

# Wissenschaft

## Wir Wunderkinder

Vergangene Woche hat wieder mal ein Berg gekreißt und eine Maus geboren. Nach monatelanger Debatte rang sich der Nationale Ethikrat nur zu einem dünnen Moratorium für das Klonen von Embryonen durch. Hilfreicher wäre es, wenn das Gremium in Zukunft als ethisches Frühwarnsystem dienen würde. Zum Beispiel wäre es dringend nötig, die Verschmelzung von Gentherapie und Stammzellforschung unter die Lupe zu nehmen. An vorderster Front forscht dabei Thomas Zwaka. Der 32 Jahre alte Mediziner aus Deutschland arbeitet zur Zeit in einem Labor in Wisconsin. Er beherrscht die Technik, Gene in menschlichen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) an definierter Stelle fast nach Belieben an- oder abzuschalten. Für die Therapie könnte das eines Tages ein entscheidender Schritt sein (siehe „Bei der Maus klappt das schon recht gut“).

Gerade der leichte Zugriff auf das Erbgut humaner ES-Zellen liefert ethisch jede Menge Zündstoff. Das wird an zwei Veröffentlichungen deutlich, die ebenfalls in der vergangenen Woche erschienen. Der britische Forscher Stephen Minger gab bekannt, er habe erstmals Stammzellen aus Embryonen gewonnen, die genetische Merkmale der Erbkrankheit Mukoviszidose besitzen. An ihnen könne man nun deren molekulare Ursachen besser erforschen. Was Minger nicht extra erwähnte: Auch eine Korrektur genetischer Defekte ist damit in greifbare Nähe gerückt.

Da braucht es kaum noch viel Phantasie, sich vorzustellen, wie aus Stammzellen künftig genetisch veränderte Spermien oder Eizellen reifen könnten. Daß dies in absehbarer Zeit gelingen könnte, halten Giuseppe Testa und John Harris in der aktuellen Ausgabe von *Science* für so wahrscheinlich, daß sie schon mal auf einige „wichtige soziale Implikationen“ hinweisen. Immerhin sei das Verfahren kürzlich bei Mäusen gelungen. Die beiden Wissenschaftler spekulieren darüber, wie unfruchtbare Paare eines Tages auf neue Art Kinder bekommen könnten. Ein unfruchtbarer Mann könnte beispielsweise den Zellkern einer Körperzelle in einer entkernten Eizelle klonen lassen, um daraus embryonale Stammzellen zu gewinnen. Diese würden dann im Labor in Spermien verwandelt und zur Befruchtung einer Eizelle der Ehefrau eingesetzt. Ein daraus hervorgehender Sproß wäre kein erbgelicher Klon, da schließlich beide Eltern die Hälfte ihres Erbguts einbringen.

Natürlich seien Sicherheitsfragen, wie bei jeder medizinischen Prozedur, ein „entscheidender Parameter“, schreiben die Autoren. Würde man sie lösen, stünde dem Einsatz solcher abgeleiteten Keimzellen ethisch wenig im Wege. Kopfschmerzen bereiten könnte der Gesellschaft schon eher, daß erstmals zwei Männer genetische Väter eines Kindes werden könnten. Dazu müßte einer der beiden statt Spermien zunächst eine Hautzelle spenden, die sich dann durch den Klon-Schritt in eine Eizelle verwandeln ließe (siehe „Fortpflanzung mit Stammzellen“). Zum Austragen würden die zwei Väter zwar noch eine Leihmutter brauchen. Das Kind aber hätte genetisch betrachtet keine Mutter mehr. Denkbar wäre sogar, daß auch eine Mutter Hautzellen klonen und aus den gewonnenen ES-Zellen zugleich Spermien und Eizellen züchten lassen könnte. Selbst das Produkt einer solchen Auto-Inzucht wäre kein Klon, sondern ein Mix aus dem Genpool der Großeltern der Mutter.

Sollte das irgendwann funktionieren, stünde die Menschheit zugleich vor dem ultimativen Abenteuer: der Manipulation der Keimbahn. Dem stünden dann allein moralische Bedenken entgegen. Die zu formulieren wäre die wirkliche Aufgabe des Nationalen Ethikrats. *Völker Stollorz*

### „Bei der Maus klappt das schon recht gut“

Der Stammzellforscher Thomas Zwaka über Fortschritte bei der Gentherapie am Menschen

**Herr Zwaka, Sie forschen als Deutscher seit Jahren an humanen embryonalen Stammzellen - an der Universität Madison in Wisconsin. Was fasziniert Sie an dieser hierzulande ethisch umstrittenen Arbeit?**

Als ich 1998 zum ersten Mal sah, wie sich embryonale Stammzellen der Maus wie von Geisterhand in rhythmisch zuckende Strukturen verwandelten, wie sie spontan Nerven- und Knorpelzellen und andere Zelltypen ausbildeten, da staunte ich nur so. Mir war klar, daß diese Zellen viel mehr können als andere Körperzellen. In ihnen steckt ein unglaubliches biologisches, aber auch klinisches Potential. Um beides auszuschöpfen, wollte ich lernen, wie man Erbanlagen in embryonalen Stammzellen gezielt an- oder abschalten kann. Bei einem jungen Mediziner tauchte da natürlich sofort die Frage auf, ob das, was bei Mäusen seit einiger Zeit gelingt, auch beim Menschen möglich sein könnte.

**Im November 1998 hatte James Thomson ja gerade die ersten Stammzellen aus menschlichen Embryonen isoliert. Der Gang zu ihm ins Labor war damals für einen Deutschen sicher eine extrem heikle Entscheidung.**

In Ulm, in Baden-Württemberg und anderswo in Deutschland war es 1999 unvorstellbar, an ein solches Projekt auch nur zu denken. Selbst ein Förderantrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, um im Ausland die Techniken erlernen zu können, erschien

völlig aussichtslos. Zum Glück fand ich eine Stiftung in den Vereinigten Staaten, die das Forschungsprojekt hier in Wisconsin fördern wollte. So lernte ich innerhalb von Wochen alles, was man für die schwierige Zucht humaner embryonaler Stammzellen braucht.

**Und dann gelang Ihnen im vergangenen Jahr ein Durchbruch: Sie programmierten gezielt Gene in humanen ES-Zellen um. Welche Schwierigkeiten waren dabei zu überwinden?**

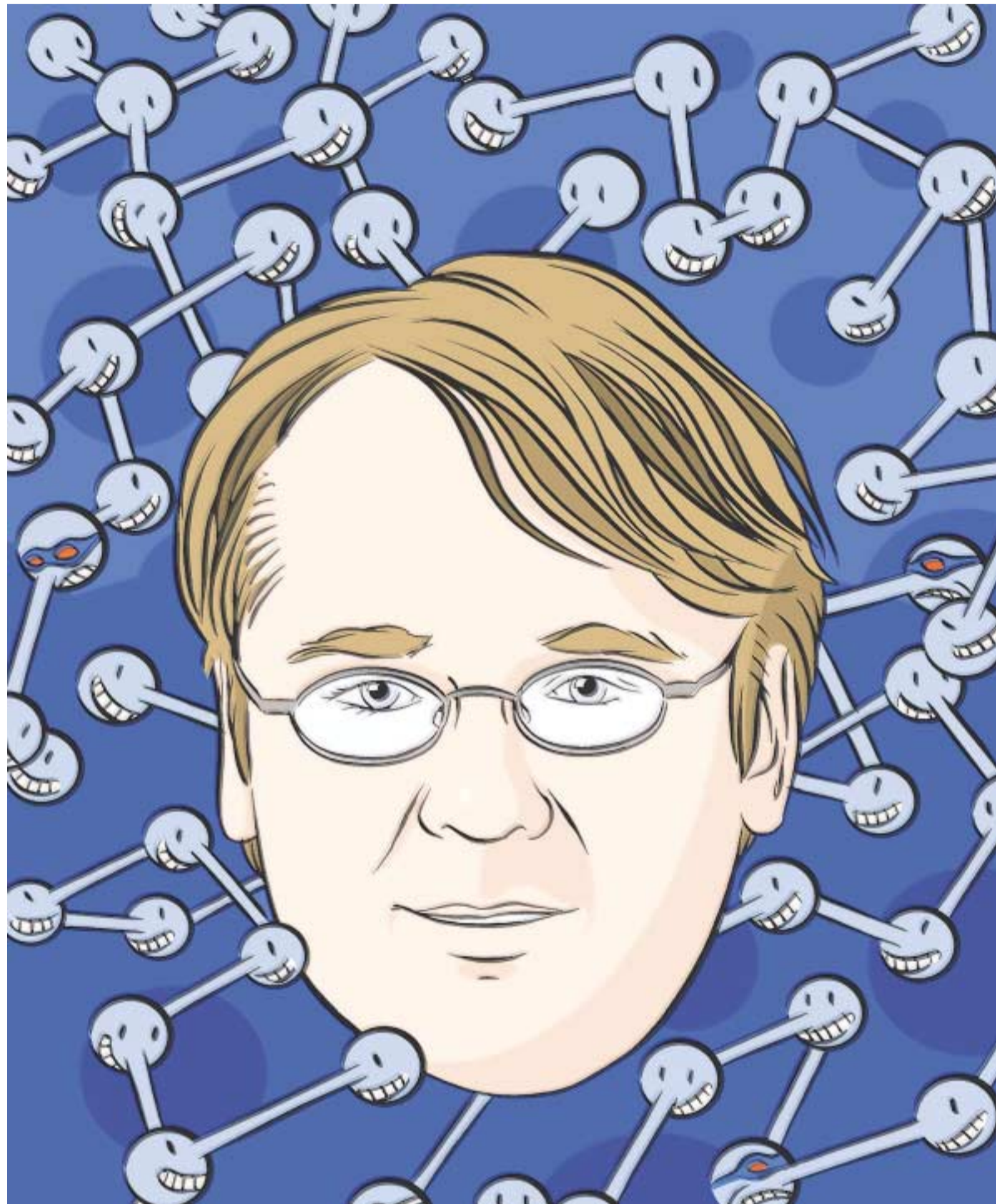
Im Prinzip ist das Verfahren des ortsgenaue Gen austauschs - die homologe Rekombination - bei Maus und Mensch sehr ähnlich. Aber die Zellkultur der humanen Zellen ist deutlich schwieriger. Sie wachsen langsamer, es dauert also länger, bis man den Erfolg der genetischen Veränderung sieht.

**Damit wachsen Gentherapie und Stammzellforschung zusammen. Das erscheint im nachhinein logisch. Warum waren Sie dennoch der erste, der sich daran wagte?**

Ich war selbst überrascht, daß noch niemand den ortsgenaue Gen austausch in humanen Stammzellen hinbekommen hatte. Thomsons Labor hatte es vor meiner Ankunft vergeblich versucht. Ich war wohl zur rechten Zeit am rechten Ort und hatte Glück.

**Welche Gene können Sie derzeit ein- oder ausschalten?**

Im Hinblick auf spätere mögliche Therapien gibt es ein paar interessante Stellen, wo wir fluoreszierende Gene an genau kalkulierter Ort ins Genom einbringen und



Thomas Zwaka studierte Medizin in Ulm. Zur Zeit forscht er in Madison, Wisconsin, an embryonalen Stammzellen des Menschen.

Illustration Thilo Rothacker

schauen, wo sie aktiv sind. Anhand der Leuchtspur können wir dann Zellen aufspüren, die beispielsweise die Produktion von Botenstoffen wie Dopamin in Nervenzellen signalisieren. Oder wir sehen, wo sich Inselzellen für die Insulinproduktion bilden. Zweitens versuchen wir, bestimmte Gewebeanteile aus menschlichen Zellen zu

entfernen. Die spielen eine wichtige Rolle bei der Transplantation. Wenn uns das in ES-Zellen gelänge, brauchte man vermutlich viel weniger Medikamente, um eine Gewebeabstoßung zu verhindern.

**Sie werden im November als gerade mal 32-jähriger eine gutdotierte Professur am Baylor College in Houston antreten. Was wollen Sie**

**als Stammzellforscher in der Heimat von Präsident George Bush, der jeder Embryonenforschung äußerst kritisch gegenübersteht?**

Houston liegt in Texas, das stimmt. Aber das Baylor College ist eine komplett private Universität. Die Stammzellforschung in den Vereinigten Staaten ist sehr abhängig von privaten Geldquellen.

Die gibt es auch in Texas. Es dürfte also möglich sein, dort auch mit Zellen zu arbeiten, die nach dem von George Bush genannten Stichtag gewonnen wurden. Hier in Wisconsin ist das viel schwieriger. Die Universität wird mit öffentlichen Geldern gefördert. James Thomson mußte für alle Arbeiten mit humanen Stammzellen, die nicht auf der Stichtagsliste stehen, ein separates Labor aufbauen. Wir fahren hier komplett zweigleisig, jede Pipettenspitze, jede Arbeitsstunde müssen getrennt abgerechnet werden.

**Das klingt ein bißchen schizophren. Werden Sie denn in Houston zunächst nur mit den zugelassenen ES-Zellen aus dem Thomson-Labor arbeiten?**

Zunächst ja. Für die Grundlagenforschung kann ich mit den vorhandenen Zelllinien von Thomson prima weiterarbeiten.

**Gibt es in den Vereinigten Staaten eigentlich schon ES-Zelllinien, die aus der Sicht der Behörden für die klinische Anwendung am Menschen in Frage kämen?**

Schwer zu sagen. Die Zellen von Thomson sind für die Klinik wahrscheinlich verloren, weil bei deren Gewinnung das Protokoll nicht so präzise war wie heute notwendig. Diese Zellen sind für die Forschung, nicht für die Klinik entstanden. Die Arzneimittelbehörde FDA hat nun erste Hinweise dar-

auf veröffentlicht, welche Eigenschaften sie gern an humanen ES-Zellen für die klinische Anwendung sehen würde. Diese Hürde hat bisher niemand genommen.

**Es müßten also neue ES-Zelllinien gewonnen werden.**

Irgendwann wird dieser Zeitpunkt sicher kommen. Schon jetzt werden an einigen Orten in den Vereinigten Staaten dank privater Förderung neue Zellen aus Embryonen hergestellt. Da sind etliche Laboratorien wirklich heiß drauf.

**Haben Sie selber Ambitionen in Richtung Therapie?**

Eines meiner Ziele lautet ganz klar, klinische Anwendungen für ES-Zellen beim Menschen zu finden. In Houston werde ich mit Ärzten zusammenarbeiten, die heute schon tagtäglich menschliche Blutstammzellen verwenden. Es gilt jetzt sehr genau zu überlegen, in welchen Fällen klinische Versuche sinnvoll sein könnten. Weil das Feld noch so jung ist, müssen wir alle darauf achten, daß die ersten Experimente die richtigen Fragen beantworten und sauber durchgeführt werden.

**An welche Krankheit denken Sie?**

Beispielsweise an die Zelltherapie bei Glioblastomen. Das sind furchtbare, meist inoperable Hirntumoren. Hier versucht man, den Patienten Immunzellen zu entnehmen und diese dann in der Petri-schale mittels Gentherapie fit zu machen für den Kampf gegen den aggressiven Tumor.

**Welche Rolle könnten Stammzellen dabei spielen?**

Die aus Patienten isolierten Immunzellen sind sehr instabil, es können meist nur wenige gewonnen werden, und es ist sehr schwer, sie mit den gewünschten Genen zu bestücken. Diese Probleme halten das Feld der zellbasierten Gentherapie im Augenblick sehr zurück. Embryonale Stammzellen haben dagegen den unschätzbaren Vorteil, daß wir sie in Kultur halten können, so lange wir wollen. Und wir können mit ihnen genetisch anstellen, was wir wollen. Genetisch gestählt, können sie dann in die passenden Zelltypen verwandelt werden, also etwa in Immunzellen. Solche Ansätze mit Blutstammzellen halte ich persönlich für realistisch. Denn auf diesem Feld hat die Medizin die meisten Erfahrungen mit zellbasierten Therapien.

**Können Sie denn heute schon Immunzellen aus ES-Zellen des Menschen heranzüchten?**

Bei der Maus klappt das schon recht gut. Und ähnliche Ergebnisse erzielen wir inzwischen auch mit menschlichen Zellen.

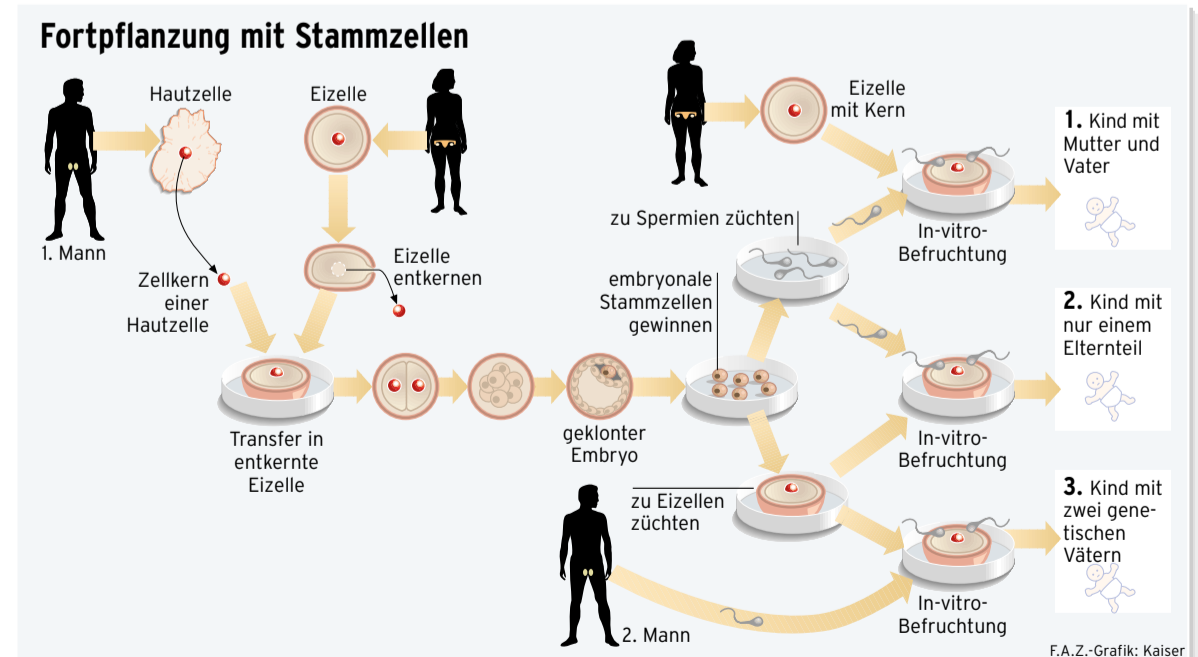
**Sie können also frühe Vorläuferzellen des blutbildenden Systems in ihrer Entwicklung steuern?**

Wir haben Anhaltspunkte dafür, daß uns das gelingt. Natürlich müssen wir noch zeigen, ob die Zellen auch funktionell alles können, was wir von normalen Blutstammzellen erwarten. Die müssen nicht nur aussehen wie echte Blutstammzellen. Die müssen sich im Körper auch genau so verhalten.

**Zum Schluß noch die ethische Preisfrage: Was halten Sie von Deutschlands Position beim Embryonenschutz?**

Um die Integrität der gegenwärtigen Gesellschaft zu wahren, erscheint mir der Schutz menschlicher Embryonen sehr wichtig. Aufgrund des enormen medizinischen Potentials von pluripotenten Stammzelllinien sollte es aber eine Ausnahme von diesem Prinzip geben. Solche Zellen sollten in besonderen Fällen aus frühesten Embryonen gewonnen werden dürfen. In der Güterabwägung zwischen dem Verwerfen von Embryonen, die bei der künstlichen Befruchtung anfallen, und deren Einsatz für hochrangige Zwecke der Medizin neigt sich das Pendel der Abwägung für mich eindeutig auf die Seite der Medizin.

Die Fragen stellte Völker Stollorz.



**Noch Zukunftsmusik, aber nicht mehr unrealistisch: Ein unfruchtbarer Mann läßt aus einer Hautzelle einen Embryo klonen. Die entnommenen Stammzellen lassen sich zu Ei- wie zu Samenzellen züchten. Durch In-vitro-Befruchtung und Verpflanzung in die Gebärmutter einer Frau können so Kinder mit Mutter und Vater, Kinder mit nur einem genetischen Elternteil oder mit zwei genetischen Vätern heranwachsen. Eine Frau könnte sogar mit sich selbst ein Mädchen zeugen.**



### VON UNTEN

Schöner wohnen geht anders: Unter Brooklyn sickert ein riesiger See aus Öl, Seite 75



### NACH OBEN

Nur für Bastler: Der erste Wettbewerb für private Raketebauer geht in die Endphase Seiten 76-77



Jugend forscht	74
Frei erfunden	74
Universitäten	80
Rätsel	80
Cartoon	80