

## **Herstellung von menschlichen ES-Zell-Linien ohne Zerstörung von Embryonen: Neues Verfahren, neue ethische Probleme /**

Chung, Y.; Klimanskaya, I.; Becker, S.; Li, T.; Maserati, M.; Lu, S.-J.; Zdravkovic, T.; Ilic, D.; Genbacev, O.; Fisher, S.; Krtolica, A.; Lanza, R.: Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell Stem Cell* (2008; online first) doi: 10.1016/j.stem.2007.12.013

Die amerikanische Gruppe um Irina Klimanskaya / Robert Lanza hatte bereits 2006 in einer vielzitierten, aber kontrovers diskutierten Arbeit (Klimanskaya, I. et al.: *Nature* 444, 481-485, 2006) ein Vorgehen beschrieben, das es gestatten sollte, menschliche embryonale Stammzellen (hESZ) zu generieren, indem einem Embryo im Rahmen einer sogenannten „Blastomeren-Biopsie“ Zellen entnommen und in Kultur gebracht werden. Titel und Abstract jener Arbeit aus 2006 hatten suggeriert, dass die Entnahme einer Einzelzelle ausreicht und dass der Ausgangs-Embryo bei dieser Zell-Entnahme nicht zugrunde geht, so dass dieses Verfahren die Opferung des Embryos für die Stammzellgewinnung vermeiden würde. Dass der Embryo überlebt, war allerdings in der besagten Arbeit nicht direkt gezeigt worden, schon gar nicht, dass er dabei keinerlei Schaden leidet, und es wurden auch Zellen für die Anzucht der ESZ kombiniert; für diese Schwächen wurde diese Arbeit denn auch z.T. heftig kritisiert.

Jetzt legt dieselbe Gruppe nach und präsentiert die Ergebnisse neuer Versuche. Dabei werden einerseits (begrenzte) Daten über das Überleben der biopsierten menschlichen Spender-Embryonen (allerdings nur bis zum Blastozystenstadium) präsentiert, andererseits, und das ist der Hauptteil der Arbeit, wird die Methode der Kultivierung der entnommenen Zellen technisch verbessert und damit die Ausbeute an ES-Zell-Linien erhöht. Als wesentliche Verbesserung stellen die Autoren heraus, dass sie nun auch auf die Ko-Kultur mit prä-existenden hESZ (in der früheren Arbeit noch angewendet) verzichten können, indem sie das Extrazelluläre-Matrix-Protein Laminin (z.T. ergänzt durch Fibronectin) einsetzen. Die Verwendung von Laminin in der ES-Zell-Kultur ist nicht wirklich neu; es war auch schon von anderen Autoren verwendet worden, um Feeder-Zellen durch eine möglichst gut definierte (und Pathogen-freie) Substanz zu ersetzen. In der vorliegenden Arbeit wird aufgrund einiger (begrenzter) Indizien der Schluss gezogen, dass Laminin unter den verwendeten Bedingungen die isolierten Zellen in einem relativ undifferenzierten Zustand hält (oder sie in diesen Zustand versetzt), der dem der Inneren Zellmasse (ICM, d.h. des Embryoblasten) einer Blastozyste entspricht, während Laminin-Entzug eine Differenzierung zu Trophoblastzellen fördert. Das Gleiche gilt für die schliesslich etablierten ES-Zell-Linien.

### *Ethische Problematik:*

Man kann über die Blastomeren-Biopsie (als Mittel zur Präimplantationsdiagnostik und/oder der Gewinnung von Zellmaterial für die Erzeugung von Stammzellen) trefflich streiten, aber dies scheint mir hier nicht der wesentliche Gesichtspunkt zu sein. Betroffen macht, dass die Autoren dieser Arbeit bei ihrem an sich ja zunächst einmal löblichen gedanklichen Ansatz, einen Embryonen-Verbrauch zur Stammzellgewinnung vermeiden zu wollen, offenbar völlig eine neue ethische Problematik übersehen, die ihr Konzept der Verbesserung der Kulturmethodik impliziert: Ihr erklärtes Ziel ist es, nach Möglichkeit die physiologische Stammzell-Nische zu imitieren/nachzustellen, die die Zellen der ICM (des Embryoblasten) innerhalb einer Blastozyste in vivo vorfinden („...employed a modified approach aimed at recreating the ICM niche by preventing trophectoderm differentiation.“; „...enhanced blastomere differentiation into ICM.“). Ihre Kontroll-Experimente scheinen tatsächlich Argumente dafür zu liefern, dass dies zumindest zum Teil erreicht wird. Ethisch relevant und

bestürzend ist, dass diese Wahl der Kulturbedingungen das Gegenteil ist von einer möglichst schnellen Beseitigung der evtl. bestehenden Totipotenz der entnommenen Blastomere (oder einer möglichst schnellen Verhinderung der Expression dieser Totipotenz durch die Kultur in vitro); stattdessen macht man etwas, was der Bildung eines Zwillings nahe oder gleich kommt: Man isoliert, vermehrt, isoliert erneut und subkloniert Zellen, die die Eigenschaften des Embryoblasten (der ICM) haben (oder sie durch die Behandlung gewinnen), und man bildet eine Vielzahl einzelner Kolonien aus ihnen. Das entspricht hinsichtlich der ablaufenden zellulären Mechanismen dem wesentlichen Prozess, der bei der häufigsten Art der Bildungsweisen von eineiigen Zwillingen beim Menschen spontan abläuft (vgl. Abb 3: B, in: Denker, H.-W., 2003: Embryonale Stammzellen als entwicklungsbiologisches Modell; S. 38; PDF siehe Publikationsliste auf dieser Homepage). Schon bei der Diskussion der entwicklungsbiologischen Mechanismen, die der Entstehung von Embryo-ähnlichen Strukturen (echten Embryonalanlagen?) in ES-Zell-Kulturen beim Weissbüschelälffchen (Thomson et al. 1996) zugrunde liegen mögen, habe ich ja die Möglichkeit angesprochen, dass dies vielleicht so ausgeprägt vor allem bei sehr frühen ES-Zell-Passagen ist (in denen die Zellen im Vergleich zu ihren embryonalen Ursprungszellen noch wenig epigenetische Veränderungen mitgemacht haben) (vgl. meine Publikationen zum Stammzell-Thema). Beim Vorgehen, das nun Chung et al. in der vorliegenden Arbeit gewählt haben und propagieren, werden schon gleich nach Isolierung der Zellen aus dem Embryo, d.h. wenn diese noch unverändert sind, Bedingungen eingestellt, die denen bei einer Zwillingsbildung gefährlich nahe kommen. Zwar deuten die Autoren an, dass sie bis zu einem gewissen Grad die Rate der Differenzierung von Trophoblast- und Embryoblastzellen (d.h. der zwei Zelltypen der Blastozyste) durch die Wahl der Laminin-Konzentration modulieren können, doch wird sich in praxi nicht sicherstellen lassen, dass sich in solchen Kulturen nie und nirgendwo doch Blastozysten-äquivalente Strukturen bilden können, die dann eine organismische Ganzheit darstellen würden und prinzipiell lebensfähig wären. Das ethisch sehr bedenkliche Resultat, das diese Autoren offenbar nicht sehen, ist, dass man, während man bei diesem Vorgehen den Ursprungs-Embryo „gerettet“ hat, die Erzeugung und anschließende Opferung von einer kaum abzuschätzenden Zahl von Zwillings-/Mehrlingsembryonen riskiert bzw. in Kauf nimmt. Dies kann nicht die Absicht der Autoren sein. Mir scheint, dass es immer dringlicher wird, in das Biologie-Curriculum an den Universitäten Bioethik als Pflichtveranstaltung aufzunehmen, um die angehenden biomedizinischen Grundlagenforscher mit einem hinreichend wachen Blick für die sich zunehmend auftuenden Fallstricke bioethischer Art auszustatten.

Hans-Werner Denker (22.1.2008)