So hat er als Rolf Sammet-Stiftungsgastprofessor 2005 neben einer Reihe von wissenschaftlichen Vorlesungen und Seminaren auch eine Bürgervorlesung zu Fragen der Stammzellforschung gehalten.

Wie wird aus einer Eizelle ein Organismus?

»Im Grunde geht es bei unseren Forschungsarbeiten darum, herauszufinden, wie aus einer Eizelle ein Organismus entsteht«, bringt Jaenisch seine wissenschaftliche Arbeit auf den Punkt. In dieser »einfachen« Frage steckt eine hohe Brisanz – wissenschaftlich, ethisch und po-

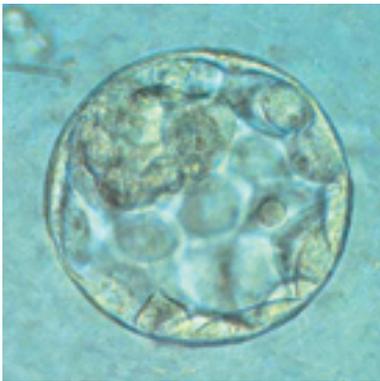
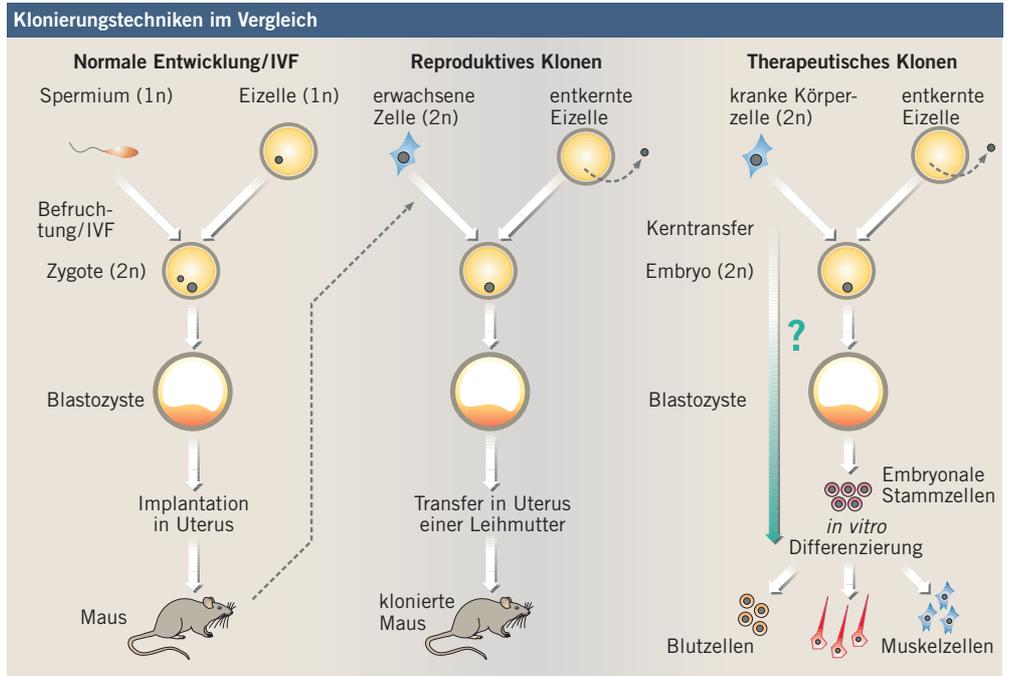
litisch betrachtet. Denn diese Thematik ist eng verknüpft mit dem Klonieren, also der Herstellung möglichst exakter Kopien von Lebewesen.

Während der Entwicklung eines Organismus wird die genetische Information, die in allen Zellen vorhanden ist, sehr strukturiert genutzt und »gelesen«. Informationen, die bereits »abgearbeitet« sind – zum Beispiel solche, die für das Heranreifen des Embryos wichtig sind –, werden »nach Gebrauch« als »erledigt« markiert und dadurch inaktiviert, so dass der Organismus diese Abschnitte wie bei einem Text, in dem alle Worte ohne Abstand, in Kleinbuchstaben und ohne Interpunktion geschrieben sind, nicht mehr »lesen« kann. Genabschnitte, die zum Beispiel in der Pubertät oder beim Altern wichtig sind, werden entsprechend erst zu diesem Zeitpunkt für den Organismus lesbar, also – bildlich gesehen – wieder in normale Texte mit Abständen und Interpunktion umgewandelt. Verantwortlich für die veränderte Lesbarkeit der Gene ist eine kleine chemische Molekülgruppe, eine Methylgruppe, die an die Erbsubstanz bindet und die damit versehenen Abschnitte der Erbsubstanz somit als »lesbar« kennzeichnet. Dieses so genannte »epigenetische Prinzip« verändert die genetische Information nicht, sondern entscheidet über ihre Verfügbarkeit. Da aber die Erbsubstanz einer ausdifferenzierten Zelle naturgemäß ein anderes Modifikationsmuster aufweist als eine Eizelle, kann das Klonieren von Säugetieren nicht funktionieren, so Rudolf Jaenisch.

Erwachsene Zelle, Eizelle, und zurück ...?

Während bei der normalen Verschmelzung einer Ei- mit einer Spermazelle die »richtigen« embryonalen Gene lesbar sind und die Entwicklung ordnungsgemäß ablaufen kann, funktioniert dies bei einem Klon nicht. Denn dazu müssten bereits ausdifferenzierte

Während der normalen Entwicklung (links) verschmilzt eine Eizelle mit einer Spermazelle. Es bildet sich zunächst die Zygote, aus der dann die Blastozyste entsteht, die bei der *in vitro*-Fertilisation in den Uterus der Mutter implantiert wird. In ihr bilden sich embryonale Stammzellen, aus denen die verschiedenen Körpergewebe hervorgehen. Beim reproduktiven Klonen (Mitte) wird in eine entkernte Eizelle der Kern einer erwachsenen Zelle implantiert. Daraus entsteht unter bestimmten Bedingungen eine klonierte Blastozyste, die sich – implantiert in einen Uterus – in wenigen Fällen zu einem neugeborenen Klon entwickeln kann, der jedoch meist schwer geschädigt ist. Beim therapeutischen Klonen werden dem klonierten Blastozysten Stammzellen entnommen, aus denen im Labor bestimmte Gewebezellen kultiviert werden können.



Blastozyste, aus der embryonale Stammzellen gewonnen werden können.

Zellen eines erwachsenen Menschen oder Tieres wieder in den embryonalen Zustand, das heißt, auf die Ebene der befruchteten Eizelle, zurückversetzt werden, damit die Embryonalentwicklung in der richtigen Reihenfolge und ohne Fehler ablaufen kann. Auf der Ebene des Genoms bedeutet das: Es müssen die für die Embryonalentwicklung verantwortlichen Gene aktiviert werden und gleichzeitig jene Gene, die in der Spender-Zelle, etwa einer Haut- oder einer Muskelzelle, aktiv sind und deren physiologische Funktion gewährleisten, abgeschaltet werden. Wird im Klonexperiment der Zellkern einer erwachsenen Spenderzelle in eine entkernte Eizelle übertragen, hat diese für die embryonale Re-Programmierung nur wenige Minuten bis Stunden Zeit, bevor die Zellteilung einsetzt – und das ist offensichtlich bei weitem nicht ausreichend.

Denn vor allem die für eine normale Embryonalentwicklung wichtigen »mütterlichen« oder »väterlichen« Gene – so genannte »imprinted Gene« – sind bei klonierten Embryos hochgradig fehlerhaft modifiziert – mit weitreichenden Folgen: Bei »normalen« non-imprinted Genen sind beide Genkopien – eine stammt von der Mutter, die andere vom Vater – für ein und dieselbe Funktion aktiv, und können damit Fehlentwicklungen besser kompensieren. Bei den imprinted Genen ist dagegen nur eine Form für eine ganz bestimmte Funktion verantwortlich. So fördert beispielsweise ein väterliches imprinted Gen das fetale Wachstum, während die mütterliche Form hemmend wirkt. Erst das Zusammenspiel von beiden kontrolliert also das fetale Wachstum. Beim reproduktiven Klonen, also dem Versuch, eine Kopie eines Organismus herzustellen, ist dieses Zusammenspiel gestört, was etwa zur Ausbildung viel zu großer Organe und damit zur Lebensunfähigkeit führt. Die bisher durchgeführten Klonexperimente haben eindeutig gezeigt: Geklonte Säugetiere – seien es nun Mäuse, Hamster,

Schafe oder wahrscheinlich auch Menschen – sind immer abnormal. Zwar hat das weltberühmte Klon-schaf Dolly einige Jahre gelebt, war aber im Vergleich zu seinen normalen Altersgenossen extrem krank und ist frühzeitig gestorben. »Logisch«, so Jaenisch, »denn Klone haben immer viele verborgene Defekte, die mehr oder weniger früh im Laufe ihres Klonlebens auftreten und zu schweren Behinderungen sowie zum vorzeitigen Tod führen.«

Therapeutisches Klonen als Mittel der Wahl?

Dagegen bietet die Technik des therapeutischen Klonens nach Ansicht von Rudolf Jaenisch eine neue

Bei einer von der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität organisierten öffentlichen Bürgervorlesung nutzen viele Interessierte die Gelegenheit zu einem persönlichen Austausch mit Prof. Dr. Rudolf Jaenisch zu Fragen der Stammzellforschung.



Rolf Sammet-Fonds der Aventis Foundation

Die Aventis Foundation ist eine gemeinnützige Stiftung mit Sitz in Frankfurt am Main und dient der Förderung von Musik, Theater, Kunst und Literatur (Fine Arts), gesellschaftlichen Projekten mit dem Schwerpunkt Gesundheitswesen (Civil Society) sowie von Wissenschaft, Forschung und Lehre (Science). Sie wurde 1996 – mit einem Stiftungskapital von 50 Millionen Euro ausgestattet – als »Hoechst Foundation« gegründet und im Jahr 2000 in »Aventis Foundation« umbenannt. Der Rolf Sammet-Fonds der Aventis Foundation verfügt über ein Stiftungsvermögen von rund 500 000 Euro und vergibt jährlich in enger Zusammenarbeit mit der Universität Frankfurt eine mit 10 000 Euro dotierte Stiftungsprofessur. Dem Kuratorium gehören derzeit neben dem Vorsitzenden Prof. Dr. Dr. Uwe Bicker und dem Präsidenten der Universität Frankfurt, Prof. Dr. Rudolf Steinberg, acht Professoren der Fachbereiche Biochemie, Chemie und Pharmazie sowie Medizin an.

Option zur Behandlung schwerer Krankheiten. Im Gegensatz zum reproduktiven Klonen wird beim therapeutischen Klonen der klonierte Embryo nicht in eine Gebärmutter implantiert. Hier wie dort wird zwar der Zellkern einer Eizelle gegen den einer ausdifferenzierten Zelle eines erwachsenen Lebewesens ausgetauscht. Ziel beim therapeutischen Klonen ist es jedoch nicht, ein neues Lebewesen zu schaffen, sondern embryonale Stammzellen zu therapeutischen Zwecken zu gewinnen. Die so genannte innere Zellmasse der Blastozyste – sie entsteht vier bis sieben Tage nach der Befruchtung – besteht aus rund 200

embryonalen Stammzellen. Ihr therapeutisches Potenzial ist immens: Sie sind pluripotent, das heißt, aus ihnen können sich unter entsprechenden Bedingungen alle Typen von Körperzellen, darunter Knochen-, Leber-, Muskel- oder Blutzellen, entwickeln. Zwar ist es nicht möglich, komplette Organe herzustellen; werden die Zellen jedoch nach geeigneter Vorbehandlung in ein defektes Organ, wie etwa Herz, Niere, Leber oder Gehirn, implantiert, so schlagen diese ein Entwicklungsprogramm ein, das zur Funktionsverbesserung des geschädigten Organs führt. Um eine Abstoßung der transplantierten Zellen

durch das Immunsystem des Empfängers auszuschließen, werden beim therapeutischen Klonen Stammzellen verwendet, deren Ausgangszelle vom Transplantatempfänger stammt und deshalb genetisch mit ihm identisch ist. Jaenisch erläutert: »Im Grund ist therapeutisches Klonen nur eine besondere Form der Organtransplantation, wobei allerdings die Gene des Transplantats vom Patienten selbst stammen. Der Arzt schafft im Gegensatz zum reproduktiven Klonen beim therapeutischen Klonen kein neues Leben.«

Politische Restriktionen in der Stammzellforschung

Bisher ist therapeutisches Klonen allerdings nicht effizient, extrem teuer und wirft durch die Verwendung menschlicher Eizellen – ohne sie geht es derzeit weder beim reproduktiven noch beim therapeutischen Klonen – viele ethische Probleme und rechtliche Fragen auf. Diese werden sich jedoch in Zukunft lösen lassen, davon ist Jaenisch überzeugt. »Schließlich läuft in der Eizelle kein Wunder ab, sondern eine biochemische Reaktion, die es zu verstehen gilt. Aber dazu wird noch viel Forschung mit embryonalen Stammzellen notwendig sein.« In Deutschland ist die For-

Glossar

Adulte Stammzellen: Adulte Stammzellen sind undifferenzierte Zellen, die sich ein Leben lang teilen und in eine Vielzahl von Zelltypen entwickeln können. Ihre Aufgabe ist es, geschädigte und abgestorbene Zellen im Organismus zu ersetzen.

Befruchtung: Bei der Befruchtung dringt das Spermium in die Eizelle ein. Die beiden Zellkerne mit der Erbinformation der Mutter (aus der Eizelle) und der des Vaters (aus dem Spermium) verschmelzen miteinander und bilden den Zellkern der befruchteten Eizel-

le, der jetzt den doppelten Chromosomensatz hat. Die Zellteilung kann beginnen. Mit der ersten Teilung der befruchteten Eizelle ist die Befruchtung abgeschlossen.

Blastozyste: Vier bis sieben Tage nach der Befruchtung entsteht die Blastozyste, die aus einer äußeren und einer inneren Zellmasse mit rund 200 embryonalen Stammzellen besteht. In diesem Stadium nistet sich der Embryo in der Gebärmutter ein.

Embryonale Stammzellen: Embryonale Stammzellen sind

totipotent, das heißt, sie können sich in nahezu alle Zelltypen spezialisieren.

Epigenetik: Die Epigenetik befasst sich mit den Mechanismen der Zellregulation, das heißt wie, wann und warum Gene ein- oder abgeschaltet werden. Epigenetische Veränderungen werden durch verschiedene Schaltermoleküle, Eiweiße und andere Signalstoffe der Zelle eingeleitet.

Klon: Ein Klon ist die genetisch identische Kopie einer Zelle oder eines Organismus.

Klonieren: Der beim Klonieren wichtigste technische Schritt ist die Übertragung eines Zellkerns von einer Zelle in eine andere. Dazu wird aus einer Eizelle der Zellkern mit den genetischen Informationen entfernt und in die so entkernte Eizelle dann der Zellkern einer anderen erwachsenen Zelle, zum Beispiel einer Hautzelle, implantiert. Nach der so genannten »Re-Programmierung« beginnt die Zellteilung.

Re-Programmierung: Damit die Zellteilung nach einer Kernübertragung beginnen

kann, muss der Zellkern »re-programmiert« werden – also das genetische Programm des neu eingesetzten »erwachsenen« Erbguts gelöscht und das »embryonale« aktiviert werden. Bei der normalen Befruchtung löst das Spermium die Zellteilung aus. Bei einer geklonten Zelle sind hierzu künstliche chemische oder physikalische Reize notwendig – sie lösen sowohl die Re-Programmierung als auch die Reifung aus.

Reproduktives Klonen: Ziel des reproduktiven Klonens ist es, identische Lebewesen

hervorzubringen. Das erste geklonte Säugetier war das 1996 geborene Schaf Dolly.

Stammzellen: Stammzellen sind Zellen, die sich in verschiedene Zellarten entwickeln können.

Therapeutisches Klonen: Ziel des therapeutischen Klonens ist es, embryonale Stammzellen zu gewinnen, mit denen außerhalb des Organismus verschiedene Typen von Körperzellen zu therapeutischen Zwecken gezüchtet werden können.



Auf einer Pressekonferenz erläuterte Prof. Dr. Rudolf Jaenisch (links) Journalisten den gegenwärtigen Stand der Forschung. Rechts: Prof. Dr. Dr. Uwe Bicker (Mitte), Aventis Foundation, und Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn, Vizepräsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität.

schung mit embryonalen Stammzellen auch zu therapeutischen Zwecken verboten. Dies quittiert Jaenisch nicht nur mit großem Unverständnis, sondern auch mit Sorge. Nach seiner Meinung ist es zum einen unethisch, schwer kranken Patienten eine Behandlungsoption vorzuenthalten. Durch politische Restriktionen könnten Deutschland und auch die USA zum anderen den Anschluss auf diesem Gebiet verlieren, befürchtet der Stammzellforscher. Und er verweist auf Großbritannien, das einen aus seiner Sicht für alle Seiten akzeptablen Kompromiss erarbeitet hat, demzufolge die Forschung an embryonalen Stammzellen in den ersten 14 Tagen der Embryonalentwicklung erlaubt ist. Das Rennen auf diesem Gebiet werden seiner Ansicht nach Großbritannien, Israel, Japan und die skandinavischen Länder machen.

Therapie mit adulten Stammzelle – als Alternative?

Anders sieht es dagegen bei der Forschung mit Stammzellen aus, die nicht von Embryonen, sondern von ausgewachsenen Säugetieren stammen – diese Forschung ist weltweit erlaubt. Die so genannten adulten Stammzellen wurden zum Beispiel in bislang 20 Organen des Menschen, beispielsweise im Kno-

chenmark, im Blut und im Gehirn, nachgewiesen, wo sie lebenslanglich vorhanden sind. Sie haben die Aufgabe, Ersatz zu schaffen für erkrankte, verletzte und abgestorbene Körperzellen. Diese Zellen, die derzeit intensiv erforscht werden, sind zwar hochinteressant, stellen aber nach Ansicht von Jaenisch aus mehreren Gründen keine Alternative zu den embryonalen Stammzellen dar. Zum einen sind sie sehr selten, zum anderen scheint eine Umprogrammierung von einem Typ auf einen anderen extrem selten vorzukommen. Aus diesem Grund steht Jaenisch klinischen Studien kritisch gegenüber, die auf dem therapeutischen Potenzial adulter Stammzellen beruhen.

Das vorrangige Ziel der Stammzellforschung in den nächsten Jahren wird sein, die Grundlagen der Embryonalentwicklung besser zu verstehen, um therapeutische Optionen entwickeln zu können. »Reproduktives Klonen ist für uns jetzt und auch in Zukunft kein Thema«, so Jaenisch. ◆

Die Autorin

Dr. Beate Meichsner ist Diplom-Chemikerin und arbeitet als freie Wissenschaftsjournalistin. Sie lebt mit ihrer Familie in der Nähe von Frankfurt.