

Künstliche Menschen

„Zwar weiß ich viel, doch möcht‘ ich alles wissen“, sagt der Famulus Wagner im ersten Teil von Goethes Faust. Eigentlich hält der gelehrte Doktor von den geistigen Fähigkeiten seines Schülers nicht viel, doch im zweiten Teil des Dramas gelingt es diesem „trockenen Schleicher“ tatsächlich, einen Homunculus, sprich einen kleinen künstlichen Menschen, im Reagenzglas herzustellen.

Die faustische Idee, Menschen nach eigenem Bild und Gleichnis zu schaffen, beflügelte die Dichter dieser Welt schon seit der altgriechischen Prometheus-Sage. Und sie hat auch uns zum ersten Teil der Titelgeschichte inspiriert – streng wissenschaftlich, versteht sich.



Fausts Schüler erschafft einen Homunculus.

Darin spielen Stammzellen, aus denen sich verschiedenste Gewebearten oder auch ganze Organismen entwickeln können, eine wichtige Rolle. Im zweiten Teil geht es dann um spezielle Tumorstammzellen, aus denen sich Pankreaskarzinome entwickeln. Es ist erstaunlich, wie sehr sich letztlich die Entstehung von Embryonen und Tumoren ähnelt.

Übrigens hielt man noch vor 100 Jahren Krebs für einen Parasiten. So völlig falsch war diese Vermutung gar nicht.

gh



Neuprogrammierung des Lebens

Die Nachfahren des Paracelsus

Wissenschaftler sind noch weit davon entfernt, Leben künstlich erschaffen zu können. Aber sie sind in der Lage, ausgereifte Zellen so zu manipulieren, dass sie wieder die Eigenschaften junger, universell einsetzbarer Stammzellen annehmen. Dieser Fortschritt weckt nicht nur immense Hoffnungen, er birgt auch die große Gefahr eines Missbrauchs.

Die Idee, Stoffe ineinander umzuwandeln und dabei womöglich Leben zu erzeugen, stammt aus der Zeit der Alchemie am Übergang vom mystischen Spätmittelalter zur aufgeklärten Neuzeit. Der Arzt und Universalgelehrte Paracelsus (1493–1541) lieferte sogar eine recht detaillierte „Rezeptur“ zur Herstellung von Menschen: Man nehme eine gute Portion Spermien und lasse sie in wärmendem Pferdemit verfaulen. Was sich in der Mixtur nach etwa 40 Tagen rege, sei „einem Menschen gleich, doch durchsichtig“. Dieses Wesen müsse man weitere 40 Wochen bei konstanter Wärme mit *Arcanum*, einem geheimnisvollen Extrakt menschlichen Blutes, nähren, und schon werde ein Mensch entstehen, wenn auch viel kleiner als ein richtiges Neugeborenes.

Solche Theorien beflügelten offenbar die Fantasie von Dichtern und Schriftstellern so sehr, dass sie sie immer wieder aufgriffen - vor allem auch, um die Ambivalenz moderner Technik zu illustrieren: In vielen Geschichten wendet sich die künstliche Kreatur gegen ihren Urheber, so zum Beispiel in Mary Shelleys Roman

von 1818 über den Arzt Dr. Viktor Frankenstein. Auch er wird von faustischem Wissensdurst getrieben, liest die Alchemistenrezepte von Paracelsus und erschafft schließlich an der Universität von Ingolstadt (der heutigen Ludwig-Maximilians-Universität München) einen künstlichen Menschen. Durch einen Laborfehler wird der Homunculus ein hässliches Monster, das die Braut seines Schöpfers in der Hochzeitsnacht ermordet.

Geheimnisvolle Rezepturen

Obwohl die Erschaffung neuen Lebens bis heute nicht auf Zellebene, geschweige denn für ganze Lebewesen möglich ist, werden Genforscher wie Craig Venter und Ian Wilmut in oftmals stark überzeichneten Presseberichten gern als „Frankensteins Erben“ bezeichnet, wenn sie synthetisches Erbgut in Bakterien einsetzen und Schafe ohne natürliche Befruchtung klonen.

Geheimnisvolle Begriffe wie „synthetische Biologie“ und „Zellprogrammierung“ suggerieren dem Laien, dass die Forschung nahe daran sei, die Fantasien



der Alchemisten in die Tat umzusetzen. Doch sollte man einschlägige Publikationen in *Nature* und *Science* nicht in eine literarische Reihe mit Alchemistenrezepturen und Gruselromanen stellen, denn sie dokumentieren den enormen Fortschritt, den die Lebenswissenschaften in den 500 Jahren nach Paracelsus gemacht haben.

Seit nun etwa vier Jahren sind Wissenschaftler in der Lage, bereits ausgereifte Gewebezellen durch Gentransfer gezielt zu unreifen Stammzellen „zurückzuprogrammieren“. Forschung und Medizin erhoffen sich viel von diesen so genannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS). Zum einen sehen sie darin ein enormes Entwicklungspotenzial bei der Züchtung neuer Gewebe für die regenerative Medizin, zum anderen halten sie die iPS im Gegensatz zu den „embryonalen Stammzellen“ (ES) weithin für ethisch unbedenklich, da man zu ihrer Herstellung keine Embryonen verbraucht.

Die meisten Wissenschaftler sind allerdings zurückhaltend und prophezeien, dass embryonale Zellen noch für lange Zeit ein unverzichtbares Forschungswerkzeug bleiben werden. Auf der politischen Bühne erleben wir vor allem in den USA seit etwa zehn Jahren ein politisches Tauziehen, das bis heute nicht ausgestanden ist.

2001 hatte der damalige Präsident George W. Bush die Erforschung em-

bryonaler Stammzellen aus ethischen und religiösen Erwägungen stark eingeschränkt, aber bereits kurz nach seinem Amtsantritt im Januar 2009 kippte Barack Obama das Verbot und signalisierte damit sein vorbehaltloses Vertrauen in den biomedizinischen Nutzen dieses jungen Forschungsgebietes.

Am 24. August dieses Jahres nahm der politische Dauerbrenner erneut eine überraschende Wende: Ein US-Gericht stoppte per einstweiliger Verfügung die staatliche Förderung der Forschung an den umstrittenen Stammzellen. Dagegen laufen nun die Vertreter des progressiven Lagers Sturm. Sie befürworten die Verwendung, also die „Tötung“ menschlicher Embryonen, wenn sich dadurch Chancen für die Heilung und womöglich Rettung von Patienten eröffnen.

Fortschritt mit Pferdefuß

Mit den iPS haben die für unverzichtbar erklärten Zellen nun Konkurrenz bekommen. 2006 gelang es Prof. Shinya Yamanaka und seinem Team von der Universität Kyoto, iPS aus Bindegewebsvorläufern



Gegenstand heißer Diskussionen zwischen Ethikern und Naturwissenschaftlern ist ein eher unscheinbares Zellhäufchen, die Blastozyste, die aus einer befruchteten Eizelle heranreift. Nach wenigen Tagen kann man daraus undifferenzierte embryonale Stammzellen gewinnen und außerhalb des Körpers zu jeder Zellart des menschlichen Körpers weiterentwickeln.

der Haut von Mäuse-Embryonen herzustellen. Yamanaka schleuste dazu mit Hilfe eines Retrovirus die vier Gene Oct4, Sox2, c-Myc und Klf4 in die Hautzellen ein. Sie übernahmen die Kontrolle über die zelleigenen Gene und konnten die Zellen gezielt in den Stammzell-Zustand zurückversetzen („reprogrammieren“). Dadurch waren sie – ganz ähnlich wie embryonale Stammzellen – in der Lage, alle Gewebetypen des Körpers auszubilden.

Bereits ein Jahr später gelang es Yamanaka wie auch einem US-Team, diese Methode auf menschliche Zellen zu übertragen, so dass das Argument des Embryonenverbrauchs plötzlich wegfiel. Das Herstellen von iPS war zunächst allerdings noch extrem mühsam und ineffizient. Nur bei einer von ungefähr 10.000 Zellen glückte die Reprogrammierung, und der gesamte Herstellungsprozess dauerte Wochen. Dazu kam, dass die eingeschleusten Gene ein erhöhtes Risiko zur malignen Entartung mit sich brachten. Aus diesem Grund schien ihr medizinisches Potenzial zunächst limitiert. Doch die Forschung machte rasante Fortschritte: Bald gelang es, die Zahl der zur Reprogrammierung notwendigen Gene von vier auf zwei, später auf eines zu reduzieren.

Im Juli 2009 lieferten chinesische Wissenschaftler an Mäusen erstmals den Beweis, dass iPS in der Lage sind, ganze lebensfähige Organismen auszubilden. Dazu injizierten sie die reprogrammierten Bindegewebszellen einer Maus in eine speziell präparierte tetraploide Blastozyste – eine Zelle, die den vierfachen Chromosomensatz trägt. Die Blastozyste selbst diente als Ersatz für das Plazentagewebe; in ihr entwickelten sich zusammen mit den iPS vollständige lebensfähige Mäuse-Embryos, von denen sich einer nach dem Erwachsenwerden sogar auf natürliche Weise fortpflanzte. Ebenfalls 2009 schafften es Wissenschaftler aus Kalifornien in

Zusammenarbeit mit Forschern des Max-Planck-Institutes für molekulare Biomedizin in Münster, Stammzellen sogar ganz ohne Retroviren und ohne gentechnische Modifikationen nur durch Zugabe eines Protein-Peptid-Gemisches zu erzeugen. Dazu gibt es neuerdings sogar ein Schnellverfahren: Prof. Hans Schöler und sein Wissenschaftlerteam vom MPI Münster gelang es, die iPS mit einer Effizienz von fast 4,5% zu produzieren – eine enorme Effizienzsteigerung, verglichen mit den Reprogrammierungsraten der einstigen Pioniere. Komponenten eines Multiproteinkomplexes legen hier den Turbo ein; sie machen bestimmte DNA-Abschnitte für aktivierende Transkriptionsfaktoren leichter zugänglich.

Die rasanten Fortschritte bei der Herstellung von iPS wecken in Molekularbiologie und Medizin nun große Hoffnungen. Die Züchtung neuer Gewebe für die regenerative Medizin (Tissue Engineering) ist nur eines von vielen Einsatzgebieten, in denen iPS bereits erfolgreich eingesetzt werden. Auch die Pharmaindustrie hat Interesse an der neuen Technologie. So könnten zum Beispiel die Gewebezellen erkrankter Patienten nach Reprogrammierung helfen, maßgeschneiderte Wirkstoffe zu entdecken und risikolos zu testen. Ein Ersatz embryonaler Stammzellen durch iPS setzt allerdings voraus, dass es gelänge, noch immer vorhandene Unterschiede zwischen den Zellarten in den Griff zu bekommen. Dass es diese gibt, zeigte erst kürzlich eine Studie, die im Rahmen des EU-Forschungsprojektes ESTOOLS durchgeführt wurde. Wissenschaftler der Universität Jerusalem fanden heraus, dass bei Menschen mit Fragilem X-Syndrom – einer erblichen kognitiven Behinderung beim Menschen – das für die Krankheit verantwortliche Gen FMR1 zwar in embryonalen Stammzellen aktiv war, nicht aber in iPS. Die Wissenschaftler wiesen in ihren Untersuchungen

epigenetische Unterschiede – DNA-Methylierungen und Histon-Modifikationen – zwischen den Zelltypen nach. (Epigenetische Veränderungen sind vererbare Merkmale an der Erbsubstanz, die nicht in der DNA-Sequenz festgeschrieben sind.) Sie könnten die Ursache für die unterschiedliche FMR1-Genaktivität sein, wie der Leitautor der Studie, Dr. Nissim Benvenisty, vermutet. Seiner Einschätzung nach wird es so lange notwendig sein, beide Zellsysteme nebeneinander zu nutzen, bis man die Unterschiede zwischen ihnen besser versteht. Bis dahin wird allerdings noch einige Zeit vergehen.

Mit Siebenmeilenstiefeln in ein neues ethisches Dilemma?



Diese Erkenntnis dämpft die anfängliche Euphorie über iPS als „Wegbereiter aus dem ethischen Dilemma“. Darüber hinaus gibt es noch einen weiteren Aspekt, der die Erwartungen an reprogrammierte Stammzellen schmälert – ein Aspekt, der angesichts der hitzigen Debatten über die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen bislang häufig ignoriert wurde: Bereits im Jahr 2008 machte der iPS-Pionier Yamanaka selbst deutlich, dass die neue, relativ einfache Möglichkeit zur Reprogrammierung für die Medizin nicht nur ein Segen ist. Mit ihr rückt ein anderes, ganz massives Problem in den Vordergrund: der mögliche Missbrauch der Technologie zum Klonen von Menschen.

So hält Yamanaka es für machbar, humane iPS zu Eizellen oder Spermien umzubauen und zur Befruchtung zu bringen. Diese fast teuflische Vision wurde in den vergangenen Debatten über die Ethik der Stammzellforschung allzu oft übersehen.

Yamanaka ist inzwischen kein einsamer Rufer mehr. Vor allem, so warnt der US-Wissenschaftler Robert Lanza, sei heute jedes entsprechend ausgestattete biochemische Labor dank Reprogrammierungstechnik in Kombination mit der „tetraploiden Embryo-Komplementierung“ in der Lage, Designer-Menschen oder sogar Chimären aus Mensch und Tier zu erzeugen. Und das sei in einigen Ländern noch nicht einmal gesetzeswidrig!

Auch wenn solche Horrorvisionen an Dr. Frankenstein erinnern mögen, bleibt am Ende festzuhalten: Keinem Forscher ist es bislang gelungen, neues Leben aus unbelebter Materie herzustellen. Es gelingt zwar, fremdes bzw. künstliches Erbmateriale in bereits existierende Zellen einzuschleusen, aber den Rest der „Reprogrammierung“ erledigen Ingredienzien des Zellinneren, deren Mechanismen die Wissenschaft bis heute nicht wirklich versteht.

Die modernen Nachfahren des Paracelsus bleiben also bei ihren Experimenten weiterhin auf ein geheimnisvolles „Arcanum“ angewiesen. Somit behält der 160 Jahre alte Lehrsatz des großen Zellulopathologen Rudolf Virchow seine Gültigkeit: *Omnis cellula e cellula – jede Zelle entsteht aus einer anderen.* 



Dr. Elke Matuschek, Mitglied der Redaktion
Kompass Life Science, www.kompass-pr.de