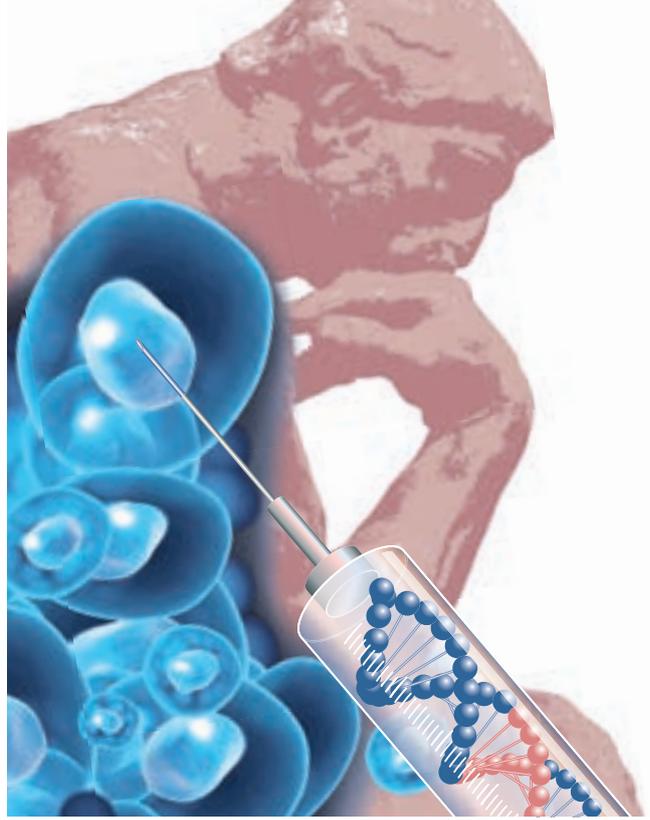


Forschung Frankfurt



Der korrigierte Mensch?

- Perspektiven und Grenzen der regenerativen Medizin
- Das Frankfurter LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie
- Die Gentherapie kommt aus den Kinderschuhen
- Wenn Zellen zu Medikamenten werden
- Von Umprogrammierungen und Stammzellen

1.2013

PLANET 3.0

Klima. Leben. Zukunft
Eine Zeitreise durch den Klimawandel.

Sonderausstellung

Frankfurt am Main
15. März bis 15. September 2013
Wolfgang-Steubing-Halle
des Senckenberg Naturmuseums

SENCKENBERG
world of biodiversity

KFW STIFTUNG
Hauptförderer der Ausstellung

Frankfurter
Neue Presse
Medienpartner



hr iNFO

www.planet.senckenberg.de



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

wie aktuell das Thema unseres Magazins ist, zeigte sich noch einmal kurz nach Redaktionsschluss, als die Nachricht von geklonten menschlichen Embryonen für großes Aufsehen sorgte. Wenige Woche zuvor hatten wir darüber mit dem Kliniker Prof. Hubert Serve und Dr. Anja Karnein vom Exzellenzcluster »Herausbildung normativer Ordnungen« gesprochen. Damals schienen uns menschliche Klone noch als eine Utopie. Wir Redakteurinnen hatten sie aus der Diskussion ausklammern wollen, um keine Horrorstellungen heraufzubeschwören, die unsere Forscher in Misskredit bringen. Weil Klone aber sowieso in den Köpfen der Menschen herumspuken, wollten Serve und Karnein das Thema offensiv angehen. Lesen Sie im Interview auf Seite 15, wie der Mediziner und die Geisteswissenschaftlerin über die ethischen Implikationen des Klonierens denken.

Die Vorfreude auf dieses Magazin entstand während eines Workshops unserer Abteilung. Zum ersten Mal hatten wir einen Wissenschaftler eingeladen, um mit ihm ein besonderes Anliegen zu besprechen: Wir wollten ein Heft zur Gen- und Stammzelltherapie machen, das nicht nur die Perspektive der Forscher und Kliniker zeigt, sondern auch Fragen aufgreift, die medizinische Laien beschäftigen. Im Gespräch mit Privatdozent Dr. Joachim Koch vom Zentrum für Zell- und Gentherapie (CGT) konnten wir das ausloten und alle unsere Fragen stellen.

Dieser Dialog hat uns beeindruckt. Koch hat es nicht nur verstanden, uns den Mikrokosmos der Zellen und Gene im Schnellkurs nahezubringen und uns mitzureißen, sondern er hat auch freimütig über die ethischen Fragen gesprochen, die ihn und seine Kollegen neben der Alltagsroutine beschäftigen. Außerdem wurden wir so neugierig auf sein Labor und seine Arbeitsgruppe, dass wir beschlossen, eine Reportage über den Alltag in Kochs Abteilung am Georg-Speyer-Haus zu ins Blatt zu nehmen – und zwar aus dem ungewöhnlichen Blickwinkel eines Journalisten mit geisteswissenschaftlichem Background.

Viel mehr Zeit, als wir bei einem Klinik-Chef erwartet hätten, nahm sich Prof. Hubert Serve, einer der Sprecher des CGT, um die Ideen des Workshops mit uns zu konkretisieren und die Autoren für die wissenschaftlichen Beiträge auszugucken. Ihn befragten wir auch zur Interaktion zwischen Arzt und Patient. Dabei lernten wir vor allem eines: Wenn ein Schwerkranker fragt, wie lang er noch zu leben hat, sollte der Arzt mit einer Gegenfrage antworten: Was ist jetzt für Sie wichtig? Was möchten Sie unbedingt machen oder erledigen? Dieses Gespräch hat uns vor Augen geführt, was Kliniker im Umgang mit lebensbedrohlich erkrankten Menschen täglich leisten, aber auch, was Patienten auf sich nehmen, wenn sie sich zu Therapien bereit erklären, die noch im klinischen Prüfverfahren sind – für Serve sind das die »echten Helden«, denn ohne sie gäbe es keine Entwicklung in der Medizin.

»An die Nieren gegangen« ist unserer Kollegin, der freien Journalistin Katja Irlle, ihre Reportage über die Lebensgeschichte zweier Leukämie-Patienten, die auf ganz unterschiedliche Weise damit umgingen, von jetzt auf gleich aus dem Alltag katapultiert zu werden. Ein Beitrag, der gleichermaßen mitreißend und informativ ist, an keiner Stelle sentimental überzogen oder gar voyeuristisch.

Viel Spaß bei der Lektüre wünschen Ihnen

A. Hardy Ulrike Jaspers

Anne Hardy

Ulrike Jaspers



Kompakt

- Anne Hardy 4 Paul Ehrlich-Preis für Mary-Claire King

- Ulrike Jaspers 5 Präimplantationsdiagnostik bald auch in Frankfurt möglich?

- Anne Hardy 6 Neue DFG-Forschergruppe zu T-Zell-Lymphomen

Zell- und Gentherapie

- Hildegard Kaulen 8 Über Perspektiven und Grenzen der regenerativen Medizin

- Anne Hardy 13 »Eingriffe in die Keimbahn sind für mich ein Tabu«
Ulrike Jaspers
Anja Karnein
Hubert Serve
Gespräch über die ethischen Grenzen der Zell- und Gentherapie

- Beate Meichsner 22 Grundlegende Fragen – innovative Antworten – neue Therapien: Das Frankfurter LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie

- Manfred 27 »Wir brauchen den Vergleich mit anderen Forschungseinrichtungen nicht zu scheuen«
Schubert-Zsilavec

- Hildegard Büning 28 Die Gentherapie kommt aus den Kinderschuhen
Manuel Grez

- Bernd Frye 32 Ein Laborbesuch bei der »AG Koch« im Georg-Speyer-Haus

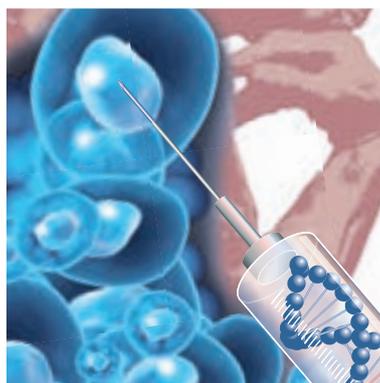
Leukämie-Forschung

- Peter Bader 38 Wenn Zellen zu Medikamenten werden. Neue Zelltherapien verbessern die Heilungschancen bei Leukämien

- Katja Irlé 44 Diagnose aus dem Nichts. Ein neues Leben dank Stammzellen-Therapie

8

Wenn differenzierte Zellen wieder zu Stammzellen werden



Gen- und Stammzell-Therapie steht für das, wovon die Medizin schon immer geträumt hat: Geschädigtes Gewebe durch gesundes ersetzen und die Wirkung defekter Gene durch intakte Kopien korrigieren. Wie ist der Stand der weltweiten Forschung? Welche Hindernisse sind zu überwinden, damit mehr Patienten von der regenerativen Medizin profitieren werden? Hildegard Kaulen gibt einen umfassenden Überblick.

»Eingriffe in die Keimbahn sind für mich ein Tabu«

13

„Der optimierte Mensch“, Forschen mit embryonalen Stammzellen, Klonen, hohe Risiken innovativer Therapien, Präimplantationsdiagnostik – nur einige Schlagworte, die die öffentlichen Diskussionen immer wieder anheizen. Der Internist Hubert Serve und die Politikwissenschaftlerin Anja Karnein diskutieren über die Themen, die Patienten wie Wissenschaftler zurzeit unmittelbar berühren; sie wagen darüber hinaus einen Ausblick auf gewünschte und gefürchtete Szenarien der Zukunft.



Die Gentherapie kommt aus den Kinderschuhen

28



Wie jede neue Therapieform hat die Gentherapie Rückschläge erlebt. In den letzten Jahren mehren sich die Erfolge. Für Hildegard Büning und Manuel Grez ist es nur eine Frage der Zeit, bis sich die Gentherapie als Standardtherapie für ein breites Spektrum genetisch bedingter Krankheiten etabliert. Bereits heute ist sie erfolgreich bei einer erblichen Form der Erblindung und einigen Stoffwechselstörungen. Auf lange Sicht werden sich Genkorrekturen zu einem therapeutischen Mittel gegen sonst unheilbare Krankheiten entwickeln.

32

Von Killerzellen und Kurzzeitweckern

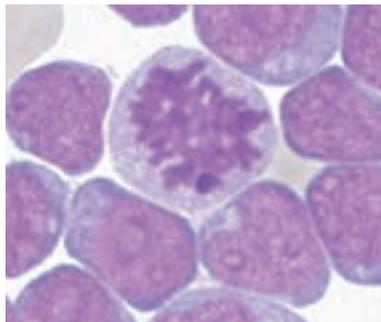


Mit frischem, unverstelltem Blick besucht der Journalist Bernd Frye das Labor der »AG Koch« im Georg-Speyer-Haus. Teilnehmende Beobachtung eines interessierten Außenstehenden – so sein Ansatz. Frye, ansonsten eher mit geistes- und sozialwissenschaftlichen Themen beschäftigt, eröffnet sich und den Lesern eine für Laien verschlossene andere Welt. Er beschreibt den Alltag im Labor und forscht nach, welche Wege der Erkenntnisgewinn nimmt.

38

Wenn Zellen zu Medikamenten werden

»Leukämie muss heilbar werden, immer und bei jedem« – damit dieses Motto der José-Carreras-Stiftung auch für Hochrisiko-Patienten wahr wird, setzen Forscher nicht mehr nur auf Knochenmarktransplantation. Im Labor rüsten sie Zellen des Immunsystems genetisch auf, so dass diese Krebszellen noch besser erkennen können. Auch Abstoßungsreaktionen, die zu den Risiken jeder Transplantation gehören, lassen sich durch die Gabe spezieller Immunzellen verhindern. So versprechen die neuen Zelltherapien, Krebszellen wirkungsvoll zu vernichten ohne gesundes Gewebe anzugreifen.



Die Zeit für die Zelle zurückdrehen



Embryonale Stammzellen sind begehrt, weil sie sich in beliebige Körperzellen differenzieren lassen. Forscher hoffen, sie eines Tages als Ersatz für defekte oder abgestorbene Zellen verwenden zu können, beispielsweise nach einem Herzinfarkt. In den letzten Jahren haben sie verschiedene Möglichkeiten entdeckt, die Zellen eines Erwachsenen durch Reprogrammierung wieder in den (fast) Alleskönner-Zustand der embryonalen Stammzellen zurückzusetzen. Wie das

geht und welche Perspektiven sich dadurch eröffnen, darüber berichten die Arbeitsgruppen von Harald von Melchner (Seite 48) und Thomas Braun (Seite 53).

48

Reprogrammierung

Reprogrammierung als Chance für die regenerative Medizin 48 Frank Schnütgen
Harald von Melchner

Wie sich das Herz erneuert – Von Umprogrammierungen und Stammzellen 53 Matthias Heil
Thomas Braun

Biomedizinische Arzneimittel

»Gentherapie kann mehr, als eine Nischentherapie für seltene Krankheiten werden« 58 Klaus Cichutek
Ulrike Jaspers

Gen-Diagnostik

Schlummert eine schlimme Krankheit in meinen Genen? 62 Stefanie Hense

Gute Bücher

Werner Bartens Heillose Zustände. Warum die Medizin die Menschen krank und das Land arm macht 65 Ariane Stech

Anja Karnein Zukünftige Personen. Eine Theorie des ungeborenen Lebens von der künstlichen Befruchtung bis zur genetischen Manipulation 66 Erin Cooper

Magnus Heier, Andreas S. Ziegler Weiße Kittel – Schwarze Magie. Placebos und Nocebos als Blendwerk der Medizin 67 Anne Hardy

Vilayanur Ramachandram Die Frau, die Töne sehen konnte. Über den Zusammenhang von Geist und Gehirn 69 Anne Hardy

Juli Zeh Corpus Delicti. Ein Prozess 70 Carola Hilmes

Das nächste Mal

Vorschau, Impressum, Bildnachweis 72

Entdeckung der Brustkrebs-Gene und Verarbeitung von Sinneseindrücken

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis für Mary-Claire King und Nachwuchspreis für James Poulet

Die amerikanische Genetikerin Mary-Claire King erhielt in diesem Jahr den mit 100 000 Euro dotierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis für die Entdeckung der Gene, die erblich bedingten Brustkrebs hervorrufen. Die Professorin von der University of Washington in Seattle ist außerdem bekannt für ihr humanitäres Engagement: Mithilfe genetischer Methoden deckt sie Menschenrechtsverletzungen auf. »Sie macht damit deutlich, dass Genetik auch der Mitmenschlichkeit dient«, so der Stiftungsrat in seiner Begründung. Der seit 1952 verliehene Preis gehört zu den international renommiertesten Auszeichnungen, die in der Bundesrepublik auf dem Gebiet der Medizin vergeben werden.



Brust- und Eierstockkrebs werden in einigen Familien autosomal dominant vererbt. So auch in der Familie der amerikanischen Schauspielerinnen Angelina Jolie. Bei ihr wurde die von Marie-Claire King entdeckte Gen-Mutation BRCA1 nachgewiesen. Bei Frauen mit dem cancer susceptibility gene 1 liegt die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, zwischen 60 und 90 Prozent. Seit der Entdeckung von BRCA1, BRCA2 und weiteren Brustkrebs-Genen gibt es überall Programme für betroffene Frauen. Kings Entdeckungen sowie ihre Berechnungen zum Erkrankungsrisiko für Brust- und Eierstockkrebs haben den Umgang mit erblichem Brustkrebs erheblich verändert. Manche Frauen entscheiden sich, wie Angelina Jolie, für die vorsorgliche Amputation der Brüste.

Seit 1984 arbeitet King mit den Großmüttern des Plaza de Mayo in Argentinien zusammen. Diese Groß-

mütter versuchen, Kinder, die zwischen 1976 und 1983 von der Militärjunta entführt, zu Waisen gemacht und an Sympathisanten der Militärjunta zur Adoption weitergereicht wurden, wieder mit ihren biologischen Familien zusammenzuführen. Mary-Claire King liefert die stichhaltigen Beweise für die biologische Abstammung der Kinder. Sie arbeitet auch mit dem UN-Kriegsverbrechertribunal zusammen und hat Opfer von Krieg, Terror und Folter in Ländern wie Kambodscha, Guatemala, El Salvador, Ruanda, Äthiopien und Bosnien identifiziert.

Vom Sinneseindruck zum Verhalten

Der mit 60 000 Euro dotierte Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis ging an den in Berlin tätigen Hirnforscher Dr. James Poulet. Der Engländer erforscht, wie das Gehirn bei Sinneswahrnehmungen zwischen selbst und

fremdverursachten Eindrücken unterscheidet. Wie schwierig das ist, verdeutlichte der Hirnforscher Prof. Wolf Singer vom Frankfurter Max-Planck-Institut für Hirnforschung in seiner Laudatio. Poulet verlasse mit seiner Forschung die eingetretene Pfade und suche dort, wo Licht ist. Dies gelingt ihm durch die Nutzung neuer optischer, verhaltensorientierter und elektrophysiologischer Methoden. Poulet verfolgt, wie Mäuse über die Schnurrhaare wahrgenommene Sinneseindrücke mit einem Bewegungsverhalten verbinden, wie sich die Prozesse gegenseitig beeinflussen und welche Nervenzellen, Synapsen und neuronalen Netzwerke dabei eine Rolle spielen. »Poulets Arbeit ist auch für die Entwicklung künstlicher Gliedmaßen und Prothesen von zentraler Bedeutung«, begründete der Stiftungsrat seine Entscheidung.

Poulet, der am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch & NeuroCure Neuroscience Research Center arbeitet, konnte auch nachweisen, warum männliche Grillen nicht taub werden, wenn sie Weibchen durch das rhythmische Reiben ihrer Deckflügel zur Paarung einladen. Dieses aus lauen Sommernächten bekannte Zirpen hat immerhin die Lautstärke einer Motorsäge. Männliche Grillen schalten die für das Hören zuständigen Nervenzellen sehr gezielt herunter, sobald sie mit dem Zirpen beginnen und lösen diese Blockade sofort wieder, wenn sie damit aufhören. Dieser Prozess ist ein Beispiel dafür, wie Lebewesen zwischen selbst- und fremderzeugten Sinneseindrücken unterscheiden. Ein ähnlicher Rückkoppelungsprozess ist auch dafür verantwortlich, dass wir uns selbst nicht kitzeln können. Der Forscher hofft, dass seine Erkenntnisse auch zum Verständnis der Schizophrenie beitragen werden, denn bei dieser Krankheit verschwimmt oft die Unterscheidung zwischen eigenen und fremden Quellen einer Sinneswahrnehmung. ◆

Präimplantationsdiagnostik bald in Frankfurt möglich?

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe bewirbt sich um PID-Zentrum

Gentests an Embryonen sind in sehr begrenzten Ausnahmefällen jetzt auch in Deutschland erlaubt. In den nächsten Monaten werden an wenigen ausgewählten Kliniken Zentren zur Präimplantationsdiagnostik (PID) eingerichtet. Die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Frankfurter Universitätsklinikum rechnet sich gute Chancen aus, dass ihre Bewerbung erfolgreich verläuft, so ihr Direktor Prof. Sven Becker.

Voraussetzung für die Einrichtung von PID-Zentren sind strenge Regelungen zur Präimplantationsdiagnostik, auf die sich die Bundesregierung und die Länder im Januar geeinigt haben. Damit war nach langen und sehr intensiv geführten Debatten im Deutschen Ethikrat, im Bundestag und Bundesrat der Weg frei. In Zukunft muss eine unabhängige Ethik-Kommission Anträge der Paare mit Kinderwunsch überprüfen und entscheiden, ob sie die Genanalyse des Embryos vornehmen lassen dürfen. In diesen Ethik-Kommissionen sitzen neben Medizinern, Ethikern und Juristen auch Patienten- und Behindertenvertreter.

Die Präimplantationsdiagnostik ermöglicht es, künstlich erzeugte Embryonen genetisch zu untersuchen, bevor der Embryo in die Gebärmutter der Frau eingesetzt wird. Erlaubt sind diese Gentests nur dann, wenn ein Elternteil oder beide Eltern die Veranlagung zu einer schweren Erbkrankheit haben oder mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Tot- oder Fehlgeburt droht. Genau festgelegt ist dies in Paragraph 3a des Embryonen-Schutzgesetzes. In Deutschland könnten nach Schätzungen etwa 200 bis 350 Paare jährlich die PID in Anspruch nehmen.

Viele der betroffenen Eltern sind bisher ins benachbarte Ausland gereist. In den skandinavischen Ländern, den Niederlanden, Frankreich und Großbritannien und einigen anderen europäischen Ländern ist die PID gesetzlich erlaubt. »Paare, die durch die Rechtslage in Deutschland sehr verunsichert waren, wussten oft keinen anderen Ausweg. Global agierende Unternehmen haben dies schnell als neuen Markt entdeckt, da geht es eher um Gewinnmaximierung denn um ethisch

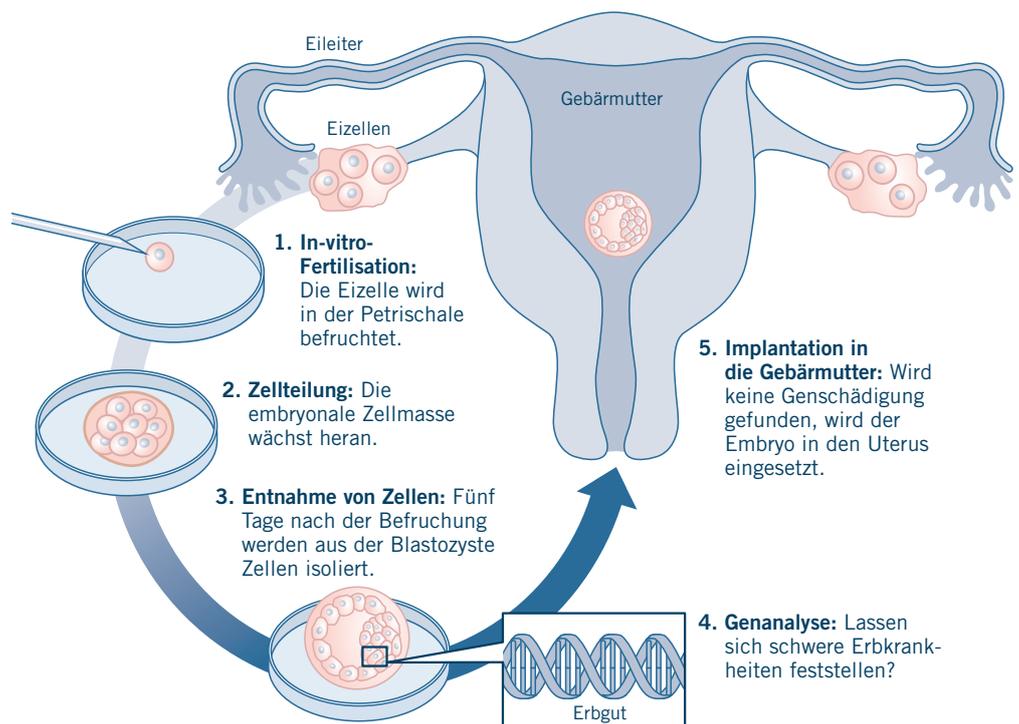
verbindliche Standards«, kritisiert Becker. Geschäftemachern bietet die neue Regelung in Deutschland keine Chance. Nach Beckers Auffassung ist es eine vernünftige Entscheidung, bundesweit nur wenige qualifizierte PID-Zentren aufzubauen, die humangenetische, psychologische und medizinisch-technische Kompetenz bündeln und verantwortungsbewusst mit den Diagnosemöglichkeiten umgehen.

In der Kooperation mit Ethik-Kommissionen haben auch die Frankfurter Klinikärzte in den vergangenen Jahren umfängliche Erfahrungen gesammelt – »auch das eine gute Voraussetzung«, so der Frankfurter Gynäkologe, der seit Juli 2012 die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe leitet. Becker und sein Team haben sich zum Ziel gesetzt, die Reproduktionsmedizin in den kommenden Jahren konsequent auszubauen – als dritte Säule neben der Gynäkologie,

wo der Schwerpunkt in der Behandlung von Brustkrebs-Patientinnen liegt, und der Geburtshilfe. »Und dazu gehört auch die Präimplantationsdiagnostik, besonders auf diesem Gebiet wird in Zukunft sehr viel Aufklärungsarbeit erforderlich sein«, betont der Chefarzt.

Bei Kindern, die behindert zur Welt kommen, liegt der Anteil monogenetischer Erkrankungen vermutlich unter 10 Prozent. Hierzu gehören die meisten durch PID zu diagnostizierenden Erkrankungen. Die Mehrheit der Behinderungen sind allerdings polygenetisch – also die Folge von Veränderungen an multiplen Genen, in diesen Fällen kann die PID nur selten Klarheit schaffen. Nur wenige Behinderungen entstehen während der Geburt. Dazu der Frankfurter Gynäkologe: »Die PID kommt damit nur für eine sehr, sehr kleine Gruppe von Paaren in Frage, die aber unter besonderem Druck stehen. Sie scheuen das anstrengende Prozedere der In-vitro-Fertilisation nicht, um ihren Wunsch nach einem Kind, das ohne die Hypothek einer schweren Erbkrankheit zur Welt kommt, Wirklichkeit werden zu lassen.«

◆ Ulrike Jaspers



Die Heilungschancen von Lymphdrüsenkrebs verbessern

DFG fördert Forschergruppe zu T-Zell-Lymphomen mit zwei Millionen Euro

Kreberkrankungen des lymphatischen Systems verlaufen sehr unterschiedlich, sind schwer zu diagnostizieren und haben oft schlechte Prognosen. Eine Forschergruppe unter der Leitung der Goethe-Universität will nun die Entstehung »Reifer T-Zell-Lymphome« besser verstehen und damit die Heilungschancen erhöhen. Die kürzlich von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bewilligte Forschergruppe wird in den kommenden drei Jahren mit zwei Millionen Euro gefördert.

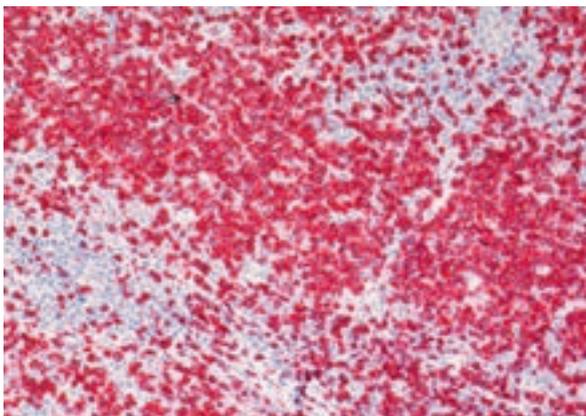
T-Zellen gehören zu den weißen Blutkörperchen. Ihre unkontrollierte Vermehrung führt zu Lymphomen, umgangssprachlich Lymphdrüsenkrebs genannt. »Die Heilungschancen sind nach wie vor schlecht«, sagt Prof. Martin-Leo Hansmann vom Dr. Senckenbergischen Institut für Pathologie der Goethe-Universität, in dessen Labor die Gewebeproben der wichtigsten deutschen Studiengruppen

zu Lymphomen untersucht werden. Nur etwa 30 Prozent der Patienten überleben die ersten fünf Jahre nach Stellung der Diagnose. Patienten, die an den häufigeren und besser erforschten B-Zell-Lymphomen leiden, können häufiger geheilt werden.

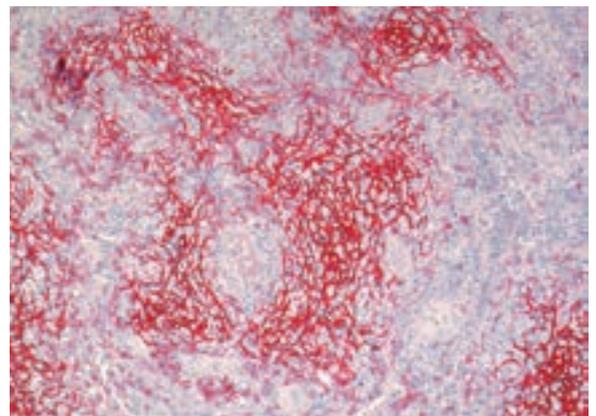
Die schlechte Prognose ist nicht nur dem oft aggressiveren Verlauf der Krankheit geschuldet. T-Zell-Lymphome sind seltener und treten

Lymphome grundlegend verstehen, damit wir eine rationale Basis für eine gezielte und effektive Therapie schaffen«, so Martin-Leo Hansmann. Um dieses Ziel zu erreichen, hat er die Kräfte von Tumorbiologen und Immunologen in Deutschland in seiner Forschergruppe vereinigt.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist für die Tumorbiologen vor allem deshalb wichtig, weil Immunologen Prozesse erforschen, bei denen die Vermehrung von T-Zellen erwünscht ist, nämlich wenn Krankheitserreger in den Körper eindringen. Sind die Erreger besiegt, wird die Produktion der Immunzellen zurückgefahren. Die Forscher interessiert, wie der Körper dieses emp-



Mikroskopische Aufnahmen von angefärbten Zellen verschiedener T-Zell-Lymphome. Die histologischen Schnitte geben einen Eindruck davon, wie unterschiedlich diese Zellen aussehen können. Das erschwert die Diagnose.



Mit einem Blick durch das Lichtmikroskop beurteilt Prof. Martin-Leo Hansmann am Dr. Senckenbergischen Institut für Pathologie die angefärbten Zellen aus dem Gewebe der Patienten.

in über 20 verschiedenen Ausprägungen auf. Entsprechend schwierig ist ihre Diagnose. Deshalb kommen vergleichsweise viele Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zur Behandlung. Die Therapie orientiert sich an den zuvor entwickelten Strategien für die besser erforschten B-Zell-Lymphome. »Es ist dringend notwendig, dass wir die Entstehung der komplexen und bisher nur rudimentär erforschten reifen T-Zell-

findliche Gleichgewicht reguliert und den jeweiligen Bedingungen anpasst. Untersuchen wollen sie Fehlregulationen auf der Ebene der Gene, der Signalkaskaden und der Zellbiologie. Forscher der Universität Dresden werden die komplexen Prozesse außerdem anhand biologischer und mathematischer Modelle im Computer simulieren.

Neben der Goethe-Universität beteiligen sich an der Forschergruppe das Institut für Zellbiologie, Universität Duisburg-Essen, das Paul-Ehrlich-Institut, Langen, das Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Dresden, und die Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln. ♦

Anne Hardy



„Ich möchte dazu beitragen, das breite Tätigkeitsfeld der Universität den jungen Menschen in Frankfurt und den Unternehmen der Region näher zu bringen und so den gegenseitigen Austausch zu fördern.“

JULIA HERAEUS-RINNERT
MITGLIED IM VORSTAND DER FREUNDE

Machen Sie mit, werden Sie ein Freund der Goethe-Universität!

Name _____

Straße _____

PLZ, Ort, Staat _____

Die folgenden Angaben helfen, unsere Angebote auf Ihre Interessen abzustimmen.

Tätigkeitsfeld _____

Studium/Ausbildung _____

an der Uni Frankfurt Ja Nein

Ich bin Mitglied der Alumnivereinigung des Fachbereichs _____

Telefon _____ Telefax _____

E-Mail _____ Geburtsdatum _____

Ich möchte die Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. unterstützen mit

- einer einfachen Mitgliedschaft (Jahresbeitrag 50,-)
- einer Firmenmitgliedschaft (Jahresbeitrag 500,-)
- ich bin bereit, über den Mindestbeitrag hinaus jährlich _____ Euro zu zahlen.

Bitte buchen Sie den Jahresbeitrag und darüber hinausgehende jährliche Zuwendungen von meinem Konto ab.

Kontonummer _____

BLZ _____ Bankinstitut _____

Datum, Unterschrift _____

Bitte senden Sie den ausgefüllten Coupon an folgende Adresse:

Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V.
Postfach 11 1932, D-60054 Frankfurt am Main

Die Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. ist als gemeinnütziger Verein anerkannt. Spenden und Mitgliedsbeiträge sind steuerlich in vollem Umfang absetzbar.

Der Speicherung meiner Angaben in einer nur zu Vereinszwecken geführten computergeschützten Datei stimme ich zu.

Wenn differenzierte Zellen wieder zu Stammzellen werden

Über Perspektiven und Grenzen der regenerativen Medizin

von Hildegard Kaulen

Gen- und Stammzelltherapie stehen für das, wovon die Medizin schon immer geträumt hat: geschädigtes Gewebe durch gesundes ersetzen und die Wirkung defekter Gene durch intakte Kopien korrigieren. Wie ist der Stand der weltweiten Forschung? Welche Hindernisse sind zu überwinden, damit mehr Patienten von der regenerativen Medizin profitieren werden?

Der Mensch war nie bereit, sich Krankheiten widerstandslos hinzugeben, sondern hat sich stets mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln gewehrt. Zu den großen Errungenschaften des zurückliegenden Jahrhunderts zählen Antibiotika und Impfstoffe. Sie bewirken, dass viele Krankheiten gar nicht mehr auftreten oder vollständig geheilt werden. Chronische Leiden können dagegen nur gelindert oder hinausgezögert werden. Vielleicht werden Gen- und Zelltherapie bald einige chronische Krankheiten heilen können.

Sind Stammzellen Alleskönner?

Was wurde bisher erreicht? Um diese Frage für die Zelltherapie zu beantworten, muss man zuerst einen Blick auf die unterschiedlichen Stammzell-Typen werfen. Embryonale Stammzellen sind undifferenzierte Zellen, die sich unbegrenzt teilen und alle möglichen Spezialisierungen in den drei Keimblättern des Embryos annehmen können. **1** Sie können allerdings keinen ganzen Menschen mehr hervorbringen. Über dieses Potenzial verfügen nur die totipotenten Zellen, zu denen die befruchtete Eizelle und der Embryo nach den ersten drei Zellteilungen gehören. Embryonale Stammzellen sind demnach pluripotent.

Die Gewebe-Stammzellen des Menschen, die adulten Stammzellen, sind dagegen multipotent. Sie bringen nur die Zelltypen eines Keimblatts hervor. **2** Typische Vertreter multipotenter Stammzellen sind die blutbildenden Zellen des Knochenmarks, mit denen bei einer Blutstammzell-Transplantation das ausradierte Knochenmark eines Empfängers von Grund auf erneuert wird. Neuerdings ruhen die Hoffnungen der Medizin auf den induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS). Diese Zellen entstehen durch die Reprogrammierung differenzierter Zellen. **3** Der Zellkern



wird dabei einfach wieder auf Start gestellt. Denn die Spezialisierung der Zellen ist keine Einbahnstraße, und selbst Zellen, die bereits ein definiertes Programm ausleben, können diesen Weg wieder verlassen und in einen Zustand zurückversetzt werden, der dem der embryonalen Stammzellen ähnlich ist. Der Japaner Shinya Yamanaka hat gezeigt, dass dafür nur vier Eiweiße notwendig sind.^[11] Ihrer molekularen Natur nach sind diese Eiweiße Transkriptionsfaktoren, die Gene regulieren.

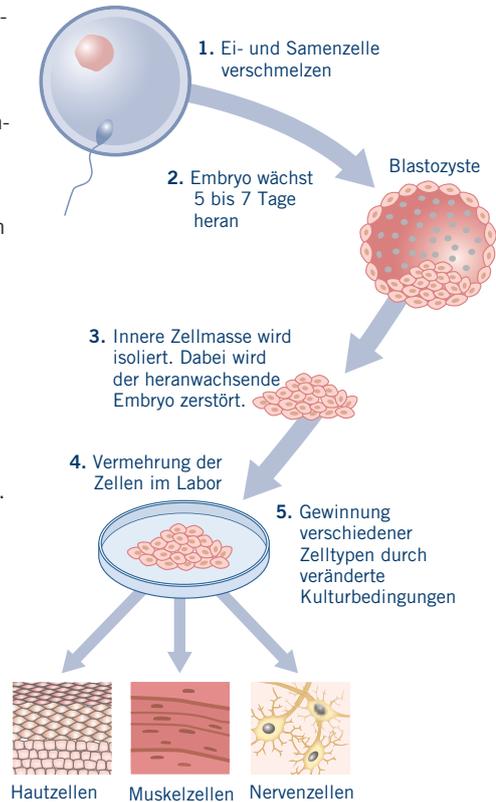
Normalerweise lenken sie das Schicksal der Zellen während der Embryonalentwicklung in die eine oder andere Richtung. Bei der Herstellung der iPS-Zellen löschen sie das bestehende Programm. Yamanaka hat diese vier Eiweiße zunächst mit Gen-Taxis in die differenzierten Zellen geschleust, inzwischen können diese Proteine auch direkt in die Zellen eingebracht werden. Aus den iPS-Zellen lassen sich wiederum differenzierte Zellen herstellen. Je nach Erfordernis können das Nerven-, Muskel-, Haut- oder andere Spezialzellen sein. Für seine Entdeckungen hat Shinya Yamanaka im vergangenen Herbst zusammen mit dem Briten John Gurdon den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin bekommen.^[12]

Ende der Einbahnstraße

Warum beflügeln die iPS-Zellen die Fantasie der Wissenschaftler? Anders als die embryonalen Stammzellen, für deren Gewinnung ein Embryo verbraucht wird, ist der Einsatz von iPS-Zellen ethisch unbedenklich. Sie können in großen Mengen erzeugt werden und haben die gleiche genetische Ausstattung wie der Spender der differenzierten Ausgangszelle. Drei Anwendungen sind im Gespräch.^[13]

- ▶ Die iPS-Zellen liefern Material für eine Zell-Therapie. Dabei ist folgendes Szenario denkbar: Ein Patient mit einer Muskelkrankheit spendet Zellen der Haut. Deren Programmierung wird gelöscht, und aus den iPS-Zellen entstehen im Labor neue Muskelzellen. Diese werden dann für eine Therapie verwendet. Bislang allerdings nur im Tierversuch. **[4]**

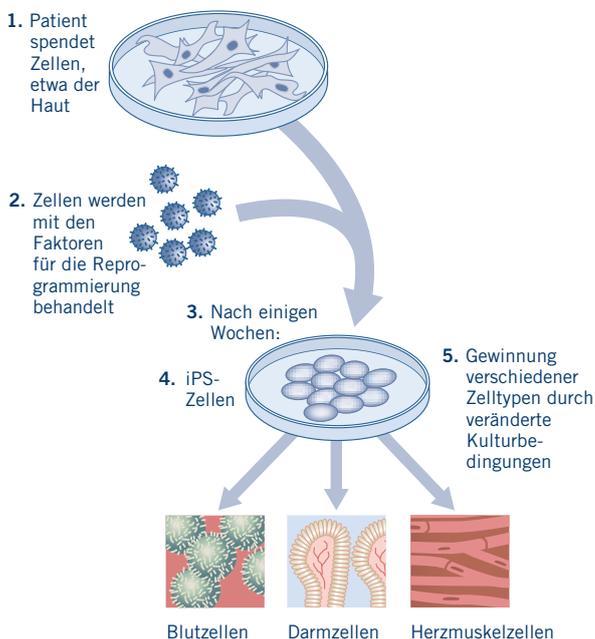
[1] Gewinnung embryonaler Stammzellen: Embryonale Stammzellen stammen aus einem heranwachsenden Embryo, der dafür getötet wird. Die Zellen sind pluripotent und können sich in jeden beliebigen Zelltyp verwandeln. In Deutschland verbietet das Embryonen-Schutzgesetz, menschliches Leben nur zu dem Zweck zu erzeugen, damit es anschließend vernichtet wird.

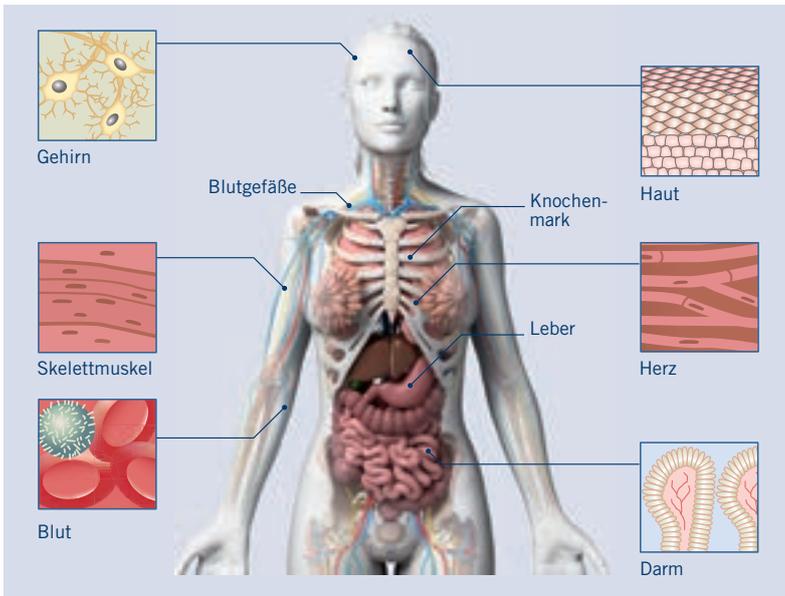


- ▶ Wenn die iPS-Zellen durch die Reprogrammierung einer genetisch kranken Ausgangszelle entstehen, haben sie auch die krankmachenden Gene. Diese iPS-Zellen können dann als Modellsystem für das jeweilige Leiden herhalten – als Krankheit in der Petrischale sozusagen. Theoretisch denkbar ist auch, den Gendefekt zu reparieren und dem Patienten die gesunden Zellen zurückzugeben, die aus der Differenzierung der korrigierten iPS-Zellen entstanden sind. Dieses Szenario ist bereits bei der Maus erfolgreich erprobt worden und wird als somatische Gentherapie bezeichnet.
- ▶ iPS-Zellen werden zur Testung neuer Wirkstoffe eingesetzt. Dadurch können vielleicht eines Tages Tierversuche reduziert oder ersetzt werden. Diese Anwendung ist ebenfalls noch in der Erprobung. **[4]**

Die Tierversuche haben einige Probleme offenbart. Undifferenzierte iPS-Zellen können nach der Transplantation an Ort und Stelle im Körper einen Tumor erzeugen. Deshalb dürfen in dem Zellgemisch, das zur Behandlung verwendet wird, keine undifferenzierten iPS-Zellen mehr enthalten sein. Die Wissenschaftler haben inzwischen Verfahrensweisen entwickelt, die dies sicherstellen. Sie müssen allerdings auch die Mechanismen der Reprogrammierung noch besser verstehen. So ist zum Beispiel noch unklar, wie sich die Rückführung in den Embryonalzustand von der Krebsentstehung unterscheidet. Denn Krebs ist im Grunde nichts anderes als eine unheilvolle Reprogrammierung des zellulären Schicksals.

[2] Gewinnung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS): iPS-Zellen entstehen durch Reprogrammierung differenzierter Zellen. Es sind nur vier Eiweiße nötig, um die einmal eingeschlagene Spezialisierung wieder zu löschen. iPS-Zellen ähneln den embryonalen Stammzellen in vielerlei Hinsicht.





☒ Lage der adulten Stammzellen im Körper: Adulte Stammzellen ersetzen abgenutzte oder verschlissene Zellen. Sie halten den Körper ein Leben lang in Schuss und kommen in vielen Organen vor. Sie bringen nur die Zellen des jeweiligen Organs hervor, in dem sie lokalisiert sind und haben deshalb nur ein eingeschränktes Potenzial. Die Abbildung zeigt Positionen für adulte Stammzellen im Körper.

erreichen, erhält der Spender vorher einen Wirkstoff, der die Ausschüttung der Stammzellen in das Blut fördert. Der Patient unterzieht sich einer Hoch-Dosis-Chemotherapie, bei der das vom Blutkrebs befallene Knochenmark zerstört wird.

Die Ärzte sind zunächst immer bemüht, einen Spender mit identischen Gewebemerkmalen zu finden, damit es nicht zu der gefürchteten Graft versus Host Disease (GvHD) kommt. Bei dieser Komplikation greifen die Immunzellen des Spenders die Körperzellen des Empfängers an. Stimmen die Gewebemerkmale überein, sind GvHD-Reaktionen seltener und besser kontrollierbar. Weichen sie allerdings ab, kann es zu gravierenden Abwehrreaktionen kommen, die schwer zu beherrschen sind. Falls kein geeigneter Knochenmarkspender zur Verfügung steht, ist heute auch eine haploidentische Transplantation von Blutstammzellen möglich. Bei diesem Verfahren erhalten die Kranken die Spende eines Elternteils. Weil aber nur die Hälfte ihrer Gewebemerkmale mit denen des Vaters oder der Mutter übereinstimmen, besteht immer eine große Gefahr für eine GvHD-Reaktion.

Seit über 50 Jahren Knochenmarktransplantation

Während die Therapie mit iPS-Zellen noch Zukunftsmusik ist, ist die Behandlung mit den hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks bei Blutkrebs längst tägliche Routine.^{14/} Die erste Knochenmarktransplantation liegt mehr als 50 Jahre zurück. 1959 erhielt eine todkranke Leukämie-Patientin frische blutbildende Zellen aus dem Knochenmark ihrer eineiigen Zwillingsschwester. Ihr eigenes mit Krebszellen durchsetztes Knochenmark war zuvor durch Bestrahlung zerstört worden. Die Leukämie konnte damals nur für drei Monate zurückgedrängt werden. Das Verfahren ist inzwischen in vielerlei Hinsicht weiterentwickelt worden, so dass heute viele Patienten geheilt werden können. Allerdings werden die Stammzellen nur noch selten aus dem Knochenmark des Spenders isoliert, sondern aus seinem Blut. Um eine gute Ausbeute zu

Blutstammzellen zur Regeneration des Herzmuskels

Die blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks werden auch für die Regeneration des infarktgeschädigten Herzens verwendet.^{15/} Den Patienten werden dazu eigene Blutstammzellen entnommen, im Labor aufbereitet und wenige Tage nach der Öffnung des verschlossenen Herzkranzgefäßes über einen Herzkatheter an die Infarktstelle gebracht. Dabei gehen die Mediziner ähnlich wie bei der Behandlung von Blutkrebs

Kleines Stammzell-Glossar

- ▶ **Adulte Stammzellen** sind im Körper vorhandene Stammzellen. Sie regenerieren das Gewebe bei Verletzungen und erneuern kurzlebige Zellen.
- ▶ **Embryonale Stammzellen** sind frühe embryonale Zellen. Sie können sich unter Wahrung ihrer Identität immer wieder selbst erneuern und sich in rund 200 verschiedene Zelltypen des Körpers verwandeln. Neuerdings scheint sogar die Möglichkeit zu bestehen, sie ohne Befruchtung aus geklonten Körperzellen zu gewinnen. Dabei wird der Kern einer adulten menschlichen Zelle in eine entkernte menschliche Einzelle transferiert.
- ▶ **Haploidentische Stammzellen** sind Stammzellen eines Knochenmarkspenders, die nur bei der Hälfte der Gewebemerkmale mit denen des Empfängers übereinstimmen.
- ▶ **Induzierte pluripotente Stammzellen** sind Zellen, die durch die Reprogrammierung differenzierter Zellen gewonnen werden.
- ▶ **Knochenmarkzellen** sind ein aus den Beckenknochen entnommenes und im Labor aufgearbeitetes Gemisch verschiedener Stammzellen.
- ▶ **Multipotente Stammzellen** bilden spezialisierte Zellen und Gewebetypen, aus Blutstammzellen entwickeln sich zum Beispiel die verschiedenen Zellen des Blutes.
- ▶ **Periphere Blutstammzellen** werden nach der Gabe eines blutbildenden Wachstumsfaktors aus dem Knochenmark in die Blutbahn abgegeben.
- ▶ **Pluripotente Zellen** können sich in jeden Zelltyp verwandeln, aber keinen neuen Organismus bilden.
- ▶ **Somatische Stammzellen** sind multipotente Stammzellen aus den verschiedenen Geweben des Körpers.
- ▶ **Totipotente Zellen** können sich in ein ganzes Individuum entwickeln, totipotent sind die befruchtete Eizelle und der frühe Embryo bis zum Achtzellstadium.

vor, nur dass die hämatopoetischen Stammzellen nicht ins Blut, sondern ins Herz gegeben werden. Die klinischen Studien haben zwar gezeigt, dass sich die Herzleistung durch die Stammzelltherapie vorübergehend verbessert, dass die Zellen aber noch nicht lange gut genug im Infarktareal bleiben, um dort eine dauerhafte Regeneration des Herzmuskelgewebes zu bewirken. Die meisten Stammzellen verschwinden zu schnell wieder und die wenigen, die bleiben, entfalten ihre therapeutische Wirkung eher über die Freisetzung von Botenstoffen als durch die Umwandlung in Herzmuskelzellen. Offensichtlich ist die ideale Stammzelle für die Therapie der Herz- und Gefäßerkrankungen noch nicht gefunden worden.

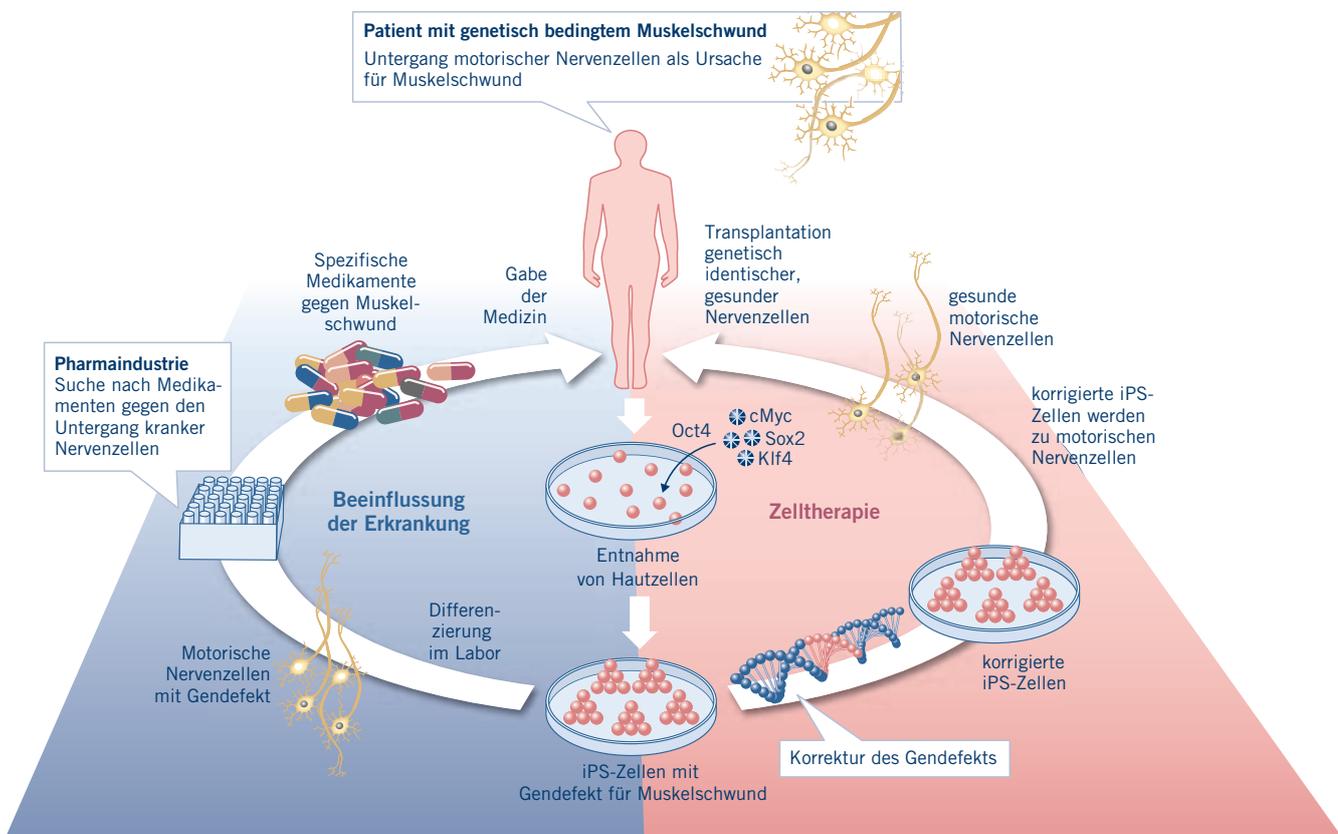
Mit dem Gen-Taxi in den Zellkern

Bei der somatischen Gentherapie versuchen die Wissenschaftler, die Wirkung einer krankmachenden Mutation in den Körperzellen aufzuheben. Weil die Genkorrektur nicht vererbt wird, bleibt sie auf den Patienten beschränkt – wie ein Kunstgelenk oder eine Herzklappe. Eine Keimbahntherapie, bei der die Genkorrektur an die nachfolgenden Generationen weitergegeben wird, ist dagegen weltweit geächtet. Wie bei der somatischen Gentherapie vorgegangen wird, hängt von der Wirkung der krankmachenden Mutation ab.¹⁶¹ Sorgt der Fehler im Erbgut dafür, dass ein relevantes Eiweiß fehlt oder defekt ist, wird man bei der Gentherapie versuchen, den Zellen eine intakte Kopie des Gens zu geben, damit wieder ein funktionierendes Ei-

weiß hergestellt wird. Führt die Mutation dazu, dass ein Eiweiß über den Bedarf hinaus produziert wird, ist das Ziel der Gentherapie, seine Herstellung wieder auf das normale Maß zurückzuschrauben. Eine weitere Strategie kann sein, mit dem therapeutischen Gen nur die Folgen einer Mutation zu korrigieren, ohne direkt an dem mutierten Gen anzusetzen. Auch ein Austausch des defekten Gens gegen eine intakte Kopie, also eine echte Gen-Reparatur, ist theoretisch denkbar. Dazu muss das kranke Gen aus dem Genom einer Zelle herausgeschnitten und an gleicher Stelle durch ein gesundes Gen ersetzt werden.

Therapeutische Gene werden zumeist mit Gen-Taxis in die Zielzellen geschleust. Gentherapie-Forschung ist deshalb in großen Teilen Gen-Taxi-Forschung. Als Gen-Taxis werden vor allem Viren verwendet, weil sie im Laufe der Evolution effiziente Strategien entwickelt haben, um Erbmateriale in eine Zielzelle zu transferieren. Außerdem haben Viren ein sehr kleines und übersichtliches Genom. Bisher wurden vor allem entschärfte Retroviren, Lentiviren, Adenoviren oder Adeno-assoziierte Viren als Gen-Taxis verwendet. Lentivirale Taxis leiten sich von dem HI-Virus ab, adenovirale Taxis vom Schnupfenvirus.

Jedes dieser Gen-Taxis hat andere Vor- und Nachteile. Retro- und lentivirale Vektoren bauen ihre Gefracht in das Erbgut der Zielzelle ein. Adenoviren finden nur den Weg in den Zellkern, aber nicht ins Genom. Ein ins Erbgut der Körperzelle integriertes Therapie-Gen wird bei der Zellteilung an beide Tochterzel-



4 Einsatzgebiete für Stammzellen: Stammzellen können für eine Zell-Therapie oder für die Arzneimittelforschung verwendet werden. Das Potenzial wird am Beispiel eines Patienten illustriert, der unter spinaler Muskelatrophie leidet, einer angeborenen Form von Muskelschwund. Die Krankheit entsteht dadurch, dass defekte motorische Nervenzellen ihre Impulse nicht mehr an die Muskeln weitergeben. Die Muskeln zeigen daraufhin Lähmungserscheinungen und verkümmern. Der Patient könnte genkorrigierte motorische Nervenzellen erhalten, oder die defekten Nervenzellen könnten für die Suche nach einem Medikament verwendet werden. Die Verfahren sind noch nicht über das Experimentalstadium hinausgekommen.

Auf den Punkt gebracht

- Induzierte pluripotente Stammzellen, kurz iPS-Zellen, beflügeln die Fantasie der Wissenschaftler und die Hoffnung der Patienten: Sie liefern ausreichend Material für Zell- und Gentherapie und sind – anders als die embryonalen Stammzellen – ethisch unbedenklich.
- Gen-Taxis schleusen die intakte Kopie eines Gens in die Zelle und korrigieren die Wirkung einer krankmachenden Gen-Mutation. Die Mechanismen der Gentherapie sind im Prinzip verstanden worden, jetzt müssen die Sicherheitsstandards erhöht werden. Wissenschaftler erforschen daher die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Viren als Gen-Taxi.
- Lernen aus Rückschlägen – der lange Weg zur breiten Anwendung bei Patienten: Wenn unerwartete Abwehrreaktionen gegen gespendetes Knochenmark auftauchen, wenn Stammzellen verschwinden, bevor sie dauerhaft zur Regeneration des Herzmuskels beitragen, wenn Gen-Taxis unerwünschte Immunreaktionen auslösen, müssen Grundlagenforscher gemeinsam mit Medizinern »nachbessern«.

len weitergegeben. Ein nicht integriertes Therapie-Gen wird sich bei der Zellteilung verdünnen, weil es ungleich an die beiden Tochterzellen weitergereicht wird. Deshalb wird man für die Korrektur von Erbkrankheiten Vektoren verwenden, die ihre Fracht ins Genom einbauen, während man bei der Therapie anderer Erkrankungen eher auf Vektoren setzen wird, die sich allmählich ausdünnen, so dass mit Erreichen des Therapieziels auch das therapeutische Gen verschwindet. Retrovirale Vektoren befallen nur Zellen, die sich teilen. Lentivirale Vektoren verschaffen sich auch Zutritt zu ruhenden Zellen. Sie sind damit vielfältiger einsetzbar. Adenovirale und Adeno-assoziierte Vektoren gelangen ebenfalls in ruhende und sich teilende Zellen.

Erhöhte Sicherheitsstandards für Gen-Taxis

Die retroviralen Gen-Fähren der ersten Stunde haben ihr Erbgut vor allem in der Nähe von aktiven Genen der Wirtszelle integriert. Dadurch konnte es zu einer Fehlregulation der betroffenen Gene oder benachbarter Gene kommen, was bei einigen Patienten zu Krebserkrankungen geführt hat. Diese Probleme sind inzwischen weitgehend – aber nicht vollständig – gelöst worden, weil die Forscher die Gen-Fähren anders zusammensetzen. Auch der Ort, an dem das Gen integriert werden soll, kann heute – zumindest im Labor – besser angesteuert werden, so dass die Gen-Fracht gezielt an bestimmten Stellen im Genom deponiert wird.

Allerdings bergen alle Verfahren, bei denen Genmaterial stabil ins Wirtsgenom integriert wird, ein theoretisches Restrisiko für Krebs. Der Nachteil der adenoviralen Vektoren besteht darin, dass sie Immunreaktionen auslösen. Diese können so schwerwiegend sein, dass sie den ohnehin geschwächten Patienten ernsthaft gefährden. Der Tod des 18-jährigen Jesse Gelsinger, der 1999 dem Höhenflug der Gentherapie einen ersten Rückschlag versetzt hat, ist auf eine solche Komplikation zurückzuführen. Das Schicksal der

bis heute mit Gentherapie behandelten Patienten zeigt, dass eine Korrektur der Gendefekte möglich ist, und dass auch eine lang anhaltende Besserung erreicht werden kann. Dennoch sind weitere Anstrengungen nötig, um die Gentherapie noch sicherer und effizienter zu machen. Die Datenbank *Gene Therapy Clinical Trials Worldwide* listet fast zweitausend durchgeführte Gentherapie-Studien auf. Bei zwei Drittel der Studien wurde Krebs behandelt, bei jeweils knapp 10 Prozent der Studien wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Erbkrankheiten – wie etwa angeborene Immundefekte – therapiert.

Weit entfernt von Routinebehandlungen

Vor einigen Monaten kam die erste kommerzielle Gentherapie in der westlichen Hemisphäre auf den Markt – eine von den Behörden zugelassene Therapie, keine klinische Studie mehr.¹⁷¹ In China werden zwar auch Gentherapien angeboten, allerdings ist darüber nur sehr wenig bekannt. Mit der zugelassenen Gentherapie wird ein Fehler im Fettstoffwechsel korrigiert, die Lipoprotein-Lipase-Defizienz. Dieses Leiden tritt bei ein bis zwei Personen pro einer Million Einwohner auf. Die Betroffenen können Fett nicht richtig verdauen. Sie erhalten das Therapie-Gen über einen Adeno-assoziierten Virus-Vektor. An der Sicherheit hatten die Behörden keinen Zweifel, eher an der Wirksamkeit. Weil die Krankheit so selten ist, waren für die Zulassung nur 27 Personen behandelt worden. Von einem Routineverfahren ist die Gentherapie also noch weit entfernt. ♦

Die Autorin



Dr. Hildegard Kaulen, 54, ist Molekularbiologin. Nach Stationen an der Rockefeller Universität in New York und der Harvard Medical School in Boston ist Hildegard Kaulen seit Mitte der 1990er Jahre für angesehene Tageszeitungen und Wissenschaftsmagazine als freie Wissenschaftsjournalistin tätig.

Ausgewählte Literatur

- | | | |
|---|---|--|
| ^{11/} Takahashi K., Yamanaka S. (2006) <i>Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors</i> Cell 126: 663–676. | ^{14/} Copelan EA. (2006) <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> The New England Journal of Medicine 354: 1813–1826. | ^{16/} Fischer A., Cavazano-Calvo M. (2008) <i>Gene therapy of inherited diseases</i> The Lancet 371: 2044–2047. |
| ^{12/} www.nobelprize.org. | ^{15/} Assmus B. et al., (2006) <i>Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction</i> Nature Cell Biology 13: 497–505. | ^{17/} Gruber K. <i>Europe gives gene therapy the green light.</i> (2012) The Lancet 380: November 17, e10. |

»Eingriffe in die Keimbahn sind für mich ein Tabu«

Gespräch mit dem Mediziner Hubert Serve und der Politikwissenschaftlerin Anja Karnein über die ethischen Grenzen der Zell- und Gentherapie



Je besser Forscher es verstehen, defekte Gene zu reparieren oder beliebige Körperzellen zu reprogrammieren, desto gefahrloser wird die Gen- und Stammzell-Therapie für Patienten, die an heute noch unheilbaren Krankheiten leiden. Gleichzeitig zeichnet sich damit die Möglichkeit ab, in ferner Zukunft vielleicht das Genom kommender Generationen zu verändern oder Menschen zu klonieren. Der Internist Prof. Hubert Serve und die Politikwissenschaftlerin Dr. Anja Karnein wagen im Gespräch mit den beiden Redakteurinnen des Wissenschaftsmagazins »Forschung Frankfurt« Dr. Anne Hardy und Ulrike Jaspers einen Ausblick jenseits aller aktuellen Debatten. Sie diskutieren aber auch über die Themen, die Patienten wie Wissenschaftler zurzeit unmittelbar berühren.

? Hardy: Die Nachricht, dass es dem amerikanischen Forscher Shoukrat Mitalipov gelungen ist, embryonale Stammzellen aus geklonten Körperzellen zu gewinnen, hat vor einigen Wochen großes Aufsehen erregt. Da sich Stammzellen aber auch anders gewinnen lassen, fragt sich, ob wir dieses Verfahren überhaupt brauchen. Wird es Ihrer Ansicht nach therapeutische Bedeutung erlangen?

Serve: Die Arbeiten von Herrn Mitalipov sind eine direkte Fortsetzung der Arbeiten, die zum Klon-Schaf Dolly geführt haben. Hier wurden mittels Kerntransfer

aus Körperzellen in gespendete menschliche Eizellen humane Embryonen geschaffen. Brauchen wir solche Untersuchungen, um therapeutisch voranzukommen? Wahrscheinlich nicht. Ich würde darauf setzen, dass wir mit iPS-Zellen ethisch unbedenklich und erfolgreich weiterarbeiten können. Um iPS-Zellen studieren zu können, müssen zwar vergleichende Untersuchungen mit embryonalen Stammzellen durchgeführt werden. Als Ressource für embryonale Stammzellen sind die hier produzierten Embryonen jedoch ethisch noch bedenklicher als Embryonen,

die bei der *In-vitro*-Fertilisation entstehen.

? Hardy: Halten Sie diese Experimente für bahnbrechend?

Serve: Nein, es war damit irgendwann zu rechnen. Die eigentliche Sensation waren die Arbeiten, die zu Dolly führten und zeigten, dass der Kerntransfer in Eizellen in der Tierwelt funktioniert. Die jetzige Arbeit zeigt, dass es hier keine prinzipiellen Unterschiede in der Anwendbarkeit zwischen Mensch und Tier gibt. Ian Wilmut, dem die Klonierung von



Dolly gelang, wird mit den Worten zitiert: »Das ist alles ein Traum, ein Albtraum, wenn Sie mich fragen.« Ich kann mich dem nur anschließen. Gott sei dank brauchen wir diese Art von Forschung nicht, um die Zell- und Gentherapie in Frankfurt weiter zu entwickeln.

? **Jaspers:** Welche neuen ethischen Probleme könnten die aktuellen Nachrichten aus Oregon denn aufwerfen?

Karnein: Embryonale Stammzellen in der Absicht zu klonen, gezielt bestimmte Organzellen zu »züchten«, um kranken Menschen zu helfen, wirft mindestens zwei Fragenkomplexe auf: Erstens: Anders als beim reproduktiven Klonen, werden hier (geklonte) Embryonen kreierte, um sie für die Gewinnung von Stammzellen zu zerstören. Für diejenigen, für die Embryonen Personen sind, stellt dies ein gravierendes ethisches Problem dar, weil für sie hier Personen »gemacht« und dann für den Nutzen anderer getötet werden. Auch wenn man – wie ich – Embryonen noch nicht für Personen hält, ergibt sich ein potenzielles zweites Problem: Der Schritt von geklonten Embryonen zu geklonten Personen ist unter Umständen nicht weit. Obwohl es, gute Gründe geben kann, zu klonen (zumindest in einer Gesellschaft, in der weithin genetische Verwandtschaftsverhältnisse für

wichtig erachtet werden), glaube ich, dass man hier vorsichtig sein muss. In Deutschland ist das Klonen ohnehin verboten, aber auch in den USA wäre eine restriktive Begrenzung auf wenige klar definierte Fälle angebracht.

? **Hardy:** Als wir gemeinsam mit Ihnen, Herr Professor Serve, dieses Heft konzipierten, haben Sie geäußert, Sie möchten gern mit Wissenschaftlern des Exzellenzclusters »Die Herausbildung normativer Ordnungen« in eine bioethische Diskussion einsteigen, heute ist Gelegenheit dazu. Was reizt Sie daran?

Serve: In der öffentlichen Diskussion über genetische Eingriffe in das menschliche Genom und über die Gentherapie geht vieles durcheinander. Wir brauchen einen gesellschaftlichen Diskurs und am Ende auch einen Konsens über Dinge, die wir machen sollten, machen wollen und über solche Dinge, die wir nicht tun sollten. Diesen Diskurs möchte

**»Über fließende
Grenzbereiche zwischen
»korrigiert« und »optimiert«
müssen wir streiten ...«**

ich mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern unserer Universität führen und bin gespannt auf Aspekte, die Wissenschaftler des Exzellenzclusters »Normative Ordnungen« in die Diskussion einbringen können.

? **Jaspers:** »Der korrigierte Mensch«, »reprogrammierte adulte Stammzellen«, »Gen-Taxis«, »regenerative Medizin« – wenn Sie, Frau Dr.

Karnein, solche Begriffe hören, läuten dann bei Ihnen die Alarmglocken?

Karnein: Es kommt auf den jeweiligen Kontext an. Wenn es darum geht, Krankheiten zu korrigieren, dann begrüße ich Entwicklungen der Gentherapie. Wenn es allerdings um den korrigierten und damit optimierten Mensch geht, dann sehe ich das deutlich kritischer. Über die fließenden Grenzbereiche zwischen »korrigiert« und »optimiert« müssen wir reden und gegebenenfalls auch streiten.

? **Hardy:** Vorausgesetzt, wir hätten künftig die technischen Möglichkeiten, das Genom von Embryonen im Labor zu manipulieren, bevor sie der Mutter eingesetzt werden. Wie realistisch wäre es dann beispielsweise, den Wunsch der Eltern nach einem hohen Intelligenzquotienten zu erfüllen?

Serve: Um es klar zu sagen: dieses Gebiet betrifft nicht die Arbeiten, denen sich das Frankfurter Zentrum für Zell- und Gentherapie widmet. Überhaupt ist mir nicht bekannt, dass Wissenschaftler in Deutschland Arbeiten mit einer solchen Zielrichtung verfolgen würden. Technisch wäre es zwar denkbar, dass irgendwann in der Zukunft Manipulationen einzelner Gene an menschlichen Embryonen gemacht werden könnten, die danach zur Geburt kommen. Das wären Eingriffe in die menschliche Keimbahn, die ich grundsätzlich ablehne.

Aber selbst wenn man sich über solche ethischen Grenzen hinwegsetzen wollte – wir wissen doch eines ganz sicher: Komplexe menschliche Eigenschaften, wie



die von Ihnen angesprochene Intelligenz, folgen keinem einfachen Erbgang. Sonst wäre es ja zwangsläufig so, dass Kinder dummer Eltern immer dumm sind und Kinder von Genies immer Genies. Die allermeisten von uns durchschnittlich intelligenten Menschen wissen aus Beobachtung, dass das Unsinn ist. Menschliche Phänomene liegen genetisch im Dunkeln.

? Jaspers: Die Diskussion um die Nutzung embryonaler Stammzellen hat die öffentliche Debatte über viele Jahre beherrscht. Wo verlaufen heute die ethischen Grenzen in der Forschung zur Zell- und Gentherapie?

Serve: Vor einigen Jahren war der Verbrauch menschlicher Embryonen unumgänglich, um grundlegende Erkenntnisse über die Regulation menschlicher Stammzellen zu erarbeiten. Es ist ein Glücksfall für die Forschung, dass viele dieser Fragen heute mit induzierten pluripotenten Zellen beantwortet werden können. Diese Zellen bieten auch hervorragende Möglichkeiten als Ausgangsmaterial für individualisierte zell- und gentherapeutische Anwendungen. Sie sind verhältnismäßig leicht und ohne ethische Bedenken zu erzeugen.

»... ohne mitschuldig zu werden, sollten diese Kenntnisse in die falschen Hände geraten ...«

Nach meiner Überzeugung sind ethische Grenzen der Medizin auch abhängig vom Ziel der zu entwickelnden Therapie. Wir haben ja neben der ethischen Verantwortung gegenüber entstehendem Leben auch eine ethische Verantwortung gegenüber Hilfe suchenden Patienten. Der Grundsatz, verbrauchende Embryonenforschung zu vermeiden, ist natürlich viel leichter zu beachten, wenn ethisch unbedenkliche Ansätze zum gleichen Ziel führen – der Entwicklung sicherer und wirksamer Therapien für schwer kranke Patienten. Aber auch die Entwicklung der induzierten pluripotenten Stammzellen lässt uns doch nicht ganz von der Angel: Es wurde gezeigt, dass man mit iPS in der Tierwelt vollständige Organismen schaffen kann. Es ist

wahrscheinlich nur eine Frage der Zeit, etwas besserer Technologien und des Willens, dass man das auch beim Menschen versuchen könnte. Damit wäre grundsätzlich die Möglichkeit geschaffen, aus jeder Körperzelle eines Menschen einen Klon dieses Menschen zu erzeugen.

? Hardy: Da müssen sich doch die Wissenschaftler, die solche Technolo-

Stammzelltherapie zu helfen. Gleichzeitig bewegen sie sich auf innovativen Gebieten der Biologie, auf denen sie – je erfolgreicher sie forschen – weniger gut meinenden Menschen ermöglichen, Dinge zu tun, die sie ethisch fragwürdig finden.

Karlein: Ein Ausweg aus diesem Dilemma scheint mir prinzipiell schwierig. Aber Forschung, die das Klonen ermöglicht, ist – anders als



gien für ethisch völlig unbedenkliche Anwendungen weiterentwickeln, einige Fragen gefallen lassen: Wie beurteilen sie unter diesem Gesichtspunkt Verfahren, die iPS-Zellen weiter optimieren? Werden die Wissenschaftler Steigbügelhalter für Verrückte, indem sie sich damit beschäftigen, wie die Reprogrammierung einer Zelle und die Differenzierung aus der Reprogrammierung funktionieren?

Serve: Für mich ist das schon eine sehr wichtige wissenschaftsethische Frage: wie viel Methodenentwicklung dürfen wir machen, ohne mitschuldig zu werden, sollten diese Kenntnisse in die falschen Hände geraten? Ich denke da an den Sündenfall der Physik mit der Grundlagenforschung zur Kernspaltung, die schließlich zur Entwicklung der Atombombe führte.

? Jaspers: Sie zeigen uns damit ein ethisches Dilemma auf: Die Mediziner forschen mit der klaren Intention, Patienten mit der Gen- und

jene Grundlagenforschung, die die Atombombe ermöglicht hat – nicht in der gleichen Weise problematisch, da hier ja nicht die Gefahr der Massenvernichtung von Menschen im Raum steht. Nicht, dass es nicht einzelne Individuen geben könnte, die aus narzisstischen oder anderen durchaus problematischen Gründen (sich selbst oder andere) klonen.

Aber grundsätzlich ist am Klonen, wenn die Technologie einmal perfektioniert ist, ja nichts lebensbedrohlich oder gar gefährlich – weder für den Klon noch für jemand anderen. Wenn die Technik so erfolgreich wäre, dass Klone unversehrt auf die Welt kämen – wie groß wäre denn der Schaden? Es gibt doch heute schon das Phänomen der Zwillinge. Also ist das Konzept nicht einmal so fremd und ungeheuerlich, wie es so manchem scheinen mag. Wenn jedoch unsere Gesellschaft zu der Idee gelangte, Klone hätten *qua* Klon weniger Rechte als andere Menschen, dann wäre das sicherlich



eine Katastrophe. Hier bestünde das Problem aber eher in unseren normativen Vorstellungen und nicht so sehr im Klonen selbst.

? Hardy: Tragisch wäre beispielsweise, wenn man sich vorsorglich einen Klon machen ließe, damit man später einen Organspender hat, der optimal zu einem passt. Es gäbe keine Abstoßungsreaktionen, weil das genetische Material ja identisch ist. Und im Fall einer Niere müsste man den Klon dafür noch nicht einmal töten.

Serve: Ja, natürlich. Das ist ja das ethisch Fragwürdige. Es ist immer eine Frage, welche Tragweite es für die Menschheit hat, wenn jemand die Methode missbraucht oder auch nur missbrauchen könnte.

Karnein: Aber es könnte auch gute Gründe für das Klonen geben. Nehmen wir einmal an, ein gleichgeschlechtliches Paar möchte gern ein biologisch verwandtes Kind bekommen. Sicherlich kann man darüber streiten, wie wichtig ein biologisch verwandtes Kind ist, aber für zwei Männer, die das als wichtig empfinden, besteht vielleicht die einzige Möglichkeit darin, dass einer von beiden geklont wird und der Klon dann von einer Frau ausgetragen wird. Ich will solche Wege nicht unbedingt propagieren, aber auch nicht grundsätzlich versperren.

Schließlich messen wir regelmäßig dem Wunsch von Erwachsenen, ein genetisch verwandtes Kind zu bekommen, große Bedeutung bei. Also, warum nicht auch hier? Dieser neue Mensch sähe einem anderen sehr ähnlich, ist aber natürlich eine andere, seine eigene, Person – so wie Zwillinge zwar identisches Erbgut aufweisen, aber trotzdem verschiedene Menschen sind. Wichtig scheint mir, dass Reproduktionsmediziner und Ethiker genau schauen, warum Menschen diesen Wunsch hegen. Es gibt gute Gründe, aber auch hoch problematische. Ein problematischer Fall wäre etwa gegeben, wenn Eltern den Wunsch äußerten, ihren bei einem Unfall verunglückten Sohn zu klonen. Erneut ist es aber nicht so sehr das Klonen an sich, sondern die zugrunde liegende Einstellung der Eltern gegenüber ihrem zukünftigen Kind, die ein potenzielles Problem erzeugt.

Ich möchte noch ein anderes

»Ein Klon ist anders, hier wird nicht an einer neuen unabhängigen Person herumgedoktert...«

Argument nennen, das ich auch in meinem Buch »Zukünftige Personen. Eine Theorie des ungeborenen Lebens von der künstlichen Befruchtung bis zur genetischen Manipulation« näher ausgeführt habe: Ich fände es wesentlich problematischer, wenn Eltern sich *in vitro* ihr Wunschkind zusammen-

stellen könnten – wie in einem Baukasten: blaue Augen, technische Begabung et cetera. Ein Klon ist anders, hier wird nicht an einer neuen unabhängigen Person »herumgedoktert«. Das Problem von Menschen mit narzisstischen Persönlichkeitsstörungen, die sich ihr Ebenbild schaffen wollen, will ich hier nicht weiter ausführen – das wäre ein eigenes Thema.

Serve: Auch wenn diese Gedankenexperimente mit unserer Arbeit nichts zu tun haben, so machen mir Ihre Anmerkungen nochmal bewusst, wie sorgfältig wir jeden einzelnen Schritt unseres Tuns – insbesondere bei der Optimierung unserer Methoden – ethisch abwägen müssen.

? Hardy: Kommen wir zurück zu den Problemen, die uns aktuell beschäftigen: Wie schätzen Sie die Risiken der Gen- und Zelltherapien ein, die im Rahmen von medizinischen Prüfungen zugelassen sind? Wie geht die medizinische Forschung mit diesen Risiken konkret um?

Serve: Die Gentherapie heute erlebt gerade eine Renaissance, nachdem wir aus den ersten gentherapeutischen Anwendungen vor einigen Jahren – auch in Frankfurt – lernen mussten, dass die Gentherapie zwar sehr wirksam sein kann, aber dass sie auch lebensbedrohliche Risiken in sich trägt. Die anfänglichen Rückschläge haben Mediziner und Grundlagenforscher zurück ins Labor gezwungen, wo sie neue,



sichere Methoden entwickeln. Insbesondere die Entwicklung von neuen Vektoren und von diagnostischen Methoden, welche die Abschätzung der Auswirkungen der Gentherapie auf das Genom des Menschen erlauben, war sehr erfolgreich und wird derzeit klinisch erprobt – mit hervorragenden ersten Ergebnissen.

? **Jaspers:** Lassen Sie uns auf klinische Prüfungen zurückkommen. Da bewegen sich Arzt und Patient schon auf sehr riskantem Boden – oder?

Serve: Ein konkretes Beispiel aus Frankfurt: Vor einigen Jahren wurden am Universitätsklinikum zwei schwerstkranke Patienten gentherapeutisch behandelt. Sie hatten an einem angeborenen Immundefekt gelitten und waren an lebensbedrohlichen Infektionen erkrankt. In dieser Situation haben sie sich nach intensiver Aufklärung für die gentherapeutische Behandlung entschieden. Leider erkrankten sie einige Zeit nach der Behandlung an einer sehr therapieresistenten Leukämie und sind dann verstor-

ben. Wie wir heute wissen, war das eine Folge der Gentherapie. Dennoch hat die Gentherapie den beiden Patienten mit hoher Wahr-

»Die Patienten, die sich an klinischen Prüfungen beteiligen, sind echte Helden!«

scheinlichkeit zusätzliche Lebenszeit mit sehr guter Lebensqualität ermöglicht.

Aus diesem Beispiel lassen sich ein paar ethische Regeln für klini-

Norm im Wandel: Das Embryonenschutz-Gesetz

Die Stammzellforschung ist eines der am heftigsten diskutierten Forschungsgebiete innerhalb der Lebenswissenschaften. Insbesondere über die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen wurde schon zu Beginn des 21. Jahrhunderts sehr kontrovers debattiert. Die 26 Mitglieder des Deutschen Ethikrats, bis 2008 noch unter dem Namen »Nationaler Ethikrat«, trugen in den vergangenen Jahren entscheidend zur Versachlichung der Diskussionen bei und gaben wichtige Impulse für eine Neufassung des Embryonenschutz- und des Stammzell-Gesetzes. Erneut lebte der Diskurs 2010 auf, als es um ein neues Gesetz zur Präimplantationsdiagnostik ging.

Der Frankfurter Rechtswissenschaftler Spiros Simitis, erster Vorsitzender des Ethikrats von 2001 bis 2005 und von 2008 bis 2012 dessen Mitglied, hat an vielen dieser Empfehlungen mitgewirkt, dabei ist für ihn maßgeblich: »Wir haben uns im Ethikrat bewusst nicht in abstrakte, generelle Positionen geflüchtet. Wir haben es mit Prozessen zu tun, die durch stetig neue wissenschaftliche Erkenntnisse und fortschreitende Technologien gekennzeichnet sind – das erfordert auch eine ständige kritische Reflexion über Grenzen und Chancen.«

Nach dem Embryonenschutz-Gesetz ist es in Deutschland verboten, menschliche Embryonen (also auch Blastozysten, die als Quelle für embryonale Stammzellen dienen) für Forschungszwecke herzustellen, zu klonen oder zu zerstören. Die Forschung an importierten embryonalen Stammzellen ist jedoch unter Auflagen möglich und wurde zunächst durch das Stammzellgesetz vom Juli 2002 geregelt. Dieses Gesetz und insbesondere die darin enthaltene Regelung, dass nur embryonale Stammzellen nach Deutschland importiert werden durften, die vor dem 1. Januar 2002 gewonnen worden waren, war von Beginn an umstritten. Im Frühjahr 2008 debattierte der Deutsche Bundestag über eine Novellierung des Stammzellgesetzes, in der neben der Verschiebung des Stichtages auch die völlige Freigabe des Imports sowie das Verbot der Stammzellforschung mit embryonalen Stammzellen in Gruppenanträgen vorgeschlagen wurden.



Der Frankfurter Rechtswissenschaftler Prof. Dr. Spiros Simitis hat als Vorsitzender des Deutschen Ethikrats zahlreiche Diskurse über bioethische Themen mit initiiert.

Die Mehrheit im Bundestag entschied sich dann aber lediglich für einen neuen Stichtag, so dass nun Stammzellen importiert werden dürfen, die vor dem 1. Mai 2007 gewonnen wurden.

In Deutschland wurde bis zum Sommer 2010 das Verbot der Präimplantationsdiagnostik (PID) aus verschiedenen Vorschriften des Embryonenschutz-Gesetzes abgeleitet – insbesondere aus dem Verbot, befruchtete Eizellen anders zu verwenden als zur Herbeiführung einer Schwangerschaft. Doch 2010 entschied der Bundesgerichtshof, dass keine Strafbarkeit nach dem Embryonenschutzgesetz zu begründen sei, wenn die PID in begründeten Ausnahmefällen angewandt werde. Und der Vorsitzende Richter machte gleichzeitig klar, dass mit diesem Urteil schwere ethische Fragen verbunden seien und dass es dem Gesetzgeber überlassen bleiben müsse, ob er die PID verbieten und damit strafbar machen wolle.

Damit verschärfte sich die kontroverse Diskussion um die PID erneut über alle Parteigrenzen hinweg: Während der erste Gesetzesvorschlag eine grundsätzliche Freigabe der PID vorsah, sprach sich der dritte für ein komplettes Verbot aus. Mit der dann im Juli 2011 vom Bundestag verabschiedeten zweiten Variante wurde die PID nicht grundsätzlich erlaubt, sondern nur in begrenzten Einzelfällen, die nach einem strikten Verfahren genehmigt werden müssen. Für die Abstimmung war der Fraktionszwang aufgehoben worden. Schließlich musste die Bundesregierung noch in Abstimmung mit den Ländern die Voraussetzung für die Umsetzung schaffen, was im Februar 2013 erfolgte, so dass jetzt auch die Zentren für die PID zugelassen werden können.



sche Prüfungen ableiten, die wir peinlich genau einhalten. Erstens: Bevor man einem Patienten eine klinische Prüfung anbieten darf, müssen wir als Wissenschaftler und als Arzt eine ehrliche Risiko-Abschätzung der Studie machen und unbeteiligte Spezialisten und verantwortungsvolle Bürger in diese Risiko-Einschätzung mit einbeziehen. Diese Risiko-Abschätzung ist übrigens auch ein ganz wichtiger Gegenstand im vorgeschriebenen und bei der Gentherapie vom Paul-Ehrlich-Institut begleiteten Genehmigungsverfahren. Zweitens: Wenn dem Patienten nach erfolgter Risiko-Einschätzung eine klinische Prüfung vorgeschlagen wird, so muss er eingehend über diese Prüfung aufgeklärt werden –, und zwar so, dass er die Tragweite der Prüfung auch versteht. Auch die Aufklärungsmaterialien sind Gegenstand der Genehmigung. Zudem gibt es natürlich noch eine ganze Reihe weiterer ethisch relevanter Punkte: Die Qualität der Versorgung muss optimal sein, die Auswahl der Patienten muss genau definiert sein und vieles mehr.

? Jaspers: Welche Rolle spielen bei diesem Genehmigungsverfahren die Ethik-Kommissionen?

Serve: Die Ethik-Kommissionen haben in jeder klinischen Prüfung eine zentrale Stellung. Ohne ihre Genehmigung darf eine solche

Prüfung nicht durchgeführt werden. Zum Kreis dieser Kommission gehören nicht nur Ärzte und Wissenschaftler, sondern auch Juristen, Theologen und Personen des öffentlichen Lebens. Sie leisten eine sehr notwendige Arbeit, die auch verhindert, dass Wissenschaftler und Ärzte in der Begeisterung über die neuen Möglichkeiten schleichend die Bodenhaftung verlieren! Aber eines ist auch klar: Die Patienten, die sich an solchen Prüfungen beteiligen, sind echte Helden. Ohne sie gäbe es keine Entwicklung in der Medizin – das gilt nicht nur für die Gentherapie.

? Hardy: Wie beurteilen Sie dieses Prozedere, das einer klinischen Prüfung vorausgeht, Frau Dr. Karnein?

Karnein: Es scheint mir sehr plausibel. Allerdings frage ich mich, ob das Prozedere immer so eingehalten werden kann und ob es stets den Bedürfnissen des jeweiligen Individuums angemessen ist. Die Gefahr, dass die Situation des Schwerverkrankten, des Verzweifelten, ausgenutzt werden könnte, scheint mir groß zu sein. Was bedeutet es, wenn ein Patient in einer ausweglosen Situation einwilligt? Wir haben es hier mit einem einzelnen Patienten zu tun, der im Zweifelsfall durch seine Krankheit sowieso emotional vollkommen überfordert ist. Dieser Patient wird nun mit einer Risikoabwägung konfrontiert, die Wissenschaftler für ein breit gefächertes Spektrum

von Patienten erstellt haben. Und dann muss er diese Frage für sich – mehr oder weniger alleine – »entscheiden«.

Ich kann mir vorstellen, dass Menschen, wenn sie sehr, sehr krank sind, nicht immer gewillt oder in der Lage sind, solche Entscheidungen zu treffen. Patienten reagieren ja ganz unterschiedlich: Einige wollen vielleicht, dass ihnen jemand – am liebsten ein verständnisvoller Arzt – sagt, was sie machen sollen: Sie wollen nicht darüber nachdenken müssen. Andere verlassen sich auf ihre Verwandten. Verwandte sind in einer solchen Situation aber manchmal selbst problematische Entscheidungsträger. Die Position eines solchen Patienten ist äußerst verwundbar, und Einverständniserklärungen, die Patienten in solch einem Stadium geben sollen, sind daher oftmals ethisch bedenklich. Sie unterscheiden sich grundsätz-

»Mein Eindruck ist, dass wir zu oft eine viel zu rationale Sichtweise des Patienten unterstellen.«

lich von Überlegungen, wie wir sie hier anstellen, oder die Menschen ohne akuten Entscheidungsdruck äußern. Das muss bei solchen Prozeduren berücksichtigt werden, und die Patienten müssen viel stärker in der Sache beraten, aber vor allem emotional unterstützt werden.



Serve: Ich glaube, man muss sich von der Illusion verabschieden, dass der Patient sozusagen als unabhängige Instanz immer souverän entscheiden kann. Zwar trifft der Patient letztendlich die Entscheidung, aber die Qualität der ärztlichen Beratung ist natürlich ganz entscheidend. Meine Beobachtung als Arzt ist: Je verzweifelter die Situation eines Patienten, desto höher ist auch sein Verlangen nach medizinischem Fortschritt, desto wichtiger ist es ihm auch, derartige Prüfungen zu ermöglichen. Solche Gespräche zwischen Arzt und Patient sind eine der elementarsten Aufgaben eines wissenschaftlich aktiven Arztes, dem die Beratung in der Ethik-Kommission wiederum einen wichtigen Rückhalt gibt. Diese Patienten leisten den entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten für ihre Leidensgenossen.

Karnein: Mein Eindruck ist, dass wir zu oft eine viel zu rationale Sichtweise des Patienten unterstellen, darin bestärken mich auch Gespräche mit Medizinethikern. Die Ethik-Kommissionen sind wichtig, wenn es um Risiko-Abwägungen für den Patienten, um Einhaltung gewisser Verfahrensabläufe geht. Größere Anstrengungen sind aber im Bereich der persönlichen Interaktion zwischen Arzt und Patient erforderlich; da geht es beispielsweise auch darum, dass Ärzte auf möglicherweise höchst emotionale Interaktionen vorbereitet sind und dafür ausgebildet werden.

? **Jaspers:** Das Beziehungsgeflecht zwischen Patient und Forschendem Arzt, der eine medizinische Studie genehmigen lässt, scheint sehr komplex, da spielen offensichtlich verschiedene Interessenlagen hinein.

Serve: Wir sind uns vollkommen einig, dass die Kommunikation zwischen Arzt und Patient verbesserungswürdig ist – das ist auch ein Problem der Ökonomisierung im Gesundheitswesen, genügend Zeit für Gespräche steht da nicht im Focus. Ich sehe aber ein weiteres dringendes Problem, das auch gesellschaftlich breiter diskutiert werden sollte: Die Hürden für die Patientensicherheit werden immer höher; inzwischen ist ein immenser bürokratischer Aufwand

erforderlich, um klinische Studien überhaupt in Gang bringen zu können. Davor scheuen Kollegen vermehrt zurück, so dass die Studien im Zweifel nicht stattfinden. Doch die Patienten brauchen den medizinischen Fortschritt.

»Ich bin ein vehementer Gegner jeglicher Eingriffe in die Keimbahn, weil wir ... aufhören, Medizin zu machen.«

? **Hardy:** Als magische ethische Grenzlinie beim Gentransfer wird häufig das Einbringen eines künstlich hergestellten Gens in die Keimbahn des Menschen betrachtet, womit dieses Gen auch an die Nachkommen weitergegeben wird. Wenn sich aber herausstellen sollte, dass diese genetische Änderung den Kindern ersparen könnte, dieselbe bedrohliche Krankheit wie Mutter oder Vater zu bekommen, wäre dies dann nicht doch ethisch vertretbar? Nehmen wir einige Beispiele: Trisomie 21, Hämophilie, Phenylketonurie, zystische Fibrose, Chorea Huntington oder auch erblich bedingter Brust- oder Darmkrebs.

Karnein: Eine Keimbahn-Therapie halte ich grundsätzlich für problematisch, weil es sich eben an die Nachfahren vererbt. Noch ist das ein Zukunftsszenario, und auch hier gilt es, abzuwägen: Allerdings hielte auch ich den Eingriff für gerechtfertigt, wenn die Mutter oder der Vater unter einer gravierenden, nicht behandelbaren Krankheit leidet und wenn auf diesem Weg erreicht werden könnte, dass die Krankheit nicht auf das Kind übertragen wird – dem Kind also die belastende Gentherapie erspart bliebe.

Serve: Da muss ich Ihnen widersprechen. Ich bin ein vehementer Gegner jeglicher Eingriffe in die Keimbahn, weil wir an diesem Punkt aufhören, Medizin zu machen. Um Medizin zu betreiben, brauche ich einen Patienten, wir brauchen einen Leidenden. Ein Eingriff in die Keimbahn ist für mich ein Eingriff in die Natur, in die Natur des Menschen, bei dem ich mir den Patienten erst einmal denke. Den Patienten in zweiter, dritter oder vierter Generation



müsste ich mir ausmalen, und ich täte etwas, wonach ich gar nicht gefragt werde. Es bedarf eines Auftrags an den Arzt durch den konkreten Patienten, den er mit seinem Leiden vor sich hat, um ärztlich tätig werden zu dürfen.

? **Hardy:** Lassen Sie uns das mal an einem Beispiel diskutieren. Eine Frau ist Trägerin des Hämophilie-Gens und ihr erster Sohn hat die Bluterkrankheit. Wenn sie nicht möchte, dass das nächste Kind mit demselben Gendefekt geboren wird – wäre das

Zur Person

Prof. Dr. Hubert Serve, 50, folgte 2007 dem Ruf an die Goethe-Universität als Direktor der Medizinischen Klinik II für Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie, Infektiologie und HIV. Seit 2008 ist er wissenschaftlicher Direktor des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT). Serve studierte an der Universität Heidelberg und erhielt seine klinische Ausbildung in Innerer Medizin sowie Hämatologie und Internistischer Onkologie an den Universitätsklinikum München, Ulm und Berlin. 1991 bis 1994 führte ihn ein Forschungsaufenthalt an das Sloan-Kettering Institute in New York. Von 1997 bis 2007 arbeitete er zunächst als Oberarzt für Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Münster, wo er 2001 zum Professor in seinem Fach berufen wurde. Hubert Serve ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Krebshilfe, Sprecher des LOEWE-Schwerpunktprojekts »Onkogene Signaltransduktion Frankfurt« und Koordinator des Partnerstandorts Frankfurt/Mainz im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung.



serve@em.uni-frankfurt.de

nicht ein Argument, auch in die Keimbahn einzugreifen?

Serve: Schon, aber wäre es nicht auch denkbar, mit der Frau über den Kinderwunsch zu diskutieren?

? Hardy: Aber wenn die Frau sich für ein weiteres Kind entschieden hätte und sie nun bitten würde, diesen Defekt bereits im embryonalen Stadium zu korrigieren, würden Sie dann auch sagen: »Nein, nur der Patient trifft die Entscheidung, der Wunsch der Eltern ist nicht ausschlaggebend«?

Serve: Ich kann mir zurzeit keine gentherapeutische Methode vorstellen, die dies möglich macht. Aber wenn es diese gäbe, wäre ein Eingriff in die somatischen Zellen dieses Embryos für mich vorstellbar, nicht aber in dessen Keimbahn. Ein gezielter genetischer Eingriff außerhalb der Keimbahn ist für mich eine medizinische Maßnahme, die individuell an einem entweder entstehenden Leben oder an geborenen Leben vorgenommen wird. Man kann einfach nicht guten Gewissens in



der Gegenwart einen gesellschaftlichen Konsens über Eingriffe in die Keimbahn herstellen, der dann nolens volens auch in 500 Jahren noch akzeptiert werden muss. Stellen Sie sich doch nur mal vor, wir wären dem gesellschaftlichen Konsens über erlaubte Eingriffe in die Keimbahn ausgesetzt, der vor nur zwei Generationen in Deutschland gültig war. Nein, ich würde hier wirklich eine rote Linie ziehen wollen.

? Jaspers: Im Nationalen Ethikrat, dessen erster Vorsitzender übrigens der Frankfurter Rechtswissenschaftler Spiros Simitis war, ist in den vergangenen Jahren heftig über die Verwendung embryonaler Stammzellen in der Forschung gestritten worden, doch ist diese Debatte auch mitten in der Gesellschaft angekommen? Könnten Sie an diesem oder am Beispiel der Präimplantationsdiagnostik (PID) veranschaulichen, wie sich Normen herausbilden – das zentrale Forschungsinteresse in Ihrem Exzellenzcluster?

Karnein: Bundespräsident Johannes Rau hat noch 2001 gesagt: Gerade in Deutschland dürfen wir eugenische Praktiken niemals zulassen, weil dies furchtbare Erinnerungen weckt. In beschränktem Maße scheint es aber heute doch gerade hierum zu gehen. Das hätte ich noch vor einigen Jahren in Deutschland für undenkbar gehalten.

Normveränderungen haben viele Ursachen. Im bioethischen Kontext ergeben sie sich häufig

durch neue technische Möglichkeiten, die uns dazu zwingen, unsere bisherigen (moralischen wie ethischen) Gründe für und wider eine bestimmte Auffassung im Lichte dieser neuen Chancen und Gefahren zu überdenken. Oftmals werden gesellschaftliche Debatten besonders wirkmächtig durch richterliche Entscheidungen ausgelöst. Akut etwa ergab sich das Problem der Zulässigkeit der PID, weil sich ein Arzt für künstliche Befruchtung, der die PID in drei Fällen ein-

»... neue technische Möglichkeiten zwingen uns ... moralische wie ethische Gründe ... im Lichte dieser neuen Chancen und Gefahren zu überdenken.«

gesetzt hatte, selbst anzeigte, um die Frage zu lösen, ob diese Handlung, die er für notwendig hielt, rechtmäßig war oder nicht. Zum ersten Mal brachte er diese Technik bei einem Paar zum Einsatz, das eine bekannte chromosomale Anomalie aufwies, die für gewöhnlich zum Tod der Nachkommen führt. Der Arzt wurde von allen Vorwürfen freigesprochen. Als ausschlaggebenden Grund führten die Richter an, der Arzt habe den Geist des Embryonenschutz-Gesetzes (ESchG) nicht verletzt, weil alle seine Handlungen darauf abzielten, eine erfolgreiche Schwangerschaft herbeizuführen. Natürlich müssen

Zur Person



Anja Karnein, Ph. D., 35, hat 2005 an der Brandeis University in Massachusetts (USA) promoviert. Ihre Dissertation analysiert die moralphilosophischen, politischen und juristischen Debatten, die in Deutschland sowie den USA zu den modernen biomedizinischen Technologien geführt wurden und entwickelt eine

innovative normative Theorie des ungeborenen Lebens. Das hieraus entstandene Buch ist soeben beim Suhrkamp Verlag unter dem Titel »Zukünftige Personen. Eine Theorie des ungeborenen Lebens von der künstlichen Befruchtung bis zur genetischen Manipulation« erschienen. Die englische Originalausgabe wurde 2012 von der Oxford University Press unter dem Titel »A Theory of Unborn Life. From Abortion to Genetic Manipulation« veröffentlicht. Von 2005 bis 2007 war sie Postdoctoral Fellow an der Harvard University sowie an der University of California, Los Angeles (UCLA) und von 2008 bis 2010 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Exzellenzcluster »Die Herausbildung normativer Ordnungen« an der Goethe-Universität Frankfurt. Dort arbeitete sie zu den bioethischen Herausforderungen, mit denen sich normative Ordnungen konfrontiert sehen. Seit 2010 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin bei der Professur für Politische Theorie und Philosophie (Prof. Rainer Forst) am Fachbereich Gesellschaftswissenschaften der Goethe-Universität.

karnein@em.uni-frankfurt.de

solche Entscheidungen durch die Öffentlichkeit unter Einbezug von Ethikern – die ja ganz unterschiedliche normative Auffassungen vertreten – breit diskutiert werden, und die demokratisch gewählte Legislative kann im Lichte solch argumentativer Auseinandersetzungen Gesetze wie das Embryonenschutz-Gesetz natürlich auch ändern.

Serve: Wie in Deutschland solche Prozesse der Normenbildung ablaufen, würde ich auch gern besser verstehen. Auffällig scheint mir, dass die Fragen der Abtreibung, der embryonalen Stammzellen und der PID ethisch ineinandergreifen und um die Frage kreisen, wann menschliches Leben entsteht. Die einzig konsistente Norm scheint mir die der katholischen Kirche zu sein, ob man sie nun teilt oder nicht: Das menschliche Leben entsteht mit der Verschmelzung von Eizelle und Samenzelle, alles Weitere ordnet sich dieser Prämisse unter. Was sich in den vergangenen Jahren in Deutschland an unterschiedlichen Normen herausgebildet hat, ist für mich schwer nachvollziehbar: Nach der Fristenlösung ist eine Abtreibung bis zur elften Woche möglich, aber die Forschung mit embryonalen Stammzellen ist verboten. Oder: Warum durfte man bis vor einiger Zeit die Möglichkeiten der Präimplantationsdiagnostik nicht nutzen, dann aber durchaus nach Implantation denselben Embryo im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge genetisch untersuchen und die Schwangerschaft anschließend unterbrechen? Das scheint mir inkonsistent.

Karnein: Ja, das sehe ich auch so. Die Einstellung zu Embryonen in verschiedenen Kontexten, also *in vitro* und *in vivo*, ist höchst inkonsistent.

? Jaspers: Noch ein anderes Themenfeld sollten wir zumindest kurz streifen. In Deutschland öffnet sich die Schere zwischen dem, was medizinisch machbar und dem, was finanzierbar ist, immer weiter. Besteht aus Ihrer Sicht die Gefahr einer Zwei-Klassen-Medizin, Herr Serve?

Serve: Dieses Thema hat sehr viele Facetten, und die öffentliche

Diskussion strotzt vor Halbwahrheiten und Mythen. Ein Mythos ist, dass unser Gesundheitssystem alles bezahlen könne, was gerade der neueste Schrei ist, auch wenn der Nutzen für die Patienten marginal ist. Dieser Mythos ist deswegen gefährlich, da er eine ruhige Debatte darüber verhindert, was wir als Solidargemeinschaft bezahlen wollen und was nicht; denn die Ressourcen sind nun mal begrenzt. Es darf keine Wege hinter den Kulissen geben, über die stillschweigend Therapien für Patienten eingeschränkt werden.

Es ist zugegebenermaßen schwierig, solche Diskussionen zu

»Es darf keine Wege hinter den Kulissen geben, über die stillschweigend Therapien für Patienten eingeschränkt werden.«

führen. In welchem Forum? Unter welchen Regeln? Vielleicht kann ja das Exzellenzcluster helfen, wie wir hier eine normative Ordnung herstellen können. Der schlechteste Weg geht über die direkte Arzt-Patient-Beziehung. Es ist doch eine schlimme Vorstellung, dass Patienten vor ihrem Arzt sitzen und nicht sicher sind, ob er eine bestimmte Maßnahme nicht anwendet, weil sie dem Patienten nicht hilft oder weil sie nicht ins Budget passt. Ärzte brauchen allgemein akzeptierte und transparente Regeln, was die Solidargemeinschaft bezahlt und was nicht.

? Hardy: Können Sie hier weiterhelfen? Wie könnten hier verbindliche Normen gefunden werden?

Karnein: Wir brauchen sicherlich allgemein akzeptierte und transparente Regeln, um Willkür und Missbrauch vorzubeugen. Über die Frage, welche Arten von Kosten übernommen werden sollten und welche nicht, muss sich die Solidargemeinschaft demokratisch, also in einem freien, gegenüber allen Argumenten offenen und vor allem wohlinformierten Diskurs verständigen. Ein erhebliches Problem für eine Gesellschaft wie die unsrige mit einem zweigeteilten Gesundheitssystem von gesetzlichen und privaten Krankenkassen

besteht allerdings darin, dass mit zweierlei Maß gemessen wird.

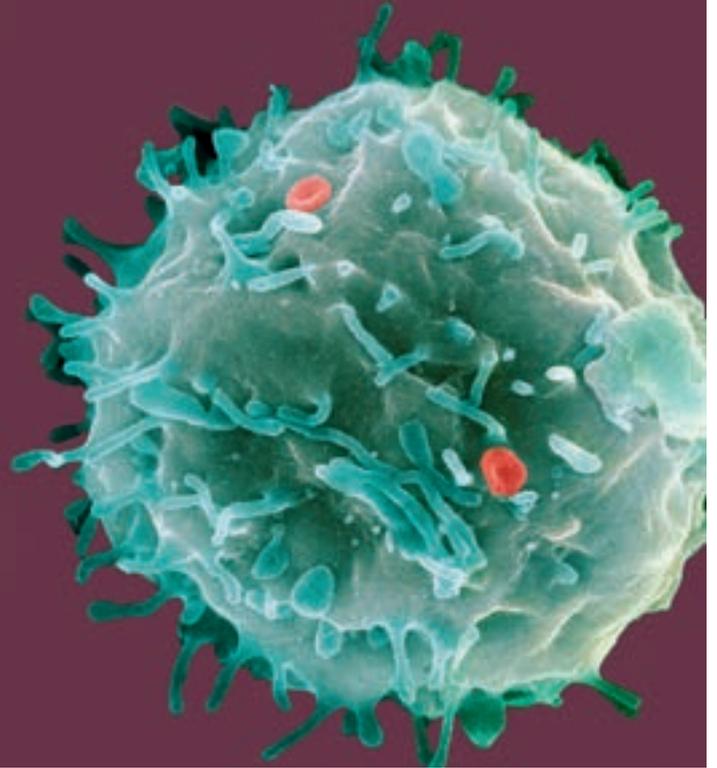
Serve: Ich möchte gern auf die gefährlichen Mythen zurückkommen: Der zweite Mythos betrifft die Kosten des medizinisch Machbaren. Die landläufige Meinung: Es kann nur immer teurer werden, wenn es besser werden soll. Gute medizinische Forschung führt aber meist nicht zu teureren Therapien. Die Gentherapie von Immundefekten wird mit zunehmendem Wissen und fortschreitender Erkenntnis nur noch einen Bruchteil der heutigen Therapien für diese Patienten kosten. Wir müssen auch mit ins Kalkül ziehen, dass die gesellschaftlichen Kosten von Krankheiten massiv sinken, wenn sie effektiver bekämpft werden. Ähnliches gilt im Übrigen auch für zielgerichtete Therapien bei Krebserkrankungen, deren Kosten



häufig in der Presse diskutiert werden. Die Herstellungskosten dieser Therapien sind meist spottbillig –, und jedes Patent, das genutzt wird, um die Entwicklungskosten einzuspielen, läuft irgendwann einmal aus. Die billigste Medizin ist die Medizin, die nachhaltig hoch effizient wirkt. Deren Entwicklung lassen wir uns als Gesellschaft derzeit sehr viel kosten. Doch diese Investition lohnt sich und verspricht für die Zukunft mehr Gesundheit für weniger Geld. ◆

Grundlegende Fragen – innovative Antworten – neue Therapien

Über das Frankfurter
LOEWE-Zentrum
für Zell- und
Gentherapie



Im Frankfurter LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie arbeiten mehr als 100 Wissenschaftler daran, die Verfahren der Zell- und Gentherapie in ihrer Wirksamkeit zu steigern und sicherer zu machen. Dabei konzentrieren sie sich auf Herz-, Infektions- und Krebserkrankungen sowie Erkrankungen des Immunsystems. Wissenschaftler, die die Grundlagen erforschen, kooperieren eng mit den Medizinern in der Klinik. So können neue Methoden frühzeitig in die Behandlungsstrategien einfließen.

von Beate Meichsner

Vor zehn Jahren war es soweit: Das menschliche Genom war entschlüsselt, und die Welt erwartete 2003 bahnbrechende Fortschritte bei der Behandlung genetisch bedingter Krankheiten. Dass es nicht ganz so rasant ging, verwunderte die wissenschaftliche Welt weniger. Schließlich ist die Entzifferung des menschlichen Genoms in etwa damit vergleichbar, dass man die Reihenfolge der Buchstaben eines Textes in einer fremden Sprache kennt, ohne jedoch genau zu wissen, was einzelne Wörter oder gar

Sätze bedeuten. Heute können wir etliche Abschnitte des Textes lesen und verstehen – wir kennen also eine ganze Reihe von Veränderungen im Erbgut, die zu Krankheiten führen, und wissen sehr viel über die genetische Kontrolle im Körper. Kein Wunder also, dass Zell- und Gentherapie als eine der entscheidenden zukünftigen Behandlungsmethoden für die unterschiedlichsten Erkrankungen angesehen wird.

Aber was ist Zell- und Gentherapie? Kurz gesagt werden bei der Zelltherapie menschliche Zellen

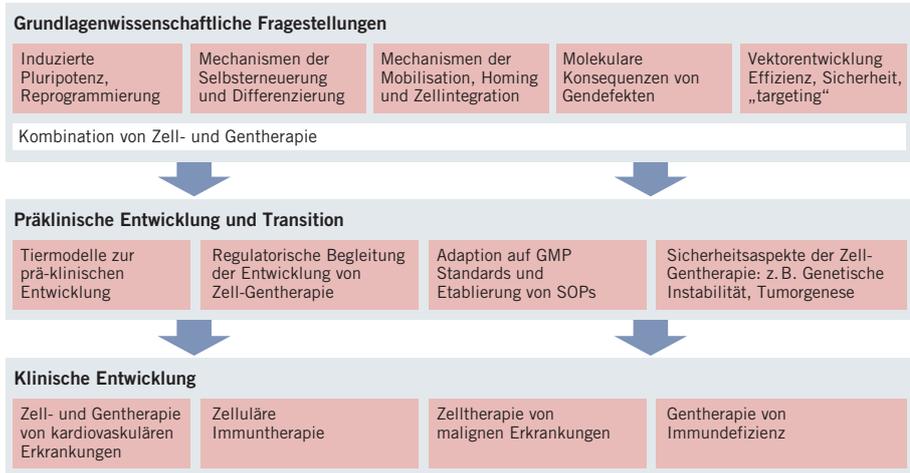
in bestimmte erkrankte Gewebe transplantiert oder injiziert. Dadurch soll das regenerative Potenzial der geschädigten Organe aktiviert und deren Funktion so gut wie möglich wiederhergestellt werden. Die Gentherapie ersetzt dagegen einzelne krankheitsauslösende Erbgutabschnitte durch eine gesunde Version. Hier werden den Patienten Stammzellen, die eine intakte Kopie des defekten Gens enthalten, mithilfe gentechnisch veränderter Viren eingepflanzt. Es ist die Kombination beider Thera-

pieprinzipien, die künftig auf eine verbesserte Behandlung bisher nicht erfolgreich therapierbarer Erkrankungen hoffen lässt.

Kurze Wege: Von der Grundlagenforschung zum Therapie-Konzept

»Zell- und Gentherapie haben in Frankfurt eine lange Tradition«, erläutert Prof. Dr. Hubert Serve, Direktor der Onkologie und Hämatologie für Erwachsene am Universitätsklinikum. Er ist gemeinsam mit dem Direktor der Kardiologie am Universitätsklinikum, Prof. Dr. Andreas Zeiher, und der Direktorin des Instituts für Kardiovaskuläre Regeneration im Zentrum für Molekulare Medizin der Goethe-Universität, Prof. Dr. Stefanie Dimmeler, Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie (CGT). »In Frankfurt wurden und werden weltweit beachtete innovative Therapie-Konzepte unter Einschluss von Zelltherapien für Leukämien und andere Krebserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen entwickelt. Sowohl wir Onkologen für die Erwachsenen als auch unsere Kinderklinik spielen eine Vorreiterrolle und koordinieren internationale Studien«, betont Serve. »Natürlich sollen neueste Forschungsergebnisse möglichst schnell beim Patienten ankommen – unter Abwägung aller Chancen und Risiken und unter Einhaltung der strengen Auflagen bei experimentellen Therapien. Dafür ist das enge Zusammenspiel zwischen Grundlagenforschung und Therapieentwicklung entscheidend, wie wir es hier im LOEWE-Zentrum leben.«

Auch in der Zelltherapie kardiovaskulärer Erkrankungen sind die Frankfurter Wissenschaftler führend. Unter der Leitung von Prof. Zeiher wurde beispielsweise die erste groß angelegte Studie zur Therapie von Herzschwäche-Patienten mit körpereigenen Stammzellen aus dem Knochenmark durchgeführt. »Wir versuchen Patienten nach einem schweren Herzinfarkt dadurch zu helfen, dass wir ihnen Stammzellen ins Herz spritzen, die wir zuvor aus dem Knochenmark entnommen haben.« erläutert der Kardiologe. Zwar komme es dadurch nicht zur Bildung von neuem Herzmuskelgewebe, aber die Zellen sondern heilungsfördernde



LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie – Wissenschaftliche Gliederung

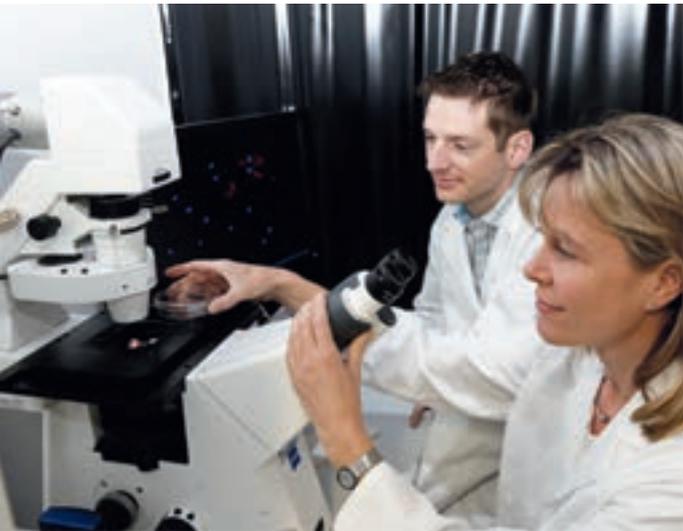
Wachstums- und Schutzstoffe ab, die die endogenen Reparaturmechanismen des Herzens aktivieren. »Leider sind die Stammzellen nicht immer so potent, insbesondere bei älteren Patienten, die oft an chronischer Herzschwäche leiden«, erklärt Dimmeler. »Deshalb ist es unser vorrangiges Ziel, die Heilkraft dieser Zellen zu steigern. Und wir konnten bereits nachweisen, dass die Überlebenschance bei akutem Herzinfarkt deutlich verbessert wurde«.

Derartige experimentelle Therapien unterscheiden sich deutlich von Standardtherapien, denn sie werden nur bei Patienten angewandt, für die es keine alternative Behandlung gibt. Dabei wägen die Mediziner gemeinsam mit den Patienten sowohl die Chancen als auch die Risiken einer innovativen Behandlung sorgfältig gegeneinander ab. Schließlich bewegen sie

sich mit der Zelltherapie auf neuem Terrain. In den drei Therapiebereichen – Krebs, Herz-Kreislauf und seltene Erkrankungen – sind es pro Jahr mehrere Dutzend Patienten, die an solchen Prüfverfahren teilnehmen, denen ein streng vorgegebenes Genehmigungsverfahren vorausgeht. Zum Beispiel sind für den Zeitraum 2013 bis 2015 zwei große kardiovaskuläre Studien geplant, in denen unter Frankfurts Leitung Zelltherapeutika in ganz Europa nach Verfahren des hiesigen Blutspendedienstes hergestellt und klinisch geprüft werden. Der logistische Aufwand ist beträchtlich, wollen doch hunderte von Präparaten patientenindividuell hergestellt und den Patienten infundiert werden. Ethik-Kommissionen und Arzneimittelbehörden, ohne deren Genehmigung in Europa keine klinischen Studien an Patienten

Im Operationsaal: Prof. Dr. Andreas Zeiher, ebenfalls Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie (CGT), hier beim Setzen eines Stents, eines medizinischen Implantats, das in die Herzkranzgefäße eingebracht wird, um sie offen zu halten. Zeiher hat die erste groß angelegte Studie zur Therapie von Herzschwäche-Patienten mit körpereigenen Stammzellen aus dem Knochenmark durchgeführt.





Im Labor: Prof. Dr. Stefanie Dimmeler, die Dritte im Bunde der Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie (CGT), hier mikroskopiert sie gemeinsam mit Dr. Reinier Boon Zellen am Fluoreszenzmikroskop. Sie sind auf der Suche nach geeigneteren Stammzellen zur Therapie von Herz- und Gefäßerkrankungen. Die Biochemikerin Dimmeler, 2005 mit dem Leibniz-Preis ausgezeichnet, war von 2008 bis 2012 Mitglied im Nationalen Ethikrat und damit auch an zahlreichen Empfehlungen dieses Gremiums zu bioethischen Themen beteiligt.

durchgeführt werden, prüfen jeden Schritt des Herstellungsprozesses, jedes beteiligte klinische Zentrum, das Design der Studien und alle Studienunterlagen ganz genau, um das Risiko von Patienten bei der Teilnahme so gering wie mög-

lich zu halten. »Natürlich werden wir keinem Patienten neuartige Behandlungen anbieten, der mit einer Standardbehandlung bestens bedient ist«, so Zeiher, »aber wir sind dankbar, dass wir diese Einschätzung nicht alleine treffen müssen, sondern dass die Meinung der Ethik-Kommissionen hier den Ausschlag gibt.«

Die Wissenschaftler des CGT wollen nun aber noch einen Schritt weitergehen: Nachdem sie weltweit viele neue Ansätze in die Zelltherapie eingeführt haben, arbeiten sie nun mit Hochdruck daran, die infundierten Zellen durch gezielte Eingriffe in deren Gene zu verbessern. »Auch in diesen Be-

reichen können wir in Frankfurt auf viel Erfahrung zurückgreifen«, freut sich Serve. »In Zusammenarbeit mit dem Georg-Speyer-Haus hat das Uniklinikum als weltweit erstes Zentrum Blutstammzellen genetisch manipuliert und zwei schwer kranke Patienten mit angeborenen Immundefekten damit behandelt.« Die Patienten konnten mit Hilfe dieser Therapie noch einige Jahre mit hervorragender Lebensqualität weiterleben. Die Erfahrungen in der Zelltherapie von Krebs und von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Erfahrungen in der Gentherapie seltener Erkrankungen werden jetzt im CGT kombiniert, um die Gentherapie

Neue Gesichter unter den Wissenschaftlern im LOEWE-Zentrum (CGT)

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Zentrums arbeiten an grundlegenden Fragen zur Regulation von Stammzellen und Immunzellen, die sie mit gentechnischen Methoden für therapeutische Zwecke nutzbar machen. Die klinischen Anwendungen reichen von der Nutzung des regenerativen Potenzials von Herzmuskel- und Gefäßzellen über die Immuntherapie bei Krebs und Leukämien bis hin zur Gentherapie von Immundefekten.

Die neuen Wissenschaftler am Zentrum für Zell- und Gentherapie sind:



Die erste der vier neuen LOEWE-Professuren im Bereich Stammzellbiologie hat **Prof. Dr. Carlo Gaetano**, 52, inne.

Der aus Italien stammende Mediziner ist seit Juni 2012 im LOEWE-Team und forscht an der Medizinischen Klinik III: Kardiologie, Angiologie/Hämostasologie, Nephrologie am Universitätsklinikum über die molekularen Mechanismen, die zur Verjüngung der humanen adulten Stammzellen und deren verbesserte Regenerationsfähigkeit im Gefäßsystem und im Herzen führen.

Prof. Dr. Gergana Dobrova, 35, ist seit 2008 Leiterin einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe



der Deutschen Forschungsgesellschaft am Max-Planck-Institut in Bad Nauheim und übernahm im August 2012 die zweite neue LOEWE-

Professur im Bereich Stammzellbiologie. Die aus Bulgarien stammende Wissenschaftlerin arbeitet im Bereich Molekulare Kardiologie über molekulare Mechanismen zur Erhaltung von Herzvorläufer-/Stammzellen, Zelllinienspezifizierung und Differenzierung. Es geht darum, die Bedeutung genetischer



Regulationsnetzwerke bei der Entstehung von Stammzellen des Herzens zu verstehen.

Dr. Shizuka Uchida, 37, ist Gruppenleiter

am Institut für kardiovaskuläre Regeneration am Universitätsklinikum in Frankfurt und seit August 2012 LOEWE-Nachwuchswissenschaftler im Bereich Stammzellbiologie. Vorher war er unter anderem am Max-Planck-Institut in Bad Nauheim. Sein Forschungsinteresse gilt der kardiovaskulären Bioinformatik, und er untersucht die epigenetische Kontrolle der Differenzierungsprozesse im Herzmuskelgewebe.



Prof. Dr. Michael Rieger, 37, hat vom Georg-Speyer-Haus, wo er über Stammzellselbsterneuerung und Differenzierung geforscht hat, zum

November 2012 auf die vierte LOEWE-Professur im Bereich Stammzellbiologie an die Medi-

auch für die beiden großen Volksleiden in die Klinik zu bringen.

**Grenzüberschreitend:
Die Forschungspartner im
LOEWE-Zentrum**

Bevor solche Therapien zur Standardbehandlung werden können, ist noch sehr viel Grundlagenforschung gefragt. Und genau dort setzt die vom Land Hessen finanzierte LOEWE-Initiative an. Seit knapp drei Jahren fördert sie das LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie Frankfurt (CGT). Der Gesamtetat 2011 bis 2013 beläuft sich auf rund 16,2 Millionen Euro. Partner der Goethe-Universität sind dabei das Georg-Speyer-Haus und das Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim. Zudem sind der DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und das Paul-Ehrlich-Institut in Langen als assoziierte Partner dabei. Im Mai 2013 haben die Frankfurter

Wissenschaftler beim Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst einen Antrag zur Anschlussfinanzierung in Höhe von 18 Millionen Euro für den Zeitraum 2014 bis 2017 eingereicht, entschieden wird darüber im September 2013.

Bereits in den ersten zweieinhalb Jahren leisteten die Forscher hervorragende wissenschaftliche Arbeit, die auch international auf positive Resonanz stieß. Darauf aufbauend kann beispielsweise die Zelltherapie beim akuten Herzinfarkt zukünftig im Rahmen einer groß angelegten klinischen Studie eingesetzt werden. Und auch bei der pädiatrischen Stammzelltransplantation sowie bei der Entwicklung von microRNA-Therapeutika in der kardiovaskulären Forschung haben die Wissenschaftler in den vergangenen Jahren große Fortschritte gemacht

»Die LOEWE-Förderung ist für uns substanziell«, betont Serve, »vor allem weil wir in diesem Ver-

bund die Grenzen der einzelnen Wissenschaftsfelder überschreiten können. Hier arbeiten Forscher und Mediziner zusammen, die dies ansonsten so nicht tun würden.« Das sieht auch Zeiher so: »Mit fünfeinhalb Millionen Euro pro Jahr ist die LOEWE-Förderung schon extrem wichtig. Die neuen Strukturen erleichtern zudem den Übergang in die industrielle Anwendung.«

Mittlerweile sind in dem LOEWE-Zentrum sieben der neun vorgesehenen Professuren besetzt – eine mit einem Nachwuchswissenschaftler. Vier befassen sich mit der grundsätzlichen Aufklärung von Mechanismen der Stammzellbiologie in der Kardiologie sowie der Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin. Beheimatet sind vier der neuen Professuren an der Goethe-Universität sowie jeweils eine am Max-Planck-Institut, am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des DRK-Blutspende-

zinische Klinik II: Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum der Goethe-Universität gewechselt. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Untersuchung der molekularen

Kontrolle von Schicksalsentscheidungen adulter Stammzellen wie Selbsterneuerung, Differenzierung und Linienentscheidung. Ziel der Forschung ist ein verbessertes

Verständnis der Biologie von normalen und malignen Stammzellen für Anwendungen in der regenerativen Medizin und in der Krebsbehandlung.

Weitere Professoren aus anderen Bereichen im CGT



Prof. Dr. med. Evelyn Ullrich, 36, hat im Oktober 2012 die LOEWE-Professur für Zelluläre Immunologie, angesiedelt am Zentrum für

Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums, angenommen. Das langfristige Ziel ihrer Forschungsarbeit ist die Optimierung der personalisierten Zelltherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen hämato-onkologischen Erkrankungen, indem Therapieprotokolle entwickelt werden, die eine Zelltherapie mit einer optimalen Immunmodulation kombinieren.



Im April 2013 hat **Prof. Dr. Ute Modlich**, 44, von der Medizinischen Hochschule

Hannover an das Paul-Ehrlich-Institut in Langen gewechselt, wo sie die CGT-Professur für Gezielte genetische Modifikation von Stammzellen innehat. Neben neuen Strategien zur der Stammzellmodifikation untersucht die Gruppe insbesondere deren langfristige Konsequenz nach Applikation *in vivo* sowie grundlegende Mechanismen der hämatopoetischen Stammzellbiologie.



Auf die LOEWE-Professur für Translationale Entwicklung von Zelltherapeutika, angesiedelt am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie der Goethe-Universität, wurde **Prof. Dr. Halvard Bönig**, 46, berufen. Bönig ist Experte für die Entwicklung klinisch-experimen-

teller Zelltherapeutika, von der Entwicklung GMP-gerechter Herstellungsverfahren über die Etablierung angemessener Prüfverfahren zur Sicherstellung von Sicherheit und Qualität der Zelltherapeutika bis hin zu den arzneimittelrechtlichen Fragestellungen, die Voraussetzung für deren klinischen Einsatz sind. Sein spezielles wissenschaftliches Interesse gilt der hämatopoetischen Stammzellbiologie.

Die Professuren für »Zellprogrammierung« sowie »Zell- und Gentherapie« am Georg-Speyer-Haus sind noch nicht besetzt.





Im Patientengespräch: Prof. Dr. Hubert Serve, einer der drei Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Genterapie (CGT), arbeitet am Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) mit Kollegen aller Fachrichtungen zusammen, damit Krebspatienten wie diese Leukämie-Patientin die bestmögliche Therapie erhalten.

dienste Baden-Württemberg – Hessen und am Paul-Ehrlich-Institut. Die beiden Professuren am Georg-Speyer-Haus sind zurzeit (Stand Ende Mai 2013) noch nicht besetzt.

»Bottom-up« -Chancen für Nachwuchswissenschaftler

»Chancengleichheit und Nachwuchsförderung werden im LOEWE-Zentrum groß geschrieben«, betont Dimmeler. »Das zeigt sich auch daran, dass allein unter den neuen Professuren drei Frauen sind. Wir unternehmen große Anstrengungen, um insbesondere auch die an den beteiligten Institutionen arbeitenden Wissenschaftlerinnen für eine Mitarbeit im Zentrum zu gewinnen.« Bei der Nachwuchsförderung stehen »Start up grants« für Forschungsprojekte von Postdoktoranden stehen ebenso auf dem Programm wie das »Clinical Science Programme« für Assistenzärzte. Letzteres ermöglicht es den jungen Ärzten, sich nach

einem selbst gewählten Modell von der klinischen Tätigkeit für die Forschung freistellen zu lassen. So können die Mediziner den Kontakt zur Klinik halten und sich gleichzeitig der Forschung widmen. Rund 80 Postdoktoranden und 16 Assistenzärzte wurden bisher mit insgesamt 5,2 Millionen Euro pro Jahr gefördert. Außerdem wurden jährlich mehr als 30 Doktoranden aus Mitteln des LOEWE-Zentrums unterstützt.

Zu den Aktivitäten des Zentrums gehören zudem verschie-

denste Seminare und Vorlesungen, wie die »LOEWE Afternoon Workshops«. »Bottom-up« organisiert von Nachwuchswissenschaftlern oder neu berufenen Professoren bieten diese Workshops optimale Möglichkeiten für den wissenschaftlichen Austausch. Nicht zuletzt belegen die über 300 wissenschaftlichen Publikationen der Jahre 2011 und 2012, die von den Forschern des Frankfurter CGT in namhaften Fachmedien veröffentlicht wurden, die hochkarätige Forschung.

Mit der Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz – kurz: LOEWE – setzt das Land Hessen seit 2008 wissenschaftspolitische Impulse und ermöglicht den Hochschulen eine weitere Profilierung. Ziel ist unter anderem eine intensivere Vernetzung von Wissenschaft, außeruniversitärer Forschung und Wirtschaft. Die Goethe-Universität ist insgesamt in den drei bisherigen Förderstaffeln des LOEWE-Programms sehr gut vertreten: federführend bei fünf von insgesamt neun LOEWE-Zentren, bei den 23 LOEWE-Schwerpunkten achtmal federführend und viermal beteiligt. Summa summarum können die Frankfurter LOEWE-Aktivitäten als ein deutliches Zeichen für die hohe Qualität der Forschung an der Goethe-Universität gewertet werden. ◆

🎯 Auf den Punkt gebracht

- Grundlagenforscher und Mediziner entwickeln neuartige Zell- und Genterapien, die Patienten mit Krebs, gravierenden Herz-Kreislauf-Beschwerden, aber auch mit komplizierten Infektionserkrankungen und seltenen Erkrankungen des Immunsystems langfristig bessere Heilungschancen versprechen.
- Im LOEWE-Zentrum für Zell- und Genterapie (CGT) kooperieren mehr als 100 Wissenschaftler des Klinikums der Goethe-Universität, des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt und des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim. Assoziierte Partner sind der DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen und das Paul-Ehrlich-Institut in Langen.
- Über 300 wissenschaftliche Publikationen veröffentlichen Forscher des LOEWE-Zentrums bereits in den ersten beiden Jahren in namhaften Fachmedien.
- 80 Postdoktoranden, 16 Assistenzärzte und 30 Doktoranden profitieren von der breit angelegten Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Unter den sieben bereits neu berufenen Professoren sind drei Frauen.
- Von 2011 bis 2013 fördert das Land Hessen das LOEWE-Zentrum mit mehr als 16 Millionen Euro. Über den Antrag zur Anschlussfinanzierung bis 2017 wird im September entschieden.

Die Autorin



Dr. Beate Meichsner, 57, studierte Chemie an den Universitäten in Köln und München. Nach Tätigkeiten in der chemischen Industrie und beim Fonds der Chemischen Industrie arbeitet sie seit 1999 als freie Wissenschaftsjournalistin für verschiedene Zeitschriften, Unternehmen, Organisationen sowie wissenschaftliche Einrichtungen.

beate.meichsner@t-online.de

Nachgefragt im Präsidium:

»Wir brauchen den Vergleich mit anderen Forschungseinrichtungen nicht zu scheuen«

Frage: Wie beurteilen Sie die Forschungsleistung des LOEWE-Zentrums für Gen- und Stammzelltherapie im nationalen und internationalen Vergleich?

Schubert-Zsilavec: Hervorragend. Wir brauchen den Vergleich mit anderen Forschungseinrichtungen in Deutschland, aber auch in Europa und den USA nicht zu scheuen. Das zeigt sich einerseits an unseren Publikationsleistungen, andererseits aber auch an den Perspektiven für die Therapie, die sich daraus ergeben. Es ist ja nicht immer so, dass Forschungsergebnisse auch in absehbarer Zeit in der Klinik verwendbar sind. Hier sind wir besonders stark.

Frage: Im vergangenen Jahr sind an das CGT vier neue Professoren und ein Nachwuchsgruppenleiter berufen worden, zwei weitere Stellen sollen in diesem Jahr besetzt werden. Wird die Gen- und Stammzelltherapie auch nach Auslaufen der LOEWE-Initiative für die Goethe-Universität ein Forschungsschwerpunkt bleiben?

Schubert-Zsilavec: Da bin ich ganz sicher. Auf der Basis der erbrachten Forschungsleistungen werden wir neue Mittel auftreiben können – teilweise aus dem Budget der Goethe-Universität, teilweise durch externe Förderung.

Prof. Manfred Schubert-Zsilavec ist Vizepräsident der Goethe-Universität und Professor am Institut für Pharmazeutische Chemie.

Frage: Was erwarten oder erhoffen Sie persönlich von der Gen- und Stammzelltherapie?

Schubert-Zsilavec: Zunächst einmal, dass es ihr gelingt, Therapien für seltene Erkrankungen zu entwickeln, für die es bisher keine Therapie gibt. Aber ich erwarte auch Fortschritte bei der Behandlung häufiger Erkrankungen wie der Herzinsuffizienz oder Krebs.

Frage: Würden Sie Ihr Genom sequenzieren lassen?

Schubert-Zsilavec: Ja, aber nur teilweise. Ich möchte beispielsweise nicht wissen, ob ich ein erhöhtes Risiko für Alzheimer oder sonstige schwere Erkrankungen habe. Das würde mich nur belasten. Aber ich werde in nächster Zukunft mein Genom einmal in Bezug auf genetische Besonderheiten untersuchen lassen, die etwas über die Verträglichkeit von Medikamenten aussagen. Das kann für die Therapie entscheidend sein. Auch wenn ich jetzt nicht krank bin, halte ich das für sinnvoll, denn die Information ist ein Leben lang gültig. ♦





Über beeindruckende
Erfolge und die Beseitigung
von Stolpersteinen

Die Gentherapie kommt aus den Kinderschuhen

von Hildegard Büning und Manuel Grez

Rückschläge werfen eine neue Technologie um Jahrzehnte zurück – besonders, wenn Menschenleben zu beklagen sind. Bei der Gentherapie wird aber oft vergessen, dass sie nur bei Patienten angewendet wird, für die es keine konventionelle Therapie mehr gibt. Nach der Euphorie und den Rückschlägen der Anfangsjahre können Forscher nun die ersten Erfolge vorweisen.

Max Planck soll einmal gesagt haben: »Eine Wissenschaft, die nicht so einfach ist, dass man sie auf der Straße jedem erklären könnte, ist nicht wahr!«. Für das Konzept der Gentherapie trifft diese Aussage zu. Hier der Beweis: Gene sind die Matrize für die Herstellung von Proteinen. Diese wiederum nehmen bestimmte Funktionen in der Zelle, dem Organ oder dem gesamten Organismus wahr. Fehlt ein bestimmtes Gen, ist es fehlerhaft, oder unterliegt seine Produktion einer Fehlregulation, können Krankheiten entstehen. Solche Defekte können entweder angeboren sein oder zu einem späteren Zeitpunkt im Leben erworben werden. Das Ziel der Gentherapie ist, durch die Einbringung

von Genen oder im weitesten Sinne von Nukleinsäuren, solche Krankheiten zu heilen oder zumindest zu lindern.

Gen-Taxis oder der Fuhrpark der Genterapeuten

Will man Nukleinsäuren (DNA oder RNA) in eine Zelle bringen, so muss man ihre äußere Begrenzung, die Zellmembran, überwinden. Um den Transport effizienter zu machen, benötigt man Gen-Taxis (Vektoren). Bei den nicht-viralen Vektoren wird die Nukleinsäure mit einer künstlichen Schutzhülle aus Polymeren oder Lipiden ummantelt, die eine Bindung an die Zelle vermitteln. Virale Vektoren, die zweite Vektor-Klas-

se, leiten sich von Viren ab. Viren haben hoch effiziente Strategien entwickelt, um ihre Erbinformation in Zellen einzuschleusen und sich dort zu vermehren. Virale Vektoren interagieren mit der Zelle in gleicher Weise, wie es die ursprünglichen Viren tun. Ihre Erbinformation (Genom) wird allerdings gegen die zu transportierende Nukleinsäure ausgetauscht. Solche »entschärften« Viren können sich – im Gegensatz zu ihren natürlichen Vorfahren – nicht mehr vermehren; sie dienen nur als Transportvehikel.

Die bisher am häufigsten verwendeten viralen Vektoren beruhen auf Retroviren, Lentiviren, Adenoviren und Adeno-Assoziierten Viren (AAV). Eine Besonderheit der Retro- und Lentiviren ist der obligatorische Einbau des viralen Genoms in das Erbgut der infizierten Zelle. Dadurch wird es zusammen mit dem zellulären Genom vor der Zellteilung vermehrt und an die Tochterzellen weitergegeben. Diese Eigenschaft ist für die Gentherapie von großer Bedeutung, da eine erfolgreiche Veränderung der Zelle durch einen lenti- oder retroviralen Vektor auch in sich teilenden Zellen stabil ist. Dadurch bietet sich zum Beispiel die Möglichkeit, nach erfolgreichem Transfer einer korrekten Genkopie in Blutstammzellen, das gesamte Immunsystem des Patienten mit nun funktionierenden Zellen zu konstituieren. Die Fähigkeit zur Integration birgt aber auch die Gefahr der Insertionsmutagenese, auf die wir bei den Grenzen der Gentherapie noch eingehen.

Im Gegensatz zu retro- und lentiviralen Vektoren handelt es sich bei Vektoren, die auf Adeno- und Adeno-Assoziierten Viren beruhen, um nicht-integrierende Systeme. Vor allem mit AAV-Vektoren, die deutlich weniger Immunreaktionen hervorrufen als adenovirale Vektoren, kann eine langfristige Modifikation in Zellen oder Geweben erreicht werden, die sich nicht teilen. Dazu gehören Skelettmuskeln, das Gehirn oder die Leber. In Geweben oder Zellen, die sich teilen, verliert sich der therapeutische Effekt jedoch schnell, da sich die Menge der eingebrachten Erbinformation mit jeder Teilung »verdünnt«.

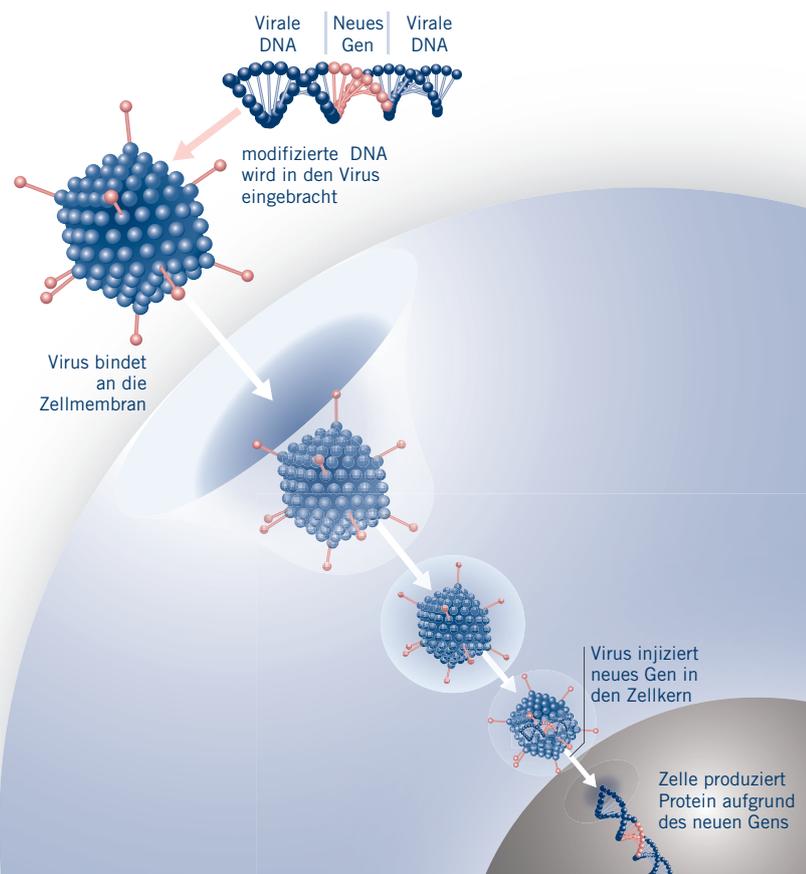
Die Vektoren der ersten Generation wurden bereits in einer Reihe von klinischen Ansätzen mit zum Teil sehr guten Ergebnissen getestet. Doch zeigte sich auch, dass – analog zu den ersten Automobilen – eine Optimierung der Systeme hinsichtlich Sicherheit und Effizienz wünschenswert wäre. Eine Möglichkeit, sowohl die Effizienz des Gentransfers als auch die Sicherheit von Vektoren für die Anwendung direkt im Patienten zu verbessern, ist das »cell surface targeting«. Ziel dieser Technologie ist es, den Vektor so zu verändern, dass er ganz gezielt und spezifisch an einen Rezeptor an der Oberfläche der Zielzelle bindet und dass der Gentransfer über diese neue, vom Anwender festgelegte Interaktion erfolgt. Die Veränderung in der Schlüssel-Schloss-Interaktion (Ligand-Rezeptor-Interaktion) zwischen dem Vektor und der Zelle kann dabei zum Beispiel geschehen, indem man einen neuen Liganden in die »Virushülle« einfügt. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung eines Adapters, beispielsweise ei-

nes bi-spezifischen Antikörpers, der eine Verbindung zwischen dem Vektor und dem Zielrezeptor herstellt.

Gentherapie 2013 – eine Standortbestimmung

Mehr als 10 000 Krankheiten sind bekannt, die auf Defekte (Mutationen) eines einzelnen Gens zurückzuführen sind und die für eine Gentherapie infrage kommen würden.¹¹ Teil dieser Gruppe sind die über 150 verschiedenen Typen der primären Immundefizienzen (PIDs). Die betroffenen Patienten leiden unter andauernden und lebensbedrohlichen Infektionen mit Bakterien, Pilzen oder Viren, die für gesunde Menschen keine Gefahr darstellen. Viele der Erkrankungen können auf konventionelle Art behandelt werden, zum Beispiel durch die regelmäßige Gabe von Antibiotika oder Immunglobulinen. In besonders schweren Fällen ist jedoch eine Stammzelltransplantation die einzige Möglichkeit, den Patienten zu helfen. Kann kein passender Spender gefunden werden, stellt die Gentherapie autologer (eigener) Blutstammzellen eine mögliche Alternative dar. Basierend auf den Erfahrungen der Stammzelltransplantation werden patienteneigene Blutstammzellen aus dem Knochenmark oder dem peripheren Blut (nach Ausschwemmung aus dem Knochenmark) isoliert, im Labor (*ex vivo*) mit einer funktionellen Kopie des defekten Gens modifiziert und anschließend zurück in den Patienten infundiert. Dort tragen die genmodifizierten Zellen zur Blutbildung bei.

Im Laufe der letzten zehn Jahre gab es eine Reihe klinischer Gentherapiestudien mit insgesamt mehr als 115 Patienten und mit zum Teil beeindruckenden Erfolgen im Bereich der PID.¹² So konnte bei über 60 Patienten mit dem schweren kombinierten Immundefekt SCID, einer lebensgefährlichen Erkrankung, eine deutliche Verbesserung des Krankheitsbildes bis hin zur Heilung erreicht werden. Die Patienten, meist Kinder, führen heutzutage ein normales Leben, sind nicht



Um neue Gene in eine Zelle einzubringen, verwendet man in der Regel Viren als Gen-Taxis. Das gewünschte Gen wird dazu in die virale DNA eingefügt. Die modifizierten Viren transportieren ihre Nukleinsäure in die Zelle.



Im Inkubator können sich die Zellen unter optimalen Bedingungen vermehren.

mehr von der regelmäßigen Einnahme von Medikamenten abhängig und von ihren gleichaltrigen Schulkameraden nicht mehr zu unterscheiden. Voraussetzung für diese Erfolge ist, dass die genmodifizierten Zellen einen Selektionsvorteil gegenüber den defekten Zellen des Patienten besitzen. Dann kann auch ein kleiner Anteil genmodifizierter Stammzellen einen massiven Beitrag zu den reifen Effektorzellen leisten. Haben die genmodifizierten Zellen jedoch keinen Vorteil gegenüber den Empfängerzellen, bleibt ihr Beitrag zur Gesamtblutbildung meist viel zu gering, um therapeutische Erfolge zu erzielen. In diesen Fällen muss im Knochenmark der Patienten durch eine Chemotherapie Platz geschaffen werden, damit die neuen genmodifizierten Stammzellen sich dort einnisten und überleben können. Das ist zum Beispiel bei Patienten mit X-chromosomal vererbter septischer Granulomatose (X-CGD) der Fall, einer primären Immundefizienz, die im Rahmen des CGT Frankfurt gentherapeutisch behandelt wird. Als erste Gruppe weltweit ist es am CGT tätigen Wissenschaftlern gelungen, in zwei CGD-Patienten therapieresistente Infektionen durch Gentherapie vorübergehend zu eliminieren. Leider hat der Effekt der Gentherapie mit der Zeit nachgelassen, so dass die Patienten an ihrer Grunderkrankung und schweren Nebeneffekten gestorben sind. In der Zwischenzeit sind von CGT-Wissenschaftlern neue Gen-Taxis entwickelt worden, so dass die gentherapeutische Behandlung von CGD-Patienten wieder aufgenommen wird.

In den letzten Jahren hat sich das Anwendungsspektrum der Gentherapie deutlich erweitert. Erfolgsmeldungen über die Behandlung von HIV-infizierten Patienten sind vor Kurzem veröffentlicht worden. Bei diesen Patienten ist die Bindungsstelle des HI-Virus auf der Zelloberfläche der T-Lymphozyten, den Zielzellen des HI-Virus, gentechnisch zerstört worden, so dass das Virus diese Zellen nicht mehr befallen und sich demzufolge auch nicht mehr vermehren kann.¹³¹ Damit konnte die Viruslast im Blut dieser Patienten bis zur Nachweisgrenze reduziert werden. Auch im Bereich

der Krebsbehandlung durch gentherapeutische Verfahren sind enorme Erfolge erzielt worden. Ein neues Beispiel ist die Behandlung von Patienten mit einer bestimmten B-Zell-Leukämie. In diesen Fällen wurden Patienten-eigene Lymphozyten isoliert und mithilfe eines retroviralen Vektors so modifiziert, dass sie ein ganz bestimmtes Tumormerkmal (CD19) auf der Zelloberfläche der Tumorzellen erkennen. Nach Infusion der genetisch veränderten T-Zellen wurden die Tumorzellen durch die genmodifizierten Lymphozyten zerstört, wodurch es zu einer signifikanten Abnahme der Tumormasse kam¹⁴¹ [zu Zelltherapien bei Leukämie siehe auch Evelyn Ullrich und Peter Bader: »Wenn Zellen zu Medikamenten werden«, Seite 38].

Erfolge bei erblichen Augenkrankheiten und Stoffwechselstörungen

Neben *Ex-vivo*-Ansätzen, mit denen man überwiegend Stammzellen manipuliert, werden Vektoren auch *in vivo* eingesetzt. Zu den therapeutischen Erfolgen durch Gentherapie gehört die Behandlung einer erblichen Form der Erblindung (Lebersche Kongenitale Amaurose, LCA). Patienten mit LCA fehlt ein Protein, das ein funktionsfähiges Pigmentepithel auf der Netzhaut aufrechterhält. Um den Krankheitsverlauf zu mildern, wird ein viraler Vektor, der sich von AAV ableitet und die intakte Version des RPE65-Gens trägt, unterhalb der Netzhaut appliziert.¹⁵¹ Die Patienten können dann im Dämmerlicht besser sehen. Da aber nur ein kleiner Teil des Auges behandelt wird, kann man nicht von einer Heilung sprechen. Bei Patienten mit Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD), einer extrem seltenen Fettstoffwechselstörung, wird ein AAV-Vektor mit der Information für ein Protein für den Abbau von Lipoproteinen eingesetzt, das in Muskelzellen und in der

Die Autoren



Dr. Manuel Grez studierte Chemie an der Universität Católica (Chile). 1978 promovierte er an der Universität Marburg. Als Postdoktorand ging er an das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin und das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg. 1982 bis 1985 war er

wissenschaftlicher Mitarbeiter an der University of Southern California in Los Angeles, USA, anschließend an der Universität Hamburg. Seit 1990 ist er Gruppenleiter am Georg-Speyer-Haus in Frankfurt.

Privatdozentin Dr. Hildegard Büning studierte Biologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, wo sie 1997 promovierte. 1997 bis 2003 war sie Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe Gentherapie, Genzentrum der LMU München; seit 2004 leitet sie die Arbeitsgruppe AAV Vektorentwicklung an der Universität zu Köln. Sie ist seit 2010 Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie e. V. (DG-GT e. V.).



grez@em.uni-frankfurt.de
hildegard.buening@uk-koeln.de

Leber hergestellt wird. Für diese Erkrankung gibt es kein zugelassenes Medikament der Schulmedizin, weshalb der gentherapeutische Ansatz im letzten Herbst für Patienten mit wiederkehrenden, schweren Episoden LPLD-bedingter Bauchspeicheldrüsenerkrankungen zugelassen wurde. Es ist das erste gentherapeutische Medikament in der westlichen Hemisphäre.^{16/} Es wird lokal durch eine Injektion in den Muskel verabreicht. Neben gentherapeutischen Korrekturen mit lokal begrenzter Wirkung sind auch systemische *In-vivo*-Anwendungen in den Bereich des Möglichen gerückt. Hierbei wird ein AAV-Vektor über eine Infusion appliziert.^{17/} Die Zielgruppe dieses Ansatzes sind Patienten, die an einer Blutgerinnungsstörung (Hämophilie B) leiden. Der Vektor akkumuliert in der Leber, um dort in den Leberzellen die Information für das fehlende Protein bereitzustellen, das anschließend in das Blut abgegeben wird.

Grenzen der Gentherapie

Retro- und lentivirale Vektoren bauen ihre Erbinformation an bestimmten Stellen des Genoms ihrer Zielzelle ein: einfache Gammaretroviren bevorzugen regulatorische Elemente, Lentiviren hingegen transkriptionell aktive Regionen im Genom. Dadurch kann es zu Veränderungen im Aktivitätsmuster der betroffenen oder benachbarten Gene kommen – eventuell mit schweren Folgen, wie die Entstehung von Leukämien bei einigen der behandelten Patienten uns gelehrt hat. Dieses Phänomen, Insertionsmutagenese genannt, ist in den letzten Jahren intensiv erforscht worden. Heutzutage kennen wir die molekularen Mechanismen, die dazu geführt haben. Aufgrund dieser Information sind unsere Gen-Taxis heute wesentlich sicherer als die der ersten Vektorgeneration, obwohl ein Restrisiko bei integrierenden Vektoren immer bestehen wird.

Um die Sicherheit weiter zu erhöhen, versucht man durch die Einbringung von Proteinen, die wie molekulare Scheren fungieren, für den bevorzugten Einbau in einer vom Anwender gewünschten Region zu sorgen. Der »sicherste« Ort wäre der, an dem sich das defekte Gen befindet. Wenn es gelänge, dieses exakt aus dem Genom der Zelle auszuschneiden und durch die intakte Kopie zu ersetzen, unterläge das Ersatz-Gen vollständig den natürlichen Kontrollmechanismen. Erste vielversprechende Versuche in dieser Richtung wurden bereits gemacht; sie sind aber alle noch in einem Anfangsstadium der Entwicklung.

Unser Körper widersteht viralen Infektionen und erkennt »neue« Proteine. Dies führt zur Aktivierung des Immunsystems. Dabei werden Immunzellen in Alarmzustand versetzt und große Mengen an Botenstoffen ausgeschüttet. Nichts anderes ist zu erwarten, wenn von Viren abgeleitete Vektoren *in vivo* appliziert werden. Bekannt geworden ist der Fall von Jesse Gelsinger, der im Jahr 1999 in den USA an den Folgen einer heftigen systemischen Immunreaktion gegen den applizierten adenoviralen Vektor verstarb. Auch das therapeutische Produkt kann durch das Immunsystem als fremd erkannt werden, etwa wenn es vorher aufgrund des Gendefekts nicht im Patienten produziert wurde. Ein Beispiel hierfür ist die Hämophilie A. Den Patienten fehlt der Blutgerinnungsfaktor VIII. Daher werden die Zellen, die das neu eingeführte Faktor-VIII-Protein produzieren, als fremd erkannt und durch

Auf den Punkt gebracht

- Der schwere kombinierte Immundefekt SCID gehört zu den ersten Krankheiten, die mit Gentherapie behandelt wurden. Von den weltweit 80 Patienten, meist Kindern, können heute mehr als 95 Prozent ein normales Leben führen.
- Die Gentherapie wird an einem ganzen Spektrum von Krankheiten erprobt, die nur auf einem einzelnen Gendefekt beruhen. Erfolgreich behandelt wurden unter anderem Krankheiten aus dem Bereich der primären Immundefizienzien (PID), sowie eine erbliche Form der Erblindung und einige Stoffwechselerkrankungen.
- Erfahrungen mit Gen-Fahren kommen auch der Therapie von HIV und Krebserkrankungen zugute.
- Um Sicherheit und Effizienz der Gentherapie zu erhöhen, entwickeln Forscher Methoden, Gene gezielt an bestimmten Stellen des Genoms einzufügen sowie Vektoren, die spezifisch für die jeweiligen Zielzellen sind.

das Immunsystem zerstört. Um diesem Problem zu begegnen, wird zum einen in jeder präklinischen Prüfung die minimale therapeutische Vektor-Dosis ermittelt, um die Zahl der Fremdeiweiße möglichst gering zu halten. Zum anderen ist man bestrebt, die Erkennung des therapeutischen Proteins durch das Immunsystem zu vermeiden, indem man das Protein (zum Beispiel Faktor VIII) von Zellen produzieren lässt, für die das Immunsystem »blind« ist.

Gentherapie: Medizin der Zukunft

Wie jede andere neue Therapieform hat die Gentherapie Erfolge und Rückschläge erlebt. In den letzten Jahren aber zeichnen sich deutlich mehr Erfolge als Rückschläge auf – ein Indiz dafür, dass die Gentherapie ihre »Kinderkrankheiten« überwunden hat. Es ist nur eine Frage der Zeit, bis sie sich zu einer Standardtherapie für ein breites Spektrum von genetisch bedingten Krankheiten entwickelt. Bis dahin gilt es, ihre Sicherheit und Effizienz zu steigern. Die Ansätze hierfür werden bereits heute erforscht. Auf lange Sicht wird die Gentherapie die Erwartungen, die vor 20 Jahren an sie gestellt wurden, erfüllen: ein therapeutisches Mittel gegen sonst unheilbare Krankheiten. ♦

Literatur

^{1/1} <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>.
^{1/2} Cavazana-Calvo et al., *Current Opinion in Immunology* 2012, 24:580–584; Aiuti et al., *Current Opinion in Immunology* 2012, 24:585–591; Fisher et al., *J. Allergy Clin Immunol* 2011, 127:1356-1357; Seymour & Trasher, *Nat Biotech* 2012, 30:58-593.
^{1/3} Maier et al., *Human Gene Therapy* 2013, 24:245–58.
^{1/4} Grupp et al., *N Engl J Med* 2913, 25. März; Kalos et al., *Sci Transl Med* 2011, 3:95ra73; Porter et al., *N Engl J Med* 2011, 365:725–733.
^{1/5} Brainbridge et al., *N Engl J Med* 2008; 358:2231-9; Hauswirth et al., *Hum. Gene Ther.* 2008, 19, 979–990; Maguire et al., *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 2240–2248.
^{1/6} Büning EMBO, *Mol Med* 2013; Carpentier et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 1635–1644; Gaudet et al., *Gene Ther* (2012) DOI: 10.1038/gt.2012.43; Gaudet D et al., *Curr Opin Lipidol* 2012, 23: 310–320.
^{1/7} Nathwani AC et al., *N Engl J Med* 2011, 365: 2357–2365.

Von Killerzellen und Kurzzeitweckern

Ein Laborbesuch bei der »AG Koch« im Georg-Speyer-Haus

Eins vorweg: Killerzellen sind in dieser Geschichte die Guten. In Laborräumen der Sicherheitsstufe eins werden Kittel und Handschuhe getragen, um das Material vor den Wissenschaftlern zu schützen. Kurzzeitwecker und Handcremetuben sind allgegenwärtig. Und wie das Experiment ausgegangen ist, wird noch nicht verraten. Doch jetzt der Reihe nach.

von Bernd Frye

Journalist mit geisteswissenschaftlichem Hintergrund« stand neben meinem Namen auf dem Redaktionsplan der nun vorliegenden Ausgabe von »Forschung Frankfurt«. In einer »Außenansicht«, so der Arbeitstitel des Themas, sollte sich ein Autor, der gerade nicht vom Fach ist, anschauen, wie Naturwissenschaftler arbeiten. Wie sieht der Alltag im Labor aus? Welche Wege nimmt der Erkenntnisgewinn? – Und das Ganze mit einem frischen, unverstellten Blick. Teilnehmende Beobachtung eines interessierten Außenstehenden.

Gleichwohl: Ganz ohne Vorbereitung tut man sich und anderen keinen Gefallen. Recherche gehört zum Handwerk, und manchmal muss man ziemlich weit vorne anfangen, in diesem Fall beim »Grundwissen Immunologie«. Denn darum geht es, was das Fachliche betrifft: um die Abwehrmechanismen gegen Krankheitserreger. Das »Grundwissen«-Buch von Christine

Schütt und Barbara Bröker gilt als Standardwerk. Es beginnt mit dem Kapitel »Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung«.

An der Entstehung der Immunologie sei auch der Philosoph Voltaire beteiligt gewesen. Er habe zu Anfang des 18. Jahrhunderts beschrieben, dass die alten Chinesen »den Schorf von Pocken zerrieben und wie Schnupftabak aufzogen – aus der überlieferten Beobachtung heraus, dass diese Prozedur offenbar gegen eine Infektion schützte«. Bauern aus England hätten dann später Selbstversuche mit Kuhpocken gemacht. Und ein Bauer aus Dorsetshire ging dabei in die Geschichte ein. Mutig, wie er war, »probierte er 1774 den Einsatz von Kuhpocken« aus. Und zwar – »an seiner Frau«.

Die Erzählungen der Geschichte der Immunologie – und im geschilderten Fall der Impfungen – sind bereits anschaulich und alles andere als dröge. Ähnlich



Gruppenbild mit Geisteswissenschaftler: Drei kennen sich aus, der Vierte will wissen, wie Naturwissenschaftler arbeiten. Heute steht ein Experiment auf dem Programm, um Tumorzellen besser mit natürlichen Killerzellen bekämpfen zu können. Ausgangspunkt ist humanes Serum, Blut ohne seine zellulären Bestandteile, das für den Versuch mit einer Substanz versetzt wurde, wie sie auch bei Tumorzellen zu finden ist. Von links nach rechts: Zellbiologin Dr. Ariane Groth, Biochemiker PD Dr. Joachim Koch, Diplom-Biochemikerin Sandra Weil und »Forschung Frankfurt«-Autor Bernd Frye.

verhält es sich mit dem Vokabular, das in Fachartikeln und vor allem populärwissenschaftlichen Darstellungen für die Geschehnisse auf molekularer Ebene verwendet wird. Hier gibt es »Eindringlinge« und »Gegenspieler«, »Verteidigungslinien« und Krebszellen, die »schlau« sein wollen. Eine Hauptrolle spielen die Killerzellen, die zuweilen jedoch »aufgerüstet« werden müssen, damit sie noch besser »jagen« können.

Nichts zu sehen vom »kämpferischen Geschehen«

Eine interessante Frage war nun: Wie spiegelt sich dieses kämpferische Geschehen im Alltag eines Labors wider? Die Antwort darf schon angedeutet werden: Eigentlich gar nicht. Dafür wird »gebaut«, »geklebt« und »so getan als ob«. Eine übliche Maßeinheit ist Picogramm. Für diejenigen, die nicht täglich damit zu tun haben: Eine Billion Picogramm sind ein Gramm.

Das Labor befindet sich im Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus (GSH), einer Einrichtung der biomedizinischen Grundlagenforschung, die Einsichten der Molekularbiologie und Zellbiologie in therapeutische Konzepte und Strategien überträgt, um Krebs und andere schwere Erkrankungen zu bekämpfen. Das Institut in unmittelbarer Nachbarschaft des Universitätsklinikums ist Teil von nationalen und internationalen Netzwerken. In Frankfurt kooperiert es beispielsweise mit dem Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT), dem innerhalb des LOEWE-Programms des Landes Hessen geförderten Schwerpunkt »Onkogene Signaltransduktion Frankfurt« (OSF) und dem LOEWE-Zentrum »Zell- und Gentherapie« (CGT).

Das Georg-Speyer-Haus gliedert sich in verschiedene Schwerpunkte und Arbeitsgruppen, eine AG wird von Joachim Koch geleitet, promovierter und habilitierter Biochemiker. Sein Name – »Koch« oder »AG Koch« – steht in einem Teil des zweiten Stocks an fast jeder Tür. Hier befinden sich die Labors seiner Gruppe oder Räume, die auch von anderen AGs genutzt werden und für die er die Verantwortung trägt. Als Forscher genießt der 40-jährige Privatdozent bereits hohe Anerkennung. Der Wissenschaftsrat, der vor zwei Jahren das Georg-Speyer-Haus begutachtet hat, lobt die »Originalität und Kompetenz« sowie die »große Expertise« der von Koch geleiteten Arbeitsgruppe.

Aber was vielleicht ebenso wichtig ist: Man merkt Joachim Koch die Begeisterung für sein Forschungsthema an; er kann laienverständlich erklären und sorgt dabei auch für Verblüffung: »In unserem Körper«, so Koch, »entstehen Tag für Tag rund eine Million Krebszellen, die erfolgreich zerstört werden, ohne dass wir Notiz davon nehmen.«

Von der ersten Verteidigungslinie des Organismus

Wenn wir trotzdem krank werden, hat das etwa damit zu tun, dass die Killerzellen ihre Arbeit nicht verrichten. Die Killerzellen heißen genau genommen »natürliche Killerzellen« (NK-Zellen), »natürlich«, weil sie Teil des angeborenen Immunsystems sind, der ersten Verteidigungslinie des Organismus gegen Krankheitserreger. Der Teil des Immunsystems, der im Laufe des Lebens beispielsweise durch Impfungen dazulernt, heißt »adaptiv«. Um nun den Fehlleistungen auf die Spur zu kommen und möglicherweise Abhilfe zu schaffen, steht zunächst eine grundlegende Frage im



Mittelpunkt des Interesses: »How do NK cells recognize and kill tumor cells?« So heißt es auf einer Präsentation der AG Koch, die wie fast alle Publikationen auf Englisch ist.

In Umkehrung der Wildwest-Maxime »Erst schießen, dann fragen« verlangen die NK-Zellen von ihrem Zell-Gegenüber zunächst einen »Ausweis« in Form eines bestimmten Moleküls. »Während einwandfreie Zellen nach ihrer Überprüfung verschont bleiben, werden schadhafte zerstört«, sagt Joachim Koch. Ganz stark vereinfacht gesagt, hat eine Zelle zwei Arten von Rezeptoren: Der eine Rezeptor überprüft die Ziel-Zelle, der andere (auch aktivierender Rezeptor genannt) leitet bei Bedarf die Zerstörung ein.

Die Rezeptoren der Killerzellen suchen (und finden im Normalfall) auf der Oberfläche der Krebszellen korrespondierende Strukturen, an denen sie andocken – so wie ein Schlüssel ins Schloss passt. Das Pendant der aktivierenden Killerzell-Rezeptoren sind die sogenannten Liganden, die sich auf der Oberfläche der Krebszellen befinden. Ist die Rezeptor-Ligand-Verbindung erfolgreich hergestellt, hat die Krebszelle meist nicht mehr lange zu leben. »Unsere Arbeitsgruppe untersucht daher seit mehreren Jahren intensiv die Wechselwirkungen zwischen Rezeptoren und Liganden«, so Joachim Koch. Die Erkenntnisse sollen auch die Grundlage für therapeutische Anwendungen bilden. »Dies ist besonders deshalb von Interesse, weil eine Reihe von Viren und Tumorzellen Strategien entwickelt haben, um sich gezielt der Immunüberwachung, insbesondere durch NK-Zellen, zu entziehen.«

Der Trick des Tumors

Dieser »Trick« des Tumors heißt »Tumor-Immune-Escape-Mechanismus« (TIEM). Ihn zu überwinden, gehört zu den Zielen einer Kooperation der AG Koch mit der Kinderklinik und dem Institut für Molekulare Medizin der Goethe-Universität sowie der Medizini-

Auge in Auge mit der Killerzelle: Joachim Koch (hinten) und Ariane Groth gewähren dem Besucher einen Blick durchs Mikroskop.



»Unsere Arbeit ist ein wenig wie Räuber und Gendarm spielen«, sagt Joachim Koch, Gruppenleiter am Georg-Speyer-Haus, einer Einrichtung der biomedizinischen Grundlagenforschung, die Einsichten der Molekularbiologie und Zellbiologie in therapeutische Konzepte und Strategien überträgt, um Krebs und andere schwere Erkrankungen zu bekämpfen. Der Biochemiker gehört auch zum Lenkungsausschuss des Frankfurter LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie.

schen Hochschule Hannover. Im Fokus der Bemühungen stehen Kinder, die an Neuroblastom leiden, einer besonders bösartigen Krebsart, deren Heilungschancen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nach wie vor gering sind. In einer klinischen Studie erhielten die jungen Patienten bereits Infusionen mit »aufgerüsteten« NK-Zellen, natürlichen Killerzellen, die von Eltern gespendet wurden und nach einer speziellen Behandlung mehr aktivierende Rezeptoren aufwie-

sen. Die Wirkung dieses an sich Erfolg versprechenden Ansatzes wurde allerdings durch einen speziellen Immune-Escape-Mechanismus geschmälert, der den Forschern neu war und den sie während der Studie entdeckt haben.

»Bei diesem Immune-Escape-Mechanismus flüchten die Tumorzellen eigentlich gar nicht, wie es das Wort »escape« vielleicht nahelegen könnte«, sagt Joachim Koch. »Es handelt sich vielmehr um eine Art aktive Tarnung.« Die Neuroblastomzellen stoßen Liganden von ihrer Oberfläche ab. Die Killerzell-Rezeptoren greifen sich diese losgelösten Liganden zwar. »Aber weil die Krebszelle nicht mehr dranhängt, passiert nichts«, so der Biochemiker. Höchstens so viel: Die Rezeptoren sind durch die abgestoßenen Liganden verstopft, die Killerzelle wird weniger wirksam oder unbrauchbar.

»Unsere Arbeit ist ein wenig wie Räuber und Gendarm spielen«, sagt Joachim Koch. »Wir verwenden wohl auch deshalb Analogien und Metaphern, um uns und anderen die Sachverhalte begreiflicher zu machen. In aller Regel sehen wir ja nicht mit bloßem Auge, was da vor sich geht.« Und auch die Beschreibung einer Tumorzelle, die bewusst trickst und sich tarnt, sei natürlich nur ein Vorstellungsmodell. Dessen ungeachtet bleibt es bei der wissenschaftlichen und auch therapeutischen Herausforderung. Die Forscher wollen »schlau« als die Krebszellen sein. Diesen Titel trug auch ein Bericht von Joachim Koch in »Forschung Frankfurt« vor rund eineinhalb Jahren (Ausgabe 3/2011). Damals schrieb er, eine mögliche Interventionsstrategie bei diesem Escape-Mechanismus basiere auf der Entfernung der löslichen Liganden aus dem Blut von Neuroblastom-Patienten vor der Therapie mit NK-Zellen.

Im Wettstreit mit den Stör-Liganden

Die Frage war: Wie macht man das? Wie bekommt man die lästigen Liganden aus dem Blut der Patienten, in der Hoffnung, dass danach, wie Koch schrieb,

So spannend kann Laborarbeit sein. Das Team der »AG Koch« verfolgt die computergestützte Auswertung von Rohdaten des Experiments.



die natürlichen Killerzellen »ungehindert zu ihrem Wirkungsort am Tumor vordringen können«? Mittlerweile sind Joachim Koch und seine Arbeitsgruppe der Antwort unter Laborbedingungen einen großen Schritt nähergekommen. Und auch das Experiment, das bei meinem Besuch im Georg-Speyer-Haus auf dem Programm stand, war ein wichtiger Baustein auf diesem Weg.

Zur AG Koch zählen neun Nachwuchswissenschaftler. Die Frage, wie die Stör-Liganden am effektivsten zu entfernen seien, gehört innerhalb der Gruppe zu den Schwerpunkten von zwei jungen Forscherinnen: Ariane Groth, promovierte Zellbiologin, und Sandra Weil, Diplom-Biochemikerin. Das Arbeitsfeld dieser beiden steht im Mittelpunkt meines Laborbesuchs. Doch bevor es an den Versuch selbst geht, muss noch mindestens ein molekulares Detail nachgereicht werden. Denn so einfach sind die Dinge dann doch nicht. »Es gibt viele Arten von Liganden«, sagt die Zellbiologin Ariane Groth. Die meisten seien noch weitgehend unerforscht. Gute Kenntnisse habe man von einer Ligandenart, die MICA genannt wird. »Für unser Experiment bauen wir MICA-Liganden nach«, ergänzt die Biochemikerin Sandra Weil, und der Besucher ist verblüfft, dass das offensichtlich so einfach geht.

Der Versuchsablauf ist zunächst folgender: Man hat Serum, also Blut ohne seine zellulären Bestandteile. Es stammt von gesunden Spendern. Dieses Serum wird mit löslichen MICA-Proteinen versetzt. »Das verwendete MICA entspricht dabei dem MICA, das normalerweise von der Tumorzelloberfläche abgeschnitten wird«, so Sandra Weil. Um das Experiment möglichst anspruchsvoll zu gestalten, beträgt die Konzentration an MICA-Liganden in dem künstlichen »Patientenserum« sogar 20 000 Picogramm pro Milliliter. Bei Neuroblastom-Patienten sind es rund 4000 Picogramm. Eine entscheidende Rolle spielen nun mikroskopisch kleine Kügelchen, sogenannte »Beads«, was nichts anderes als »Kügelchen« heißt.

Die »Beads« und ihre lange Nacht der Gelegenheiten

»Die Beads bestehen aus einem Zuckergerüst, auf das Antikörper geklebt werden«, erläutert Ariane Groth, wobei ich mir die Frage verkniefe, wie das denn nun wieder funktionieren mag. Auf jeden Fall sind die Beads auch magnetisch und ihre Antikörper darauf spezialisiert, nach MICA-Liganden zu greifen. Dazu hatten sie jetzt eine Nacht lang Gelegenheit: Die Beads waren am Vortag in das künstliche Patientenserum gegeben worden. Heute wurden sie mit einem magnetischen Verfahren daraus entfernt. Und nun sind wir alle gespannt, wie viel MICA-Liganden die Beads eingefangen haben beziehungsweise wie viel noch im Serum sind.

Versuche, bei denen Beads die MICA-Liganden einfangen sollen, haben Ariane Groth und Sandra Weil schon einige Male durchgeführt. Die spezielle Kügelchen-Antikörper-Konstruktion ist von der AG Koch entwickelt worden. Zwei ganz entscheidende Aspekte sind nun allerdings neu: Zum einen hat ein Firmpartner diese Beads nun nach den Koch-Plänen in größeren Mengen hergestellt und für das aktuelle Experiment just in time angeliefert. Zum anderen werden die Beads, die bereits potenziell klinisch einsetzbar sind, heute nicht nur an ein oder zwei Seren getes-



Kein Experiment ohne Kurzzeitwecker. Man will ja schließlich wissen, wann ein Abschnitt eines Experiments beendet ist und der nächste begonnen werden kann. Die meisten sind beschriftet – wahrscheinlich – wahrscheinlich, damit sie nicht von Unbefugten verwendet werden. Ebenfalls allgegenwärtig: Handcremetuben (im Bild oben links).

tet, sondern an zwanzig gleichzeitig. Die Wissenschaftler möchten sichergehen, dass ihr Verfahren möglichst allen Patienten helfen würde, unabhängig davon, in welchen kaum voraussehbaren Details sich ihr Blut unterscheidet. Schon eine leichte Grippe könnte da einen Unterschied machen.

Zurück zum laufenden Versuch. Der Rest ist für die Profis Routine. Bei Studierenden in den ersten Semestern, so erzählen die Wissenschaftler, passiere es allerdings, dass bei ein und demselben Experiment mit den gleichen Substanzen und Geräten unterschiedliche Ergebnisse herauskämen. Laborarbeit hat auch viel mit Handwerk, Geschicklichkeit und Präzision zu tun. Und es gibt Regeln und Verhaltensmuster, die sich dem Außenstehenden erst auf Nachfrage erschließen. Die Sicherheitsstufe eins ist die niedrigste, hier lauern den Menschen die wenigsten Gefahren. Wenn die Forscher trotzdem Kittel und Handschuhe tragen, dann um das Material vor Verunreinigung zu schützen. Die Handschuhe wiederum trocknen die Hände aus, deshalb stehen überall Handcremetuben. Kurzzeitwecker gehören ebenfalls zum Laboralltag. Man will ja schließlich wissen, wann ein Abschnitt eines Experiments beendet ist und der nächste begonnen werden kann. Und was jetzt gerade piept, ist der Kurzzeitwecker von Sandra Weil.

Nun wird's bunt auf der Mikrotiterplatte

Ein spezielles diagnostisches Verfahren namens ELISA gibt darüber Auskunft, wie viel MICA-Liganden vielleicht doch noch in den Seren sind, obwohl die Beads sie ja eigentlich entfernt haben sollten. Dabei spielt eine sogenannte Mikrotiterplatte eine Rolle, eine Kunststoffplatte etwas größer als ein Smartphone, mit vielen kleinen Vertiefungen, die mit Substanzen aller Art befüllt werden können – in unserem Fall auch mit den 20 zu analysierenden Seren. Eine chemische Re-



Laborarbeit hat auch viel mit Handwerk, Geschicklichkeit und Präzision zu tun. Was für Sandra Weil (vorne) und Ariane Groth Routine ist, müssen Studierende der ersten Semester erst lernen. Bei den Neulingen passiere es schon mal, dass bei ein und demselben Experiment mit den gleichen Substanzen und Geräten unterschiedliche Ergebnisse herauskämen.

aktion zeigt uns nun, ob und wie viel MICA noch in den Proben ist. Aus Vergleichsgründen hat Sandra Weil in einige der Mikrotiter-Kammern auch stark MICA-belastete Serumproben gegeben.

Und nun wird's bunt, aber hoffentlich nicht allzu sehr: Seren mit viel MICA färben sich zunächst blau und nach der Reaktion mit einer Säure, die Sandra Weil mit der Mehrkanal-Pipette hinzufügt, um diese erste Farbreaktion zu stoppen, dauerhaft gelb. Schon der Augenschein zeigt: In den Proben, auf die es ankommt, ist von Gelb keine Spur. Nur die Vergleichsproben, die ja extra viel MICA enthalten, um einen Bezugspunkt zu haben, sind gelb. »Als Ergebnis des Experiments erhoffen wir uns eine vollständige Entfernung des MICA aus allen Patientenserum«, hatte Joachim Koch mir kurz vor meinem Lokaltermin gemailt. Die Hoffnung kann als erfüllt angesehen werden. Die abschließende Quantifizierung der Farbreaktion mit einem Messgerät zeigt: Im Durchschnitt der 20 Seren sind 97 Prozent der MICA-Liganden erfolgreich entfernt worden.

Ein Etappensieg auf dem langen Weg zum Patienten

Die Forscher freuen sich – und geben sich noch nicht zufrieden. Das Ergebnis sei ein »Etappensieg« und markiere ein Erkenntnisniveau, hinter das man nicht mehr zurückfallen könne. Für die nächste Zeit stehen

Und nun wird's bunt, aber hoffentlich nicht allzu sehr: Eine chemische Reaktion zeigt, ob das Experiment geglückt ist. Die Proben, auf die es ankommt, sollten möglichst farblos sein.

weitere Versuche an. »Wenn auch diese erfolgreich sind, kann das Verfahren vielleicht in zwei Jahren bei der klinischen Studie mit der Kinderklinik an Patienten erprobt werden«, so Joachim Koch. Das sähe dann im Prinzip so aus: Dem Patienten wird an einem Arm Blut entnommen. Das Blut fließt dann durch eine Art Kartusche. Hier entfernen die Beads die MICA-Liganden. Der Kreislauf schließt sich, wenn das dergestalt »gereinigte« Blut an dem anderen Arm wieder in den Körper fließt. Anschließend könnten die therapeutisch verabreichten natürlichen Killerzellen ihre Arbeit ohne die Störmanöver der löslichen Liganden viel effektiver verrichten – so die vorsichtig optimistische Erwartung.

Bis ein möglicher therapeutischer Erfolg in einer klinischen Erprobung feststehen könnte, werden wohl noch einige Jahre vergehen – Jahre, in denen Patienten sterben werden, die mithilfe dieses neuen Verfahrens möglicherweise länger leben würden. »Natürlich ist das eine bedrückende Vorstellung«, sagt Joachim Koch. »Aber andererseits arbeiten wir so schnell wir können und auch so sorgfältig, wie wir können. Wir nehmen unsere Verantwortung als Wissenschaftler sehr ernst.« Zudem hofft Koch, dass das potenzielle Verfahren nicht nur bei der Neuroblastom-Behandlung gute Dienste leistet, sondern ebenso auf die Therapie anderer Krebserkrankungen übertragbar ist. Schon eine erste konkrete Anwendung hängt allerdings auch davon ab, dass eine Spezialfirma die dafür benötigte Apparatur herstellt. Das Labor-Equipment eignet sich nicht für den therapeutischen Einsatz am Patienten. Die Produktion des entsprechenden medizinischen Geräts würde rund 450 000 Euro kosten.

Grundlagenforschung sollte kein »l'art pour l'art«, kein reiner Selbstzweck sein, betont Joachim Koch. Das letzte Ziel sei immer der Fortschritt der Wissenschaft und letztendlich das Wohl der Menschen. Gleichwohl bestehe die Motivation für seine wissenschaftliche Arbeit nicht grundsätzlich darin, nur konkret vorgegebene Anwendungen zu entwickeln. Grundlagenfor-



Augenschein allein reicht nicht aus: In einem Fotometer wird die Farbintensität der Proben genau gemessen.

schung sei nur schwer planbar und müsse im Ansatz auch ergebnisoffen sein dürfen. Joachim Koch: »Ich vergleiche das mit einer Abenteuerreise. Man weiß nicht genau, wo man landet.«

Von Frust und Freude im Laboralltag

Immerhin hat der Wissenschaftler in Gestalt seiner Arbeitsgruppe ein ganzes Expeditionsteam an der Seite, dessen Mitglieder festgelegte Gebiete eigenständig erforschen. Manchmal sieht und hört er tagelang nichts von seinen »Kundschaftern«, dann wiederum setzt man sich konzentriert zusammen, um etwa das weitere Vorgehen bei einem Experiment zu besprechen. Und manchmal, wenn beispielsweise ein Forschungsbericht von einem hochrangigen Journal zur Publikation angenommen wird, steht auch eine kleine gemeinsame Feier auf dem Programm. Das helfe, die Frustrationstoleranz für diese anderen Tage zu stärken, an denen einfach nichts Brauch- oder Zählbares herauskommt und man sich in einer Sackgasse wiederfindet. Für diese Situationen hat der Biochemiker und Grundlagenforscher eine Metapher parat, die wohl wirklich nur Laborinsider kennen können und die ab sofort zu meinen Lieblingssprachbildern gehört: »Da pipettiert man für die Mülltonne«.

Vielleicht wäre es ja interessant, gerade auch an diesen Tagen, die glücklicherweise in der Minderheit zu sein scheinen, einen Laborbesuch zu machen. Die vorliegende Geschichte der teilnehmenden Beobachtung des außenstehenden Nichtnaturwissenschaftlers neigt sich auf jeden Fall jetzt ihrem Ende zu. Gibt's ein Fazit, fehlt noch was?

Ariane Groth hat den Aufbau eines Experiments mit der Zubereitung eines Menüs verglichen. Man müsse die einzelnen Schritte genau planen, sonst sind die Kartoffeln schon verkocht, wenn der Braten gerade erst in den Ofen kommt. Und an manchen Tagen, so die Zellbiologin, stehe man gar nicht im Labor, sondern sitze am Schreibtisch, um Studien zu lesen und zu recherchieren, ob jemand anderes schon solch ein Experiment gemacht hat, wie man es gerade selber plant. Joachim Koch wiederum gab etwas wehmütig zu, dass er gar nicht genau wisse, wann er zuletzt »eine Pipette in der Hand« gehabt habe. Die meiste Zeit verwende er mittlerweile darauf, Papers zu schreiben, Forschung zu



Abschlussrunde mit vorläufigen Endergebnissen: Der Versuchsverlauf freut die Profis und den teilnehmenden Beobachter. Möglicherweise handelt es sich um einen »Etappensieg« auf dem Weg zur klinischen Anwendung.

Der Autor



Bernd Frye, 49, ist im Hauptberuf Pressereferent am Exzellenzcluster »Die Herausbildung normativer Ordnungen«. Der gelernte Journalist und studierte Geisteswissenschaftler (Politikwissenschaften, Germanistik und Philosophie) hatte

trotz Leistungskurs Biologie noch nie etwas von Natürlichen Killerzellen gehört.

bernd.frye@normativeorders.net

koordinieren und – auch nicht unwichtig – Drittmittel einzuwerben. Darüber hinaus gehört Koch zum Lenkungsausschuss des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie. Die Arbeit seiner Gruppe wird im Rahmen des LOEWE-Zentrums gefördert. Weitere aktuelle Unterstützer sind die Wilhelm Sander-Stiftung und die Willy Robert Pitzer Stiftung.

Und schließlich: Eine kleine Beobachtung am Rande muss ich unbedingt noch unterbringen, nämlich die, dass die vielen Kurzzeitwecker meist beschriftet sind. Sie tragen die Namen der Arbeitsgruppe oder der Benutzer. Wahrscheinlich, damit sie nicht von Unbefugten verwendet werden. So, jetzt muss ich aber wirklich aufhören – mein neuer Kurzzeitwecker piept. ◆

P.S.: Vielen Dank an Joachim Koch für die Leihgabe des Fachbuchs, die Geduld bei Rückfragen – und das praktische Souvenir.

Wenn Zellen zu Medikamenten werden

Neue Zelltherapien verbessern die Heilungschancen bei Leukämien

von Evelyn Ullrich
und Peter Bader

Die Transplantation von Zellen aus dem Knochenmark oder von Stammzellen aus dem Blut gehört zu den bekanntesten Therapien bei Leukämie. Doch dabei treten Immunreaktionen als Nebenwirkung auf. Deshalb nehmen Forscher seit Kurzem auch die Transplantation bestimmter Immunzellen in den Blick. Im Labor gentechnisch aufgerüstet, werden sie zu äußerst effizienten »Krebs-Medikamenten«.

Leukämie ist eine lebensgefährliche Erkrankung, gegen die bis zum Ende der 1960er Jahre nur eine hoch dosierte Chemotherapie helfen konnte. Je nach Risikoprofil der Erkrankung sprach ein Großteil der Leukämie-Patienten nur kurzzeitig auf die Therapie an. Wie man heute weiß, lag das meist an genetischen Veränderungen der Leukämie-Zellen, welche die Chemotherapie unwirksam machten. Dank der Forschung der letzten Jahrzehnte gibt es heute etablierte Therapiestrategien, die auch Hochrisiko-Patienten Heilung versprechen. Neben Chemo- und Strahlentherapie kommen Knochenmarktransplantation, die Transplantation von Blutstammzellen und zahlreiche weitere Zelltherapie-Verfahren zum Einsatz. An der Klinik für

Kinder- und Jugendmedizin der Goethe-Universität unter der Leitung von Prof. Thomas Klingebiel erhalten jährlich etwa 50 Kinder und Jugendliche Stammzelltransplantationen. Die Klinik ist eines der größten pädiatrischen Transplantationszentren in Europa. Hier finden, in enger Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern im LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie (CGT), auch Studien zum Einsatz neuer zellulärer Therapien statt.

Wertvolle Pionierarbeit: die erste Knochenmarktransplantation

Die Ära der Zelltherapie in der Leukämie-Behandlung begann mit der ersten Knochenmarktransplantation (KMT). Pioniere auf diesem Gebiet waren der US-Amerikaner Edward Donnall Thomas (1920–2012) und der Franzose Georges Mathé (1922–2010).

Edward D. Thomas erhielt 1990 zusammen mit Joseph E. Murray den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die »Einführung der Methode der Übertragung von Gewebe und Organen als klinische Behandlungspraxis in die Humanmedizin«.

Thomas war Chefarzt am Mary Imogene Bassett Hospital in Cooperstown, New York, als er erkannte, dass Nagetiere, die mit einer tödlichen Strahlendosis behandelt wurden, überleben konnten, wenn ihnen Knochenmarkzellen eines Spenders intravenös verabreicht wurden. Basierend auf dieser Entdeckung wagte er 1957 die erste KMT bei einem Leukämie-Patienten. Mit einer hohen Dosis radioaktiver Strahlen wurden alle Leukämie-Zellen abgetötet und Platz für das Anwachsen gesunder Spenderzellen geschaffen. Danach



Prof. Bader mit einem jungen Patienten, der zur Verhinderung eines Rückfalls mit CIK-Zellen behandelt wurde.

erhielt der Patient eine Infusion mit den Knochenmarkszellen seines eineiigen Zwillingbruders (Thomas et al., 1957).

Dieser erste Patient wie auch zahlreiche weitere Patienten, die in den 1960er und 1970er Jahren mit einer KMT behandelt wurden, erlagen oftmals schweren Komplikationen, insbesondere transplantationsbedingten Infektionen und schweren Immunreaktionen.

Vorteile und Risiken der Knochenmarkstransplantation

Die Transplantation von Knochenmark oder Stammzellen ermöglicht eine rasche Regeneration der Blutbildung und der Immunabwehr nach einer hochdosierten Chemo- und Strahlentherapie. Darüber hinaus können die Immunzellen, die zusammen mit den Stammzellen des Spenders transplantiert werden, schlummernde Krebszellen eliminieren; diesen Effekt bezeichnet man als »Transplantat-gegen-Leukämie«-Reaktion (*graft-versus-leukemia* = GvL-Reaktion). Auf der anderen Seite können sich die Spender-Immunzellen, vorwiegend die zytotoxischen T-Zellen, gegen Zellen des Empfängers wenden und eine Immunreaktion mit Zerstörung verschiedenster Organe auslösen. Man spricht von einer »Transplantat-gegen-Empfänger«-Erkrankung (*graft-versus-host disease* = GvHD).

Die GvHD findet sich in unterschiedlichster Ausprägung von leichtgradigen Hautreaktionen bis hin zu lebensbedrohlichen Organschäden, zum Beispiel des Gastro-Intestinal-Traktes, der Leber und der Lunge.

Ein weiteres Problem ist das sehr hohe Infektionsrisiko in der Phase nach der Transplantation, bis das Immunsystem des Spenders im Körper des Patienten angewachsen und funktionsfähig ist. In seltenen Fällen kann es sogar zu einer Abstoßung beziehungsweise einem Versagen des Transplantats kommen.

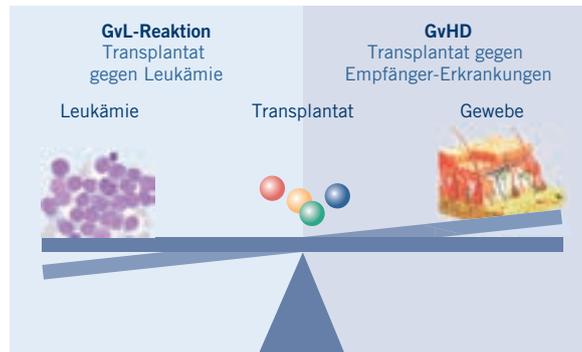
Trotz der starken Nebenwirkungen bestätigten retrospektive Studien, dass insbesondere Patienten nach einer KMT von einem nicht verwandten Spender aufgrund des GvL-Effektes seltener Rückfälle (Rezidive) erlitten.

Es war ein langer und beschwerlicher Weg von der Forschung in die Klinik, doch heute gehört die hochdosierte Chemotherapie mit nachfolgender Transplantation von Knochenmark oder mobilisierten Stammzellen des Patienten selbst (autologe Transplantation) oder eines fremden Spenders (allogene Transplantation) zu einem Standardverfahren in der Behandlung von Leukämien und zahlreichen anderen Krebserkrankungen.

Gezielter Einsatz von Immunzellen gegen die Leukämie

Bei Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko kann der erwünschte GvL-Effekt gesteigert werden, indem man ihnen nach der Stammzelltransplantation zusätzlich Infusionen mit den weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) des Spenders verabreicht (Kolb et al., 1990). Die Gabe dieser nicht selektionierten Lymphozyten ist derzeit die häufigste Form der Zelltherapie, sobald es erste Hinweise auf einen Rückfall bei einer Leukämie gibt (Bader et al., 2005). Allerdings kann die hohe Zahl der transfundierten Spender-T-Zellen eine GvHD-Reaktion auslösen.

Um das Risiko zu minimieren, wurde die Zelltherapie so verbessert, dass Immunzellen des Spenders im

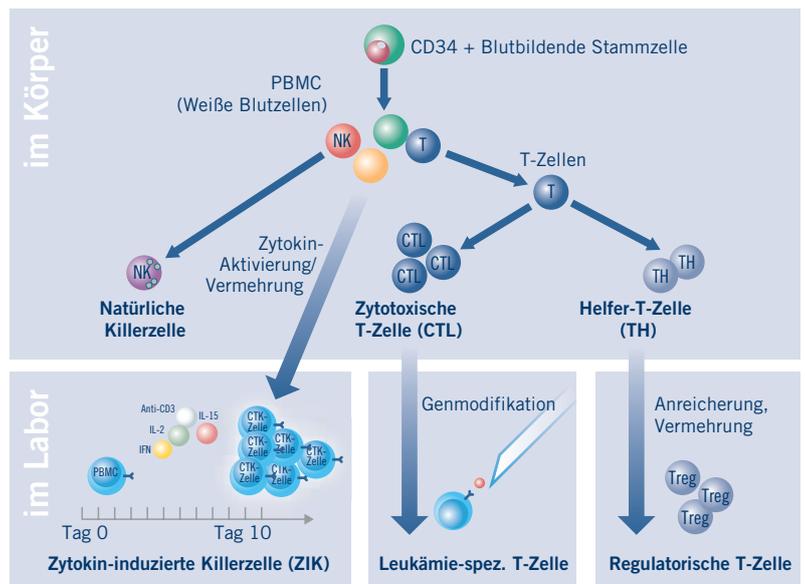


Transplantierte Blutzellen eines Spenders haben im Körper des Empfängers die erwünschte Wirkung, dass sie Krebszellen vernichten (»Transplantat-gegen-Leukämie«-Reaktion, GvL). Bestimmte Zellen des transplantierten Gemischs richten sich aber auch gegen Zellen des Empfängers und lösen dort eine Immunreaktion aus (»Transplantat-gegen-Empfänger«-Erkrankung, GvHD). Ziel der Forschung ist es, das Gleichgewicht zugunsten der erwünschten Wirkung zu verschieben.

Labor vermehrt, aktiviert und spezifisch manipuliert werden. Man bezeichnet diese Art der Zelltherapie, bei der Zellpopulationen des Spenders vom Empfänger »adoptiert« werden, als »adoptive Zelltherapie«. Die wichtigsten Produkte der Zelltherapie in der Hämatologie und Onkologie, die alle auch an der Universitätsklinik Frankfurt zum Einsatz kommen und in der Forschung mit Nachdruck weiterentwickelt werden, sind die Therapie mit zytotoxischen T-Zellen, NK-Zellen und Zytokin-induzierten Killerzellen (Lucchini et al., 2013).

T-Zellen zur Abwehr von Krebs »aufrüsten«

T-Lymphozyten, kurz T-Zellen, bilden eine Gruppe von weißen Blutzellen, die in der Thymusdrüse ausreifen – daher auch das »T« im Namen. Sie gehören zu den



Weiße Blutkörperchen und ihre Zellprodukte: Die weißen Blutzellen, die das Immunsystem des Körpers bilden, entstehen aus blutbildenden Stammzellen. Im oberen Teil des Bildes sind die Zellen dargestellt, die für die Zelltherapie von besonderer Bedeutung sind: Natürliche Killer (NK)-Zellen und T-Zellen mit ihren Untergruppen. Im Labor entstehen daraus hoch wirksame Zellprodukte zur Bekämpfung von Krebszellen und Leukämie-spezifische sowie Zellen zur Unterdrückung von Immunreaktionen (regulatorische T-Zellen).



▣ Neben molekularbiologischen und zellbiologischen Methoden werden im Labor von Prof. Ullrich modernste *In-vitro*- und *In-vivo-imaging*-Techniken angewandt. Durch Einsatz dieser Techniken können Evelyn Ullrich (links) und ihre MTA Franziska Ganss die Wanderung von Krebs- und Immunzellen im lebenden Organismus, hier am Beispiel einer Maus, live beobachten.

wichtigsten Immunzellen der erworbenen Immunabwehr. Charakteristischer Oberflächenmarker ist der T-Zell-Rezeptor CD3. Klinische Anwendung fand der adoptive T-Zell-Transfer zunächst bei Patienten, die nach der Knochenmarktransplantation an einer schweren Form des Pfeifferschen Drüsenfiebers erkrankten. Es wird durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufen und kann zu schwersten Entzündung des Lymphdrüsen systems führen. Diese Patienten erhielten gegen das Virus gerichtete T-Zellen zur Elimination der Erkrankung.

Zeitgleich erfolgten erste Anwendungsversuche bei Tumorkranken. Bei diesen wurden zytotoxische T-Zellen, eine Untergruppe der T-Zellen, aus dem Tumorgewebe isoliert, aufgereinigt und re-infundiert. Es stellte sich heraus, dass die Bekämpfung von Krebszellen um ein Vielfaches schwieriger ist als die Elimination Virus-infizierter Zellen. Dies liegt daran, dass Tumorzellen »lernen«, das Immunsystem zu umgehen

und raffinierte »Immune Escape«-Mechanismen entwickeln. So verlieren Tumorzellen wichtige Oberflächenmarker für ihre Erkennung durch T-Zellen, wie spezifische Tumorantigene und das MHC-I-Molekül, das für die Präsentation der Tumorantigene auf der Zelloberfläche wichtig ist. Erste Erfolg versprechende Behandlungen mit zytotoxischen T-Zellen in der Tumorthherapie gelangen erst später bei Patienten mit metastasiertem Melanom (schwarzem Hautkrebs).

Modernste Techniken erlauben es, die direkte antitumorale Wirkung zu steigern, indem genmodifizierte T-Zellen verwendet werden, die für das Tumorantigen spezifisch sind.

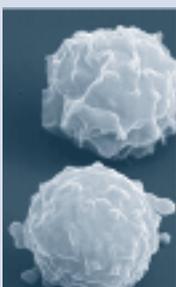
Erst vor Kurzem gelang es dem Team um Carl June an der University of Pennsylvania in den USA, T-Zellen so umzuprogrammieren, dass diese sich zu einer Art hoch effizientem »Serienkiller« entwickelten. Bei dieser neuen Methode schleusen Retroviren die genetische Information für ein spezifisches Protein, das sich auf der Oberfläche der Tumorzellen befindet, in die T-Zellen, bevor sie dem Patienten verabreicht werden (Porter et al., 2011). So werden die T-Zellen darauf »abgerichtet«, diese Strukturen auf den Krebszellen zu erkennen und sie gezielt zu vernichten. Die so veränderten T-Zellen heißen CART-Zellen (chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen).

In den letzten zwei Jahren konnten einige Patienten mit bis dahin Therapie-resistenten Leukämien geheilt werden oder zeigten zumindest ein gutes Ansprechen auf die CART-Therapie. Es darf dabei nicht unerwähnt bleiben, dass die Nebenwirkungen deutlich schwerer ausfallen als bei allen anderen bisher bekannten Zelltherapien. Die Patienten erleiden oftmals eine heftige und teils lebensbedrohliche Überreaktion des Immunsystems durch die massenhafte Ausschüttung von entzündungsfördernden Botenstoffen aus der Gruppe der Zytokine (Zytokinsturm). Moderne Medikamente können jedoch diese bedrohliche Nebenwirkung mindern, so dass umfangreichen klinischen Studien zur CART-Therapie nichts mehr im Wege steht. Auch das CGT Frankfurt wird eines der führenden Zentren sein, das sich aktiv an diesen Studien beteiligt, die hoffentlich das Leben vieler Krebspatienten retten können.

NK-Zellen: Wirkung (fast) ohne Nebenwirkung

Natürliche Killer (NK)-Zellen töten prinzipiell alle Zellen des Organismus, die sie als »fremd« oder »krankhaft verändert« erkennen, indem sie Zellgifte ausschütten, welche die Zielzelle zerstören. NK-Zellen können sogar Tumorzellen vernichten, die den T-Zellen entkommen sind. Hierdurch eliminieren sie die Tu-

1957 Anfänge der Knochenmarktransplantation bei eineiigen Geschwistern (E. D. Thomas, Cooperstown, New York, USA)



1959 Erste allogene Knochenmarktransplantationen von Strahlengeschwistern in Europa (G. Mathé, Institut Gustave Roussy, Paris-Villejuif, Frankreich)

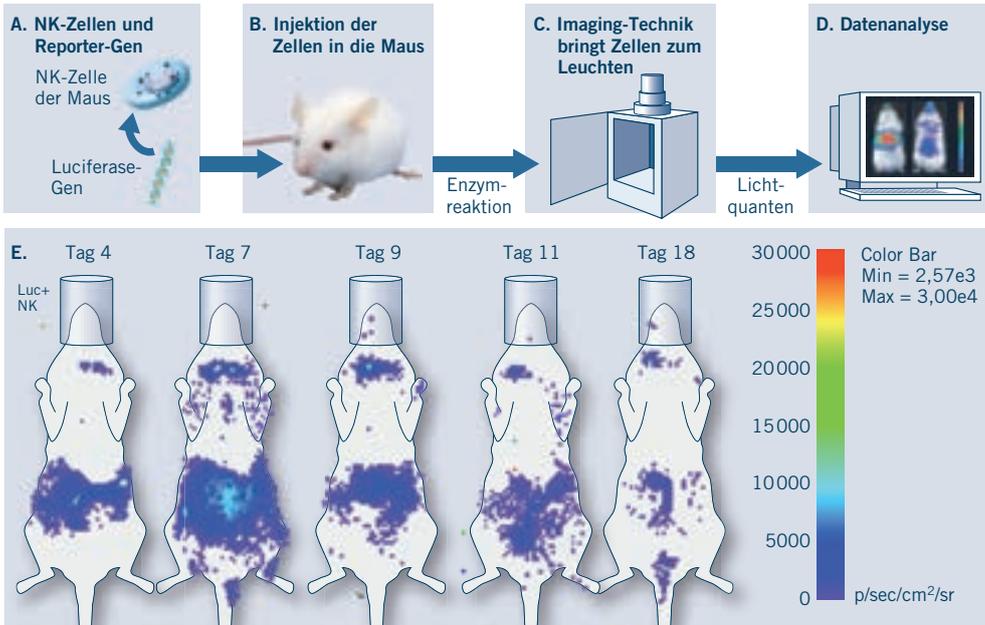


1969 Erste erfolgreiche allogene Knochenmarktransplantation von einem Geschwister mit identischen Gewebsmerkmalen bei Leukämie-Patient (E. D. Thomas, Seattle, USA)



1979 Erste allogene Knochenmarktransplantation von einem nicht verwandten, fremden Spender

Zeitstrahl der Knochenmark- und Stammzelltransplantation



Um herauszufinden, wie sich Zellprodukte nach der Transplantation verteilen, werden der Maus NK-Zellen entnommen und mit einem Luciferase-Gen versehen (A), bevor sie in den Körper zurückgegeben werden (B). Treffen Lichtstrahlen einer bestimmten Wellenlänge auf die Maus, wird in den Zellen mit dem Luciferase-Gen eine Enzymreaktion ausgelöst und so beginnen die Zellen zu leuchten (C) und können im Körper lokalisiert werden (D, E).

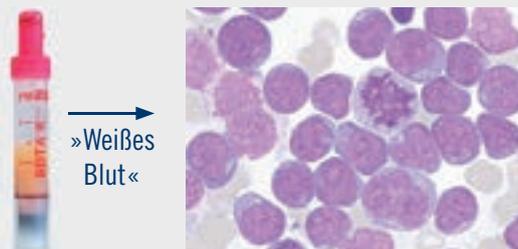
morzellen, ohne die gesunden Zellen des Empfängers anzugreifen. Überträgt man NK-Zellen eines Spenders auf einen Krebspatienten, so ist die Therapie am erfolgreichsten bei einem »KIR-Mismatch«. KIR steht für eine Familie von Rezeptoren, welche die Aktivität der NK-Zellen regulieren (Killer-Immunglobulin-Rezeptoren). Wenn nun die Killerzellen des Spenders und Empfängers möglichst unterschiedlich sind, erhöht sich die Überlebenschance der Patienten, da die NK-Zellen des Spenders besonders stimuliert werden, so dass sie die Tumorzellen des Patienten als fremd erkennen und abtöten (Terme et al., 2008).

In den letzten Jahren wurden Verfahren zur Vermehrung von Spender-NK-Zellen außerhalb des Körpers entwickelt. Diese Zellen werden Patienten verabreicht, bei denen eine Chemotherapie oder Stammzelltransplantation versagt hat. Die Ergebnisse bisheriger klinischer Studien haben bestätigt, dass NK-Zell-Transfusionen kaum Nebenwirkungen haben, bei optimaler Stimulation durch Wachstumsfaktoren gut im Empfänger expandieren und seltener Rückfälle auftreten.

Wissenschaftler der Goethe-Universität haben an mehreren klinischen Studien zum Einsatz von NK-Zellen bei Hochrisikopatienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder Neuroblastomen teilgenommen (Stern et al., 2013), und einige der schwer kranken Kinder mit Neuroblastomen – den dritthäufigsten

Was ist Leukämie?

Eine Leukämie ist eine maligne (böartige) Erkrankung der Blutbildung mit einer unkontrollierbaren Vermehrung von Vorstufen weißer Blutkörperchen, sogenannter Blasten. Diese Blasten sind selbst funktionsunfähig und haben auch die Differenzierung in reife, funktionsfähige Blutzellen verloren. Leukämische Blasten können sich rasch vermehren und verdrängen im Knochenmark die Bildung gesunder Blut- und Abwehrzellen. Die unkontrollierte Vermehrung weißer Blutkörperchen wurde 1845 von dem schottischen Arzt John Bennett beschrieben; der Begriff »Leukämie« wurde 1847 von Rudolf Virchow eingeführt und stammt von der altgriechischen Bezeichnung für »Weißes Blut« (leukós = weiß; haima = Blut).



1987 Heilung des an Leukämie erkrankten Tenors José Carreras mit einer autologen Stammzelltransplantation



1988 Erste Nabelschnurblut-Transplantation bei Geschwistern mit identischen Gewebsmerkmalen



1993 Erste Nabelschnurblut-Transplantation von einem nicht verwandten Spender

1995 Erste Transplantation von peripheren Blutstammzellen eines nicht verwandten Spenders



Zur Person

Prof. Dr. Evelyn Ullrich, 36, ist Internistin und seit Oktober 2012 Professorin im LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie der Goethe-Universität. Sie leitet das Labor für Zelluläre Immunologie und Immuntherapie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums. Evelyn Ullrich hat in Freiburg Medizin studiert und sich in Erlangen habilitiert, wo sie als Juniorprofessorin eine von der Deutschen Krebshilfe geförderte Max-Eder-Nachwuchsgruppe leitete. 2010 wurde Prof. Ullrich in das Förderprogramm »Young Leader in Science« der Schering Stiftung aufgenommen. Mit der Charakterisierung von Immunzellen und der Entwicklung von Immuntherapien befasst sie sich seit ihrer Zeit als Postdoktorandin in Paris.



Evelyn Ullrich

Ein guter Arbeitstag beginnt mit einem Café au Lait und einem Blick ins Mikroskop.

Die Zeit vergesse ich beim Musizieren.

Als Jugendliche wollte ich Archäologin werden.

Wer es in der Forschung zu etwas bringen will, muss die richtigen Fragen stellen und darf sich bei der Suche nach der Antwort nie entmutigen lassen.

evelyn.ullrich@kgu.de

Tumoren im Kindesalter – konnten dank der NK-Zelltherapie bis heute überleben. In aktuellen Forschungsprojekten des CGT Frankfurt werden zum einen die Expansionsprotokolle von NK-Zellen verbessert, spezifische antitumoral hochaktive Subpopulationen von NK-Zellen ausgewählt und gentherapeutisch veränderte, tumorspezifische NK-Zellen entwickelt.

Die Vorteile von T-Zellen und NK-Zellen im Labor vereint

Zytokin-induzierte Killerzellen (ZIK-Zellen) sind Lymphozyten, welche durch die Stimulation mit einem Zytokin-Cocktail vermehrt (expandiert) werden. Sie vereinen dann die charakteristischen Oberflächenmoleküle von T-Zellen (CD3+) und NK-Zellen (CD56+). ZIK-Zellen vermehren sich besonders gut und sind in hohem Maße wirksam gegen verschiedenste Tumor- und Leukämie-Zellen. In mehreren klinischen Studien wurden sie Patienten nach einem Rückfall verabreicht. Erfreulicherweise traten nur wenige Nebenwirkungen und äußerst selten Zeichen einer Immunreaktion (GvHD) auf. Auch in Frankfurt erhielten bereits einzelne Patienten Infusionen mit ZIK-Zellen, die gut vertragen wurden. Aktuell arbeiten die Wissenschaftler im Labor für »Stammzelltransplantation« an verbesserten ZIK-Zellen. Ziel ist es, die Tumor-spezifische Wirkung, die Zellexpansion und die Langlebigkeit der Zellen zu steigern sowie Nebenwirkungen weiter zu reduzieren.

Immunsuppressive Zellen statt Medikamente

Neben dem Einsatz der Zelltherapie zur optimalen Unterstützung der Tumorabwehr können Immunzellen auch eingesetzt werden, um die Immunreaktion durch GvHD zu minimieren. Der spezifische Wirkmechanismus der Zelltherapie ist ein großer Vorteil gegenüber immunsuppressiven Medikamenten, die das Immunsystem unspezifisch hemmen und mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen verbunden sind, insbesondere schwerwiegenden Infekt-Komplikationen.

Zwei Zellpopulationen, die Immunreaktionen gegen die T-Zellen eines Spenders unterdrücken oder gar verhindern, sind regulatorische T-Zellen und mesenchymale Stammzellen (MSC) (LeBlanc et al., 2004). Beide Zellpopulationen wurden bereits in der Zellkultur sowie in Tiermodellen erprobt und werden in klinischen Studien und einzelnen genehmigten Heilversuchen bei schwersten Immunreaktionen klinisch eingesetzt. Auch in Frankfurt wurden bereits Patienten mit einer GvHD, die auf keine medikamentöse Therapie mehr ansprach, erfolgreich mit mesenchymalen Stammzellen behandelt.

Zellprodukte bei der Behandlung der Leukämie

Stammzellen: Können anhand ihres Oberflächenmarkers CD34 aus dem Knochenmark – oder nach Mobilisierung – aus dem peripheren Blut gewonnen werden.

Autologe Stammzelltransplantation: Die infundierten Zellen stammen vom Patienten selbst; bei der allogenen Transplantation stammen sie von einem Spender.

Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI): Verabreichung von nicht selektionierten Lymphozyten des Spenders (lat. *Donor*); häufigste Zelltherapie bei einem Rückfall.

T-Zellen: Aus dem Thymus differenzierte Immunzellen der erworbenen Immunabwehr; Subpopulationen: Effektor- und Helfer-T-Zellen.

Regulatorische T-Zellen: Untergruppe der T-Helfer-Zellen; sind im Wesentlichen an der Unterdrückung überschießender Immunreaktionen (Al-

lergien, GvHD und Autoimmunerkrankungen) beteiligt.

Mesenchymale Stammzellen (MSCs): Vorläuferzellen des Bindegewebes mit hohem Proliferations- und Differenzierungspotenzial; unterstützen bei einer Stammzelltransplantation die Regeneration des Knochenmarks; können überschießende Immunreaktionen abwehren.

Natürliche Killer (NK)-Zellen: Subpopulation der Lymphozyten der angeborenen Immunabwehr; haben ein hohes »Killer-Potenzial« für Virus-befallene Zellen und Tumorzellen.

Zytokin-induzierte Killerzellen (ZIK): vereinen Charakteristika von NK- und T-Zellen; sie kommen natürlicherweise nicht im Körper vor, können jedoch *in vitro* durch die Stimulation von weißen Blutzellen mit einem wirksamen Zytokin-Cocktail gewonnen und vermehrt werden.

Forschung in der Zelltherapie am LOEWE-CGT Frankfurt

In zahlreichen Forschungslaboren des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie wird mit großem Einsatz daran gearbeitet, neue Therapiekonzepte zu entwickeln. Experten verschiedener Forschungsschwerpunkte haben sich zusammengeschlossen, um auch den Patienten mit bislang nur schwer zu behandelnden Leukämien und anderen fortgeschrittenen Krebserkrankungen eine Heilungschance zu geben. Im Labor für »Zelluläre Immunologie« in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin werden neue Konzepte für die adoptive Zelltherapie im Maus-Tumormodell und Knochenmarktransplantations-Modellen entwickelt. Hierdurch will man verstehen, was nach der Transplantation mit den Zellprodukten im Körper des Patienten passiert. Wo reichern sie sich an? Vermehren sie sich? Wie lange sind sie gegen Tumorzellen aktiv? Weil man diese teilweise sehr komplexen Zusammenspiele verschiedener Immunzellen im Menschen nur bedingt erforschen kann, untersucht man sie im Mausmodell. Erst kürzlich gelang es dem Team im Labor für »Zelluläre Immunologie«, bei Mäusen eine spezifische Subpopulation von NK-Zellen zu identifizieren, die den Tumor gezielt töten und gleichzeitig die GvHD vermindern kann. Mithilfe moderner Imaging-Techniken kann die Wanderung der transferierten Zellen im Körper der Maus live verfolgt werden. Für diese Experimente tragen die NK-Zellen ein Luciferase-Reporter-

Auf den Punkt gebracht

- Für Leukämie gibt es heute etablierte Therapie-strategien, die auch Hochrisiko-Patienten Heilung versprechen. Im Fokus der Forschung stehen Zelltherapie-Verfahren.
- Im Labor werden Immunzellen (z. B. T-Zellen und natürliche Killerzellen) genetisch aufgerüstet, damit sie Krebszellen besser erkennen können. Aus der Vereinigung beider Zelltypen entstehen besonders wirksame Zytokin-induzierte Killerzellen.
- Abstoßungsreaktionen kann man ebenfalls durch die Gabe von Immunzellen (regulatorische T-Zellen und mesenchymale Stammzellen) verhindern. Da sie das Immunsystem nur selektiv hemmen, kommt es nicht zu einem erhöhten Infektionsrisiko wie bei der Einnahme von Immunsuppressiva.

gen. Werden diese Zellen durch eine Enzymreaktion angeregt, emittieren sie Licht-Quanten (Photonen), die präzise lokalisiert werden können [1], [2].

In enger Zusammenarbeit mit dem Schwerpunkt »Stammzelltransplantation und Immunologie« und dem von Prof. Erhard Seifried geleiteten DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen wurden bereits vielfältige Zelltherapien mit NK-Zellen, ZIK-Zellen und MSCs in den klinischen Alltag eingeführt. Weitere vielversprechende Therapiekonzepte aus der präklinischen Forschung sind auf dem Weg in die Klinik. Damit verliert die Diagnose »Leukämie« immer mehr von ihrem früheren Schrecken. Das Motto von José Carreras: »Leukämie muss heilbar werden, immer und bei jedem«, ist das Ziel. ◆

Literatur

Bader P., Kreyenberg H., Hoelle W., Dueckers G., Handgretinger R., Lang P., Kremens B., Dilloo D., Sykora K.W., Schrappe M., Niemeyer C., Stackelberg A. v., Gruhn B., Henze G., Greil J., Niethammer D., Dietz K., Beck J. F., Klingebiel T. <i>Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with ALL after allogeneic SCT – Possible role for preemptive immunotherapy?</i> J Clin Oncol 2004; 22(9): 1696 – 1705.	W. <i>Donor leukocyte transfusions for the treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients</i> Blood 1990;76(12): 2462 – 5.	Porter D. L., Levine B. L., Kalos M., Bagg A., June C. H. <i>Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia.</i> N Engl J Med. 2011; 365(8): 725 – 33.	<i>Bone Marrow Transplant.</i> 2013; 48 (3): 433 – 8.
Kolb H. J., Mittermüller J., Clemm C., Holler E., Ledderose G., Brehm G., Heim M., Wilmanns	Le Blanc K., Rasmusson I., Sundberg B., Götherström C., Hassan M., Uzunel M. et al. <i>Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells</i> Lancet 2004; 363: 1439 – 1441.	Stern M., Passweg J. R., Meyer-Monard S., Esser R., Tonn T., Soerensen J., Paulussen M., Gratwohl A., Klingebiel T., Bader P., Ticheli A., Schwabe D., Koehl U.: <i>Pre-emptive immunotherapy with purified natural killer cells after haploidentical SCT: a prospective phase II study in two centers.</i>	Terme M., Ullrich E., Delahaye N., Chaput N., Zitvogel L. <i>NK cell-directed therapies: from unexpected results to successful strategies</i> Nat. Immunol. 2008; 9(5): 486 – 94.

Zur Person

Prof. Dr. Peter Bader, 50, ist Facharzt für Kinderheilkunde und seit Oktober 2004 Professor an der Goethe-Universität. Er leitet den Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums. Peter Bader hat in Tübingen Medizin studiert und sich dort habilitiert. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in der Entwicklung verschiedener Stammzelltransplantationsverfahren, der Rezidivfrüherkennung mit molekularbiologischen Nachweisverfahren und in der translationalen Erprobung neuer zellulärer und antikörperbasierter Immuntherapieverfahren zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen. Für seine Forschungsarbeiten wurde Peter Bader mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet.



Peter Bader

Ein guter Arbeitstag beginnt mit einem gemeinsamen Frühstück mit meiner Familie.

Die Zeit vergesse ich beim Sport.

Erfolge feiere ich im Stillen.

Ich ärgere mich über Unaufrichtigkeit.

Als Jugendlicher wollte ich die Welt entdecken.

Den Kindern rate ich nehmt Euer Herz in die Hand und seid zuversichtlich!

peter.bader@kgu.de

Diagnose aus dem Nichts

Den Leukämie-Patienten Heike Jüngst und Helmut Golke hat die Stammzellen-Therapie ein neues Leben geschenkt

von Katja Irlé

Das zweite Leben begann mit einem kleinen Beutel. Wie eine Kinderportion rosa Erdbeerpüree hing es am Infusionsständer und tropfte Heike Jüngst in die Blutbahn. Nach allem, was sie bislang durchgemacht hatte, war das erstaunlich unspektakulär. Die Leukämie-Kranke hätte eine Fanfare erwartet, einen Glockenschlag, irgendetwas Großes. Doch die Transplantation der lebensrettenden Stammzellen-Spende war verglichen mit dem, was davor war und was danach kam, ein stiller und unscheinbarer Akt.

»G-CSF-mobilisierte Blutstammzellen« nennen die Mediziner das »Erdbeerpüree«, das später lebensrettend aus diesem Infusionsbeutel in die Vene des Patienten tropfen wird.



19 Wochen zuvor hatte ihr altes Leben begonnen, sich mit der Diagnose »Akute myeloische Leukämie« (AML) langsam zu verabschieden. »Es ist etwas, das Ihr Körper selbst produziert«, sagte ihr Hausarzt nach einem großen Blutbild und schickte sie noch am gleichen Tag ins Universitätsklinikum nach Frankfurt. Mit dem Begriff »Krebs« wollte die Journalistin der Deutschen Welle die Aussage zu diesem Zeitpunkt noch nicht übersetzen. Aber sie ahnte bereits, dass die Krankheit in ihrem Körper es sehr eilig hatte, während sie sehr viel Zeit zum Abschied gebraucht hätte.

Genau vier Jahre später erzählt die 49-Jährige ihre Geschichte zum ersten Mal in aller Ausführlichkeit. Sie ist ganz in Schwarz gekleidet und wirkt sehr elegant mit den großen grünen Augen und einem bunten Schal als einzigem Farbtupfer. Die Stunden nach der vorläufigen Diagnose durch den Hausarzt hat sie noch genau in Erinnerung und wird sie wohl auch künftig niemals vergessen: Sie packte zu Hause ihre Sachen und verabschiedete sich wie in Trance von ihrem zweijährigen Sohn. »Ich dachte, ich bin erst einmal nur ein paar Tage weg«, sagt Heike Jüngst. Allerspätestens in zwei Wochen wollte sie zurück sein, denn dann hatte der Kleine Geburtstag.

»Das war für mich eine sehr surreale Situation.«

Doch aus den Tagen wurden anderthalb Jahre – 18 Monate, in denen sie die Kliniken, in denen sie behandelt wurde, kaum verlassen konnte. Eine Zeit, in der sie von Ärzten und den wenigen Besuchern nur die Augen sah, weil sie wegen der Infektionsgefahr Schutzmasken trugen. Irgendwann begann Heike Jüngst die Doktoren und Krankenschwestern zu fotografieren: »Das war für mich eine sehr surreale Situation, deshalb wollte ich diese Menschen ohne Gesichter für später dokumentieren.« Dass es überhaupt ein »Später« geben würde, daran hat Heike Jüngst von Anfang an fest geglaubt, auch wenn die Chancen auf eine Heilung nicht gut waren.

»Ich wusste, dass ich aus der Klinik nicht waagrecht rausgetragen werden wollte.«

Ähnlich ging es Helmut Golke, bei dem die Uniklinik 2005 ebenfalls AML diagnostizierte. »Ich war damals 52, alles lief prima – privat und im Beruf«, erzählt

der Vater von zwei erwachsenen Kindern. Er trägt die Haare stoppelkurz, Lederjacke, darüber ein modischer schwarzer Schal. Er ist gerade 60 geworden, was man ihm nicht ansieht. »Ich wusste um die große Gefahr, ins Gras zu beißen«, sagt er in seiner direkten Art: »Aber ich wusste auch, dass ich aus der Klinik nicht waagrecht rausgetragen werden wollte. Ich habe gefühlt, dass ich das hinkriege.«

Anders als Heike Jüngst, die kritische Journalistin, hat der Pharmareferent die Diagnose von Anfang an akzeptiert, sich nicht dagegen gewehrt. Er, der früher Pillen mit großer Überzeugung an niedergelassene Ärzte verkaufte, vertraute der Schulmedizin und den Ärzten blind. Das habe ihm geholfen, sagt Golke rückblickend: »Ich bin bis heute ein Patient mit 100 Prozent Compliance.« Unter Medizinern heißt das: absolut kooperativ. Aber selbst der stärkste Wille und das größte Urvertrauen bekommen manchmal Risse, wenn sich Hoffnung und Enttäuschung abwechseln wie Sonne und Regen, wenn das eigene Leben von einem Tag auf den anderen fremdbestimmt wird.

»Die meisten werden von einem Tag auf den anderen aus ihrem Alltag katapultiert.«

»Für die Patienten ist Leukämie eine Diagnose aus dem Nichts. Die meisten werden von einem Tag auf den anderen aus ihrem Alltag katapultiert«, sagt Dr. Gesine Bug. Sie arbeitet am Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) der Goethe-Universität und behandelt gemeinsam mit dem Direktor der Medizinischen Klinik II, Prof. Hubert Serve, Erkrankte wie Heike Jüngst und Helmut Golke. Jeder Patient reagiert anders auf die Diagnose und die individuellen Therapien, die in der Regel im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Dennoch erkennt Gesine Bug ähnliche Reaktionsmuster bei den Patienten: »Anfangs hören viele einfach nur zu, sie schweigen. Erst später wollen sie mehr wissen.«

Manche Leukämie-Kranke erlebten den Wechsel von einem selbstbestimmten Leben in den Klinik-All-



tag als totalen Kontrollverlust. Denn nicht sie selbst, sondern die Ärzte bestimmen über ihren Tagesablauf. Vieles ist reglementiert und alle Maßnahmen darauf ausgerichtet, das geschwächte Immunsystem vor Krankheitserregern zu schützen.

»Ich lüge meine Patienten niemals an, um sie zu schonen.«

Wie viel medizinisches Fachwissen die Ärzte den Patienten in diesem Ausnahmezustand vermitteln, wie sie die Signale der Erkrankten deuten, ab wann ein Gespräch zu viel Information und ab wann zu wenig enthält, muss jedes Mal neu ausgelotet werden. »Ich lüge meine Patienten niemals an, um sie zu schonen«, sagt Bug: »Aber ich sage immer: Wir tun hier alles, damit Sie wieder gesund werden.«



Raus ins Grüne – Leben mit Kontrasten. Wochenlang musste Heike Jüngst im keimfreien Krankenzimmer verbringen, skypen war oft die einzige Möglichkeit der Kontaktaufnahme mit Familie und Freunden.



Dinge zu hinterfragen, kritisch zu bleiben, das gehört zu ihrem Beruf. Die Journalistin Heike Jüngst stieß damit bei den behandelnden Ärzten auf viel Verständnis – auch in schwierigen Phasen der Risiko-Abwägung.



Endlich wieder normal leben: 18 Monate hat Heike Jüngst in Kliniken verbracht. An ein »Später« hat sie immer geglaubt, auch wenn es Rückschläge gab und ihre Überlebenschance nur bei etwa 20 Prozent lag.

Die Stammzell-Transplantation, bei der Zellen übertragen werden, um im erkrankten Körper ein neues blutbildendes System aufzubauen, gehört am Universitätsklinikum seit vielen Jahren zur Standardtherapie. Das hört sich nach routinierter Blindarm-Entfernung oder Hüft-OP an, doch die Risiken sind trotz jahrelanger Erfahrung immer noch sehr groß. Die meisten Patienten werden zunächst mit mehreren Zyklen einer konventionellen Chemotherapie behandelt, um eine Remission zu erreichen, so dass die Symptome zumindest zeitweise nachlassen. Je nach Alter und Gesundheitszustand sind manche Patienten danach bereits extrem geschwächt.

Ganz am Anfang transplantierten die Frankfurter Spezialisten deshalb nur sehr junge Patienten – ältere hatten aufgrund ihres schlechten Gesundheitszustands nach der Chemo kaum eine Chance. Dank neuer Medikamente und individueller Therapien können heute sogar 70-Jährige auf eine Stammzellen-Therapie hoffen. Doch für alle Patienten gilt nach wie vor, dass sie und ihre Familien gemeinsam mit den Ärzten genau überlegen, ob sie das Risiko eingehen wollen. Sie müssen sorgsam abwägen, was dafür, was dagegen spricht.

bei etwa 20 Prozent liegen würde – und hat dennoch nicht gezögert. Doch welche Art der Transplantation die richtige und welche Klinik die beste sein würde, darum haben sie, ihre Familie und die beteiligten Mediziner wochenlang gerungen. Trotz bundesweiter Typisierungsaktionen, bei denen sich Tausende von Freiwilligen registrieren ließen, fand Heike Jüngst keinen Stammzellen-Spender, dessen Gewebemerkmale wie bei einem genetischen Zwilling weitgehend mit ihren übereingestimmt hätten (HLA-identisch). Denn je besser Spender und Empfänger in ihren HLA-Merkmalen zueinanderpassen, desto eher gelingt die Transplantation.

»Ich wurde getragen von dieser unglaublichen Welle der Unterstützung.«

Dennoch half ihr die Solidarität der Freiwilligen und das Engagement ihrer Familie und Journalistenkollegen, die mithilfe der Stefan-Morsch-Stiftung für Tumorkranke an die Öffentlichkeit gingen. »Ich bin geschwebt, wurde getragen von dieser unglaublichen



»Ich bin bis heute ein Patient mit 100 Prozent Compliance«, so Helmut Golke, der seine Chance darin sah, der Schulmediziner und den Ärzten rundum zu vertrauen.



Für Krebskranke: Helmut Golke wirbt bei den Benefizkonzerten mit seiner Band für Spenden, unter anderem in Kooperation mit der Deutschen Knochenmarkspenderdatei.



Auftritt der Rockband »The Lickin' Boyz« in Hofheim: Helmut Golke hat sie gegründet – in seinem zweiten Leben. (www.groovingdoctors.net)

Denn unabhängig vom individuellen Gesundheitszustand kann es gelegentlich passieren, dass die übertragenen Zellen eines Spenders nicht anwachsen und keine neuen Blutzellen bilden. Häufiger treten sogenannte Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktionen auf. Dann betrachten die neuen Immunzellen den eigenen Körper als Fremdkörper und greifen das an, was sie eigentlich heilen sollen. Zur tödlichen Gefahr werden Infektionen in den ersten Wochen nach der Transplantation, der kritischsten Phase der Therapie. Der Patient muss mithilfe der neuen Stammzellen ein ganz neues Immunsystem aufbauen – und ist in dieser sensiblen Zeit Keimen schutzlos ausgeliefert.

Trotz all dieser Risiken ist die Transplantation für viele Patienten die allerletzte Chance, geheilt zu werden. Heike Jüngst wusste, dass ihre Überlebenschance

Welle der Unterstützung – auch wenn am Ende kein geeigneter Spender dabei war«, erinnert sich Heike Jüngst. Als letzte Option blieb schließlich eine haploidente (eine nur zur Hälfte passende) Transplantation mit ihrer Schwester als Spenderin am Universitätsklinikum in Tübingen. Denn dort hatten die Ärzte Erfahrung mit dieser Art der Therapie, die wegen des Risikos schwerer infektiöser und toxischer Komplikationen nur an wenigen Standorten angewendet wird. Heike Jüngst war die 61. Patientin, die mit dieser Methode in Tübingen transplantiert wurde.

War es schwer, in diesen Phasen zwischen Leben und Tod den Ärzten und ihrem Rat zu vertrauen? Helmut Golke, der anders als Jüngst schnell einen Spender fand und in Frankfurt transplantiert wurde, fiel das leicht. »Ich bin immer gut aufgeklärt worden und

wusste, dass viele Patienten die Transplantation nicht überleben. Aber mein Vertrauen in die Medizin war dennoch ungebrochen«, sagt er. Sogar die Beutel mit der Chemotherapie habe er »geliebt«.

»Ich wollte mein Kind sehen – und zwar nicht nur via Skype.«

Heike Jüngst denkt lange nach, bevor sie antwortet. Sie legt dabei den Kopf zurück in den Nacken. »Das war sehr personenabhängig«, sagt sie dann. Sie hat während der langen Zeit in den Kliniken immer wieder Dinge infrage gestellt, hat Vorgaben nicht einfach hingenommen. Dabei ließen sich ihre Ärzte beim Aushandeln von Entscheidungen nicht immer von rein medizinischen Fakten leiten. Und das hat ihr gutgetan. Zum Beispiel bei jener wichtigen Frage, ob Heike Jüngst zwischen den Chemotherapien und der Transplantation in Tübingen noch einmal für eine Woche nach Hause durfte, um ihren Mann und ihren Sohn zu sehen.

»Ich hatte den Eindruck, im Krankenhaus zu ersticken«, erinnert sich Heike Jüngst. Sogar die Fenster waren zugeklebt, um Keime abzuhalten. Wenn sie von dieser Zeit spricht, dann sagt sie nicht Zimmer, sondern »Zelle«. »Ich hatte einen Lagerkoller, wollte mein Kind sehen – und zwar nicht nur via Skype auf dem Computer.« Dennoch hatte ihr Mann große Sorge, dass sie sich bei einem Besuch zu Hause eine Infektion zuziehen könnte – das wiederum hätte die Transplantation infrage gestellt. Prof. Serve, der wie kein anderer um die Risiken eines Heimurlaubs wusste, überzeugte ihren Mann jedoch mit Argumenten, die mit der klassischen Schulmedizin nichts zu tun hatten: »Ich glaube, Ihre Frau braucht jetzt genau das.«

Heike Jüngst wusste, dass es ernst um sie stand. Doch was es wirklich bedeutet, tage- und wochenlang auf einem schmalen Grad zwischen Leben und Tod zu wandeln, machte ihr erst die Begegnung mit einer 25-jährigen Mitpatientin klar, bei der die Therapien nicht anschlügen und deren Immunsystem nicht mehr in der Lage war, sich zu regenerieren. Die Mutter von zwei Kindern verabschiedete sich von Heike Jüngst, um ins Hospiz zu gehen. »Sie war ganz heiß vom Fieber und sagte: Du schaffst es!«, erinnert sich die Journalistin: »In dem Moment wurde mir klar wie nie zuvor, dass es auch bei mir sehr, sehr ernst ist.«

»Der Rückfall nach fünf Jahren hat mich kalt erwischt.«

Helmut Golke formuliert es anders, meint aber genau dasselbe. Er wurde zwar wenige Wochen nach der geglückten Transplantation am 9. Mai 2005 entlassen, doch geheilt war er nicht. Im November 2009 zeigte eine Routinekontrolle sehr schlechte Leukozyten-Werte. Im Blut fanden sich rund 30 Prozent Blasten, Vorläuferzellen der weißen Blutkörperchen. »Da war die Kacke am Dampfen«, sagt Golke. Der Rückfall nach fünf Jahren habe ihn »kalt erwischt«. Als die Krankheit aus dem alten ins neue Leben zurückkehrte, weinte er zum ersten Mal seit seiner Erkrankung.

Aber Golke ist nicht der Typ, der aufgibt. 100-prozentig kooperativ wie zuvor willigte er ein, an einer

klinischen Studie für Leukämie-Patienten mit Rezidiv (Rückfall) teilzunehmen. »Ich wurde Versuchskaninchen, denn es gab noch zu wenig Erfahrung mit dem verwendeten Medikament«, erzählt er. Neun Monate lang spritzten ihm die Ärzte die Hoffnungs-Medizin in die Bauchdecke – mit Erfolg. Bis heute sind bei ihm keine Leukämie-Zellen mehr nachgewiesen worden.

Als geheilt betrachtet sich Golke dennoch nicht. »Ich weiß, dass mich die Krankheit bis ans Lebensende begleiten wird«, konstatiert er nüchtern. Während der Krebs ihm vom alten ins neue Leben folgte, sind andere Dinge auf der Strecke geblieben. Er konnte, wie viele Leukämie-Patienten nach einer Stammzell-Transplantation, nicht mehr in seinem Beruf arbeiten und ging vorzeitig in den Ruhestand. Seitdem engagiert er sich für die Ärzte-Rockband »The Lickin' Boyz«. Er hat sie gegründet, um bei Benefizkonzerten Spenden für Krebskranke zu sammeln – unter anderem in Kooperation mit der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS). Mit der Band und dem »Grooving Doctors Charity Project« lebt Helmut Golke sein zweites neues Leben.

»Die unbeschwerte Leichtigkeit ist weg.«

Auch Heike Jüngst hat seit der Transplantation der Stammzellen im kleinen rosaroten Beutel ein anderes Leben. Aber sie ist ein Dickkopf geblieben – trotz oder gerade wegen ihrer Erkrankung. Auch bei ihr verliefen die Jahre nach der Transplantation nicht reibungslos, es gab schwere Rückschläge – weitere Infektionen und ein septischer Schock im Jahr 2010, der sie erneut für lange Zeit in die Klinik brachte. Geholfen hat ihr in all diesen Krisen eine Psycho-Onkologin, mit der sie bis heute Kontakt hat.

Zuweilen sucht das alte Leben seinen Platz im neuen. Dann wünscht sich Heike Jüngst, arbeiten zu können wie früher, belastbar zu sein wie früher und ein unbeschwertes Leben mit der Familie und den Freunden zu führen. Aber die Krankheit hat nicht nur sie, sondern auch ihr Umfeld verändert. »Die unbeschwertere Leichtigkeit ist weg«, sagt die Journalistin: »Manchmal versuche ich, den alten Zustand wiederherzustellen, aber das geht nicht.« In die Trauer um das Verlorene mischt sich jedoch auch Stolz, den Kampf gegen den Krebs nicht verloren zu haben. »Aufgeben«, sagt Heike Jüngst, »das war für mich noch nie eine Option.«

Die Autorin



Katja Irlle, 42, ist Bildungs- und Wissenschaftsjournalistin. Sie arbeitet unter anderem für die Frankfurter Rundschau und die Berliner Zeitung. Sie studierte Geschichte, Germanistik und Politik an der Goethe-Universität und an der Università degli Studi in Florenz.

k.irlle@schreibenundsprechen.eu



Die Zeit für die Zelle zurückdrehen

Reprogrammierung als Chance für die regenerative Medizin

von Frank Schnütgen und Harald von Melchner

Einer der Träume der Medizin ist die Verwendung von Stammzellen als eine Art Ersatzteillager. Mit der Reprogrammierung differenzierter Zellen rückt dieser Traum, nicht abstoßbare, gesunde Organe zu erzeugen, ein Stück weiter in den Bereich des Möglichen.

Frank Schnütgen (links im Bild) und sein Doktorand Duran Sürün beobachten induzierte pluripotente Zellen (auf dem Monitor vergrößert dargestellt) unter einem Inversmikroskop.

Die Entwicklung eines jeden Menschen beginnt mit der Verschmelzung von Eizelle und Spermium. Durch Zellteilungen vermehrt sich der Embryo innerhalb der ersten drei bis vier Tage auf 16 bis 32 Zellen. Jede einzelne Zelle ist in diesem frühen Stadium noch in der Lage, einen kompletten Organismus zu bilden: Sie kann sich in jeden Zelltyp des erwachsenen Menschen verwandeln. Man nennt diese Alleskönner daher totipotent (lat.: totus = ganz und potus = fähig, also »zu allem fähig«). Ab

diesem Zeitpunkt beginnt die erste Differenzierung der Zellen. Der bis dahin kugelige Zellhaufen bildet eine Hülle aus Trophoblasten, aus denen sich die Plazenta und die Fruchthülle entwickeln werden. Im höhlenartigen Inneren entsteht aus einer inneren Zellmasse der Embryoblast. Er besteht aus embryonalen Stammzellen, die nun nicht mehr totipotent, sondern nur noch pluripotent (lat.: plus, pluris = mehr) sind. Aus ihnen entsteht im Verlauf der nächsten Monate der vollständige Mensch.

Durch die Differenzierungsprozesse während der Embryonalentwicklung entstehen letztendlich mehrere Hundert Zelltypen mit unterschiedlichen Aufgaben wie zum Beispiel: motorische Neuronen, die Reize vom Gehirn zu den Muskeln weiterleiten, Herzmuskelzellen, die autonom kontrahieren und so den Herzschlag erzeugen, oder Leberzellen, deren vorherrschende Aufgabe die Verwertung von Nährstoffen im Körper ist. Wenn durch genetische Mutationen diese Zellen an der Erfüllung

ihrer Aufgabe gehindert werden, entstehen Krankheiten. Manche schränken die Lebensqualität des Menschen ein, andere sind lebensbedrohlich. Vollständig heilen kann man solche Krankheiten nur, indem man die genetischen Veränderungen in der Zelle korrigiert.

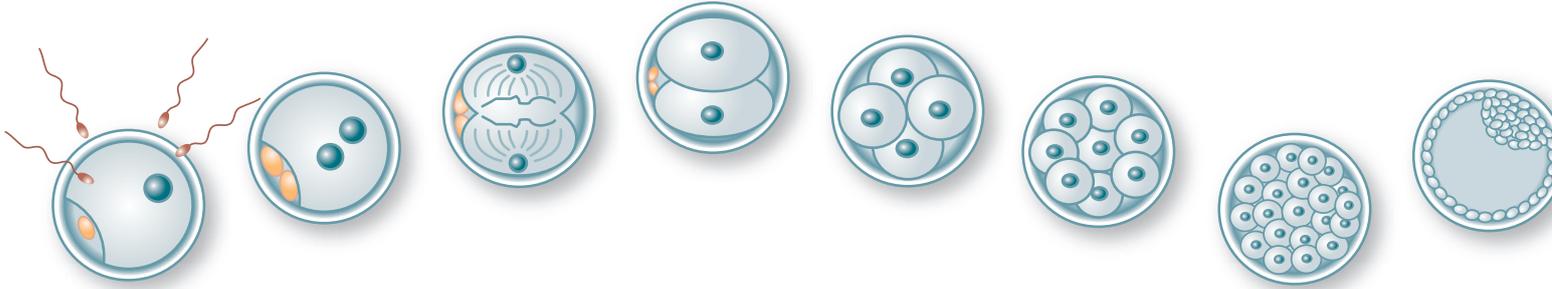
Eine derartige Korrektur wird in der Regel nicht in den jeweiligen differenzierten Zellen versucht, sondern bereits in embryonalen Stammzellen. Embryonale Stammzellen lassen sich nämlich – im Gegensatz zu den meisten ausdifferenzierten Zellen – in Gewebekultur zeitlich unbegrenzt vermehren. Sie können dann korrigiert werden und in Gegenwart bestimmter Signalmoleküle gerichtet zu denjenigen Zelltypen differenziert werden, die ursprünglich eine Mutation aufwiesen. Nach Transplantation ersetzen diese korrigierten Zellen dann die erkrankten Zellen eines Patienten. Die Möglichkeit zur extrakorporalen Vermehrung und

Froschembryos übertragen und diese daraufhin zu ausgewachsenen Fröschen heranwachsen. Einige Jahre später gelang es John Gurdon in einem ähnlichen Verfahren, auch durch Injektion von Zellkernen aus ausdifferenzierten Zellen in einzellige, totipotente Froschembryos gesunde Frösche zu erzeugen. Es sollte aber noch 45 Jahre dauern, bis es Campbell und Wilmut gelang, über Kerntransfer das erste Säugetier zu erzeugen, nämlich das klonierte Schaf Dolly, das aus der Verschmelzung eines Brustdrüsenzellkerns mit einer entkernten Eizelle entstand. Diese Arbeiten zeigten, dass die Zelldifferenzierung nun doch keine Einbahnstraße ist, weil differenzierte Zellen im Umfeld einer Eizelle in einem als Reprogrammierung bezeichneten Prozess zu pluripotenten Stammzellen differenzieren können.

Ein neuer, nicht auf Zellen embryonaler Herkunft angewiesener Reprogrammierungsprozess wurde

in den bahnbrechenden Arbeiten von Shin'ya Yamanaka und Kazutoshi Takahashi aus dem Jahr 2006 beschrieben. Die japanischen Forscher identifizierten eine Reihe von Genen, die ohne Kerntransfer in der Lage waren, eine differenzierte Zelle in eine pluripotente Stammzelle zu konvertieren. Sie starteten mit 24 Kandidatengenen, die sie mithilfe von Retroviren in ausdifferenzierte Bindegewebszellen (sogenannte Fibroblasten) einbrachten. Nach dem Test verschiedener Kombinationen wurde die Reprogrammierung auf die Aktivität von nur vier Genen (c-Myc, Klf-4, Oct-4 und Sox-2) eingengt. Zur Abgrenzung von natürlichen embryonalen Stammzellen werden die aus differenzierten Zellen erzeugten Stammzellen induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) genannt.

Die Arbeiten von Yamanaka haben die biologisch-medizinischen Naturwissenschaften und



Differenzierung von embryonalen Stammzellen bildet die Voraussetzung für das visionäre Ziel, patientenspezifische Zellen zur Behandlung von genetisch bedingten Erkrankungen einzusetzen.

Die Zeit zurückdrehen

Doch wie gewinnt man embryonale Stammzellen aus dem Körper eines erwachsenen Menschen? Lange glaubte man, dass der Weg von embryonaler Stammzelle zu differenzierten Zellen eine Einbahnstraße ist. Erste Hinweise, dass dem nicht so ist, fanden Robert Briggs und Thomas J. King bereits 1952, als sie Zellkerne aus frühen embryonalen, omnipotenten Zellen in entkernte, einzellige totipotente

An dieser Steril-Werkbank wird ein laminarer, reiner Luftstrom von oben eingeblasen und unten abgesaugt. So können während der Arbeit weder Staub noch kontaminierende Bakterien oder Pilze in die Zellkulturen gelangen.





Zellen werden in speziell zugeschnittenem Zellkulturmedium gezüchtet. Ein pH-Indikator zeigt durch Farbumschlag an, wie viel Nährlösung verbraucht wurde.

[Vergleiche Beitrag von Hildegard Büning und Manuel Grez, Seite 28]. Erste Schritte auf diesem Weg bestehen darin, zu zeigen, dass die Zellen von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen auch reprogrammierbar sind, was bei einer Reihe von Erkrankungen bereits gelungen ist. So konnten beispielsweise iPS-Zellen für neurologische Erkrankungen wie erblich bedingten Morbus Parkinson oder Chorea Huntington erzeugt werden, aber auch für Blutkrank-

insbesondere das Stammzellfeld revolutioniert. 2012 erhielt er dafür den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Mittlerweile können iPS-Zellen nicht nur durch viralen Gentransfer erzeugt werden, sondern auch mit Boten-RNA, microRNA oder synthetischen Proteinen. Der Wermutstropfen: Alle Verfahren sind zurzeit noch sehr ineffizient und zeitaufwendig.

Medikamente testen – Krankheiten heilen

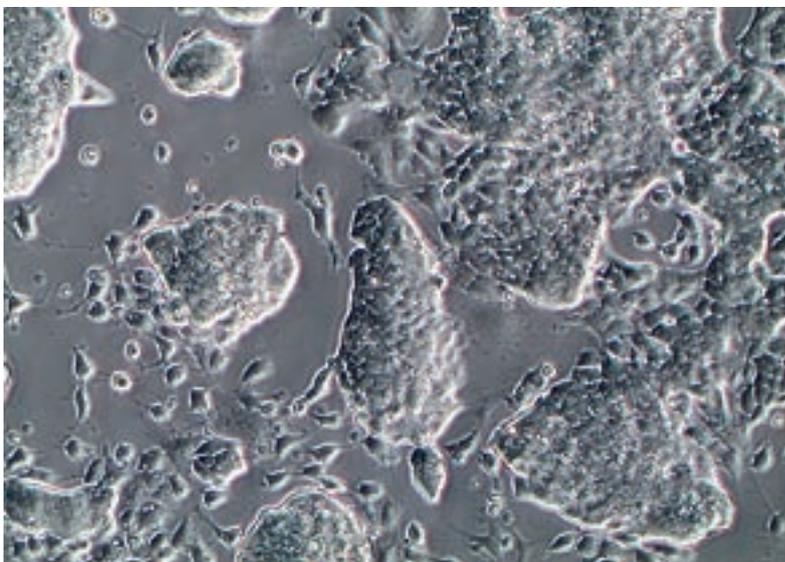
Eine Vision der Forscher ist die Verwendung von iPS-Zellen bei der Entwicklung von Medikamenten. Die Idee ist, die Reaktion Patienten-spezifischer iPS-Zellen auf bestimmte Wirkstoffe in Gewebekultur zu testen. Die bislang zu diesem Zweck benutzten Zelllinien müssen

im Vorfeld mit gentechnischen Methoden erst mühsam generiert werden. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die krankheitsrelevante genetische Veränderung bekannt sein muss. Obwohl es bislang noch keine Hochdurchsatz-Studie zum Screening von Medikamenten auf iPS-Zellen gibt, ist eine derartige Studie angesichts der rasanten Entwicklung der iPS-Technologie in nächster Zukunft zu erwarten. Ebenfalls in greifbarer Nähe scheint der Einsatz von iPS-Zell-basierten Zellkulturmodellen zu sein, mit denen Patienten-spezifische pathogene Mechanismen untersucht werden können. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung individualisierter Therapien.

Die Korrektur von Gendefekten steht dagegen noch am Anfang

☛ Auf den Punkt gebracht

- Gen-Korrekturen macht man bevorzugt in pluripotenten embryonalen Stammzellen. Da man diese Zellen beim Erwachsenen nicht gewinnen kann, versuchen Forscher, differenzierte Zellen zu reprogrammieren.
- Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) könnten in naher Zukunft dazu dienen, Medikamente Patienten-spezifisch zu testen.
- Im Tiermodell können iPS-Zellen zu spezifischen Zellen differenziert werden, die dann degenerative oder abgestorbene Zellen ersetzen. Bis sich aus iPS-Zellen ganze Organe entwickeln lassen, ist es noch ein weiter Weg.



heiten (Fanconi-Anämie), Muskelerkrankungen (Muskeldystrophie) und metabolische Erkrankungen (Diabetes). Auch bei degenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel Herzerkrankungen (Herzinfarkt), kann man die abgestorbenen oder nicht mehr funktionierenden Zellen durch gesunde Zellen ersetzen,

Diese embryonalen Stammzellen der Maus finden sich in der inneren Zellmasse im Blastozystenstadium eines sehr frühen Embryos. Sie lassen sich daraus isolieren und in Zellkultur für unbegrenzte Zeit in undifferenziertem Zustand kultivieren. Über verschiedene zellbiologische Protokolle können sie in andere Zellen ausdifferenziert oder genetisch modifiziert werden.



Der Inkubator ahmt die Bedingungen im Körper nach. Hier werden die Zellen bei einer konstanten Temperatur von 37°C und einem CO₂-Gehalt von fünf Prozent in einem feuchten Milieu gehalten.

breitete und bisher unheilbare Augenkrankheit führt aufgrund einer irreversiblen Degeneration des Pigmentepithels zum Erblinden. In der japanischen Studie werden iPS-Zell-derivierete, patientenspezifische Pigmentepithelzellen in das Auge implantiert. Anders als iPS-Zelltherapien für Erkrankungen anderer Gewebe, ist eine Zelltherapie am Auge weitaus weniger riskant, weil die implantierten Zellen durch die besondere Anatomie des Auges vom Organismus abgeschottet sind.

die aus Stammzellen gewonnen wurden. In den meisten Fällen konnten die iPS-Zellen im Hinblick auf eine zukünftige Zelltherapie auch in die gewebespezifischen Zelltypen differenziert werden.

Regenerative Medizin statt Organtransplantation?

Organtransplantationen haben den Nachteil, dass sie den Organismus mit fremden, »allogenen« Zellen konfrontieren. Bei 30 bis 40 Prozent der Transplantations-Patienten kommt es daher zu Abstoßungsreaktionen. Die dauerhafte Gabe von Immunsuppressiva kann diese Reaktionen zwar mildern oder auch vollständig unterdrücken. Allerdings gelingt dies nicht immer. Etwa 10 Prozent der allogenen Organtransplantationen führen zu schwer kontrollierbaren und lebensbedrohlichen Abstoßungsreaktionen. Um diese zu vermeiden, wären aus Empfänger-iPS-Zellen generierte Transplantate die ideale Lösung. Dazu müsste man die Patienten-iPS-Zellen in genügender Zahl vermehren, genetisch korrigieren und anschließend in die gewünschten Organe ausdifferenzieren. Obwohl dies mit zirkulierenden Blutzellen zumindest experimentell bereits möglich ist, liegt die Erzeugung dreidimensionaler Organstrukturen aus iPS-Zellen noch in ferner Zukunft.

Beispielhaft sei hier erwähnt, dass mit der iPS-Zelltechnologie eine genetisch bedingte Hämoglobin-Erkrankung (Sichelzellanämie) im Mausmodell geheilt werden

konnte. Hierfür wurden aus Hautzellen gewonnene iPS-Zellen genetisch korrigiert, in Blutzellen differenziert und den erkrankten Mäusen transplantiert, was zu einer deutlichen und stabilen Verbesserung des Krankheitsbildes führte. Obwohl diese Studie zum ersten Mal das Potenzial der regenerativen Medizin im Versuchstier demonstrieren konnte, ist das Verfahren noch lange nicht auf den Menschen übertragbar. Dies liegt hauptsächlich darin begründet, dass die Qualität der iPS-derivierten Zellen noch viel zu wünschen übrig lässt. Zum einen können durch die Einführung der Reprogrammierungsfaktoren bösartige Tumoren induziert werden, zum anderen führen die Reprogrammierungs- und Differenzierungsschritte häufig zu neuen pathologischen genetischen Veränderungen.

Ähnliche Ansätze wurden auch bei Erkrankungen anderer Gewebe ausprobiert. So konnten aus iPS-Zellen der Maus Neuronen erzeugt werden. Nachdem sie in ein Rattenmodell für Morbus Parkinson transplantiert worden waren, kam es zu einer Linderung der klinischen Symptome. Ebenso verbesserten aus humanen iPS-Zellen gewonnene Herzmuskelzellen die Herzfunktion in einem Mausmodell für Herzinfarkt.

Eine erste klinische Studie mit iPS-Zellen wurde im März dieses Jahres vom RIKEN Institut in Japan zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) beantragt. Diese weitver-

Zur Person

Privatdozent Dr. Frank Schnütgen, 44, ist Chemiker in der Abteilung Molekulare Hämatologie von Prof. Harald von Melchner und habilitierte sich 2008 an der Universitätsklinik Frankfurt. Nach seinem Studium in Münster absolvierte er als Marie-Curie-Stipendiat von 1998 bis 2001 ein Postdoktoranden-Studium am Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire in Strasbourg bei Professor Pierre Chambon. Von dort wechselte er nach Frankfurt und übernahm hier die Gruppenleitung für Genfallen-Entwicklung für das Deutsche Genfallenkonsortium (GGTC) und das Europäische konditionale Maus-Mutagenese Projekt (EUCOMM). Seine Hauptinteressen liegen in der Entwicklung von Strategien zur gerichteten genetischen Veränderung von Zellen sowie in neuartigen Ansätzen zur Gentherapie beim Menschen.



Frank Schnütgen

Die Zeit vergesse ich beim Mountainbiken in den Wäldern des Spessarts.

Wer es in einem Fachgebiet zu etwas bringen will, braucht Geduld, Kreativität und Ausdauer.

Erfolge feiere ich still.

Ich rege mich über Leute auf, die sich über andere stellen.

Als Jugendlicher wollte ich immer schon Chemiker werden, weil mich die Welt des ganz Kleinen von Anfang an interessierte.

Rat suche ich bei meiner Familie.

Den Kindern rate ich: »Lebt Euren Traum!«

schnuetgen@em.uni-frankfurt.de

Zur Person

Prof. Dr. Dr. Harald von Melchner, 62, leitet die Abteilung für Molekulare Hämatologie an der Goethe-Universität. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in der Entwicklung von Hochdurchsatzverfahren zur Auffindung und Charakterisierung von Krankheitsgenen und in der Entwicklung von Zell- und Tiermodellen für menschliche Erkrankungen.



Harald von Melchner

Ein guter Arbeitstag beginnt mit einem Glas Milch.

Die Zeit vergesse ich beim Musikhören.

Wer es in einem Fachgebiet zu etwas bringen will, muss kämpfen.

Erfolge feiere ich mit Partys.

Ich rege mich über Unfairness auf.

Als Jugendlicher wollte ich die Welt erobern.

Rat suche ich bei meinen Freunden.

Den Kindern rate ich: »Setzt euch durch!«

melchner@em.uni-frankfurt.de

noch zahlreiche Engpässe gibt, deren Behebung in Zukunft ansteht. Zum einen ist die effiziente Erzeugung von iPS-Zellen ohne Einführung von permanenten genetischen Veränderungen noch recht problematisch. Ebenso ist es schwierig, die potenziell Tumoren erzeugenden Reprogrammierungsfaktoren anschließend zu entfernen. Zum anderen sind die bisherigen Gen-Reparaturstrategien suboptimal, weil für eine gezielte Korrektur von Mutationen patientenspezifische Verfahren entwickelt werden müssen, die sehr viel Zeit und Geld in Anspruch nehmen würden. Deswegen sind standardisierte Gen-Reparaturverfahren erforderlich, die auf alle Patienten mit vergleichbaren Erkrankungen anwendbar sind. In neuesten Projekten versuchen unter anderem auch wir, diese beiden Engpässe zu meistern: Dazu ist es notwendig, die Reprogrammierungsfaktoren zusammen mit einem korrigierten Gen nicht wie bisher zufällig, sondern gezielt und reversibel direkt in das erkrankte Gen einzubringen.

Zukunftsperspektiven

Mit der Entwicklung der somatischen Zellreprogrammierung ist die Medizin bei der Verwirklichung des Traums einer individualisier-

ten Zell- und Gentherapie einen wesentlichen Schritt vorangekommen. Die Technologie hat zum ersten Mal einen Weg aufgezeigt, wie patientenspezifische Zellen in großer Zahl außerhalb des Körpers erzeugt werden können.

Ein weiterer Schritt in diese Richtung ist die Entwicklung von Methoden zur Transdifferenzierung. Sie ermöglichen es, ohne den Umweg über iPS-Zellen einen Zelltyp direkt in einen anderen zu konvertieren. So kann beispielweise ein Fibroblast durch ein einziges Genprodukt in eine Muskelzelle verwandelt werden. Sollten sich in Zukunft Wege eröffnen, transdifferenzierte Zellen ähnlich wie iPS-Zellen in Gewebekultur zu vermehren, wäre die Transreprogrammierung der weitaus kürzere und mit weniger Komplikationen (wie der Entstehung von Tumoren) behaftete Weg zu einer erfolgreichen individualisierten Zell- und Gentherapie.

Mit der somatischen Zellreprogrammierung und deren vielfältigen Möglichkeiten hat eine neue Epoche für die bisher noch als »Science-Fiction« geltende regenerative Medizin begonnen. Zu deren Erfolg trägt das LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie wesentlich bei. ♦

Insgesamt lässt sich festhalten, dass es in der durch iPS-Zellen getriebenen regenerativen Medizin

Anzeige



RESTAURANT STURM UND DRANG
CAFÉ-BISTRO

Speis + Trank
AM CAMPUS WESTEND

TÄGLICH WECHSELNDE SPEISEN | FIRMEN- UND FAMILIENFEIERN | CATERING

Wir freuen uns auf Ihren Besuch!

Sturm und Drang
Tel: 069 / 798 34551
Email: info@cafe-sturm-und-drang.de
www.cafe-sturm-und-drang.de

Bildnachweis: Johann Heinrich Wilhelm Tischbein, Goethe in der römischen Campagna, 1787, Städtel Museum, Frankfurt am Main, Foto: Städtel Museum - Altbühke



Wie sich das Herz erneuert

Von Umprogrammierungen und Stammzellen

■ Regenerationskünstler im Dienste der Wissenschaft. Der Grünliche Wassermolch (*Notophthalmus viridescens*) hat die Regeneration seiner Extremitäten und innerer Organe perfektioniert. Die Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung erforschen die zellulären und molekularen Grundlagen dieser Regeneration, um Ansätze für neue Therapien am Menschen zu finden.

Horst Schmitt hatte Glück im Unglück. Als er gegen vier Uhr morgens mit einem stechenden Schmerz und einem heftigen Gefühl der Enge in der Brust aufwachte, tat seine Frau das einzig Richtige: Sie alarmierte sofort den Notarzt. Nach der Notfalldiagnose wurde Schmitt zügig in die Klinik transportiert. Dort öffnete der Kardiologe mit einem Ballonkatheter das verschlossene Herzkranzgefäß und stabilisierte es mit Gefäßstützen, sogenannten Stents. Weil der Infarkt eher milder Natur war, die notärztliche Versorgung optimal verlief und der Herzmuskel rechtzeitig wieder durchblutet wurde, wurden kaum Herzmuskelzellen geschädigt. Eine dauerhafte Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Herzens ist eher unwahrscheinlich.

Nicht alle Infarktpatienten haben so viel Glück. Schafft es der Patient nicht rechtzeitig ins Krankenhaus oder wird der Infarkt zu spät erkannt, erholt sich der Herzmuskel nicht mehr. Rund 55 000 Menschen starben nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 2011 in Deutschland allein am Myokardinfarkt.¹¹ Überleben diese Patienten die akute Phase, sind sie nicht selten lebenslang in ihrer körperlichen Leis-

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind für die größte Zahl der Todesfälle in Deutschland verantwortlich. Das liegt nicht zuletzt daran, dass das menschliche Herz kaum Selbstheilungskräfte besitzt. Wissenschaftler suchen deshalb nach Möglichkeiten, die Regenerationsfähigkeit des Organs zu steigern. Dabei helfen ihnen der Blick ins Tierreich und modernste molekularbiologische Verfahren.

von **Matthias Heil**
und
Thomas Braun

tungsfähigkeit eingeschränkt. Der Grund: Eine natürliche, funktionelle Regeneration des Herzmuskels findet nicht oder zumindest nicht in nennenswertem Umfang statt. Abgestorbene Muskelzellen werden nicht erneuert. Es bildet sich lediglich ein nicht funktionelles Narbengewebe, wodurch immerhin die Stabilität des Organs erhalten bleibt.

Während einige Gewebe und Organe des Menschen wie Blut, Leber und Skelettmuskulatur in teilweise beachtlichem Ausmaß regenerieren können, besitzen andere Organe wie das Nervensystem oder eben das Herz nur geringe Selbstheilungskräfte. Weltweit sind deshalb Wissenschaftler auf der Suche nach Wegen, wie sie die Regenerationsfähigkeit des Herzens stimulieren können. Dabei wird die Forschung durch Vorbilder aus



Der Grünliche Wassermolch in seinem Element. Ausgewachsene Tiere halten sich am liebsten im Wasser auf.

dem Tierreich motiviert. Verschiedene Tierarten sind nämlich in der Lage, Organfunktionen selbst nach starken Gewebsverlusten bis hin zu Amputationen wieder auszugleichen.

Tierische Regenerationskünstler

Bereits seit vielen Jahrzehnten ist die ausgeprägte Regenerationsfähigkeit von Amphibien und Fischen bekannt. Dem heimischen Feuersalamander beispielsweise wächst nach dem Verlust seines Schwanzes ein neuer nach. Deshalb ist es nur auf den ersten Blick verwunderlich, dass im Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim auch an Amphibien geforscht wird. In dem Institut, das Teil des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie ist, tummeln sich in rund hundert Becken Salamander mit dem Namen Grünlicher Wassermolch (*Notophthalmus viridescens*). Die an der Ostküste der USA beheimatete Spezies hat die körpereigene Regenerationsfähigkeit perfektioniert. Nicht nur verloren gegangene Extremitäten,

auch geschädigte Organe und Gewebe, beispielsweise Augenlinse, Kiefer, Teile des Zentralnervensystems und auch das Herz kann das knapp zehn Zentimeter große Tier vollständig wiederherstellen.

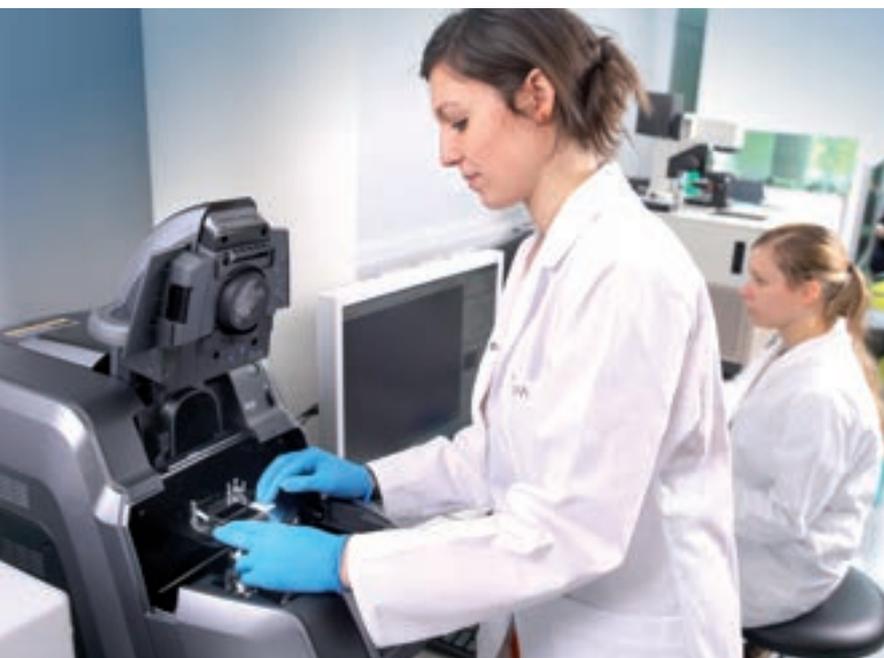
Unsere Arbeitsgruppe in der Abteilung »Entwicklung und Umbau des Herzens« erforscht seit einigen Jahren zelluläre und molekulare Prozesse, die der Herzregeneration zugrunde liegen. Dazu setzt sie beim Molch ein Verfahren ein, bei dem das Herz zunächst in einer Operation mechanisch geschädigt wird. Die Folgen für die Muskulatur in der Herzkammer sind vergleichbar mit der Situation nach einem Myokardinfarkt beim Menschen: Die Struktur und Integrität des Muskelzellverbandes werden zerstört, ein Großteil der Muskelzellen stirbt ab, und die Pumpleistung des Herzens verschlechtert sich deutlich. Doch in kürzester Zeit wird die körpereigene Selbstheilungsmaschinerie aktiviert. Nach wenigen Tagen ist unter dem Mikroskop zu beobachten, wie unzählige Leukozyten (weiße Blutkörperchen) das geschädigte Areal infiltrieren und Zelltrümmer beseitigen.^{12/}

Das neue Muskelgewebe bildet sich anschließend entlang fadenartiger Strukturen, sogenannter Trabekel. Diese bestehen zunächst nur aus wenigen Herzmuskelzellen. Doch innerhalb weniger Monate siedeln sich immer mehr Zellen an den Trabekeln an, bis schließlich der Herzmuskel vollständig regeneriert ist. Neue Daten zeigen, dass die Muskelzellen nicht willkürlich in der Herzkammer deponiert werden. Vielmehr bildet sich zunächst eine Extrazellulärmatrix aus. Dieses unter anderem aus Kollagen bestehende Proteingerüst ist dafür verantwortlich, dass die einzelnen Herzmuskelzellen sich schließlich koordinieren und zu einem funktionierenden Muskelverband entwickeln.^{13/}

Die Zellentwicklung zurückspulen

Doch woher stammen die neu gebildeten Herzmuskelzellen? Anders, als man zunächst vermuten könnte, rekrutieren sie sich nicht aus Herzstammzellen. Stattdessen läuft ein Prozess ab, den man am besten als »Zurückspulen des Entwicklungsprogrammes« beschreiben könnte, ähnlich dem Drücken der Rückspultaste am Kassettenrekorder: Die im geschädigten Muskel verbliebenen Herzmuskelzellen, die nicht absterben,

Proben aus sich regenerierendem Herzgewebe werden mit einem Laser-scanning-Mikroskop untersucht. Auf diese Weise lassen sich die Reparaturvorgänge auf zellulärer Ebene entschlüsseln.



durchlaufen eine sogenannte Dedifferenzierung und verlieren ihre spezifischen Eigenschaften. Ohne selbst originäre Stammzellen zu sein, erfüllen die früheren Herzmuskelzellen eine ähnliche Funktion. Ihre Teilungsaktivität steigt stark an, so dass neue Zellmasse gebildet wird. Schließlich erlangen die Zellen wieder die spezialisierten Funktionen einer Herzmuskelzelle, sie redifferenzieren.

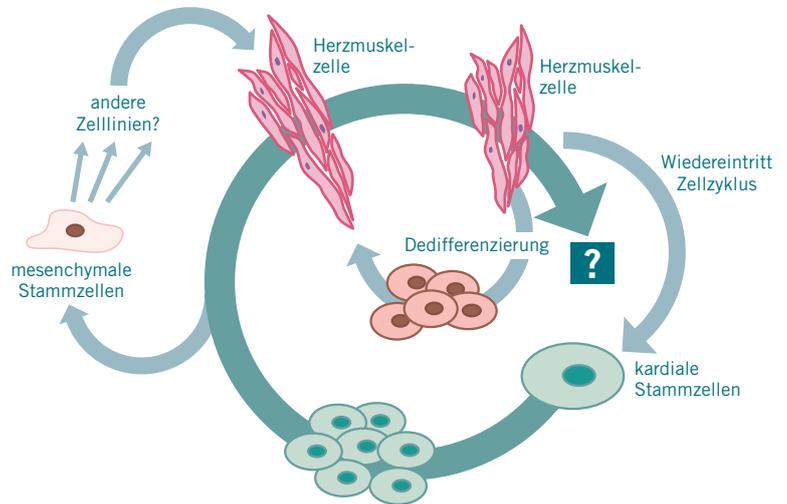
Wir gehen davon aus, dass ein derart komplexer Regenerationsvorgang durch die sequenzielle Aktivierung verschiedener Gene gesteuert wird. Bei der Identifizierung dieser Gene stehen wir allerdings vor einem Problem: Anders als beispielsweise bei der Maus, deren Genom vollständig bekannt und Forschern problemlos zugänglich ist, stellt der Molch gewissermaßen einen Exoten unter den Labortieren dar. Nur wenige Forschergruppen auf der Welt arbeiten mit der Spezies. Das hat zur Folge, dass sein Genom bisher nur ansatzweise entschlüsselt wurde. Hinzu kommt, dass das Molchgenom ungefähr zehnmal so groß ist wie das des Menschen. Dies erschwert auch bei Einsatz neuester Sequenzierungsmethoden eine komplette Entschlüsselung des Genoms. In einem aktuellen Projekt haben wir deshalb einen anderen Weg gewählt: Aus verschiedenen Geweben gesunder Molche, aus Larvenstadien und aus geschädigtem Gewebe haben wir alle vorhandenen messenger RNA-Moleküle (mRNA) isoliert und anschließend sequenziert. Diese kurzen Genkopien sind Abschnitte der DNA. Ihr Code wird in bestimmten Zellorganellen, den Ribosomen, in Proteine »übersetzt«. Rund 120 000 dieser Transkripte wurden zu einer Bibliothek zusammengefasst und mit Daten von Proteinuntersuchungen verglichen, die durch massenspektrometrische Verfahren gewonnen wurden. Am Ende konnten wir rund 800 Molch-spezifische Proteine identifizieren, darunter bisher unbekannte Proteinfamilien.¹⁴¹ Besonderes Interesse wecken dabei Proteine aus den Geweben, in denen gerade Regenerationsprozesse ablaufen. Wir hoffen, dass vor allem unter den neu entdeckten Proteinfamilien Kandidaten sind, die sich für eine Therapie eignen, beispielsweise indem sie den Selbstheilungsprozess bei Patienten stimulieren.

Geringe Selbstheilungskräfte beim Säugerherz

Dass dies ein Ansatz mit Potenzial ist, liegt auf der Hand, sind doch die Selbstheilungskräfte des Säugerherzens gerade bei einer schweren Erkrankung und im Alter limitiert. Warum diese Fähigkeit bei unterschiedlichen Spezies derart verschieden ausgeprägt ist, darüber kann nur spekuliert werden. Wahrscheinlich ist der Verlust der Regenerationsfähigkeit der Preis für die höhere Spezialisierung und Leistungsfähigkeit der Säuger. Zwei Dinge verdienen jedoch besondere Aufmerksamkeit: Zum einen hat man bei Mäusen beobachtet, dass deren Herz noch wenige Tage nach der Geburt ein recht gutes Regenerationspotenzial besitzt, was dann aber schnell verloren geht. Ein Therapieansatz wäre demnach, diese abgeschalteten Prozesse wieder anzuschalten. Und zum Zweiten weiß man heute, dass auch im Herzen von Erwachsenen ein Reservoir an Herzstammzellen existiert. Offensichtlich sind diese Herzstammzellen aber durch bestimmte Mechanismen mit zunehmendem Alter inaktiv oder haben ihre regenerative Kapazität weitestgehend verloren.

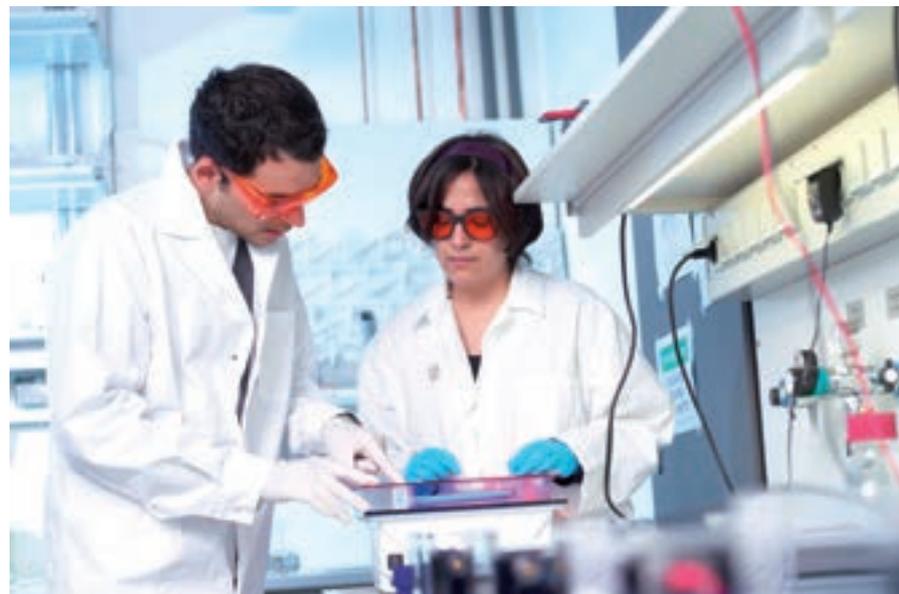
Umbauprozesse im Säugerherz

Das, was bei Molchen einen entscheidenden Schritt des Regenerationsvorgangs am Herzen darstellt, nämlich das Zurückspulen des Entwicklungsvorgangs von Herzmuskelzellen, wurde beim Menschen im Zusammenhang mit verschiedenen Herzerkrankungen beobachtet. Solche Dedifferenzierungen treten offenbar nicht nur beim akuten Herzinfarkt, sondern unter anderem auch bei chronischer Mangel durchblutung des



❑ Modell für die Regeneration des Herzens. Kardiale Stammzellen (grün) teilen sich und bilden neue Herzmuskelzellen. Außerdem wandeln sie sich möglicherweise in andere Zelltypen, darunter mesenchymale Stammzellen, um. Diese wiederum könnten ebenfalls neue Herzmuskelzellen ausbilden. Darüber hinaus könnten Herzmuskelzellen dedifferenzieren (rosa), dabei ihre Teilungsfähigkeit wiedererlangen und neue Herzmuskelzellen bilden.

Herzmuskels (Ischämie) auf. Dabei waren derart zurückgespulte Zellen nicht nur in zentral betroffenen Bereichen des Herzens zu finden, sondern auch in benachbarten Randgebieten. Dies könnte darauf hinweisen, dass beim Säuger-Organismus die Dedifferenzierung in erster Linie eine protektive Reaktion auf eine



❑ Mit modernen molekularbiologischen Verfahren untersucht die Abteilung von Thomas Braun die Hintergründe der Herzregeneration.

verringerte Sauerstoffversorgung und weniger die Vorbereitung für Reparaturprozesse widerspiegelt. Wenn nämlich die kontraktilen Bestandteile in den Herzmuskelzellen abgebaut werden und weitere Anpassungen innerhalb der Zellen stattfinden, sinkt deren Sauerstoffbedarf. Und damit steigt im Falle eines Sauerstoffmangels auch die Überlebenschance.

Insgesamt dominieren vor allem bei einem chronischen Verlauf der Krankheit aber negative Effekte der

Zur Person

Prof. Dr. Dr. Thomas Braun, 51, ist Direktor der Abteilung Entwicklung und Umbau des Herzens am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim, Professor an der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen und Projektleiter am LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie. Thomas Braun studierte Philosophie und Medizin in Göttingen und Hamburg. Nach mehreren Forschungsaufenthalten im In- und Ausland wurde er zunächst Professor am Institut für Medizinische Radiologie und Zellforschung der Universität Würzburg, bevor er 1998 Professor der Medizin an der Universität Halle-Wittenberg wurde. Seit 2004 forscht er als Direktor am Max-Planck-Institut vor allem an den Differenzierungsvorgängen während der Embryonalentwicklung sowie an Umbau- und Regenerationsprozessen des Herzens. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die Rolle von Stamm- und Vorläuferzellen bei der Organentwicklung und der Regeneration von Geweben.



Thomas Braun

Ein guter Arbeitstag beginnt mit einem Blick in einen leeren Terminkalender.

Die Zeit vergesse ich beim Schreiben.

Wer es in einem Fachgebiet zu etwas bringen will, muss neben Talent Durchhaltevermögen haben und beharrlich sein.

Erfolge feiere ich eher selten.

Ich rege mich auf über Borniertheit, Dummheit und Arroganz.

Als Jugendlicher wollte ich schon immer Forscher werden.

Rückblickend würde ich nicht noch einmal zu viel unnütze Zeit in Kommissionen verbringen.

Freiheit ist die Einsicht in die Notwendigkeit.

Rat suche ich bei denen, die mir etwas zu sagen haben.

Familie und Beruf sind nicht voneinander zu trennen.

Den Kindern rate ich, ihren Interessen zu folgen, aber realistisch zu sein.

Mein Weg führt mich, bis es nicht mehr weitergeht.

thomas.braun@mpi-bn.mpg.de

Auf den Punkt gebracht

- Der Feuersalamander kann große Teile seines Körpers erneuern. Wie er das macht, wollen Forscher herausfinden, um die Selbstheilungskräfte des menschlichen Herzens zu stimulieren.
- Neue Herzmuskelzellen entstehen beim Menschen aus bereits differenzierten Zellen, deren Entwicklungsprogramm »zurückgespult« wird (Dedifferenzierung), so dass sie die Aufgaben von Stammzellen erfüllen.
- Oncostatin M ist ein Schlüsselprotein für die Regulation der Dedifferenzierung von Herzmuskelzellen. Auf Dauer schwächt es aber die Pumpleistung des Herzens.

Dedifferenzierung, da die Pumpleistung des Herzmuskels dauerhaft abnimmt und weitere Umbauprozesse schließlich zu einer Fehlfunktion des Herzens führen. Zielführend wäre es deshalb aus therapeutischer Sicht, wenn es gelänge, die positiven Effekte der Dedifferenzierung, die zur Regeneration des Herzens führen, zu verstärken. Tatsächlich haben Studien gezeigt, dass ein solcher Ansatz auch bei menschlichen Herzmuskelzellen denkbar ist.

Eine zentrale Rolle bei der Regulation der Dedifferenzierung von Herzmuskelzellen scheint ein Protein namens Oncostatin M zu besitzen. Bereits kurz nach dem Infarkt taucht es im geschädigten Gewebe auf. Versuche an Zellkulturen zeigten, dass es die Dedifferenzierung in Herzmuskelzellen auslöst. Schaltete man bei Mäusen den Rezeptor für Oncostatin M ab, wurde nach einem Infarkt in viel weniger Zellen das Rückspulprogramm gestartet. Gleichzeitig war die Sterberate bei diesen Tieren erhöht.

Allerdings ist Oncostatin M offensichtlich auch für die zuvor erwähnten nachteiligen Effekte bei einem chronischen Verlauf verantwortlich. Möglicherweise ist diese Janusköpfigkeit von Oncostatin M als einer der zentralen Regulatoren ein Grund für die geringen Selbstheilungskräfte im Säugerherz.

Woher kommen die Stammzellen im menschlichen Herzen?

Dass derartige Dedifferenzierungs- und Umbauprozesse durchaus Potenzial besitzen, zeigt eine weitere Beobachtung: Bei vielen der zurückgespulten Zellen lassen sich charakteristische Marker für Herzstammzellen und eine neue Zellteilungsaktivität nachweisen. Sogenannte kardiale Stammzellen sind auch im Herzen Erwachsener vorhanden, wenn auch in geringer Zahl. Es könnte sich um Zellen handeln, deren Aktivität nach der Geburt weitestgehend abgeschaltet wurde, so dass sie im Herzen als residente Stammzellen verbleiben. Vielleicht stammt aber auch zumindest ein Teil der kardialen Stammzellen von dedifferenzierten Herzmuskelzellen ab. Mittlerweile glaubt man, dass das System wesentlich dynamischer ist, als noch vor wenigen Jahren vermutet wurde. ■

Allerdings steht die Forschung noch ziemlich am Anfang. Bisher wurden mindestens vier unterschiedliche Zellpopulationen im adulten Herzen entdeckt,

die zumindest unter Laborbedingungen dazu in der Lage sind, Herzmuskelzellen zu bilden. Ob es sich um »echte« Herzzammzellen handelt, oder ob auch dedifferenzierte Muskelzellen zumindest phasenweise Stammzeleigenschaften übernehmen, ist derzeit offen. Zudem wurde außerhalb des Herzmuskels in der äußeren Herz-Zone, dem Epikardium, eine weitere Stammzellpopulation entdeckt. Diese Zellen könnten ebenfalls an der Herzregeneration beteiligt sein, obgleich gegenwärtig vermutet wird, dass solche vom Epikard abgeleiteten Zellen eher Hilfsfunktion ausüben und nicht als direkte Bausteine für neue Herzmuskelzellen fungieren. Und auch Stammzellen, deren Ursprung außerhalb des Herzens liegt, kommen zumindest für eine Therapie infrage. Infarktpatienten, die aus dem Knochenmark isolierte Blutstammzellen erhielten, zeigten in klinischen Studien unserer Kollegen Prof. Andreas Zeiher und Prof. Stefanie Dimmeler von der Universitätsklinik der Goethe-Universität Verbesserungen der Herzleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Studien sind ein erster Schritt, zeigen aber auch, dass die ideale Stammzelle bisher noch nicht gefunden wurde.

Ziel: Mit Herzzammzellen Selbstheilungskräfte stärken

Vor der Entwicklung neuer Therapien steht die Beantwortung einer Reihe von Fragen im Vordergrund: Woher stammen die kardialen Stammzellen des Menschen? Wurden Sie im Laufe der Entwicklung abgeschaltet? Wenn ja, was ist der Schalter, und lässt er sich wieder umlegen? Entstehen – wie beim Molch – aus dedifferenzierten Herzmuskelzellen kardiale Stammzellen mit Regenerationspotenzial? Welche Rolle spielen Stammzellen, die ursprünglich nicht aus dem Herzen stammen? Können sie zur Regeneration des geschädigten Herzens beitragen?

Mit der Beantwortung dieser Fragen könnten sich in den nächsten Jahren völlig neue Möglichkeiten zur Therapie von akuten und chronischen Herzerkrankungen eröffnen. Gelänge es, die Regenerationsprozesse beim Menschen zu optimieren, würde aus der Vision



Genkopierer. PCR-Maschinen zur Vervielfältigung von Erbinformationen gehören heute zur Grundausrüstung in molekularbiologischen Labors.

eines sich selbst erneuernden Herzens eines Tages vielleicht Realität. Profitieren würden davon Herzpatienten, bei denen die heutige Medizin an ihre Grenzen stößt. Sie könnten mit einer deutlich verbesserten Lebensqualität rechnen. ◆

Literatur

^{11/} Quelle: Statistisches Bundesamt/ www.destatis.de. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html;jsessionid=E346C090998E2505C1A3B9DA5A87FD83cae2>

^{12/} Laube et al. Journal of Cell Science 2006. 119, 4719 – 4729. doi: 10.1242/jcs.

^{13/} Piatkowski et al. Stem cells and development 2012. doi: 10.1089/scd.2012.0575.

^{14/} Looso et al. Genome Biology 2013, 14:R16; doi:10.1186/gb-2013-14-2-r16.

^{15/} Kubin, T., Pöling, J., Kostin, S., Gajawada, P., Hein, S., Rees, W., Wietelmann, A., Tanaka, M., Lörchner, H., Schimanski, S., Szibor, M., Warnecke, H., and Braun, T. (2011). *Onco-statin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling*. Cell Stem Cell 9, 420 – 432.

^{16/} Looso, M., Michel, C.S., Konzer, A., Bruckskotten, M., Borchardt, T., Krüger, M., Braun T. (2012) *Spiked-in Pulsed in Vivo Labeling Identifies a New Member of the CCN Family in Regenerating Newt Hearts*. J Proteome Res. 11, 4693 – 4704.

^{17/} Looso, M., Borchardt, T., Krüger, M. and Braun, T. (2010). *Advanced identification of proteins in uncharacterized proteomes by pulsed in vivo SILAC*. Mol. Cell. Proteom. 9, 1157 – 1166.

Zur Person

Dr. Matthias Heil, 43, ist am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim unter anderem verantwortlich für die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit. Heil studierte an der Justus-Liebig-Universität in Gießen Biologie. Diplomarbeit und Dissertation fertigte er in der Forschergruppe Hämostaseologie und Transfusionsmedizin am damaligen Max-Planck-Institut für klinische und physiologische Forschung in Bad Nauheim an. Anschließend forschte er mehrere Jahre am Wachstum von Blutgefäßen, vor allem der Ausbildung von Kollateralgefäßen am Herzen und in der Peripherie.



Matthias Heil

Ein guter Arbeitstag beginnt mit einer positiven Nachricht.

Erfolge feiere ich entweder ruhig für mich oder richtig laut.

Ich rege mich auf, wenn ich an die weitverbreitete Forschungsfeindlichkeit und irrationale Angst vor neuen Technologien in Deutschland denke.

Den Kindern rate ich, die Neugier und das Interesse für Neues zu bewahren.

matthias.heil@mpi-bn.mpg.de

»Gentherapie kann mehr als eine Nischentherapie für seltene Krankheiten werden«



Prof. Dr. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, im Gespräch mit Ulrike Jaspers, Redakteurin von »Forschung Frankfurt«.

? Jaspers: Beginnen wir mit der aktuellen Diskussion, die vor einigen Wochen in England losgetreten wurde: Wie steht es mit Eingriffen in die Keimbahn des Menschen, wenn dadurch familiär vererbte genetische Krankheiten geheilt werden können?

Cichutek: Meine Antwort ist eindeutig: Der Keimbahn-Gentransfer beim Menschen ist gesetzlich verboten und daran wird sich auch so bald nichts ändern. Gentherapeutische Verfahren sind aus meiner Sicht noch nicht weit genug entwickelt und hinsichtlich ihrer Risiken verstanden, um Spekulationen über Keimbahn-Gentransfer anzuheizen – geschweige denn, Keimbahn-Behandlungen des Menschen anzustreben.

? Jaspers: Das Paul-Ehrlich-Institut ist für die Genehmigung klinischer Prüfungen sowie für die Zulassung biologischer Arzneimittel – so auch für die Vektoren, die als Gen-Taxis genutzt werden – zuständig. Wie läuft das in Ihrem Hause ab?

Cichutek: Wir begleiten die Arzneimittelentwicklung von der frühen Beratung der Grundlagenforscher und der Mediziner bis hin zur Genehmigung der klinischen Prüfungen am Patienten, und schließlich bewerten wir biomedizinische Arzneimittel bei der Zulassung für die gesamte Europäische Union mit. Die Genehmigung klinischer Prüfungen ist einerseits ein strikt vorgeschriebener regulatorischer Prozess, und das ist auch im Hinblick auf die Sicherheit für die Patienten gut so! Unabhängig von den Behörden sind in dieses gesetzlich vorgeschriebene Verfahren die Ethik-Kommissionen

eingebunden. Andererseits begleiten wir diese Entwicklungen auch wissenschaftlich – im Dialog mit den Wissenschaftlern in den Forschungslaboren und Kliniken und mit eigener Forschung. So wirken wir mit, ganz neue Wege der Translation zu ebnen.

? Jaspers: Bisher ist in Europa erst ein gentherapeutisches Arzneimittel zugelassen. Wie kommt das?

Cichutek: Sie dürfen nicht vergessen, dass die beschriebenen Prozesse in der Regel mindestens zehn Jahre dauern – von den ersten Laborversuchen über die klinische Testphase bis zur Zulassung. Insbesondere bei völlig neuartigen Arzneimitteln wie den Gentherapeutika braucht es Zeit und Geduld, aber auch Geld. Die Gentherapien sind hoch spezialisierte Behandlungsformen. Das zeigt auch das zugelassene Arzneimittel: Es handelt sich um Glybera. Mit Glybera werden Patienten behandelt, die an einer bestimmten Variante einer sehr seltenen, familiär übertragbaren Fettstoffwechselstörung leiden. Diese Erkrankung beruht auf dem Mangel beziehungsweise dem Fehlen eines Enzyms, das an der Aufnahme und Verarbeitung bestimmter Lipoproteine beteiligt ist. Dadurch haben die Patienten einen extrem hohen Triglyzeridspiegel, was zu schweren Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und Fettablagerungen in der Haut führen kann. Um ins Detail zu gehen: Bei Glybera handelt es sich um AAV-Vektoren, die als Gen-Fähren nach einer intramuskulären Injektion das LPL-Gen auf Körperzellen transferieren.

Jaspers: Scheiden gentherapeutische Arzneimittel für die Behandlung von Volkskrankheiten mithin aus?

Cichutek: Nein, im Gegenteil: Zurzeit befinden sich etwa 100 Gentherapeutika in der EU in der klinischen Prüfung. Anwendungsgebiete sind die Onkologie, angeborenen Immunschwäche-Krankheiten wie die Chronische Granulomatose, Augenleiden wie die angeborene Lebersche kongenitale Amaurose, die zur Erblindung führt, und neurologische Krankheiten wie Parkinson oder kardiovaskuläre Krankheiten. Wir werden im Rahmen von klinischen Prüfungen noch viel über Nutzen und Risiken dieser Anwendungen lernen müssen. Von einer baldigen Zulassung und Marktreife können wir noch nicht ausgehen. Aber eines ist klar: Gentherapie kann deutlich mehr als eine Nischen-therapie für seltene Krankheiten werden.

? **Jaspers:** »Das Labor ist keine Börse« so der Titel eines FAZ-Artikels von Joachim Müller-Jung vom 7. November 2012. Danach hat es erst eine Zulassung für Gentransfer-Arzneimittel in Europa in 20 Jahren gegeben. Ein Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin äußerte, die Hürden für die Zulassung dürften nicht so hoch gesteckt werden wie für Arzneimittelherstellungen, die mit ihren großen klinischen

Prüfungen schnell ein paar Millionen verschlingen. Wie beurteilen Sie das? Werden präklinische Forscher und Mediziner durch diese strengen Verfahren und den hohen Aufwand im Vorfeld eher abgeschreckt?

Cichutek: Wir können nicht so ohne Weiteres auf die verständlichen Wünsche der Forscher und Mediziner nach weniger Vorschriften im Bereich klinischer Prüfungen eingehen; die bestehenden Vorschriften zum Schutz der Patienten sind bindend. Aber ich bin gleichzeitig der Auffassung: Wir haben die richtige Balance gefunden zwischen Einhaltung der Vorschriften und Hilfe für die Antragsteller bei der Beantragung der Genehmigung einer klinischen Prüfung; das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut, das aufgrund seiner Erfahrung durch die gute Beratung der Anwender sehr zum Gelingen ihrer Vorhaben beitragen kann.

Es hat im akademischen Bereich seit Jahren Bemühungen gegeben, bei der Arzneimittelentwicklung die Anforderungen der üblichen Standards wie »Gute Herstellungspraxis« oder »Gute klinischer Praxis« zu reduzieren. Allerdings ist es nie gelungen, hier Anforderungen zu formulieren, die die von den Forschern wahrgenommenen Hürden mindern und gleichzeitig den Schutz der Patienten gewährleisten. Insofern sind wir da in einer



ständigen Diskussion. Mein Vorschlag ist: Früh die Beratung beim Paul-Ehrlich-Institut suchen, dann werden aus Hürden klar definierte Wege, wie man zu einer klinischen Prüfung und später zur Zulassung kommen kann.

? **Jaspers:** Wie lange dauert es denn, bis Wissenschaftler vom Paul-Ehrlich-Institut Nachricht bekommen, ob sie mit ihrer klinischen Prüfung an Patienten beginnen können oder ob ein Arzneimittel zugelassen wird?

Cichutek: Die Verfahren sind, wenn kein externes Gremium befasst werden muss, bei Gentherapeutika klar auf 90 Tage begrenzt. Wobei die Zeit, in der Antragsteller Fragen des Paul-Ehrlich-Instituts zur vorgelegten klinischen Prüfung beantworten, nicht ein-



gerechnet wird. Diese zeitliche Begrenzung ist für alle Beteiligten sehr vernünftig. Das Paul-Ehrlich-Institut ist bestrebt, eher mit Auflagen als mit Ablehnungen zu arbeiten, um auch auf diesem Weg Verbesserungen bei der Gestaltung der klinischen Prüfungen einzuführen.

? Jaspers: Die Pharmaindustrie hält sich bei der Entwicklung gentherapeutischer Arzneimittel sehr zurück. Sehen Sie eine Chance, dass aus den »Prototypen«, die von unabhängigen Forschern entwickelt werden, bald marktfähige, für die Pharmaindustrie gewinnbringende Anwendungen werden können?

Cichutek: Wir brauchen erst einmal viele akademische Forschungsgruppen, die sich bis zur ersten Sicherheitsprüfung, der Phase I der klinischen Prüfung, engagieren. Dazu gehören neben den Universitäten einige wenige Non-Profit-Organisationen, insbesondere in Frankreich und Italien, sowie eine Reihe spezialisierter Biotech-Unternehmen. Neuerdings wurde bekannt, dass sich auch größere pharmazeutische Unternehmen in Italien auf dem Gebiet der Gentherapie finanziell engagieren wollen

beziehungsweise engagiert haben. Das heißt: Die Gentherapie ist salonfähig geworden. Die etablierte pharmazeutische Industrie bemerkt, dass man in diesem Bereich investieren sollte; Businessmodelle für kleinere Unternehmen entstehen ebenfalls und müssen sich in den nächsten Jahren bewähren. Insgesamt sind jedoch die Entwicklungsbemühungen aufgrund fehlender Forschungsmittel und fehlender Venture Capitals in den vergangenen Jahren eher rückläufig gewesen. Im akademischen Forschungs- und Entwicklungsbereich gehört das LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie in Frankfurt zu den positiven Ausnahmen.

? Jaspers: Machen uns China und die Philippinen, wo bereits 2003 und 2005 die ersten Gentherapie-Arzneimittel auf den Markt gekommen sind, vor, wie es schneller anlaufen könnte? Oder liegt es schlicht an niedrigeren Sicherheitsstandards in diesen asiatischen Ländern?

Cichutek: Zwischen diesen asiatischen Ländern und den Ländern der EU gibt es noch unterschiedliche Standards. In China ist beispielsweise die Schwelle zur Zulassung niedriger, Nebenwirkungen

Zur Person



Prof. Dr. Klaus Cichutek, 57, ist seit Dezember 2009 Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts in Langen. Der Wissenschaftler ist außerplanmäßiger Professor für Biochemie an der Goethe-Universität. Auch 20 Prozent der wissenschaftlichen Mitarbeiter sind in Forschung und Lehre aktiv. Zurzeit engagiert sich das Paul-Ehrlich-Institut in der Ausbildung der Biochemie- und Biologiestudenten, ist bei den

Gesundheitsforschungszentren Infektiologie und Krebsforschung dabei und trägt sein Know-how zu LOEWE-Zentren in Hessen bei. Cichutek selbst ist hier häufig engagiert.

Cichutek, der in Münster Biochemie studierte, kam nach 3,5-jährigem, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Forschungsaufenthalt an der University of California in Berkeley Ende 1988 an das Paul-Ehrlich-Institut. Dort war er zunächst Leiter der Forschungsgruppe »Molekularbiologie« und leitete von 1992 bis 2009 die Abteilung »Medizinische Biotechnologie«. Bevor er Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts wurde, war Cichutek schon acht Jahre Vizepräsident dieses Bundesinstituts. Seine Forschungsschwerpunkte sind biomedizinische Arzneimittel, Gentherapie (zum Beispiel: virale Vektoren, Stammzellgentransfer), Retroviro-

logie mit dem Schwerpunkt der HIV/SIV-Immunpathogenese und AIDS.

Cichutek hat in zahlreichen Gremien mitgearbeitet, in denen es auch um gentherapeutische Arzneimittel geht: So war er von 2000 bis 2010 Vorsitzender der »Kommission Somatische Gentherapie« des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer. Von 2003 bis 2010 war er Vorsitzender der »Gene Therapy Working Party« (GTWP) des CHMP der »European Medicines Agency« (EMA). Von 2004 bis 2010 war er Ko-Vorsitzender der »ICH Gene Therapy Discussion Group« (»International Conference on Harmonisation of Pharmaceutical Requirements«). Als Mitglied im Vorstand der »European Society of Gene and Cell Therapy« (ESGCT) war er von 2005 bis 2010 tätig. Darüber hinaus ist er Mitglied in einer Reihe von Herausgeberbeiräten wissenschaftlicher Zeitschriften wie dem »Journal of Gene Medicine«. Cichutek fungiert auch als Gutachter bei der Evaluation von Forschungsanträgen für das Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft (BMBWF), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Europäische Kommission. Er ist neuerdings Mitglied des »Expert Committee for Biological Standardisation« der WHO, der Gruppe der Leiter der europäischen (»Heads of Medicines Agencies«; HMA) und der global interagierenden Arzneimittelagenturen und Alternate-Mitglied des Management Boards der Europäischen Arzneimittelagentur EMA.

klaus.cichutek@pei.de

werden insbesondere nach erfolgter Zulassung bewertet, und vielleicht spielt auch der Nachweis der genauen Wirksamkeit bei der Zulassung nicht so eine Rolle wie in der EU. Wir sind darüber mit unseren chinesischen Kollegen im Dialog, sowohl auf der Forschungsebene als auch bei der Diskussion über Zulassungen durch die Behörden. Das erklärte Ziel der Europäer ist es, langfristig globale Standards für die Arzneimittelbewertung festzulegen. Dafür steht auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA.

? Jaspers: Das Paul-Ehrlich-Institut gehört zu den Partnern des LOEWE-Zentrums. Beteiligen Sie sich auch an der Grundlagenforschung? Wo sind die Berührungspunkte mit den Wissenschaftlern der Goethe-Universität?

Cichutek: Diese Forschungs-koooperation passt gut in das Konzept des Paul-Ehrlich-Instituts: Wir kombinieren unsere regulatorische Arbeit im Arzneimittelbereich mit Forschung. Das tun wir aus zwei Gründen: Natürlich um zur Grundlagenforschung und zur Entwicklung neuer Therapie- und Präventionsstrategien beizutragen, aber auch, um Arzneimittel besser zu verstehen und damit sachgerecht regulieren zu können. So wissen wir aus eigener Anschauung genauer Bescheid über mögliche Risiken, aber auch Wirkungsweisen. Wir bleiben dabei immer im Bereich der Grundlagenforschung und tragen nicht zur Entwicklung konkreter, einzelner Arzneimittel bei – unsere Unabhängigkeit muss streng gewahrt werden. Im Rahmen des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie erforscht das Paul-Ehrlich-Institut beispielsweise an nichtklinischen Modellen die Wirkungsweise und Sicherheit onkolytischer Viren, die Tumorzellen abtöten können.

? Jaspers: Sie haben einen hervorragenden Überblick über die nationale und internationale Forschung auf dem Gebiet der Gen- und Stammzelltherapie – wo platzieren Sie das LOEWE-Zentrum in diesem Feld?

Cichutek: Was hier in den vergangenen Jahren in Verbindung von Goethe-Universität, Georg-Speyer-Haus, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung,

Blutspendedienst und Paul-Ehrlich-Institut entstanden ist, kann sich als Kompetenzzentrum sehen lassen. Andere in Deutschland beneiden uns darum, wie sich die unterschiedlichen Forschungsansätze und die klinische Umsetzung

komplementieren. Das ist international sichtbar und sehr anerkannt. So hat das LOEWE-Zentrum beispielsweise im Bereich der monogenetischen Erbkrankheiten international deutlich erkennbare Beiträge geliefert. ♦

Das Paul-Ehrlich-Institut



Das Paul-Ehrlich-Institut ist als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel zuständig. Einen breiten Raum nehmen unterschiedliche, im deutschen und europäischen Arzneimittelrecht festgelegte Aufgaben ein. Dazu gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Zulassung und regulatorische Bewertung der biomedizinischen Arzneimittel.

Unverzichtbare Basis für die Erfüllung dieser Aufgaben ist die institutseigene experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Biomedizin. Sie ist auch Voraussetzung dafür, dass Beratungsfunktionen im nationalen Umfeld für Bundesregierung und Länder sowie im internationalen Umfeld für Weltgesundheitsorganisation, Europäische Arzneimittelbehörde, Europäische Kommission, Europarat und andere verantwortlich und fachkundig durchgeführt werden können.

Seit seiner Gründung vor mehr als hundert Jahren konzentriert sich das Paul-Ehrlich-Institut auf biomedizinische Arzneimittel: Impfstoffe für Mensch und Tier, Antikörper enthaltende Arzneimittel, Allergene für Therapie und Diagnostik, Sera und Antikörper, Blut und Blutprodukte, Gewebezubereitungen sowie Arzneimittel für Gentherapie, somatische Zelltherapie, Tissue Engineering und xenogene Zelltherapie.

Die genehmigungs- und zulassungsbezogenen Aktivitäten, aber auch die Erfassung und Bewertung von unerwünschten Wirkungen haben zum Ziel, Arzneimittel mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis der Bevölkerung zugänglich zu machen. Einen wesentlichen Beitrag zur Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel liefert die vom Hersteller unabhängige staatliche experimentelle Chargenprüfung am Paul-Ehrlich-Institut. Das am Paul-Ehrlich-Institut angesiedelte, fachaufsichtlich unabhängige Prüflabor für In-vitro-Diagnostika, die zur Sicherheit von Gewebezubereitungen, Blut und Blutprodukten eingesetzt werden, arbeitet im Rahmen der In-vitro-Diagnostika-Gesetzgebung als Kontraktlabor für benannte Stellen.

Schlummert eine schlimme Krankheit in meinen Genen?

Wer sich für Gendiagnostik entscheidet, sollte wissen, was er zu erwarten hat

von Stefanie Hense



Einige Patienten, die zu Professor Rainer König und seinem Oberarzt Dieter Schäfer kommen, fallen mit der Tür ins Haus: »Herr Doktor, ich möchte einen Gentest machen lassen.«, Viele erwarten auch, dass sie hier, in der humangenetischen Beratungsstelle des Universitätsklinikums, eine eindeutige Antwort bekommen – ja oder nein, schwarz oder weiß, gesund oder krank. Nahezu 500 Ratsuchende wenden sich jedes Jahr an König und Schäfer. Einige Erwachsene kommen von sich aus, Kinder auf Initiative ihrer Eltern. Andere Patienten werden von ihrem Haus- oder niedergelassenen Facharzt überwiesen, wieder andere nach dem Aufenthalt in einer kooperierenden Klinik: Zum Beispiel weil die Untersuchung des Tumorgewebes bei einem schon operierten Darmkrebspatienten Auffälligkeiten ergeben hat, die auf eine erbliche Form des Krebses hinweisen. Weil eine junge Frau mit Ende Zwanzig an Brustkrebs erkrankt, oder weil in einer Familie ungewöhnlich viele Fälle einer Stoffwechselstörung vorkommen. Die Menschen haben den Verdacht, dass die Krankheit, an der sie leiden, erblich bedingt ist, oder dass sie zwar noch gesund sind, dass aber in ihrem Erbgut die Anlage für eine schlimme Krankheit schlummert, an der schon viele Verwandte gestorben sind.

»Wenn schon Anzeichen einer Erkrankung vorhanden sind, darf in jedem Lebensalter eine genetische Diagnostik vorgenommen werden«, erläutert Schäfer. »Wenn wir hingegen untersuchen sollen, ob gesunde Menschen durch die Anlage für eine Krankheit genetisch belastet sind, wenn es sich also um eine prädiktive Beratung handelt, ist die Volljährigkeit Voraussetzung. Bei Kindern warten wir also, bis sie 18 sind. Nur wenn es für sie schon relevant ist, weil zum Beispiel eine sinnvolle Früherkennung oder eine Prophylaxe möglich ist, dürfen wir eine prädiktive genetische Untersuchung machen.«

Zu empfehlen: Gendiagnostik bei erblich bedingtem Krebs

So sind 5 bis 10 Prozent aller Krebserkrankungen genetisch bedingt. Menschen, die daran leiden, Kinder wie Erwachsene, haben auch nach einer erfolgreichen Operation, Bestrahlung, Chemotherapie ein erhöhtes Krebsrisiko, so dass ein besonderes Augenmerk auf der Vorsorge und Früherkennung liegen sollte: Sei es, dass der gleiche Tumor zum zweiten oder gar dritten Mal zu wuchern beginnt, sei es, dass die Gebärmutter einer Frau mit erblichem Darmkrebs von einem Tumor befallen wird. Ob eine Brustkrebspatientin an der erblichen Variante des Mammakarzinoms leidet, kann auch für die aktuelle Krebs-Behandlung wichtig sein, da in diesem Fall möglicherweise andere Medikamente am besten für die Chemotherapie geeignet sind. Ob hingegen ein Patient mit Netzhautdystrophie an der erblichen Form Morbus Stargardt erkrankt ist, hat Auswirkungen auf die mittel- und langfristige Lebensplanung: In welchem Zeitrahmen ist mit welcher Verschlechterung des Sehvermögens zu rechnen? Welche Bereiche des Gesichtsfeldes sind zuerst betroffen? Welche Konsequenzen ergeben sich für die berufliche und private Zukunft?

»Wichtig ist, dass die Patienten zu Beginn der Beratung ihre Fragen und Erwartungen formulieren«, sagt Schäfer. Manche kämen, um zunächst einmal genaue und für sie relevante Informationen zu erhalten – genauer, verlässlicher und von größerer Relevanz, als sie das Internet bieten könne. »Als Erstes sollten Arzt und Patient vereinbaren, was die Beratungsgegenstände sind und ob beziehungsweise wann diese zu erweitern sind. Dabei sollte der Arzt, die Ärztin darauf hinweisen, dass im Verlauf der Beratung Aspekte auftauchen können, die für den Patienten wichtig, diesem aber mög-

licherweise noch nicht bewusst sind und auf Wunsch in die genetische Beratung mit einbezogen werden.«

Er schildert, was damit gemeint ist: »Nehmen Sie eine Frau, in deren Familie mehrere Fälle von Darmkrebs aufgetreten sind. Sie berichtet, dass auch ihr Vater und dessen Schwester Darmkrebs hatten, und möchte wissen, ob das erblich ist. Dabei ist ihr noch nicht bewusst, dass bei manchen Formen von erblichem Darmkrebs auch Gebärmutterschleimhaut, Niere und Bauchspeicheldrüse gefährdet sind. Dann bieten wir ihr an, in die Beratung auch diese Organe mit einzubeziehen, inklusive Informationen über Früherkennung, Prophylaxe und Behandlungsmöglichkeiten.«

Es könne auch vorkommen, dass im Lauf der Beratung Dinge auffielen, die mit der ursprünglichen Frage nichts zu tun hätten. »Betrachten Sie etwa eine Frau, die von ihrer Gynäkologin geschickt wird, weil schon ihre Mutter und ihre Schwester an Brustkrebs erkrankt sind. Während wir die familiäre Krankheitsgeschichte erfassen, stellt sich heraus, dass der Bruder des Vaters mit 45 Jahren an Dünndarmkrebs erkrankt ist, dass beim Vater des Vaters mit 52 Jahren Dickdarmkrebs auftrat und dass die Schwester des Vaters mit 46 Jahren an Gebärmutterschleimhautkrebs gestorben ist. Daraus könnte sich ergeben, dass die Gefahr für einen bestimmten erblichen Dickdarmkrebs (Lynch-Syndrom) in der Familie des Vaters viel größer ist als das Brustkrebsrisiko in der Familie der Mutter«, sagt Schäfer. Wie viel sie in den Beratungen erfahren, das müssten die Patienten letztlich selbst entscheiden.

Leben mit dem Risiko – auch nach dem Test

»Auch müssen wir den Patienten vermitteln, dass sie bei uns nicht auf alle Fragen eindeutige Antworten und absolut sichere Voraussagen erwarten dürfen«, fährt Schäfer fort. Am Beispiel einer Frau, in deren Stammbaum mehrere Fälle von Brustkrebs auftreten, erläutert er, warum die Aussagen der humangenetischen Beratungsstelle meist nicht schwarz oder weiß, sondern allenfalls hell- oder dunkelgrau sind. »Die meisten Fälle von erblichem Brustkrebs werden durch Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 hervorgerufen. Von 100 pathogenen, das heißt krankheitsauslösenden BRCA1- und BRCA2-Mutationen werden aber nur 95 bei einer genetischen Untersuchung gefunden. Neben diesen beiden kennen wir noch Mutationen in rund 20 Genen, die Brustkrebs verursachen, allerdings mit noch geringerer Detektionsrate. Wenn wir bei einer Brustkrebs-Patientin keine Brustkrebs-Mutation nachweisen können, heißt das also nicht, dass ihr Karzinom nicht doch erblich sein kann.« Nur bestimmte Konstellationen erlaubten eine eindeutige Aussage«, sagt Schäfer: »Ist zum Beispiel eine Frau an Brustkrebs erkrankt und wird bei ihr eine pathogene BRCA1-Mutation gefunden, bei ihrer Tochter jedoch nicht, dann hat die auch keine erhöhten Risiken für Brust- und Eierstockkrebs, benötigt keine spezielle Vorsorgen und kann die Mutation auch nicht weitervererben.«

Bei einigen Patienten erhärtet sich bei der Analyse der familiären Krankheitsgeschichte der Verdacht, dass die erbliche Variante einer Krankheit vorliegt, beziehungsweise dass ihre DNA eine pathogene Erbanlage enthält. In diesem Fall bieten König und Schäfer den Betroffenen an, eine molekulargenetische Un-

tersuchung vornehmen zu lassen. Sie informieren sie ausführlich – oft ein bis zwei Stunden lang – darüber, wie diese Untersuchung abläuft, was das Ergebnis aussagt und was es für Konsequenzen hat. Das soll Patienten in die Lage versetzen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und eine informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidung zu treffen. Im Umgang mit Wahrscheinlichkeiten, Risiken und Statistiken haben viele Patienten Schwierigkeiten, ihre Intuition führt sie allzu oft in die Irre, doch Schäfer traut prinzipiell jedem Patienten einen »informed consent« zu: »Wenn man sich genügend Zeit nimmt und angemessen erklärt – dann kommen die wesentlichen Entscheidungsgrundlagen auch an.«

Er demonstriert, wie ein und derselbe Sachverhalt auf verschiedene Weisen ausgedrückt werden kann, so dass Ratsuchende das damit verbundene Risiko völlig anders wahrnehmen: »Betrachten Sie zum Beispiel eine Früherkennungsmethode, die dazu führt, dass nur noch 3 von 1000 statt zuvor 4 von 1000 Menschen an der Erkrankung sterben. Das heißt, diese Früherkennung bewirkt eine absolute Risikominderung um 0,1 Prozent, was als niedrig empfunden wird. Wenn Sie jemanden von dieser Methode überzeugen wollen, dann würden Sie eher sagen, dass die relative Risikominderung 25 Prozent beträgt – das hört sich nach einer viel größeren Wirksamkeit an. Wie ich Wahrscheinlichkeiten darstelle, beeinflusst also ihre Wahrnehmung. Damit sollte ein beratender Arzt verantwortungsbeusst umgehen.« Auch persönliche Präferenzen, eigene oder familiäre Erfahrungen mit einer Krankheit, die jeweilige Persönlichkeitsstruktur und Stimmungslage könnten dazu führen, dass Wahrscheinlichkeiten völlig unterschiedlich wahrgenommen werden. Schäfer empfiehlt daher, Häufigkeiten grundsätzlich als »natürliche« Häufigkeiten darzustellen, also zum Beispiel einer von 100 statt 1 Prozent. Außerdem würden Sachverhalte, die mit dem Wort »Wahrscheinlichkeit« statt mit dem Wort »Risiko« ausgedrückt werden, als weniger bedrohlich wahrgenommen, was eine rationale Einschätzung erleichtert.

Die Patienten von König und Schäfer erfahren in der humangenetischen Beratungsstelle dann, dass ihnen für die molekulargenetische Untersuchung Blut abgenommen wird, aus dem die DNA extrahiert und sequenziert wird – nicht in Frankfurt, sondern in spezialisierten Labors: Tests auf erblichen Darmkrebs werden zum Beispiel in einem Zentrum in Bonn gemacht, und für die Tests auf familiären Brust- und Eierstockkrebs besteht eine Kooperation mit einem Zentrum in Heidelberg. Außerdem erfahren die Patienten, dass die Aussagekraft solcher Tests bei verschiedenen Krankheiten ganz unterschiedlich sein kann. So wird der Träger einer Gen-Mutation, die für





die tödliche neurologische Krankheit Chorea Huntington verantwortlich ist, mit Sicherheit im Laufe seines Lebens daran erkranken. Umgekehrt bedeutet eine pathogene Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen nicht, dass die Trägerin automatisch an Brustkrebs erkrankt: Während von 100 Frauen mit unauffälligem Genom zehn im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken, sind von 100 Trägerinnen einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation 60 bis 80 betroffen; und an Eierstockkrebs erkranken von 100 Trägerinnen einer pathogenen BRCA1-Mutation 40 bis 60, gegenüber 1 bis 2 von 100 Frauen ohne eine solche Mutation.

Die Autonomie des Patienten respektieren

All das vermitteln Schäfer und König ihren Patienten, bevor sich diese für oder gegen eine molekulargenetische Untersuchung entscheiden. Schäfer betont: »Unser Anliegen ist es nicht, die Ratsuchenden zu einer molekulargenetischen Untersuchung zu überreden. Wir achten ihre Autonomie und wollen ihnen helfen, die für sie richtige Entscheidung zu treffen. Und diese richtige Entscheidung kann sehr wohl im Verzicht auf eine molekulargenetische Untersuchung bestehen.« Insbesondere, wenn die Krankheit, um die es geht, bei entsprechender genetischer Disposition im Laufe des Lebens mit Sicherheit ausbricht und kaum Therapie-möglichkeiten bestehen, wie etwa im Fall von Chorea Huntington, entscheiden sich Patienten für das Nichtwissen. Aber sie werden mit der Ungewissheit nicht allein gelassen: »Wo möglich, vermitteln wir adäqua-

te Früherkennungsuntersuchungen. Wir bieten auch an, sich künftig nochmals genetisch beraten zu lassen, etwa wenn es neue medizinische Entwicklungen gibt, wenn sie neue Fragen haben, oder wenn sich ihre Einstellung zur molekulargenetischen Diagnostik ändert. Auch weisen wir auf Möglichkeiten psychologischer Unterstützung und auf Selbsthilfegruppen hin«, zählt Schäfer auf.

Geht es hingegen um Krankheiten wie das Lynch-Syndrom oder das erbliche Mamma-Karzinom, dann entscheiden sich nach Schäfers Erfahrung weit mehr als drei Viertel der Patienten für die molekulargenetische Untersuchung. Denn auch wenn dabei herauskommt, dass im Erbgut des Patienten eine pathogene Mutation vorliegt, bedeutet das auch bei an sich tödlichen Krankheiten kein tiefschwarzes Todesurteil. In vielen Fällen können die Patienten der erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Ausbrechen der

Auf den Punkt gebracht

- Weil die Gendiagnostik nicht immer eindeutige Antworten gibt, ist das Beratungsgespräch Voraussetzung für eine gut informierte Entscheidung.
- Genetisch bedingte Krankheitsrisiken zu ermitteln, ist besonders dann relevant, wenn eine sinnvolle Früherkennung oder eine Prophylaxe möglich sind.
- Für Nichtwissen entscheiden sich vor allem Menschen, denen bei nachgewiesenem Gendefekt eine sicher auftretende und nicht therapierbare Krankheit bevorsteht.

Krankheit durch eine intensiviertere Früherkennung begegnen, so bei erblichem Brustkrebs und bei erblichem Darmkrebs. In anderen Fällen ist eine Früherkennung kaum möglich. Unter Umständen raten die Ärzte dann zu einer prophylaktischen Operation, um das gefährdete Organ zu entfernen – etwa die Eierstöcke bei einer Frau, deren Familienplanung abgeschlossen ist. In wieder anderen Fällen sollen prophylaktisch gegebene Medikamente ein Ausbrechen der Krankheit verhindern. »Aber dieser Ansatz ist ganz klar noch im Forschungsstadium«, betont Schäfer.

Verstärkende und mildernde Genvarianten

Auch die Antwort auf eine andere aktuelle Frage der humangenetischen Forschung könnte sich auf die Beratungsgespräche von Rainer König und Dieter Schäfer auswirken: In Studien wird die Wirkung von modifizierenden Faktoren untersucht, die den Effekt einer pathogenen Genmutation beeinflussen können. Das sind Varianten in anderen Genen, die die Auswirkungen einer pathogenen Genmutation verstärken oder abmildern können: Unter dem Einfluss einer »verstärkenden« Variante kann die Wahrscheinlichkeit, dass die Trägerin einer pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation erkrankt, nicht 60 bis 80, sondern 90 Prozent betragen. Oder umgekehrt: Die dunkelgrauen Zukunftsaussichten einer BRCA1- oder BRCA2-Trägerin werden vielleicht aufgehellt, und die Wahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom sinkt, wenn sie eine »abmildernde« Variante trägt. ♦

Die Autorin



Dr. Stefanie Hense, 42, ist freie Wissenschaftsjournalistin. Sie studierte Physik in Marburg und promovierte in Karlsruhe. Die ehemalige FAZ-Redakteurin schreibt für das Uni-Journal der Philipps-Universität Marburg und den UniReport der Goethe-Universität.

stefanie_hense@web.de

Kasse voll, Patient krank

Der Wissenschaftsjournalist Werner Bartens wirft einen (sehr) kritischen Blick auf unser Gesundheitswesen

Geld und Gesundheit passen schlecht zusammen. Sie sind sogar ein Albtraumpaar. Niemand möchte eine überflüssige Operation mit Schmerzen, Ängsten und Risiken auf sich nehmen, nur damit die Klinikkasse stimmt. Jeder will gesünder als vorher aus dem Krankenhaus kommen – nicht mit multiresistentem Keim, weil Personal so knapp ist, dass es nicht mal Zeit zum Händewaschen hat. Und kein Patient braucht ein Medikament, das ihm nur deshalb verschrieben wird, weil der Hersteller dem Arzt ein Seminar bezahlt oder eine Kiste Champagner spendiert hat.

Aber wenn so etwas vorkommt, dann sind das ja Einzelfälle.

Eben nicht, sagt Werner Bartens, Wissenschaftsredakteur der Süddeutschen Zeitung und selbst Doktor der Medizin. In seinem Buch »Heillose Zustände« prangert er das deutsche Gesundheitswesen an, ein – folgt man seiner Argumentation – durch und durch krankes, auf ständiges Wachstum angelegtes System, dominiert von der Pharmaindustrie und anderen Lobbyisten, geprägt von arroganten, aber praxisfernen Chefärzten, geschäftstüchtigen Verwaltungsdirektoren und Medizern, die sich nicht fortbilden, weil sie keine englischen Fachmagazine lesen möchten oder können. Es wird dem Leser Angst und Bange angesichts der Fülle von Missständen: Krankheiten wie das Müdigkeitssyndrom oder »unruhige Beine« werden erfunden oder zumindest übertrieben, um neue Märkte zu schaffen; Grenzwerte für Cholesterin so lange abgesenkt, bis fast jeder einen erhöhten Spiegel hat; gefährliche Grippe-Epidemien werden herbeigeredet und Stimmungsschwankungen zu Depressionen stilisiert – alles, um Geld zu machen. Viele Vorsorgeuntersuchungen wie Routine-Mammografie für Frauen sind laut Bartens überflüssig oder zweifelhaft – ob mit oder ohne »Screening«, die Zahl der Todesfälle je tausend Frauen bleibe fast gleich. Dafür machen aber unklare Befunde Angst und Sorgen und ziehen teilweise invasive Behandlungen nach sich, deren Nutzen, wie er sagt, nicht er-

wiesen ist. Entwickelt die Pharmaindustrie Medikamente, so sind die laut Bartens meist gar nicht neu, sondern Altes in neuem Gewand (und mit neuem Preis) –, sollte sich herausstellen, dass die Wirksamkeit zu wünschen übrig lässt, würden Studien einfach an der passenden Stelle abgebrochen oder verschwänden in Schubladen.

Und über ärztlichen Kunstfehlern liegt schwer der »Kittel des Schweigens«.

Komplizen in diesem Spiel sind naive Politiker – welche Gesundheitsreform hat je diesen Namen verdient, fragt Bartens – und Mediziner, die sich korrumpieren lassen. Gute und engagierte Ärzte gibt es demnach nur trotz und nicht dank des Gesundheitssystems. Auch das Argument, die Deutschen würden immer älter, zieht für den Autor nicht als Beleg für gute medizinische Versorgung. Diese Tatsache hat nach seiner Analyse vor allem mit Lebensstil und Ernährung zu tun.

Bartens' Blick auf eine Medizin, die laut Untertitel »die Menschen krank und das Land arm macht«, ist ein populärwissenschaftliches Werk, pffiffig geschrieben, locker lesbar und mit auf düstere Weise lustigen Formulierungen wie »Die Fakten und die Toten«. Gleichwohl hat er fleißig recherchiert und liefert ein umfangreiches Literatur- und Quellenverzeichnis, um seine Thesen zu untermauern. Zu seinen Kronzeugen zählt er die Cochrane Zentren, die sich für eine evidenzbasierte Bewertung von Therapien einsetzen, und er beruft sich auf Studien und Veröffentlichungen aus dem In- und Ausland.

Trotzdem beschleicht den Leser das Gefühl, hier werde schwarzgemalt. Je nach individueller Erfahrung mit Ärzten und Kliniken, mit Krankheit und Genesung mag man sogar ein wenig Dankbarkeit vermissen für ein Gesundheitswesen, das trotz aller Kritikwürdigkeit immer noch Notfallhilfe und Grundversorgung für alle bietet – auch jenen, die nicht mit der Kreditkarte wedeln können –, das seine Patienten nicht im Wartezimmer unbeachtet sterben lässt und das auch rechtschaffenen ehrlichen

Ärzten ein Auskommen sichert (wenngleich mit Bürokratie verbunden). Der Autor, der auch ein »Ärztelhaserbuch« geschrieben hat, betrachtet das System wenig wohlwollend aus einem bestimmten Blickwinkel. So steht die Pharmaindustrie stark im Fokus; was an deutschen Universitäten an medizinischer Forschung geleistet wird, bleibt weitgehend unberücksichtigt.

Recht kurz fällt der Schluss des Buches aus, in dem sich die Frage »was tun?« stellt. Aber fertige Lösungen – zumal für »heillose Zustände« – sind viel verlangt. Werner Bartens formuliert neben allgemeinen Tipps für den Laien (informieren, demonst-



Werner Bartens

Heillose Zustände
Warum die Medizin
die Menschen krank
und das Land arm macht
 Droemer Verlag 2012,
 ISBN 978-3-426-27581-8,
 224 Seiten,
 18 Euro.

rieren!) eine Reihe von Forderungen an die Fachwelt. Dazu zählen leistungsabhängige Bezahlung für Ärzte sowie das Einführen der sogenannten Positivliste mit rund 1500 erwiesenen wirksamen Medikamenten (statt derzeit 60.000). Er will weniger Krankenkassen und gar keine privaten mehr; auch das Gesundheitsministerium möchte er abschaffen, »solange es nicht die Gesundheit der Menschen, sondern die Gesundung der Medizinindustrie im Sinn hat«. Fürs Studium wünscht er sich mehr »hausärztliche Ausbildung« und bessere Vorbereitung auf den Praxisalltag.

Insgesamt ein lesenswertes Buch, über das sich lebhaft diskutieren lässt – vor allem mit Ärzten. Viele der Aussagen treffen einen Nerv. Dem Appell, im Patienten auch im Zeitalter einer stark technisierten Medizin vor allem den Menschen zu sehen, der Zeit, Zuwendung und Barmherzigkeit verdient, ist nichts hinzuzufügen. ♦

Die Rezensentin

Ariane Stech arbeitet als freie Journalistin für verschiedene Medien, regelmäßig auch für »Forschung Frankfurt«. Zu ihren Spezialgebieten zählen unter anderem Tourismus, soziale und gesundheitspolitische Themen.

Achtung für zukünftige Personen?

Ethische Fragen im biotechnologischen Zeitalter

Sollte Embryonen rechtlicher Schutz vor Zerstörung oder Schädigung gewährt werden? Und wenn ja, unter welchen Umständen? Darf die Gesellschaft genetische Selektion und/oder Manipulation erlauben – um Behinderungen zu vermeiden, soziale Gleichheit zu befördern oder menschlichen Fortschritt voranzutreiben? Schließlich: Warum ist der Status des ungeborenen Lebens überhaupt relevant?

Diese Fragen gehören zu den umstrittensten, mit denen uns die rasanten neueren Entwicklungen innerhalb der Genforschung und der Reproduktionstechnologien konfrontieren. Diese Fragen waren nicht nur Anlass für erhitzte öffentliche Debatten in Europa und den USA, sie haben auch eine faszinierende und stetig wachsende Forschungsliteratur angeregt. Die Geistes- und Sozialwissenschaften wollen vor allem einen normativen Rahmen entwickeln, innerhalb dessen wir über diese neuartigen Fragen angemessen nachdenken können.

Schutz für den Embryo: Das Prinzip der zukünftigen Personalität und das Prinzip der Vorsicht

Bei Anja Karneins Buch »Zukünftige Personen« handelt es sich um einen fesselnden und zum eigenen Denken anregenden Beitrag. Das Buch gliedert sich in zwei Teile: Im ersten

ment sodann auf eine spezifische Kategorie von Embryonen und Föten aus, nämlich jene, die dereinst geboren werden, weil eine bestimmte Frau (sei es die biologische Mutter oder eine Leihmutter) dazu bereit ist, sie zu gebären. Karnein vertritt die These, dass diese Bereitschaft einer Frau, mit einem Embryo schwanger zu werden, eine notwendige Bedingung dafür darstellt, dem Embryo zu einem beliebigen Zeitpunkt vor seiner Geburt irgendeine Art von Schutz zuzusprechen.

Zusammengefasst argumentiert Karnein dafür, dass jenen Embryonen, die geboren werden, in Antizipation ihres zukünftigen Status als moralisch Handelnden von ihrer Empfängnis an Achtung und rechtlicher Schutz zuerkannt werden sollten. Sie nennt dies das »Prinzip der zukünftigen Personalität«. Zudem sollten jene Embryonen, von denen unklar ist, ob sie geboren werden oder nicht, aus Gründen der Vorsicht mit der gleichen Achtung behandelt werden, falls sie tatsächlich geboren werden, also gemäß des »Prinzips der Vorsicht« ab.

Eine spannende Konsequenz dieser Argumentation ist die folgende: Nach Karnein haben Embryonen, die in Laboren übrig bleiben, ein Recht, geboren zu werden; dann nämlich, wenn es für sie eine potenzielle Leihmutter gibt, die bereit ist, den Embryo auszutragen. Dieses Recht gilt unabhängig von den Wünschen der biologischen Eltern. Diesen wird somit weder ein Eigentumsrecht an ihren Embryonen zugestanden, noch sind sie oder irgendjemand anderes befugt, solche Embryonen zu zerstören, solange eine Frau bereit ist, diese auszutragen.

Die Rechtslage in Deutschland ist inkonsistent

In den Kapiteln 2 und 3 geht Karnein von der Theorie zur Praxis über und untersucht, wie das deutsche und das US-amerikanische Recht diese Fragen jeweils regeln. Sie zeigt zudem, wie die politischen Kontexte, innerhalb derer die Entscheidungen zur Abtreibung in diesen beiden Ländern getroffen wurden, die

späteren Regelungen des Embryonenschutzes im Zivil- und Strafrecht beeinflusst haben. Im deutschen Fall vertritt Karnein die These, dass die gegenwärtige Rechtslage in Bezug auf den gewährten Schutz zutiefst inkonsistent ist. So wird etwa die Tötung einer schwangeren Frau und ihres Fötus nach deutschem Recht lediglich als *ein* Tötungsdelikt angesehen. Und doch ist es Ärzten, die künstliche Befruchtungen durchführen, nicht gestattet, mehr Embryonen zu erzeugen (und damit zu zerstören), als für diese Prozedur benötigt werden, weil dem Embryo hier »menschliche Würde« zugesprochen wird. Seine Zerstörung käme daher einer Verletzung dieser Verfassungsbestimmung gleich.

In ihrer Diskussion des US-amerikanischen Rechts argumentiert Karnein, dass die Rechtfertigung dafür, Abtreibung unter Bezug auf das Recht auf Privatheit zu erlauben, »Pro-Choice«-Vertreter davon abgehalten hat, sich auch nur für irgendeinen Schutz von Embryonen einzusetzen – nicht einmal für jene, die geboren werden. Karnein meint daher, dass es sich hierbei um einen blinden Fleck des Rechts handelt, der primär politisch motiviert ist. Sowohl im deutschen als auch im US-amerikanischen Fall gelingt es Karnein, in überzeugender Weise aufzuzeigen, dass ihr theoretischer Rahmen helfen würde, die bestehenden Politiken über sich selbst aufzuklären und konsistenter zu gestalten.

Kein Mensch soll zukünftige Personen beherrschen dürfen

Im zweiten Teil des Buches »Selektion und Manipulation« setzt sich Karnein mit der Forschungsliteratur zur Ethik der genetischen Manipulation auseinander, weist auf die Defizite dieser Literatur hin und erläutert, inwiefern sich ihr eigener Ansatz von den bisherigen Argumentationen abhebt. Am ehesten orientiert sich Karnein noch an der Position von Jürgen Habermas, weil sie ebenfalls darauf besteht, dass ein jedes Argument für oder wider die Erlaubnis genetischer Manipulation die moralische Achtung für Personen zu berücksichtigen hat.



Anja Karnein

Zukünftige Personen. Eine Theorie des ungeborenen Lebens von der künstlichen Befruchtung bis zur genetischen Manipulation

Berlin 2013, Suhrkamp Verlag, ISBN 978-3-518-29586-1, 270 Seiten, 15 Euro.

Teil »Erzeugung und Zerstörung« entwickelt Karnein ihr philosophisches Argument für die moralische Notwendigkeit, Personen aufgrund ihres Status als moralisch Handelnde zu achten. Sie weitet dieses Argu-

Allerdings kritisiert sie an Habermas die stärker psychologische und anthropologische Begründung und beharrt darauf, dass unsere Bedenken zuallererst moralischer Natur sein, sich also aus unseren moralischen Pflichten gegenüber Personen speisen müssen.

In Kapitel 6 entfaltet Karnein schließlich ihre eigene Theorie und erläutert, warum wir genetische Selektion und Manipulation in solchen Fällen erlauben sollten, in denen ein Embryo geboren würde, der nicht über die sozial notwendigen Fähigkeiten verfügt, um ein unabhängiges Leben zu führen. Unabhängigkeit wird dabei mit Bezug auf geistige sowie körperliche Fähigkeiten definiert – als Vermögen, »gegen die eigene Erziehung [zu] rebellieren« (S. 231) und »eigenständig seine Sachen zu packen, sein Zuhause zu verlassen, sein eigenes Leben zu führen sowie für sich selbst zu sorgen« (S. 232). Jeder Embryo oder Fötus, von dem sich zeigen lässt, dass er diese Bedingungen zukünftig nicht wird erfüllen können, darf nicht nur einer genetischen Veränderung unterzogen werden – es mag sogar ein soziales Erfordernis sein, dies zu tun.

Auf der anderen Seite argumentiert Karnein dafür, dass ein jeder

Embryo oder Fötus, der zu einem unabhängigen Leben fähig sein wird, nicht genetisch verändert werden sollte, weder zu Zwecken der »Verbesserung« noch der »Verschlechterung«, weil er seine Charakteristika als die genuin seinigen besitzt. Diese Charakteristika aufgrund der spezifischen Wertvorstellungen der vorangehenden Generation zu verändern, würde eine Form der intergenerationalen Beherrschung darstellen.

Zusammengenommen sollen diese zwei Bestimmungen vor allem dem Ziel dienen, Beherrschung zu verhindern; sei es aufgrund der Abhängigkeit einer zukünftigen Person von ihren Zeitgenossen (etwa wegen einer Behinderung) oder aufgrund der Manipulation zukünftiger Personen durch vorangehende Generationen, obgleich diese Personen zur Unabhängigkeit fähig sind.

Eine philosophische Argumentation innerhalb des Liberalismus

Auch wenn sich einige Leser an Karneins Position zur Abtreibung reiben mögen, kann man die Mehrzahl ihrer Argumente überzeugend finden, ohne Karneins Position in Bezug auf dieses höchst umstrittene

Thema zu teilen (und letztlich macht dieses auch gar nicht den eigentlichen Kern des Buches aus). Kritischen Lesern mag zudem auffallen, dass es sich hier um ein philosophisches Argument innerhalb des Liberalismus handelt, das sich hauptsächlich mit anderen liberalen Autoren auseinandersetzt und insofern nicht dafür gedacht ist, auf religiöse oder andere philosophische Ansätze und deren Einwände zu antworten. Das Buch stellt vor allem ein Argument vor, das aus sich selbst heraus verständlich ist und es dem Leser somit ermöglicht, für sich selbst zu entscheiden, inwiefern es ihn überzeugt.

Sicher ist jedoch, dass Leser jeglicher Provenienz dies als ein Buch schätzen werden, das nicht nur klar argumentiert, sondern auch einen gründlich durchdachten und wohl ausgewogenen Ansatz zu höchst kontroversen Fragen vorlegt. Bei Karneins Monografie handelt es sich um einen mutigen und äußerst wertvollen intellektuellen Beitrag zu den bioethischen Debatten unserer Zeit. ♦

Die Rezensentin

Erin Cooper schließt gerade ihren MA in Politischer Theorie an der Goethe-Universität. Sie erwarb ihren BA an der University of California, Berkeley (USA).

Weiße Kittel, Schwarze Magie

Placebo nutzen, Nocebo kennen

Das Placebo ist das meistuntersuchte Medikament der Welt. Aber ist es wirklich ein Medikament, oder sollte man besser von einem psychologischen Effekt sprechen? Dass die Antwort dazu nicht trivial ist, beweist der erste Teil des Hörbuchs mit dem provokativ formulierten Titel »Placebo oder die Heilkraft der Lüge«. Die Autoren, der Neurologe Dr. Magnus Heier und der Apotheker Dr. Andreas H. Ziegler, fassen die aktuelle Forschung verständlich und einprägsam zusammen. Dabei zeigen sie, dass der Placebo-Effekt sich nicht auf die Verabreichung von Tabletten ohne Wirkstoff beschränkt.

Um es gleich vorwegzunehmen: Der Placebo-Effekt ist keineswegs ein rein psychologischer Effekt. Das zeigt eine Studie an Parkinson-Patienten, die mit der gängigen L-Dopa-Thera-

pie behandelt wurden. Das Medikament kompensiert die nachlassende Dopamin-Produktion des Gehirns. Aber auch bei Placebo-Gabe konnte eine 200-prozentige Steigerung der Dopamin-Produktion bei den Kranken nachgewiesen werden. Woraus zu schließen ist, dass Placebos neurobiologische Prozesse in Gang setzen können. Ebenso können Effekte wie Gewöhnung, Toleranz und Abhängigkeit auftreten.

Das Ritual von Spritzen und weißen Kitteln

Wie ist das zu erklären? Die Autoren diskutieren zwei Modelle: einerseits die klassische Konditionierung nach Pawlow. So geht es einem Patienten mit Rückenschmerzen, der aus Erfahrung weiß, dass »seine Spritze«

ihm Linderung verschafft, oft schon beim bloßen Anblick der aufgezogenen Spritze besser. Auch die Farbe der Lösung kann die Wirkung positiv beeinflussen. Das Gleiche gilt für die Farbe und Form von Tabletten (grüne wirken gut gegen Angststörungen, gelbe gegen Depressionen, rote stimulieren, blaue beruhigen). Wichtig ist auch das Ritual, das wir von Kindheit an als medizinischen Kontext kennen: der Arzt im weißen Kittel, die Praxis oder das Krankenhaus, der Geruch von Desinfektionsmitteln. Darin unterscheiden sich moderne Menschen wenig von indigenen Völkern, deren Medizinmänner tanzen, in Trance verfallen und Beschwörungsformeln sprechen.

Andererseits spielt die Erwartungshaltung des Patienten eine Rolle. Diese steht bei bewussten Vor-

gängen, insbesondere der Wahrnehmung von Schmerz, im Vordergrund. Wenn der Arzt seinem Patienten sagt, er werde ihm ein starkes und schnell wirkendes Schmerzmittel spritzen, wird die Wirkung in



Magnus Heier,
Andreas S. Ziegler

**Weiße Kittel –
Schwarze Magie.
Placebos und Nocebos
als Blendwerk der
Medizin**
Stuttgart 2013,
Hirzel Verlag,
ISBN
978-3-7776-2277-4,
17,90 Euro.

der Regel verstärkt. Das belegen Studien, bei denen Wirkstoffe verdeckt verabreicht wurden etwa als Zusatz in einer Infusion, über deren Wirkung dem Patienten nichts mitgeteilt wurde. Sie linderten den Schmerz weniger effektiv.

Raffiniertes Theater im OP

Schon die Teilnahme an einer klinischen Studie kann das subjektive Empfinden verbessern. Ebenso ein medizinischer Eingriff wie eine Operation. Eindrucksvoll belegt das eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2002 bei Patienten mit Kniegelenksarthrose. Nur bei zwei Dritteln der Patienten wurde operiert; die anderen Studienteilnehmer wurden einer Schein-OP unterzogen. In beiden Gruppen waren 90 Prozent der Patienten mit dem Ergebnis der Behandlung zufrieden. Langfristig hatten die Schein-Operierten sogar weniger Schmerzen.

Indikationen, bei denen sich der Placebo-Effekt gut nutzen lässt, sind – neben Schmerzen – Schwindel, Übelkeit, Asthma und Allergien. Wenig Einfluss hat er dagegen bei Krebs und Herzschwäche. Unnötig zu sagen, dass manche Patienten für den Effekt empfänglicher sind als andere, Kinder und Jugendliche tendenziell mehr, und dass jeder Patient auf die Medizin am besten reagiert, der er am meisten vertraut. Grundsätzlich gilt: Ein Placebo oder eine vom Placebo-Effekt begleitete therapeutische Maßnahme wirken nur immer so stark, wie es der Patient erwartet.

Aufgrund dieser Erkenntnisse werden Placebo-Effekte inzwischen auch nicht mehr als Defizit angesehen, sondern als wertvolle Ergänzung zur Arzneimitteltherapie eingesetzt. Zwar fordern die Ärztekammern ihre Mitglieder nicht dazu auf, Scheinpräparate zu verschreiben, aber allein durch ihr Auftreten können Ärzte die Wirkung einer Therapie verstärken. Etwa durch ihre Begeisterung für eine neue Therapieform, angemessene Kommunikation (eine Mischung aus Empathie und klaren Informationen) und die Beteiligung des Patienten an Entscheidungen, wenn mehrere Optionen vorhanden sind.

Voodoo-Zauber mit Beipackzetteln

Weniger bekannt ist der Nocebo-Effekt, der böse Zwilling des Placebo-Effekts, um den es im zweiten Teil des Hörbuchs geht. Auch hier geht es um Erwartungen, allerdings negative. Denn die Angst vor Krankheiten kann tatsächlich krank machen. So treten nach dem Studium von Beipackzetteln bei einigen Patienten vermehrt Nebenwirkungen auf. Extrem ist der Fall von Derek Adams, der an einer medizinischen Studie zu einem Antidepressivum teilnahm und mit einer Überdosis des Mittels einen Suizidversuch unternahm, nicht wissend, dass er zur Placebo-Gruppe gehörte. Er entwickelte, entsprechend den Angaben auf dem Beipackzettel, lebensbedrohliche Symptome und konnte im Krankenhaus nicht stabilisiert werden. Erst nachdem er erfuhr, dass er sich mit einem Placebo vergiftet hatte, beserte sich sein Zustand.

Ebenfalls in die Kategorie des Nocebo-Effekts fällt die im Januar 1964 zum ersten Mal beobachtete »Diens-tagskrankheit«. An diesem Tag häuften sich in den Arztpraxen Patienten, die alle über die gleichen Symptome klagten. Am folgenden Dienstag waren es die Symptome einer anderen Krankheit, die am Vorabend in der Fernsehsendung »Gesundheitsmagazin Praxis« vorgestellt worden war. Nach dem Moderator der Sendung, Hans Mohl, wird dieser Effekt heute als Morbus Mohl bezeichnet.

Ungewollt tragen auch Ärzte und das Gesundheitssystem zur Verunsicherung und Verängstigung von Patienten bei und machen sie dadurch krank. So beklagen die Autoren, dass die Wartezeiten auf ein klärendes

Gespräch bei lebenswichtigen Befunden, etwa bei Verdacht auf Krebs, oft viel zu lang sind. Weil das Bild, das Patienten von einer Krankheit haben, oft verzerrt ist, malen sie sich in der Wartezeit Horrorszenerien aus, was ihren Zustand verschlechtert. Auch Aussagen der Art »Sie haben noch drei Monate zu leben« können wie eine selbsterfüllende Prophezeiung wirken und den Patienten vor der Zeit sterben lassen.

Weniger Technik, mehr Worte

Darüber hinaus werden mit einem Overkill an bildgebenden Verfahren anatomische Auffälligkeiten sichtbar gemacht, die oft harmlos sind, die Betroffenen aber belasten (Information des Arztes: »Das ist nicht schlimm, wir müssen es aber beobachten«). Nirgendwo werden so viele Röntgenbilder und computertomografische Aufnahmen gemacht wie in Deutschland. Besonders gefährdet sind Privatpatienten, weil deren Krankenversicherungen ausufernde, aber oft unnötige Untersuchungen bezahlen und diese sich für den Arzt oder das Krankenhaus rechnen. Beim Patienten aber wächst mit jeder neuen Untersuchung die Angst vor einer ernst zu nehmenden Erkrankung.

Die Macht der Bilder

Wie stark Patienten durch die Macht der Bilder zu beeinflussen sind, demonstrieren die Autoren am Beispiel von Rückenschmerzen, die zu den häufigsten Beschwerden in der Hausarztpraxis gehören. Zeige der Arzt einem Patienten Bilder von seiner »völlig kaputten Wirbelsäule«, könne er davon ausgehen, dass die Schmerzen chronifizieren – obwohl Menschen mit diesem Befund auch weitgehend beschwerdefrei sein könnten. Statt entmutigender Röntgenbilder empfehlen die Autoren eine Kombination von Muskeltraining und psychologischer Betreuung.

Bei Ärzten sei der Nocebo-Effekt noch zu wenig bekannt, beklagen Heier und Ziegler, und fordern mehr Forschung über den ungewollten Voodoo-Zauber. Ihr Fazit: Placebo nutzen, Nocebo kennen. ◆

Die Rezensentin

Dr. Anne Hardy ist Redakteurin von »Forschung Frankfurt«.

Wir sind Affen, aber nicht nur

Der Neurowissenschaftler Ramachandran sucht die Besonderheit des Menschen in der Struktur seines Gehirns

Menschen sind Affen.« Aber das ist kein Grund, ein einschränkendes »nur« zu verwenden, meint der Neurowissenschaftler V. S. Ramachandran. Er ist davon überzeugt, dass wir »etwas Einzigartiges, nie Dagewesenes, etwas Transzendentes« sind. In seinem Buch, dem Ergebnis eines großen Teils seines Lebenswerks, befasst er sich mit den Eigenschaften, die den Menschen auszeichnen: komplexe Sprache, Humor, abstraktes Denken, Sinn für Ästhetik und Selbstwahrnehmung. Er fragt, wie sie sich im Laufe der Evolution entwickelt haben und welche anatomischen Strukturen des Gehirns sie hervorbringen.

»Die Frau, die Töne sehen konnte« ist eine Aktualisierung seines 2001 erschienen Erstlingswerks »Die blinde Frau, die sehen kann«. Seitdem haben die kognitiven Neurowissenschaften eine stürmische Entwicklung erlebt. Zwar meint der Autor: »Momentan befinden wir uns tastend auf dem Weg zum neurowissenschaftlichen Periodensystem, sind aber noch meilenweit von der Atomtheorie entfernt«, aber er ist sicher, dass die kommenden Jahre theoretische Umwälzungen und technische Innovationen bringen werden, die ebenso einschneidend sein könnten, wie es die Quanten- und Relativitätstheorie für die Physik waren.

Ramachandran, Direktor des »Center for Brain and Cognition« in San Diego und Professor für Psychologie und Neurowissenschaften an der University of California, gilt als einer der innovativsten Forscher seiner Zeit. So formulierte er eine Theorie des Phantomschmerzes und leitete daraus eine einfache Therapie mit einer Spiegelbox ab. Sie vermittelt dem Patienten die Illusion, das Phantomglied sei wiederhergestellt und er könne es wieder bewegen, wodurch sich der Phantomkrampf löst. Diese Therapie wird mittlerweile auch zur Rehabilitation gelähmter Gliedmaßen bei Schlaganfall-Patienten eingesetzt.

Den Ton etwas blauer, bitte

Es sind vor allem die Fallgeschichten, die das Buch interessant ma-

chen. Beispielsweise bei der Synästhesie, die Ramachandran eingehend untersucht hat. Menschen mit dieser neurologischen Besonderheit sehen beispielsweise Zahlen oder Töne farbig. So bat der Komponist Franz Liszt sein Orchester: »Oh bitte, ein bisschen blauer, der Ton verlangt es.« Wie eine Synästhetikerin etwa die Rote der Zahl 7 wahrnimmt, findet der Neurologe durch geschicktes Fragen heraus: Sieht sie auch eine römische VII in rot? Ist eine vorgestellte 7 genauso rot wie eine aufgeschriebene? Erscheint auch eine weiße 7 auf schwarzem Grund als rot? Ab welchem Abstand verschwimmen die Farben einer als rot empfundenen 7 und einer als blau empfundenen 5 in der Zahl 75?

In seinem einleitenden Rückblick auf seine naturwissenschaftlichen Interessen als Jugendlicher erklärt Ramachandran, dass er schon früh lernte, das Offensichtliche nie als selbstverständlich hinzunehmen. So kommt er oft schon durch die Befragung seiner Patienten, die Beobachtung ihres Verhaltens und einfache neurologische Tests zu Hypothesen. Er kokettiert mit seiner Abneigung gegen hoch entwickelte Technik (seine entscheidenden Erkenntnisse zum Phantomschmerz habe er gemacht, indem er mit einem feuchten Wattestäbchen über verschiedene Hautareale seiner Patienten strich), aber er zieht auch moderne Neuroimaging-Methoden zu Rate.

Das Selbst besteht aus vielen Strängen

Beeindruckend ist die Fülle seiner Ideen zu neuen Experimenten. Gerade weil er sich mit Fragen beschäftigt, die bisher vor allem in das Gebiet der Philosophie fielen – etwa: »Wie entsteht Selbstwahrnehmung oder die Verbindung zwischen Körper und Bewusstsein?« – verlangt er, dass seine Hypothesen experimentell überprüfbar sein müssen. Ausgangspunkt sind für ihn die oft skurrilen Krankengeschichten von Patienten, denen Teile der Selbstwahrnehmung verloren gegangen sind. Etwa Patrick, der einen Phantomzwilling mit syn-

chronen Bewegungen sieht. Oder Ali, der nach eigener Aussage »nicht vorhanden ist«. Überzeugend führt Ramachandran seinen Lesern vor, dass das Selbst keine monolithische Entität ist, sondern aus vielen Strängen besteht, die entflochten und experimentell untersucht werden können.

Seine Überlegungen fesseln nicht zuletzt deshalb, weil sie Fragen über uns selbst aufwerfen. Beispielsweise, ob es möglich wäre, die Inselbegabung mancher autistischer Kinder in einem normal funktionierenden Gehirn zu aktivieren. Der Autor berichtet über ein Mädchen mit einem außergewöhnlichen Zeichentalent. Während der Adoleszenz ging dieses Talent verloren, als ihr Gehirn einige höhere Fähigkeiten erwarb und die autistische Störung abnahm. Der Au-

Vilayanur S.
Ramachandran

Die Frau, die Töne sehen konnte Über den Zusammenhang von Geist und Gehirn

Rowohlt Verlag 2013,
ISBN 978-3-498-05794-7,
527 Seiten,
24,95 Euro.



tor vermutet, dass formale Bildung, die auch eine Abstrahierung und Bewertung des Wahrgenommenen nach sich zieht, einige Aspekte der Kreativität ersticken kann.

Warum manche Menschen uns auf rätselhafte Weise anziehen

Auch Ramachandrans Hypothesen zur evolutionären Entwicklung unseres Sinns für Ästhetik machen nachdenklich. Ausgehend von den Versuchen des Nobelpreisträgers Nikolaas Tinbergen an Silbermöwen erklärt er, wie die Übertreibung von Schlüsselreizen unsere Reaktionen verstärken kann. Überraschenderweise reagierten die Möwenküken besonders stark auf einen »Superschnabel«, der mit der anatomischen Form des Schnabels ihrer Mutter keine Ähnlichkeit hatte. Der Autor vermutet, dass solche »ultranormalen Stimuli« nicht

Die Rezensentin

Dr. Anne Hardy
ist Redakteurin
von Forschung
Frankfurt.

nur unsere ästhetischen Vorlieben in der Kunst erklären, sondern auch, warum wir uns von manchen Menschen auf rätselhafte – oder sogar absurde – Weise angezogen fühlen, obwohl sie im herkömmlichen Sinne nicht schön sind.

Um zu beweisen, dass seine reduktionistische Methode keineswegs eine mangelnde Wertschätzung gro-

ßer Kunst bedeutet, lässt sich der Autor zu einem faszinierenden Exkurs über indische Kunst hinreißen. Seine Erklärung einer Bronzeskulptur des tanzenden Shiva ist zugleich ein Hinweis darauf, dass Ramachandran sich von Transzendenz angezogen fühlt, auch wenn er seinen Platz an der Seite der Naturwissenschaftler wählt.

Bleibt noch anzumerken, dass es für das Verständnis notwendig ist, sich mit der Anatomie des Gehirns und mit einigen neurologischen Fachausdrücken vertraut zu machen. Der Autor erleichtert dies durch einen einführenden Rundgang durch das Gehirn, ein Glossar und die wiederholte Erklärung wichtiger Begriffe. Die Mühe lohnt sich. ◆

Frei von Leid und Schmerz

Juli Zehs literarische Vision einer Gesundheitsdiktatur

Als »der weibliche George Orwell der Gegenwart« wird Juli Zeh beim Erscheinen von »Corpus Delicti. Ein Prozess« gefeiert. Die Geschichte spielt 2057 in einem Staat, der die Gesundheit zur höchsten Bürgerpflicht erhebt und deren Einhaltung streng überwacht. Regelverstöße werden mit Strafen geahndet. Unter dem Deckmantel der Sorge

net habe belehren lassen – zum einen den Beweisgegenstand, also das »Überführungsstück«, gelegentlich auch das Verletzungswerkzeug, zum anderen den Tatbestand, also den »strafrechtlich relevanten Sachverhalt«. Historisch ist der Begriff mit den Inquisitionsprozessen verbunden und als Hexenprozess in einem übertragenen Sinne ist die Geschichte der Biologin Mia Holl, die in »Corpus Delicti« erzählt wird, auch zu verstehen. Ihr Körper, den sie gegenüber den strikten Gesundheitsvorschriften des Staates vernachlässigt hat, ist Tatmittel und Beweisgegenstand zugleich. Auf perfide Art wird der Tatbestand der Rebellion konstruiert, aber trotz brutaler Foltermethoden ist der Protagonistin kein Geständnis zu entlocken, was in paradoxer Weise ihre Widerständigkeit bestätigt. Mit juristischen Spitzfindigkeiten ist der Körperpolitik nicht beizukommen, gleichwohl liefert sie die Folie einer gesellschaftlich engagierten Auseinandersetzung mit den bürgerlichen Freiheitsrechten, die durch eine erkenntnisdienliche Nutzung biometrischer Daten gefährdet ist. Ihrer politischen Überzeugung folgend reichte die studierte Juristin Juli Zeh im Januar 2008 beim Bundesverfassungsgericht Beschwerde gegen den biometrischen Pass ein.

Funktionalität ersetzt: Die staatliche Macht wird polizeilich durchgesetzt, juristisch legitimiert und von den Massenmedien flankierend gestützt. Zeh geht von einem gewaltenteilenden System aus, wobei sie ihr Augenmerk auf die Judikative und die Presse als die vierte Macht im Staat lenkt. In Zehs Prozess-Roman werden die Träume von Rebellion in den Hintergrund gedrängt und als Spinnerei abgetan. Damit einher geht der Verzicht auf eine Liebesgeschichte; sie wird transformiert in die Frage nach dem Vertrauen, das die Protagonistin ihrem Bruder entgegen bringt, ohne dafür vernünftige Gründe anführen zu können. Diese Art der Rationalisierung bleibt defizitär, Vertrauen ist nicht operationalisierbar. Mia Holls Entwicklung von einer emotionalen Skeptikerin zu einer emphatischen Staatskritikerin bewegt sich auf einem Terrain, das kein außen oder außerhalb kennt. Eine durchgängige staatliche Kontrolle spielt in Orwells und Zehs antiutopischen Gesellschaftskonstruktionen die zentrale Rolle. In schönem Einklang mit dem medizinisch-technischen Fortschritt lässt sich die Überwachung perfektionieren; ein im Oberarm implantierter Chip zeichnet die Gesundheit aller lückenlos auf.

Die in »Corpus Delicti« entworfene Gesundheitsdiktatur präsentiert einen intellektuell besonders brisanten Fall einer Dystopie, einer Fehlagerung von Organen. Dass die bürgerliche Revolution in einen Terror der Tugend kippt, lässt sich am Beispiel von Robespierre studieren. Dass Aufklärung in Barbarei umschlagen kann, haben Adorno und Horkheimer angesichts des Zweiten Weltkrieges philosophisch analysiert. An diese kulturpes-



Juli Zeh

**Corpus Delicti.
Ein Prozess**

Frankfurt 2009,
Verlag Schöffling & Co,
ISBN:
978-3-89561-434-7,
272 Seiten,
19,90 Euro.

um das Wohl des Einzelnen geht es vor allem um staatlichen Machterhalt. Als Science-Fiction-Krimi verkauft sich der Roman sehr gut. Juli Zeh wählt mit ihrer Protagonistin Mia Holl eine ebenso angepasste wie erfolgreiche Naturwissenschaftlerin, die durch den Selbstmord ihres Bruders Moritz in eine existentielle Krise gestürzt wird, in deren Folge sie in die Mühlen der Justiz gerät, was dann ihr Selbst- und Weltbild verändert. Eine düstere Zukunftsvision, die die Unangreifbarkeit des Staates und die Erfolglosigkeit jeglichen Widerstands aufzeigt – das trifft offensichtlich einen Nerv der Zeit. In diesem Sommersemester war Juli Zeh auf die Poetik-Dozentur an der Goethe-Universität eingeladen und legte in provozierender Manier ihr Verständnis von Literatur dar.

Der Begriff Corpus Delicti bezeichnet – wie ich mich von dem Rechtswissenschaftler Jörg Eisele im Inter-

Mia Holls Wandlung von einer emotionalen Skeptikerin zur emphatischen Staatskritikerin

Anders als Orwell in 1984 verzichtet Juli Zeh in »Corpus Delicti« darauf, das politische System in Parteien, die um einen Führungsanspruch kämpfen, explizit zu differenzieren. Der Personenkult wird durch reine

simistische Diagnose knüpft Juli Zeh an und spielt sie am Beispiel der Gesundheit – der Freiheit von Schmerz und Leid – durch. Dass auch der auf das körperliche Wohl aller seiner Bürger gegründete Staat zu einem totalitären System wird, wenn er versucht, dieses zweifellos hehre Ziel konsequent durchzusetzen, ist in hohem Maße irritierend. Und es ist ein Verdienst des Romans, eine entsprechende Diskussion angestoßen zu haben. Aber Vorsicht: Es geht weder um die Rechtfertigung einer staatlich sanktionierten Krankenversicherung noch um die ethischen Grenzen der regenerativen Medizin. Juli Zeh argumentiert – bei ihrer Ausbildung nicht weiter verwunderlich – auf einer juristisch-staatpolitischen Ebene, die Gesundheit ist lediglich der spezielle Fall – literarisch der Stoff –, an dem staatsrechtliche Probleme durchdekliniert werden.

»Die Gesundheit ist das Leben im Schweigen der Organe.«

Der von Foucault angeregte Körperdiskurs – die Frage nach dem Verhältnis von Wissen, Macht und Subjekt – bildet zwar einen aktuellen Resonanzraum für Mia Holls Geschichte. Das Schlagwort von der Biopolitik wird im Roman aber nicht analysiert, sondern buchstäblich umgesetzt. Demnach gründet der Staat auf dem Machtwissen über den Körper und legitimiert so seine Gesundheitspolitik. Hier ist keine zweistufige Legalität am Werk, sondern eine tautologische Argumentationsstruktur, und mit einem positivistischen Staatsverständnis allein lässt sich kein Widerstandsrecht begründen. Mit der Fixierung auf die Gesundheit als oberstes Staatsziel gerät eine Renaturalisierung der Staatsgewalt in den Blick, die sich auf die Analogie von Staat und Körper/Maschine gründet, wobei das Funktionieren des Staates mit seinen unterschiedlichen Gewalten, den sogenannten Staatsorganen, im erklärenden Vergleich zum potenziell harmonischen Funktionieren der Organe eines Lebewesens gedacht wird. Unbeachtet dabei bleibt eine Doppelcodierung des Begriffs Körper, die von »Körper haben« und »Körper sein«. Implizit nimmt »Corpus Delicti« darauf Bezug, sie wird gleichsam am Körper der Protagonistin ausagiert.

Philosophisch ist Gesundheit ein schwieriger Begriff. Darauf hat Geor-

ges Canguilhem, ein einflussreicher französischer Philosoph und Wissenschaftshistoriker, er war Lehrer von Foucault, Bourdieu und Badiou, hingewiesen. Einen Chirurgen zitierend schreibt er: »Die Gesundheit ist das Leben im Schweigen der Organe.« Diese Sicht bezieht sich auf einen älteren Diskurs, der den Körper als gegeben ansieht. Als Gegenstand der eigenen und der medizinischen Sorge verändert er sich zu einer Ansammlung von Organen, deren Funktionsfähigkeit es zu restituieren, besser noch: zu erhalten gilt. Damit beginnen Diagnostik und Vorsorge. Die Hygiene, eine traditionell medizinische Disziplin, hat aus dem Körper im Lauf des langen 19. Jahrhunderts einen Gegenstand der Normierung und Kontrolle gemacht, wie Philipp Sarasin in seiner Studie »Reizbare Maschine. Eine Geschichte des Körpers 1765–1914« nachgewiesen hat. Vor diesem kulturhistorischen Hintergrund gewinnt der Roman an Tiefenschärfe.

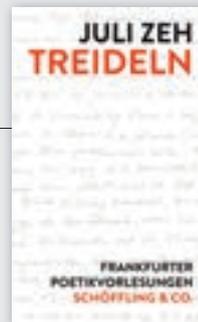
Die auf Gesundheit gründende, biopolitisch ausgerichtete Herrschaft über das Leben bringt die Reizbarkeit des Körpers zum Verschwinden, negiert also die Lüste. Sex dient lediglich einer erfolgreichen Reproduktion der Gattung, so etwas wie Liebe wird als romantischer Anachronismus zurückgewiesen. Völlig durchrationalisiert und von einem Programm gesteuert, das die genetisch bzw. immunologisch zueinander passenden Partner auswählt, führt »Corpus Delicti« eine technologisch perfektionierte Form »natürlicher Auslese« vor. Von der »wilden Privatheit« ihres Bruders will Mia Holl nichts wissen; anspielungsreich verweist der Roman auf »deep throat« oder »doggy style« als non-konforme Sexualpraktiken. Die Protagonistin selbst verzichtet auf Sexualität. Sie wirft sich in die Arme einer »imaginären Geliebten«, die als Erbe und Geschenk des toten Bruders eine Doppelgängerfunktion erfüllt, in dem ansonsten aber realistisch angelegten Roman eine Irritationsfigur bleibt.

Das Ende der Tragik im modernen Überwachungsstaat

Mit der Verurteilung Mia Holls als Terroristin, die der Vereinigung »Recht auf Krankheit« (R.A.K.) angehören soll, ist das Buch jedoch noch nicht zu Ende. Sie wird begnadigt

und in einer Resozialisierungsanstalt mit medizinischer Überwachung und Alltagstraining untergebracht. So verhindert es der Staat – im Roman »Die Methode« –, eine Identifikationsfigur für den Widerstand zu schaffen. Man hat aus der Vergangenheit gelernt. Mag Mia Holl durch ihre Unbotmäßigkeit gegenüber dem Staat auch an Antigone erinnern, so

»Poetikvorlesung? Kommt nicht in Frage. Man ist entweder Autor oder Poetikbesitzer. Ich bin doch nicht mein eigener Deutsch-Leistungskurs. Ohne mich.« Mit Juli Zeh hielt eine promovierte Juristin und streitbare, scharfsinnige Autorin im Sommersemester an der Goethe-Universität die Frankfurter Poetikvorlesungen.



Juli Zeh

Traideln.
Frankfurter Poetikvorlesungen
Frankfurt 2013,
Verlag Schöffling & Co.,
ISBN: 978-3-89561-437-8,
200 Seiten,
18,95 Euro.

Im Schöffling-Verlag ist unter dem Titel »Traideln« das Buch zur Vorlesungsreihe erschienen, in der sie über Bedingungen und Grundlagen ihrer literarischen Arbeit gesprochen – und dabei versucht hat, eine »Anti-Poetologie« zu entwerfen.

Poetik, so sagt Juli Zeh, ist etwas für »Quacksalber, Schwächlinge, Oberlehrer, Zivilversager und andere Scharlatane«. Schreiben lebt von der »Poetikfeindlichkeit«, ist nämlich ein »verschriftlichtes Selbstgespräch«. »Poetik klingt immer so, als wüsste der Autor, was er da tut – dabei weiß er bestenfalls, was er GETAN HAT.«

Von dieser Erkenntnis her lässt sich befreit aufspielen und wunderbar poetologisieren; über die Bedeutung der Erinnerung für das Schreiben zum Beispiel: »Ein Ereignis ist nicht das, was passiert ist, sondern das, was erzählt werden kann.«

hat sich ihre Rolle gegenüber der aus der Antike überlieferten Geschichte doch verändert, denn sie steht nicht vor einer Entscheidung, die sie notwendig schuldig werden lässt. In ihrem Plädoyer begründet sie vielmehr ihre Entscheidungsunfähigkeit. Unter den Bedingungen des modernen Überwachungsstaates, der die Vernunft absolut setzt und Gesundheit einfordert, ist Tragik unmöglich geworden. Sie wird zu einem Funktionsfehler, der sich leicht kurieren lässt, und so wird die Protagonistin doch noch kaltgestellt. ◆

Die Rezensentin

Prof. Dr. Carola Hilmes studierte Germanistik, Politikwissenschaft und Philosophie in Freiburg, Edinburgh, Frankfurt und Paris; arbeitet als Dozentin für Neuere deutsche Literatur an der Goethe-Universität.

Die nächste Ausgabe von »Forschung Frankfurt« erscheint im Dezember 2013

Mobilität – unterwegs in geografischen, sozialen und virtuellen Räumen



Wir leben in einer bewegten Welt. Mobilität ist aus unserem Leben nicht wegzudenken: Wir sind ständig unterwegs in geografischen, sozialen und virtuellen Räumen, wechseln Ort, Verkehrsmittel und Positionen. Welche Rolle spielt Mobilität als Thema in der Forschung? Wie beschäftigen sich Wissenschaftler aus den unterschiedlichsten Disziplinen mit der Mobilität? Dazu mehr in der nächsten Ausgabe unseres Wissenschaftsmagazins »Forschung Frankfurt«.

Wissenschaftsmagazin der Goethe-Universität

Impressum

Herausgeber: Der Präsident der Goethe-Universität Frankfurt am Main
V.i.S.d.P. Dr. Olaf Kaltenborn, Leiter der Abteilung Marketing und Kommunikation

Redaktion: Ulrike Jaspers, Diplom-Journalistin, Referentin für
Wissenschaftskommunikation (Geistes- und Sozialwissenschaften),
Grüneburgplatz 1, Campus Westend, Gebäude PA, Raum 4P.31,
60323 Frankfurt am Main,
Telefon (069)798-13066, Telefax (069) 798-763-12531
E-Mail: jaspers@pww.uni-frankfurt.de
Dr. phil. Anne Hardy, Diplom-Physikerin, Referentin für
Wissenschaftskommunikation (Naturwissenschaften und Medizin),
Grüneburgplatz 1, Campus Westend, Gebäude PA, Raum 4P.31,
60323 Frankfurt am Main,
Telefon (069)798-12498/ oder 798-29228, Telefax (069) 798-763-12531
E-Mail: hardy@pww.uni-frankfurt.de

Wissenschaftliche Berater:
Prof. Dr. Hubert Serve, Stellvertretender Vorsitzender des LOEWE-Zentrums
für Zell- und Genterapie (CGT)
Privatdozent Dr. Joachim Koch, Steering Committee des LOEWE-Zentrums
für Zell- und Genterapie (CGT)

Vertrieb: Helga Ott, Grüneburgplatz 1, Campus Westend,
Gebäude PA, Raum 4P.36A, 60323 Frankfurt am Main,
Telefon (069)798-12472, Telefax (069) 798-763-12531
E-Mail: ott@pww.uni-frankfurt.de

Forschung Frankfurt im Internet
www.muk.uni-frankfurt.de/Publikationen/FFFM/index.html

Anzeigenvermarktung: Zeitungsanzeigengesellschaft RheinMainMedia mbH,
Frankenallee 71–81, 60327 Frankfurt, www.rheinmainmedia.de
Ansprechpartner: Reinhold Dussmann, Telefon: 069 7501 4183,
E-Mail: r.dussmann@rheinmainmedia.de

Druck: Societätsdruck, Westdeutsche Verlags- und Druckerei GmbH,
Kurfürstenstraße 4–6, 64546 Mörfelden-Walldorf

Illustrationen, Layout und Herstellung: schreiberVIS, Büro für Gestaltung, Joachim
Schreiber, Philipp-Reis-Str. 8, 64404 Bickenbach, Tel. (06257) 962131
E-Mail: joachim@schreibervis.de, Internet: www.schreibervis.de

Grafisches Konzept: Elmar Lixenfeld, Büro für Redaktion und Gestaltung,
Werrastraße 2, 60486 Frankfurt am Main, Telefon (069) 7075828
E-Mail: e.lixenfeld@t-online.de

Bezugsbedingungen: »Forschung Frankfurt« kann gegen eine jährliche Gebühr von
12 Euro abonniert werden. Das Einzelheft kostet 6 Euro. Einzelverkauf beim Ver-
trieb: Helga Ott, Senckenberganlage 31, Raum 1052, 60054 Frankfurt am Main,
Telefon (069) 798-22472, E-Mail: Ott@pww.uni-frankfurt.de

Für Mitglieder der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. sind die Abonnementgebühren für »Forschung Frankfurt« im Mitgliedsbeitrag enthalten.
Hinweis für Bezieher von »Forschung Frankfurt« (gem. Hess. Datenschutzgesetz): Für Vertrieb und Abonnementverwaltung von »Forschung Frankfurt« werden die erforderlichen Daten der Bezieher in einer automatisierten Datei gespeichert, die folgende Angaben enthält: Name, Vorname, Anschrift, Bezugszeitraum und – bei Teilnahme am Abbuchungsverfahren – die Bankverbindung. Die Daten werden nach Beendigung des Bezugs gelöscht.
Die Beiträge geben die Meinung der Autoren wieder. Der Nachdruck von Beiträgen ist nach Absprache möglich.

Bildnachweis

Titelbild: schreiberVIS, Joachim Schreiber, Bickenbach.

Editorial: Foto: MPI für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim.

Inhalt: Hinweise bei den jeweiligen Beiträgen.

Kompakt: S. 4: Foto von Uwe Dettmar, Frankfurt; S. 5 Grafik von schreiberVIS, Bickenbach; S. 6: Prof. Hansmann, Senckenbergisches Institut für Pathologie.

Zell- und Genterapie

S. 8: Illustration von schreiberVIS, Bickenbach; S. 11 bis S. 12: Grafiken von schreiberVIS, Bickenbach; S. 12: Autorenfoto privat; S. 13 bis S. 21: Fotos von Uwe Dettmar, Frankfurt; S. 22: SPL / Agentur Focus; S. 23, S. 24 oben, S. 26: Fotos von Dettmar; Seite 24, 25, 26 unten: Fotos privat; S. 27: Foto von Dettmar; S. 28: Fotos von Jan Michael Hosan, Neuwied; S. 29: Grafik von schreiberVIS, Bickenbach; S. 30 oben: Foto von Hosan, Autorenfotos: Grez: Uwe Dettmar, Bü-
ning: privat.

Leukämieforschung

S. 38: Foto von Dettmar; S. 39: Grafiken von schreiberVIS, Bickenbach nach Vor-
lagen von Prof. Evelyn Ullrich; S. 40: Foto von Dettmar; S. 40/41 Zeitleiste: Fotos
aus Wikipedia commons; S. 41: Grafik von schreiberVIS, Bickenbach nach einer
Vorlage von Ullrich, Foto in der Mitte: S. Wehner; S. 42/43: Autorenfotos von Dett-
mar.

Reprogrammierung

S. 62 bis 52: Fotos von Jan Michael Hosan; S. 49: Grafik von schreiberVIS, Bi-
ckenbach, S. 52 unten: Foto von Frank Schnütgen; S. 53 bis 57: Fotos von Hosan;
S. 55: Grafik von schreiberVIS, Bickenbach nach einer Vorlage von Matthias Heil.

Biomedizinische Arzneimittel

S. 58 bis S. 60: Fotos: Jürgen Lecher, Frankfurt; S. 61: Foto vom Paul-Ehrlich-
Institut, Langen.

Gendiagnostik

S. 62 bis 64: Karikaturen von Thomas Plaßmann, Essen; S. 64: Autorinnenfoto:
Privat.

Vorschau: dpa Picture-Alliance, Frankfurt.



Diese Publikation wurde unter Einsatz von FSC® Papier und umwelt-
schonender Druckverfahren hergestellt. Das Forest Stewardship
Council® (FSC) zertifiziert verantwortungsbewusst bewirtschaftete
Wälder nach sozialen und umweltverträglichen Kriterien. Durch die
Produktion sind Treibhausgasemissionen in Höhe von 4 t CO₂-Äqui-
valenten entstanden. Dieses Zertifikat bestätigt die Stilllegung dieser
Treibhausgasemissionen durch Investitionen in das WWF Gold Stan-
dard Klimaschutzprojekt »Windenergie in Yuntdag, Türkei«.



Gründer, Gönner und Gelehrte

Biographienreihe der Goethe-Universität

SOCIETÄTS-
VERLAG

FRANKFURTER SOCIETÄTS-
MEDIEN GMBH

2014 feiert die Goethe-Universität Frankfurt am Main ihren 100. Geburtstag. Mit dieser Biographienreihe erinnert sie an die Menschen, die ihre Geschichte prägen: ihre Gründer, Gönner und Gelehrten.

Folgende Bände erscheinen in Kürze:

Heinz Grosseckttler
Fritz Neumark
Finanzwissenschaftler
und Politikberater
ISBN 978-3-95542-051-2 (Juli 2013)

Anne Hardy
Friedrich Dessauer
Röntgen-Pionier, Biophysiker
und Demokrat
ISBN 978-3-95542-049-9 (August 2013)

Volker Caspari, Klaus Lichtblau
Franz Oppenheimer
Streitbarer Ökonom und Soziologe
der ersten Stunde
ISBN 978-3-95542-050-5 (September 2013)

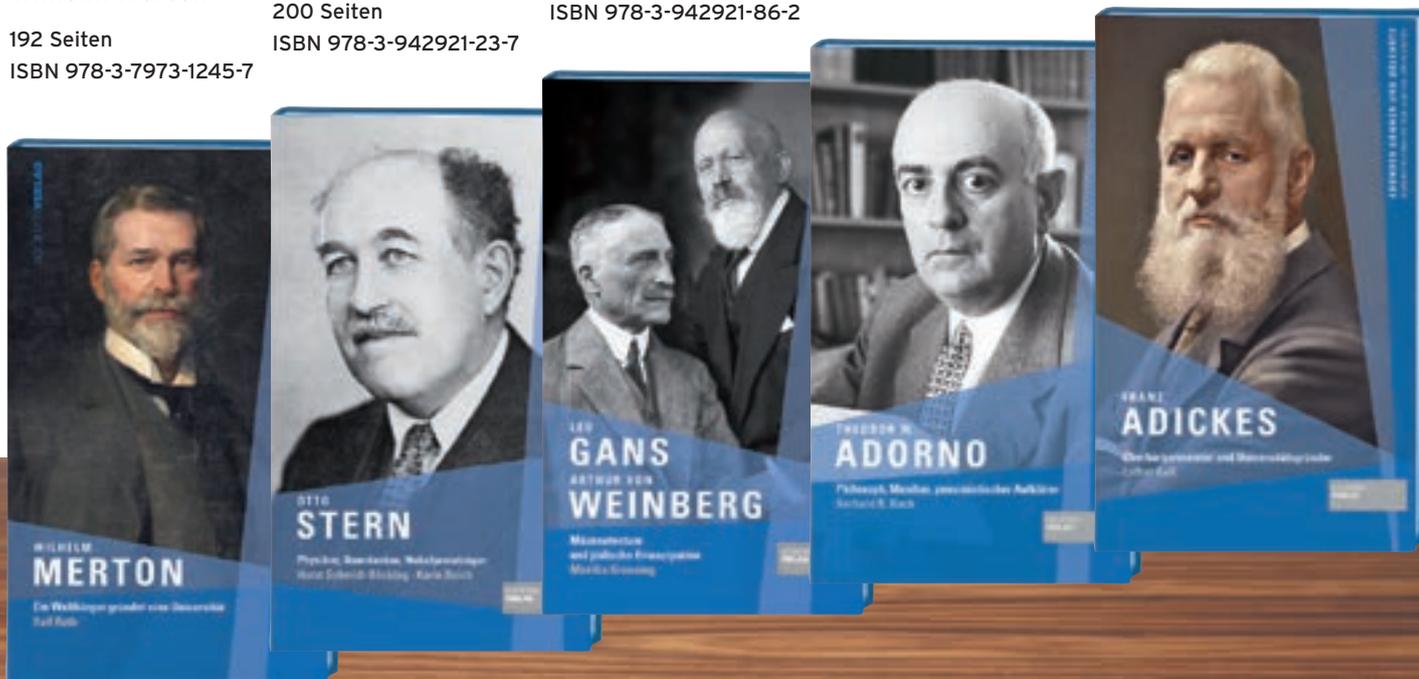
Ralf Roth
Wilhelm Merton
192 Seiten
ISBN 978-3-7973-1245-7

Horst Schmidt-
Böcking, Karin Reich
Otto Stern
200 Seiten
ISBN 978-3-942921-23-7

Monika Groening
Leo Gans
Arthur von Weinberg
192 Seiten
ISBN 978-3-942921-86-2

Gerhard R. Koch
Theodor W. Adorno
192 Seiten
ISBN 978-3-95542-019-2

Lothar Gall
Franz Adickes
192 Seiten
ISBN 978-3-95542-018-5



ÜBERALL IM BUCHHANDEL oder unter WWW.SOCIETAETS-VERLAG.DE

Bestellschein

Bitte liefern Sie an folgende Anschrift:

Datum, 1. Unterschrift

Widerrufsrecht: Sie können Ihre Vertragserklärung innerhalb von 14 Tagen ohne Angabe von Gründen in Textform (z.B. Brief, Fax, Email) oder – wenn Ihnen die Sache vor Fristablauf überlassen wird – durch Rücksendung der Sache widerrufen. Die Frist beginnt nach Erhalt dieser Belehrung in Textform, jedoch nicht vor Eingang der Ware beim Empfänger (bei der wiederkehrenden Lieferung gleichartiger Waren nicht vor Eingang der ersten Teillieferung) und auch nicht vor Erfüllung unserer Informationspflichten gemäß Artikel 246 § 2 in Verbindung mit § 1 Abs. 1 und 2 EGBGB sowie unserer Pflichten gemäß § 312 e Abs. 1 Satz 1 BGB in Verbindung mit Artikel 246 § 3 EGBGB. Zur Wahrung der Widerrufsfrist genügt die rechtzeitige Absendung des Widerrufs oder der Sache. Der Widerruf ist zu richten an: Frankfurter Societäts-Medien GmbH, Societäts-Verlag, Frankentallee 71 - 81, 60327 Frankfurt, genügt.

Widerrufsfolgen: Im Falle eines wirksamen Widerrufs sind die beiderseits empfangenen Leistungen zurückzugewähren und ggf. gezogene Nutzungen (z.B. Zinsen) herauszugeben. Können Sie uns die empfangene Leistung ganz oder teilweise nicht oder nur in verschlechtertem Zustand zurückgewähren, müssen Sie uns insoweit gegebenenfalls Wertersatz leisten. Bei der Überlassung von Sachen gilt dies nicht, wenn die Verschlechterung der Sache ausschließlich auf deren Prüfung – wie sie Ihnen etwa im Ladengeschäft möglich gewesen wäre – zurückzuführen ist. Im Übrigen können Sie die Pflicht zum Wertersatz für eine durch die bestimmungsgemäße Ingebrauchnahme der Sache entstandene Verschlechterung vermeiden, indem Sie die Sache nicht wie Ihr Eigentum in Gebrauch nehmen und alles unterlassen, was deren Wert beeinträchtigt. Paketversandfähige Sachen sind auf unsere Gefahr zurückzusenden. Sie haben die Kosten der Rücksendung zu tragen, wenn die gelieferte Ware der Bestellung entspricht und wenn der Preis der zurückzusendenden Sache einen Betrag von 40 Euro nicht übersteigt oder wenn Sie bei einem höheren Preis der Sache zum Zeitpunkt des Widerrufs noch nicht die Gegenleistung oder eine vertraglich vereinbarte Teilzahlung erbracht haben. Anderenfalls ist die Rücksendung für Sie kostenfrei. Nicht paketversandfähige Sachen werden bei Ihnen abgeholt. Verpflichtungen zur Erstattung von Zahlungen müssen innerhalb von 30 Tagen erfüllt werden. Die Frist beginnt für Sie mit der Absendung Ihrer Widerrufserklärung oder der Sache, für uns mit deren Empfang.

Je
14,80 Euro

- | | | | | | |
|--------------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|--------------|--------------------|
| <input type="checkbox"/> | Exemplar (e) | Adickes | <input type="checkbox"/> | Exemplar (e) | Merton |
| <input type="checkbox"/> | Exemplar (e) | Adorno | <input type="checkbox"/> | Exemplar (e) | Neumark |
| <input type="checkbox"/> | Exemplar (e) | Gans & Weinberg | <input type="checkbox"/> | Exemplar (e) | Dessauer |
| <input type="checkbox"/> | Exemplar (e) | Stern | <input type="checkbox"/> | Exemplar (e) | Oppenheimer |

Datum, 2. Unterschrift

Frankfurter Societäts-Medien GmbH, Societäts-Verlag, Frankentallee 71 - 81, 60327 Frankfurt a. M.,
Telefax: 0 69/75 01-45 11, E-Mail: vertrieb-sv@fs-medien.de, www.societaets-verlag.de

congressfrankfurt

Location. Service. Experience.

Spitzenlage

Congress Center, Festhalle, Kap Europa mitten in Frankfurt.

Hier können Sie alles erreichen und vieles erleben.

Weitere Locations der Messe Frankfurt finden Sie unter:

www.congressfrankfurt.de



messe frankfurt