



Mit „Zurück in die Zukunft“ kam 1985 ein Film in unsere Kinos, der auf der Leinwand wahr machte, was sich in Wirklichkeit nicht realisieren lässt – der Bau einer Zeitmaschine. Tatsächlich können wir eine Reise in die Vergangenheit nur anhand des überlieferten Wissens konstruieren. Der Blick zurück könnte uns aber auch tiefgreifende Einsichten verschaffen und das Auge schärfen für den Blick in die Zukunft, der offen sein sollte für Visionen, aber nicht geblendet von Euphorie. Dies gilt insbesondere für die genetische Forschung, die wie kaum

sie mit ablehnendem Kommentar zurücksendet. 1865 wird der Aufsatz dann doch noch vom Brünner Naturforschenden Verein veröffentlicht, ohne jedoch größere Aufmerksamkeit zu erlangen. Ein Zufall bringt Mendels Arbeit im Jahr 1900 an die wissenschaftliche Öffentlichkeit. Seither plagen sich ganze Schüलगenerationen mit den Mendelschen Regeln – und der dazugehörigen Mathematik. Was bewirkt nun die Vererbung? Die daran beteiligten Grundstrukturen, die Chromosomen, sind in den achtziger Jahren des

Der Griff nach den Genen – gelingt es, Zellen neu zu programmieren?

eine andere Wissenschaft derzeit die Menschen bewegt. Was ist wirklich interessant an dieser neuen, aber auch an der alten Genforschung?

MEDEL ERBSEN-ZÄHLEREI

Beginnen wir unsere Zeitreise 1864 im Klostersgarten des Augustinerstifts in Alt-Brünn, wo der Mönch Johann Gregor Mendel Kreuzungsversuche mit Erbsen und anderen Pflanzen durchführt. Er stößt dabei auf Gesetzmäßigkeiten, nach denen bestimmte Merkmale von Generation zu Generation weitergegeben werden. Mendel schickt seine Arbeit an einen namhaften Biologen, der jedoch offenbar eine Abneigung gegen Mathematik besitzt und

19. Jahrhunderts von Walter Fleming entdeckt und untersucht worden. Niemand ahnt zu diesem Zeitpunkt, dass sie mit der Vererbung zu tun haben. Bereits 1869 hat Friedrich Miescher die Desoxyribonukleinsäure (DNS) in Zellkernen entdeckt. Aber erst die wissenschaftlichen Fortschritte im 20. Jahrhundert lassen die Zusammenhänge sichtbar werden: Das Zeitalter der Gene beginnt.

1907 startet Thomas Hunt Morgan Züchtungsversuche an der Taufliege *Drosophila*. Morgan gelingt es zu zeigen, dass Gene, die sich entlang →

A

Chromosomen – hier während der Zellteilung einer Maus-Fibroblastenzelle – stellen die kondensierte Form der DNS dar. (3D-Rekonstruktion; MPI für Zellbiologie)

→ der Chromosomen aneinander reihen, die Träger der Vererbung sind. Es dauert noch einmal fast vierzig Jahre bis der Amerikaner Oswald Avery 1944 anhand seiner Experimente erkennt, dass die DNS Träger der Erbsubstanz sein muss (**Abb. A**). 1953 schlagen James Watson und Francis Crick im Wissenschaftsmagazin NATURE eine Struktur für die DNS vor – die so genannte Doppelhelix, bei der sich zwei DNS-Fadenmoleküle schraubenförmig umeinanderwinden. Sie ist der Schlüssel zum Verständnis des genetischen Codes und bedeutet den Durchbruch für die genetische Forschung. Zusammen mit Maurice Wilkins erhalten die beiden Wissenschaftler 1962 den Nobelpreis für Medizin. Es hat also nahezu hundert Jahre gedauert, um die verschiedenen Puzzleteile zusammenzufügen. Wir wissen jetzt, die DNS besteht aus den vier „Buchstaben“ A, T, G und C, also den Basen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin. Die Reihenfolge der Basen bedingt in verschlüsselter Form die Zusammensetzung von Proteinen. Jeweils drei Basen der DNS bestimmen eine Aminosäure im Protein. Insgesamt kennt man zwanzig verschiedene Aminosäuren, die sich im menschlichen Körper zu 100.000 unterschiedlichen Proteinen zusammenbauen lassen. Proteine stellen die eigentlichen Bau- und Wirkstoffe der Zellen dar und bedingen am Ende die Eigenschaften, die das Leben ausmachen. Gene machen ihren

Einfluss geltend, indem sie kontrollieren, welche Proteine zu welchem Zeitpunkt und an welchem Ort hergestellt werden. Sie steuern damit Zellverhalten und Entwicklung. Entwicklung bedeutet, dass Zellen auf geordnete Weise verschieden werden. Welche Gesetzmäßigkeiten spielen dabei eine Rolle?

SUCHE NACH DEFECTEN FLIEGEN

Um diese Fragen beantworten zu können, machen wir mit unserer Zeitmaschine einen Sprung in das Jahr 1980. In einem NATURE-Artikel berichten die beiden Biologen Christiane Nüsslein-Volhard und Eric Wieschhaus über die Ergebnisse ihrer Arbeit am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie in Heidelberg. Seit 1978 haben sie dort systematisch nach mutierten, also veränderten Genen gesucht, die auf die embryonale Entwicklung von *Drosophila* einwirken. In umfangreichen Screenings haben sie die Nachkommenschaft Tausender einzelner Fliegen (**Abb. B**) unter dem Mikroskop untersucht, eine echte Sisyphos-Arbeit. Die beiden Wissenschaftler stoßen auf Fliegen, die an beiden Körperenden einen Kopf aufweisen, denen Brust- und Hinterleibssegmente fehlen oder die anstelle der Fühler ein Beinpaar auf dem Kopf tragen. Die Defekte lassen sich in drei Kategorien einteilen: Sie beeinflussen entweder die Polarität, also die Ausrichtung des Embryos, seine Segmentierung oder die Positionierung von Strukturen innerhalb eines Segments. Die dreiteilige Klassifikation der Gene könnte, so die Hypothese der beiden Wissenschaftler, die schrittweise Verfeinerung des Körperbauplans in der frühen Embryogenese widerspiegeln. Der Artikel markiert einen historischen Wendepunkt in der Forschung der Embryologie. Nicht zuletzt deshalb werden die beiden Wissenschaftler zusammen mit dem Amerikaner Edward B. Lewis 1995 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

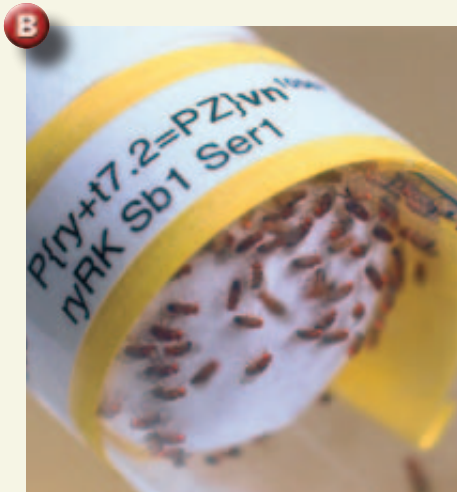
Bei ihren Arbeiten können sich Christiane Nüsslein-Volhard und Eric Wieschhaus nur auf die beschreibende Analyse von Phänotypen stützen. Erst molekularbiologische Methoden der **Genklonierung** in den späten achtziger Jahren ermöglichen die Charakterisierung vieler Entwicklungsmutanten auf Molekülebene und erbringen schließlich den eindeutigen Beweis für die Richtigkeit der Hypothese. Inzwischen sind etwa 150 entwicklungsregulierende Gene beschrieben worden, die die grobe Morphologie von *Drosophila* beeinflussen.

Viele der Gene kodieren für so genannte **Transkriptionsfaktoren**. Diese Proteine sind die Weichensteller auf dem Weg von der „Urzelle“ zu den spezialisierten Zellen. Sie besitzen die Fähigkeit, in den Zellkern einzuwandern, dort an die DNS zu binden und damit Gene an- oder abzuschalten. Auf diese Weise steuern sie die Produktion von Proteinen in der Zelle, die diese für die Wahrnehmung ihrer spezifischen Aufgaben benötigt.

Nun ist nicht anzunehmen, dass die kleine Taufliege *Drosophila* ein Patent für diesen Mechanismus der Entwicklungskontrolle besitzt. Die Forscher haben deshalb auch im Erbgut anderer Organismen nach **Entwicklungskontrollgenen** gefahndet: Im Genom von Wirbeltieren stoßen sie auf Sequenzbereiche, die deckungsgleich mit Sequenzen von Entwicklungskontrollgenen von *Drosophila* sind. Aus dieser strukturellen Homologie lässt sich aber nicht unmittelbar auch auf eine funktionelle Homologie schließen; denn entwicklungs-geschichtlich gesehen ist *Drosophila* ein Oldtimer. Die homologen Sequenzen könnten, obgleich noch strukturell bewahrt, ihre ursprüngliche Bedeutung längst verloren haben. In einem Schlüsselexperiment können Peter Gruss und seine Mitarbeiter vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen zeigen, dass Entwicklungskontrollgene von *Drosophila* auch bei der Maus funktionieren. Die molekularen Steuerungsmechanismen sind also über mehr als 600 Millionen Jahre der Evolution erhalten geblieben. Die Untersuchung von Genen mit Homologie zu *Drosophila*-Genen wird in den neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts einer der erfolgreichsten Ansätze, um auch die Kontrolle der Entwicklung bei Wirbeltieren auf genetischem Niveau zu verstehen. Eine Voraussetzung für diese wegweisenden Experimente war die erfolgreiche Gewinnung und Kultivierung embryonaler Stammzellen bei der Maus.

TOTI-, PLURI- UND MULTI-TALENTE

Was sind Stammzellen? Bis zum 8-Zellstadium (nach drei Zellteilungen) können die aus einer befruchteten Eizelle hervorgegangenen Tochterzellen, jede für sich alleine einen kompletten Organismus aufbauen. Sie sind **totipotent**. Zu späteren Stadien geht diese Fähigkeit jedoch verloren. Im so genannten Blastozystenstadium lassen sich aus der inneren Zellmasse **embryonale Stammzellen** gewinnen.



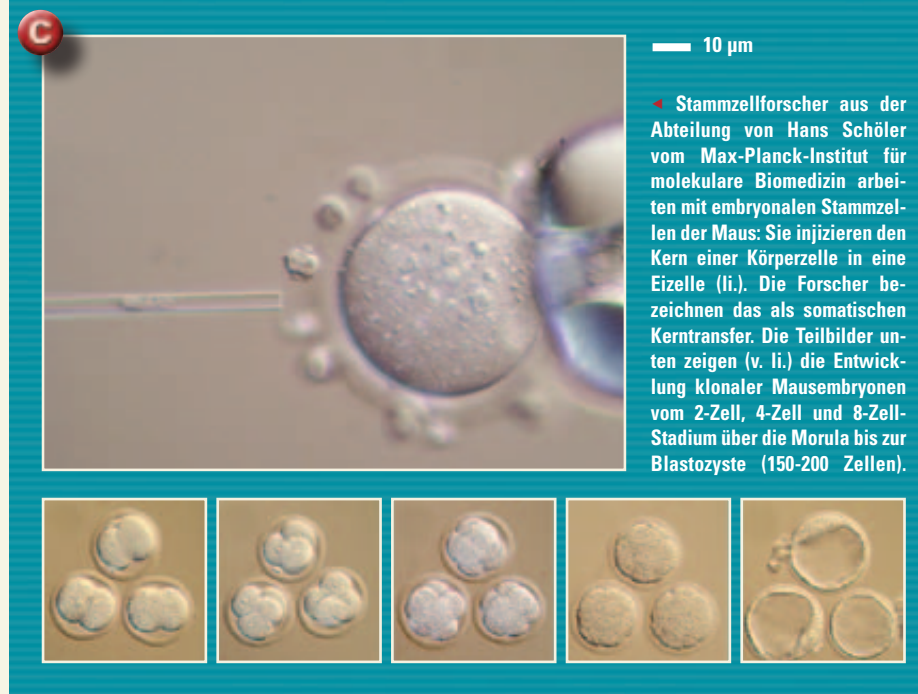
▲ Eine der interessantesten Quellen zum Verständnis des menschlichen Genoms bietet der Vergleich mit dem Genom von Modellorganismen wie der Taufliege. Die Funktionen vieler Gene sind bei *Drosophila* nämlich aufgrund von Experimenten bekannt. Gene des Menschen, die Ähnlichkeit mit bereits bekannten „Erfolgsmolekülen“ haben, könnten gute Kandidaten für die Entwicklung neuer Medikamente sein.

nen. Diese sind zwar nicht mehr totipotent, ihr Differenzierungspotenzial ist jedoch nach wie vor sehr groß: Aus ihnen entstehen im Verlauf der weiteren Embryonalentwicklung alle im Organismus benötigten Zelltypen. Die Forscher bezeichnen sie daher als **pluripotent**. Darüber hinaus finden sich in vielen Geweben des ausgewachsenen Organismus so genannte **adulte** oder **somatische Stammzellen**. Sie sorgen für den gewebespezifischen Ersatz von ausgefallenen Zellen. So wird beispielsweise die Haut alle 14 Tage einmal „runderneuert“ – was nach einem Sonnenbrand durchaus hilfreich ist. Im Blut werden innerhalb von 24 Stunden mehrere Milliarden Zellen durch neue ersetzt und auch Muskelgewebe wird, beispielsweise nach einem Beinbruch, regeneriert. Das Entwicklungspotenzial dieser Stammzellen gilt aber als eingeschränkt und man bezeichnet sie daher als **multipotent**.

WISSENSCHAFT IM GRENZBEREICH

1998 gelingt es amerikanischen Forschern erstmals, auch aus menschlichen Embryonen pluripotente Stammzellen zu isolieren und durch Zugabe bestimmter Substanzen zum Nährmedium ihre weitere Ausdifferenzierung in Laborkultur zu verhindern. Über einen längeren Zeitraum hinweg kann ihre Pluripotenz, also ihre Fähigkeit sich in eine Vielzahl von Zelltypen weiterzuentwickeln, erhalten werden. Diese Ergebnisse nähren die Hoffnung, dass es gelingen könnte, beschädigte Organe und Gewebe mithilfe von Stammzellen zu ersetzen und somit Krankheiten wie Schlaganfall, Parkinson, Alzheimer, Osteoporose, Herzinfarkt oder Diabetes zu behandeln. Die Parkinson-Krankheit beispielsweise äußert sich in einem fortschreitenden Verlust der Nervenzellen, die den für die Signalübertragung wichtigen Botenstoff Dopamin produzieren. Aus embryonalen Stammzellen der Maus konnten Forscher Dopamin produzierende Nervenzellen gewinnen und im Tierversuch zur Therapie von Parkinson einsetzen. Die Frage ist, ob sich derartige Resultate auch beim Menschen erzielen lassen.

Menschliche embryonale Stammzellen sind – das hat sich bereits gezeigt – schwieriger zu handhaben als Maus-Stammzellen. Forscher der Harvard University haben menschliche embryonale Stammzellen zwar dazu gebracht, sich in verschiedene Zelltypen zu entwickeln, diese mischen sich aber innerhalb einer Population. Für



— 10 µm
 • Stammzellforscher aus der Abteilung von Hans Schöler vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin arbeiten mit embryonalen Stammzellen der Maus: Sie injizieren den Kern einer Körperzelle in eine Eizelle (li.). Die Forscher bezeichnen das als somatischen Kerntransfer. Die Teilbilder unten zeigen (v. li.) die Entwicklung klonaler Mausembryonen vom 2-Zell-, 4-Zell- und 8-Zell-Stadium über die Morula bis zur Blastozyste (150-200 Zellen).

eine zuverlässige Zelltherapie müssten zunächst einmal Bedingungen gefunden werden, unter denen sich Zellpopulationen eines einzigen Typs herstellen lassen. Außerdem bergen embryonale Stammzellen die Gefahr, zu einem, wenn auch gutartigen, Tumor auszuarten. Durch „Zellsortier-Verfahren“ sollte es jedoch möglich sein, jene Zellen aus dem Gemisch zu isolieren, die bereits soweit differenziert sind, dass sie nicht mehr entarten können. Darüber hinaus sind bei einer Transplantation Abstoßungsreaktionen zu erwarten, da die Zellen nicht vom Patienten selber stammen. Pharmakologische Substanzen, die die körpereigene Immunabwehr unterdrücken, so genannte Immunsuppressiva, lassen sich vielleicht einsetzen, aber sie machen den Transplantationspatienten auch anfälliger für Infektionskrankheiten und Krebs. Der Bedarf an Grundlagenforschung ist also noch enorm groß.

GEKLONTER NACHWUCHS

Doch genau an diesem Punkt – einer Ausweitung der Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen – hat sich eine heftige Debatte entzündet. Ethisch umstritten ist vor allem die Herstellung der Zellen. Menschliche embryonale Stammzellen werden derzeit aus überzähligen Embryonen gewonnen, die im Rahmen von künstlichen Befruchtungen entstanden sind. Aus dem Gewebe abgetriebener Föten lassen sich ebenfalls pluripotente Zellen, die primordiale Keimzellen, gewinnen. Sie sind aber

nicht in allen ihren Eigenschaften gleichwertig mit embryonalen Stammzellen.

Ein weiterer Weg, um zu embryonalen Stammzellen zu kommen, besteht im so genannten **Zellkerntransfer (Abb. C)**. Dieses Verfahren dokumentiert zugleich das **Prinzip des therapeutischen Klonens**. Dabei wird der Kern einer vom Patienten stammenden normalen Körperzelle in eine zuvor entkernte Eizelle gebracht. Diese Zelle beginnt sich zu teilen und wächst zu einer Blastozyste, die man in Gewebekultur nimmt. Die auswachsenden embryonalen Stammzellen werden anschließend dazu gebracht, bestimmte Zelltypen, also etwa Muskel- oder Nervenzellen, zu entwickeln. Da diese Zellen und Gewebe mit dem Patienten identisch sind, sollten sie bei einer anschließenden Transplantation nicht abgestoßen werden. Das wäre der große Vorteil dieses Verfahrens. Wird der durch Kerntransfer erzeugte Embryo in einen mütterlichen Organismus implantiert – wie im Fall Dolly, dem wohl berühmtesten Schaf der Welt – so sprechen die Forscher vom **reproduktiven Klonen**. Das wissenschaftlich Revolutionäre an Dolly war der Nachweis, dass das Zytoplasma einer Eizelle den Kern einer Körperzelle so „umzuprogrammieren“ vermag, dass dieser wieder Totipotenz erlangt. Um Dolly zu erzeugen, übertrugen die Wissenschaftler aus Edinburgh Kerne aus den Euterzellen eines Spendertieres in 277 Eizellen. Daraus entstanden 29 Embryonen, von denen schließ-

DER FÄLSCHUNGSSKANDAL



Kaum ein wissenschaftlicher Skandal hat so viel internationale Aufmerksamkeit erregt wie der Fall des koreanischen Stammzellforschers Hwang Woo-Suk. 2004 war es dem Südkoreaner nach eigenen Angaben gelungen, den Zellkern einer Hautzelle in eine menschliche Eizelle zu übertragen und damit erstmals in der Geschichte einen klonierten menschlichen Embryo zu erzeugen.

Im Mai 2005 berichteten die Forscher der Seoul National University dann, ihnen sei es mithilfe der Klontechnik gelungen, maßgeschneiderte Stammzellen für Patienten herzustellen – ein Durchbruch beim therapeutischen Klonen. Die Heilung schwerster Erkrankungen auf der Basis dieser Forschungsergebnisse schien in greifbare Nähe gerückt. Korea feierte seine Stammzellforscher wie Nationalhelden, die Regierung widmete ihnen sogar eine Briefmarke (oben). Im Verlauf des Jahres 2005 mehrten sich jedoch Zweifel an den Ergebnissen. Ein Untersuchungsausschuss der Universität in Seoul kam im Dezember 2005 zu dem Schluss, dass die Ergebnisse gefälscht sind. Tatsächlich ist es bis heute nicht gelungen, Stammzelllinien aus einem geklonten menschlichen Embryo zu gewinnen.

→ lich ein einziger, Dolly, überlebte. Die große Mehrzahl der Zellklone starb frühzeitig ab oder zeigte erhebliche Wachstumsanomalitäten. Um therapeutisches Klonen tatsächlich einsatzfähig zu machen, müsste die Effizienz dieses Zellkerntransfers erheblich gesteigert werden.

A(DU)LTE ZELLEN REPROGRAMMIERT

Vor allem deutsche Wissenschaftler konzentrierten sich zu Beginn dieses Jahrzehnts auf adulte Stammzellen, die sich aus verschiedenen Quellen des ausgewachsenen Körpers gewinnen lassen. Doch eine komplette Umprogrammierung beispielsweise von Knochenmarkszellen in Herz- oder Skelettmuskelzellen konnten die Forscher um Thomas Braun vom Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim nicht beobachten.

Dem Japaner Shinya Yamanaka von der Universität Kyoto gelang 2006 das Kunststück, Körperzellen – in diesem Fall Hautzellen einer Maus – so umzuprogrammieren, dass sie sich wie embryonale Stammzellen verhielten. Damit fiel ein hundert Jahre altes Dogma der Biologie, dass keine spezialisierte Zelle je wieder etwas anderes werden könne als sie ist. Um die begehrten Multitalente zu erzeugen, hatte das Team um Yamanaka mithilfe von Viren aktive Zusatzkopien von lediglich vier normalerweise abgeschalteten Genen in die Zellen eingeschleust. Eine detektivische Meisterleistung. Schließlich wusste bis dahin niemand, ob und wenn ja mit welchen Faktoren sich eine Zelle überhaupt reprogrammieren lässt. Allein Yama-

naka und seine Kollegen hatten 24 Kandidaten in allen erdenklichen Kombinationen getestet, bis sie die entscheidenden Faktoren – die Gene Oct4, Sox2, c-Myc und Klf4 – dingfest gemacht hatten.

2009 gelang dann dem Team um Hans Schöler, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster, der große Coup: Die Forscher schafften es, adulte Stammzellen aus dem Gehirn von Mäusen durch Zufügen eines einzigen Faktors, des Oct4, in sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) umzuwandeln – sie brauchten lediglich etwas mehr Geduld, bis der Prozess der Reprogrammierung abgeschlossen war. Oct4 scheint dabei eine Schlüsselrolle zu spielen: „Das Gen ist in allen Zellen aktiv, die das Leben von einer Generation in die nächste tragen und damit quasi unsterblich sind“, sagt Schöler. Offenbar regulieren sich Oct4, Sox2 und die anderen beteiligten Gene bzw. Proteine gegenseitig – wie genau, das bleibt einstweilen jedoch ein Geheimnis.

AUSWEG AUS DEM ETHIK-DILEMMA

Ungeachtet dessen wird die Reprogrammierungs-Technik in rasantem Tempo praxisfreundlicher. So gelang es dem Max-Planck-Team zusammen mit kalifornischen Wissenschaftlern, Zellen ohne Viren und deren genetische Reprogrammierungs-Fracht in iPS-Zellen zu verwandeln. Stattdessen schleusten die Wissenschaftler die entsprechenden Proteine direkt in die Hautzellen von Mäusen ein. Das ist nicht trivial, denn zumindest im molekularen Maßstab sind

Proteine extrem groß. Doch ein Trick half: Die Wissenschaftler koppelten eine kleine Kette aus Bausteinen der Aminosäure Arginin an die zuvor eigens in Bakterien hergestellten Proteine. Dieses molekulare „Ticket“ erleichtert deren Eintritt in die Zellen. Die Zugabe der Proteine birgt nach heutigen Kenntnissen kein Risiko – auch weil sie im Inneren der Zelle recht schnell abgebaut werden. „piPS-Zellen“ haben die Forscher ihre neuen Kreationen getauft: Protein induzierte pluripotente Stammzellen.

Vor dem Hintergrund einer therapeutischen Anwendung am Menschen scheint damit eines der Kernprobleme der Zell-Reprogrammierung gelöst. „Wir haben jetzt den Fuß in der Tür, aber die Methode muss noch wesentlicher effizienter werden“, betont Hans Schöler. Die Hoffnung der Forscher ist, Patienten mit Herzinfarkt, Diabetes, Parkinson oder anderen Erkrankungen eines Tages Zellen zu entnehmen, sie zu iPS-Zellen umzuprogrammieren, die iPS-Zellen wiederum in die gewünschten Zelltypen umzuwandeln und das kranke oder verletzte Gewebe durch die frischen und vitalen Zellen zu ersetzen. Das wäre die ideale Lösung, die rein technisch gesehen zumindest langfristig nicht mehr utopisch erscheint und auch die Stammzeldiskussion entschärft. Damit gäbe es dann endlich den gewünschten Ersatzteilkasten aus Zellen, die vom Patienten selbst stammen und von seinem Immunsystem nicht abgestoßen werden. Wann diese Vision Wirklichkeit wird? Wir wissen es nicht, denn auch mit unserer Zeitmaschine ist es nicht möglich, in die Zukunft zu reisen. Endstation: Gegenwart.

Schlagwörter: Entwicklungskontrollgene, Transkriptionsfaktoren, embryonale/adulte/somatische Stammzellen, toti-, pluri-, multipotent, therapeutisches/reproduktives Klonen, Zellkerntransfer

Leseeempfehlung: James D. Watson, *Die Doppelhelix*, Rowohlt Taschenbuch Verlag

Internet: www.zellux.net

WWW.MAXWISSEN.DE

– der Link zur Forschung für Schüler und Lehrer

Hier finden Sie Hintergrundinformationen und didaktisches Material zu den jeweils zweimal im Jahr erscheinenden Ausgaben von BIOMAX, GEOMAX und TECHMAX. Weitere Exemplare können Sie kostenlos bestellen unter: www.maxwissen.de/heftbestellung