Hans-Werner Denker (Essen)

Totipotenz – Omnipotenz – Pluripotenz. Ausblendungsphänomene in der Stammzelldebatte: Indikatoren für den Konflikt zwischen Norm- und Nutzenkultur?

Einleitung

Die Debatte über Zulässigkeit der Forschung an frühen menschlichen Embryonen und an menschlichen embryonalen Stammzellen hat bisher erstaunlicherweise die Diskussion eines Kernproblems weitgehend ausgeklammert: die Frage nach dem Status frühembryonaler Zellen/Stammzellen. Aufgrund von Publikationen der jüngeren Zeit (Therapeutisches Klonen: Hwang et al. 2004; Bildung von Keimzellen und deren Vorstufen in der in-vitro-Kultur von Stammzellen: Hübner et al. 2003, Toyooka et al. 2003, Geijsen et al. 2004) kann eine Diskussion dieser Fragen aber nicht weiter hinausgezögert werden. In diesem Zusammenhang ist es auch nicht länger verantwortbar, einige andere, schon lange bekannte Sachverhalte weiterhin in der Diskussion unberücksichtigt zu lassen: die Möglichkeit, aus embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) durch die „tetraploide Komplementierung" nach Nagy et al. (1993) Embryonen zu klonen, und auch Befunde über autonome Selbstorganisationsprozesse in Kulturen von ES-Zellen (Weißbüscheläffchen, Thomson et al. 1996).

ES-Zellen sind Zellen besonderer Art: Dies betrifft ihre Herkunft (Embryonen-„Verbrauch"), aber auch ihre Differenzierungs- und Entwicklungspotenzen: Totipotenz i.e.S., Omnipotenz oder Pluripotenz? Obwohl ES-Zellen häufig als pluripotent bezeichnet werden, gibt es gute Gründe, sie als totipotent (i.e.S. oder i.w.S. = omnipotent) einzustufen (Denker 2000, 2002, 2003b, 2004a): Da

ES-Zellen aus dem Embryoblasten (von Blastozysten) gewonnen werden, scheinen sie auch dessen Differenzierungs- und Entwicklungsfähigkeiten weitgehend beizubehalten (je nach Zellinie in etwas unterschiedlichem Ausmaß). Dies sind, abgesehen von der häufig erwähnten Bildung verschiedener Zelltypen (die für Transplantationszwecke in der Medizin von Interesse sein könnten):

1. Autonome frühembryonale Musterbildungsfähigkeiten (Körpergrundgestalt) (ES-Zellen des Weißbüscheläffchens in vitro: Thomson et al. 1996);
2. Bildung eines kompletten, lebens- und fortpflanzungsfähigen Individuums aus ES-Zellen bei der „tetraploiden Komplementierung" nach Nagy et al. (1990, 1993);
3. Bildung von Keimbahnzellen/Keimzellen (Eizellen, Spermienvorstufen) in vitro eventuell einschließlich Parthenogenese (Hübner et al. 2003, Toyooka et al. 2003, Geijsen et al. 2004).

Diese Besonderheiten stellen ES-Zellen entwicklungsbiologisch betrachtet denjenigen Zellen sehr nahe, aus denen in der Embryonalentwicklung der Embryonalkörper i.e.S. („embryo proper") entsteht, d.h. der Zellgruppe, in der die entwicklungsbiologischen Prozesse der Individuation ablaufen. Vielleicht sind ES-Zellen sogar als prinzipiell identisch mit diesem „Embryo-Bildungsgewebe" anzusehen, und die Realisierung ihrer Potenz (i.e.S.) hängt nur von Umgebungsbedingungen/Kulturbedingungen ab (diskutiert in: Denker 2000, 2004a).

ES-Zellen muß daher ein besonderer Status und auch ein besonderer Schutzanspruch zugebilligt werden.

Hieraus ergeben sich Forderungen an die Legislative und die Forschungspolitik: Für die Legislative stellt sich die Aufgabe, besondere gesetzliche Bestimmungen nicht nur für Erzeugung/Import von menschlichen ES-Zellen zu erlassen (wie z.B., in durchaus problematischer Weise, im Stammzellgesetz [StZG] geschehen), sondern auch für den Umgang mit ihnen unter Potenzstatus-Aspekt. Da wir aufgrund der vorliegenden, allerdings begrenzten Informationen Anlaß haben davon auszugehen, daß nicht alle ES-Zellinien das gesamte Spektrum der o.g. ethisch problematischen Eigenschaften zeigen (Nagy et al. 1993; weitere Lit. s.u.), ergibt sich die Frage, ob die Zulässigkeit des Umgangs mit ES-Zellen unter dem Potenzaspekt je nach Zellinie unterschiedlich gesehen werden sollte (Kann der Umgang mit und die Verbreitung von solchen menschlichen ES-Zellinien, aus denen durch tetraploide Komplementierung Menschen geklont werden könnten, zugelassen werden?). Für die Forschungspolitik ergibt sich die Forderung, gezielt Arbeiten zu fördern, die durch experimentelle Untersuchungen an (nichtmenschlichen) Primaten-ES-Zellen versuchen, die Frage zu klären, ob die Zellen eine autonome frühembryonale Musterbildungsfähigkeit (Totipotenz i.e.S.) besitzen oder die Potenz zu einer assistierten Embryobildung im Sinn der tetraploiden Komplementierung. An menschlichen ES-Zellen verbieten sich solche Untersuchungen, da sie auf das Klonen eines menschlichen Embryos hinauslaufen würden. Wichtig wäre die Erarbeitung eines Kriterienkatalogs („Totipotenztest" in erster Näherung), der es gestatten könnte, anhand von molekularbiologischen Daten, ohne Erzeugung einer realen Embryo-Anlage, menschliche ES-Zellinien daraufhin zu untersuchen, ob bei ihnen die Möglichkeit besteht, daß sie unter bestimmten experimentellen Bedingungen (auch „akzidentell") harmonische Embryonalanlagen bilden könnten. Solche Untersuchungen sind bislang nicht im Fokus der Forschung, da sich diese auf die Differenzierung von verschiedenen Zelltypen zur Verwendung in der Zellersatztherapie konzentriert. Angesichts der großen öffentlichen Aufmerksamkeit, die der Stammzellforschung gewidmet wird, angesichts der Hoffnungen, die viele bezüglich eines Spin-offs insbesondere der ES-Zell-Forschung haben, und angesichts der erheblichen Mittel, die hier investiert werden, ist es erstaunlich, daß keine Anstrengungen erkennbar sind, die angesprochenen ethischen Probleme durch gezielte Forschungsförderung anzugehen.

Daß diese Aspekte und die sich daraus ergebenden Schlußfolgerungen praktischer Art im Rahmen der Ethikdebatte in Deutschland nicht schon zu einem früheren Zeitpunkt von der Majorität der Öffentlichkeit und der an der Gesetzgebung Beteiligten gesehen worden sind (etwa im Rahmen der Formulierung des Stammzellgesetzes), muß erstaunen. Es stellt sich die Frage, inwieweit dieses Phänomen abhängt von: der angefragten Fachkompetenz; dem politischen Willen, das verfügbare Wissen zu kommunizieren; historischen Gegebenheiten des Landes; kultur- und geistesgeschichtlichen Hintergründen (dem Vorherrschen pragmatisch-utilitaristischer oder deontologischer Denktraditionen) bzw. vom Ausprägungsgrad der Fähigkeit und vom Willen, mit den genannten verschiedenen Denktraditionen in dialogischer Weise ergebnisoffen umzugehen.

Die Potenz von embryonalen Stammzellen – immer noch ein Streitobjekt

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Arbeiten an frühen menschlichen Embryonen und an embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) geraten immer wieder in die Schlagzeilen der Presse. Allein dies ist ein Anzeichen dafür, daß es sich um ein offenbar immer noch unbewältigtes Problem handelt. Erhebliches Aufsehen erregt haben die eingangs erwähnten Nachrichten über Versuche zur Herstellung menschlicher ES-Zellen durch „therapeutisches Klonen" in Korea (Hwang et al. 2004) oder auch die Beobachtungen über die Bildung von Keimzellen oder Keimzellvorstufen aus ES-Zellen in der in-vitro-Kultur (Hübner et al. 2003, Toyooka et al. 2003, Geijsen et al. 2004). Die Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin" des Deutschen Bundestags hat dieses erfreulicherweise im Dezember 2003 zum Anlaß genommen, mit Unterstützung geladener Experten die Begriffe Totipotenz und Pluripotenz zu durchleuchten und die Frage nach eventuellem Bedarf an gesetzgeberischen Maßnahmen, in Ergänzung zum Embryonenschutzgesetz (ESchG) und zum Stammzellgesetz (StZG), zu erörtern. Als Begründung für diese Wiederaufnahme des Themas wird von der Enquete-Kommission ausgeführt, daß „insbesondere der Begriff der Totipotenz, der sowohl im ESchG als auch im StZG eine entscheidende Rolle spielt, wieder verstärkt in Frage gestellt" werde. „So wird z.B. gesagt, der Begriff der Totipotenz sei ungeeignet als Abgrenzungskriterium für moralische und normative Sachverhalte, weil die Totipotenz herstellbar, manipulierbar und nicht beweisbar sei" (Deutscher Bundestag 2003). Auch werde geäußert, daß „... jede beliebige Körperzelle, die man zum Klonen mittels Zellkerntransfer in eine entkernte Eizelle verwenden kann (Dolly-Verfahren), im Grundsatz als totipotent ..." angesehen werden müsse. „Von Seiten derjenigen, die die geltenden Regelungen zum Embryonenschutz ohnehin als Hemmschuh für die wissenschaftliche Entwicklung ansehen, ..." werde „... teilweise sogar gefordert, das Stammzellgesetz und Teile des ESchG nun aufzuheben, da nach den Entdeckungen von Hübner/Schöler et al. die Stammzellforschung in Deutschland nunmehr in toto als verboten angesehen werden müsse".

Aus meiner Sicht ist hierzu folgendes zu sagen: Dem Argument, daß der Begriff der Totipotenz ungeeignet sei als Abgrenzungskriterium für moralische und normative Sachverhalte, weil die Totipotenz herstellbar, manipulierbar und nicht beweisbar sei, muß man entgegen halten, daß die Wissenschaftler auf den Begriff Totipotenz oder einen äquivalenten Begriff weder werden verzichten können noch wollen. Man wird daher mit ihm oder entsprechenden Begriffen, ggf. nach Präzisierung, arbeiten müssen. Tatsächlich wird allerdings der Begriff Totipotenz von verschiedenen Autoren zur Beschreibung unterschiedlicher Sachverhalte verwendet. Ihn auf Zellkerne zu beziehen, wie es in der Literatur gelegentlich geschehen ist, lehne ich ab: Nur eine ganze Zelle hat irgendeine Potenz, und was im Kern geschieht (die Ablesung der Gene) wird in Abhängigkeit vom umgebenden Zytoplasma reguliert. Inzwischen ist man auch weitgehend dazu übergegangen, beim Kerntransfer in eine Eizelle (Schaf-Dolly-Verfahren; „therapeutisches Klonen") von der Umprogrammierung des Zellkerns zu sprechen. Es bleibt der Begriff der Totipotenz von Zellen. Dieser wird von unterschiedlichen Autoren verschieden definiert; dem sich hier stellenden Problem kann man aber, wie ich vorgeschlagen habe, dadurch beikommen, daß man eine Totipotenz im engeren Sinne (dem Sinngehalt des Embryonenschutzgesetzes, EschG, entsprechend) von einer Omnipotenz (Totipotenz im weiteren Sinn) unterscheidet (Denker 2002):

- *Totipotenz* (i.e.S.): Fähigkeit zur Bildung aller Zellarten des Körpers plus Fähigkeit zur Selbstorganisation, d.h. Bildung eines lebensfähigen Individuums
- *Omnipotenz* (Totipotenz i.w.S.): Fähigkeit zur Bildung aller Zellarten des Körpers, aber nicht zur Selbstorganisation (oft irreführend als „Pluripotenz" bezeichnet)
- *Pluripotenz/Multipotenz*: Fähigkeit zur Bildung vieler (aber nicht aller) Zellarten des Körpers.

Daß „Totipotenz herstellbar, manipulierbar und nicht beweisbar" sei, kann nicht als Argument überzeugen, wenn die Argumentation sich auf Statusaspekte (und nicht nur auf utilitaristische Gesichtspunkte) bezieht, d.h. wenn man dem Potenzstatus der ES-Zellen eine Bedeutung hinsichtlich der ethischen Fragen, die der Umgang mit ihnen aufwirft, zuordnet. Das Statement ist im übrigen so nicht korrekt: Im strengen Sinne herstellbar ist Totipotenz (heute noch) nicht; sie ist beim Austausch des Genoms wie z.B.

beim Kerntransfer in eine Oozyte (Schaf-Dolly-Verfahren) lediglich aufrechterhaltbar (s.o.: Potenz einer Zelle vs. „Potenz" eines Zellkerns). Die Nicht-Beweisbarkeit gilt (aus ethischen Gründen) nur beim Menschen; hier wäre aber ersatzweise in erster Näherung die Untersuchung an nicht-menschlichen Primaten heranzuziehen. Das Argument ist daher äußerst schwach.

Zur zweiten der von der Enquete-Kommission aufgeworfenen Fragen (Deutscher Bundestag 2003):

> „Der Begriff der Totipotenz (sei) als Abgrenzungskriterium bereits deshalb ... überholt, weil man andernfalls jede beliebige Körperzelle, die man zum Klonen mittels Zellkerntransfer in eine entkernte Eizelle verwenden kann (Dolly-Verfahren), im Grundsatz als totipotent ansehen müsse."

Hierzu ist aus meiner Sicht folgendes zu sagen: Dieses Statement verwendet einen aus entwicklungsbiologischer Sicht inakzeptablen Begriff der Totipotenz (s.o.), indem sie ihn auf den Zellkern und nicht auf eine ganze Zelle bezieht. Zellkerne können durch Übertragung in ein Eizellzytoplasma umprogrammiert werden. Totipotenz besitzt nur das komplette System aus Zellkern und Zytoplasma, und die Kerntransferexperimente belegen bisher eindeutig, daß dem Eizellzytoplasma eine besondere Bedeutung zukommt: Es konnte bisher nicht durch das Zytoplasma einer anderen Körperzelle ersetzt werden. Niemandem ist bisher gelungen, eine totipotente Zelle durch Transfer irgendeines Kerns in das Zytoplasma einer anderen Zelle außer einer Oozyte oder Zygote zu erzeugen. Es erscheint aber immerhin denkbar, eines Tages Wege zur gezielten Umprogrammierung im Sinn der Erzeugung von *Omnipotenz* (Totipotenz i.w.S.) zu finden. Das Oozytenzytoplasma vermittelt jedoch darüber hinaus auch Strukturvorgaben für die frühembryonale Musterbildung (Achsensysteme, *Totipotenz i.e.S.*) (Diskussion der aktuellen entwicklungsbiologischen Konzepte in: Denker 2004a). Sollte es eines Tages möglich sein, solch ein vorstrukturiertes „synthetisches" Eizellzytoplasma-Äquivalent (mit den Strukturvorgaben für Achsensysteme, plasmatischen Faktorenbereichen) zu erzeugen, das dann durch Komplettierung mit einem (beliebigen?) Zellkern Totipotenz i.e. gewinnen könnte, so sollte gerade das Potenzargument die wesentliche Handhabe bieten, Gesetzesnormen zu schaffen, die das (reproduktive) Klonen von Menschen auf dieser Basis verbieten. Allerdings wird man dem angerissenen Problemkreis nicht ausreichend gerecht, wenn man nur auf die

Frage fokussiert, ob und unter welchen Bedingungen (durch Manipulation des genetischen Materials oder des Zytoplasmas oder beider) Totipotenz herstellbar sein kann, und daß dies natürlich Ansätze zur gesetzgeberischen Steuerung bieten könnte (wie z.B. Jens Reich argumentiert, 2004). Das soll im Folgenden illustriert werden anhand von durchaus bekannten, aber bisher viel zu wenig diskutierten Fakten bezüglich der Bildungsfähigkeiten von ES-Zellen.

Klonen von Embryonen durch tetraploide Komplementierung von ES-Zellen

Das Verfahren der „tetraploiden Komplementierung" ermöglicht es, aus ES-Zellen der Maus normale Embryonen und aus diesen lebens- und fortpflanzungsfähige Mäuse zu erzeugen (Nagy et al. 1990, 1993; Schwenk et al. 2003), ohne etwa den Weg über einen Zellkerntransfer in eine entkernte Eizelle gehen zu müssen. Kernpunkt des Verfahrens ist, daß man eine Gruppe von ES-Zellen durch Hilfszellen ergänzt; dies sind Blastomeren (Furchungszellen) aus anderen Embryonen, die durch eine Vorbehandlung (z.B. Zellfusion) einen vierfachen Chromosomensatz haben. Die Vorbehandlung der Hilfszellen sorgt dafür, daß deren Differenzierungsspektrum eingeschränkt wird und sie sich nur an der Bildung extraembryonaler Zellarten (z.B. Trophoblast) beteiligen, d.h. im wesentlichen als Hilfszellen für die Implantation des „synthetischen" Embryos im Uterus wirken (zur Diskussion vgl. Denker 1999, 2000, 2002).

Unter ethischem Aspekt ist der wesentliche Gesichtspunkt an der tetraploiden Komplementierung, daß nach diesem Verfahren in einem einzigen Schritt Lebewesen hergestellt werden können, die vollständig aus ES-Zellen hervorgegangen sind. Daß die tetraploide Komplementierung bei der Maus erfolgreich durchgeführt werden kann, gehört zum gesicherten Stand der Forschung; das Verfahren wird weltweit in vielen Labors im Rahmen molekulargenetischer Untersuchungen (Erzeugung transgener Mäuse) eingesetzt. Von daher ist es erstaunlich, daß die tetraploide Komplementierung in der Ethikdiskussion über ES-Zellen bis vor kurzem keine Rolle gespielt hat (abgesehen von wenigen Publikationen, z.B. Denker 1999, 2000, 2002). Die Tatsache, daß die tetraploide Komplemen-

tierung bei der Maus den Einsatz von Hilfszellen erfordert, wird von manchen Autoren als Argument dafür verwendet, daß sich hier keine Totipotenz (i.e.S.), sondern nur eine Omnipotenz („Pluripotenz") zeige (z.B. Beier 2002; Ganten 2003). Unter ethischem Aspekt ist aber besonders brisant, daß man allen Anlaß hat, hier mit einem interessanten Unterschied zwischen der Maus, an der die tetraploide Komplementierung entwickelt wurde, und den Primaten einschließlich Mensch zu rechnen: Von ES-Zellen der Maus ist bekannt, daß sie einen wesentlichen Zelltyp, der durch die tetraploide Komplementierung dem System hinzugefügt wird, von sich aus und spontan in vitro nicht oder kaum bilden, nämlich den Trophoblasten. Dies ist häufig als ein Argument dafür verwendet worden, daß ES-Zellen der Maus (und unzulässigerweise verallgemeinernd: auch menschliche ES-Zellen) nicht totipotent, sondern nur „pluripotent" seien (vgl. z.B. Beier 2002; Nationaler Ethikrat 2004, S. 11). Die Regulation des Expressionslevels eines bestimmten Gens (Oct-4) scheint bei der Maus eine Schlüsselrolle zu spielen bei der Differenzierung von Embryoblast- und ES-Zellen zu Trophoblast (Niwa et al. 2000; Hay et al. 2004), aber auch durch Manipulation anderer Gene kann die Trophoblastbildung aus ES-Zellen stimuliert werden (Hemberger et al. 2003). Ethisch äußerst relevant erscheint nun, daß bei ES-Zellen von Primaten und Mensch eine genetische Manipulation offenbar nicht nötig ist, um eine Differenzierung von Trophoblast aus ES-Zellen möglich zu machen: Von ES-Zellen der Primaten einschließlich des Menschen liegen nämlich eindeutige Hinweise darauf vor, daß diese in der in-vitro-Kultur entweder spontan (Odorico et al. 2001; Reubinoff et al. 2000; Thomson et al. 1995, 1996, 1998; Xu et al. 2002; allerdings differieren die Befunde offenbar je nach Zellinie, vgl. Pera et al. 2004) oder unter bestimmten Kulturbedingungen induziert (Gerami-Naini et al. 2004) Trophoblastzellen differenzieren. Dies steht in einem auffälligen Gegensatz zu der immer wieder zu findenden Behauptung, daß ES-Zellen (generell) zu einer Trophoblastbildung nicht fähig seien (z.B. Beier 2002). Es fällt auf, daß diese (sachlich unrichtige) Behauptung in der deutschen Ethik-Debatte wiederholt gemacht wurde, so auch noch kürzlich vom Nationalen Ethikrat (2004, S. 11), während im Ausland die Fähigkeit menschlicher ES-Zellen zur Trophoblastbildung durchaus belegt wurde und ernsthaft diskutiert wird (o. aufgeführte Zitate; Rossant 2001).

Es ist also durchaus damit zu rechnen, daß sich aus ES-Zellen von Primaten einschließlich des Menschen das komplette System, das für die Bildung einer harmonischen Embryonalanlage und für eine eventuelle Implantation im Uterus benötigt wird, aus sich selbst heraus (ohne experimentelle Hinzufügung von Hilfszellen) konstituieren könnte. Es ist denkbar, daß dies auch der embryologische Hintergrund dafür ist, daß, wie von ES-Zellen des Weißbüscheläffchens berichtet (Thomson et al. 1996) wurde, sich gelegentlich in der in-vitro-Kultur Strukturen bilden können, die anscheinend normalen Embryonalanlagen (mit umgebenden extraembryonalen Geweben wie Trophoblast, Dottersack, Amnion) entsprechen. Dies scheint aber ein seltenes Ereignis zu sein, das auch nur bei wenigen Zellinien beobachtet wurde. Würde es in menschlichen ES-Zellkulturen vorkommen, so wäre dies freilich auch im Fall eines seltenen Auftretens ethisch außerordentlich bedenklich (Pera 2001; zitiert in Denker 2004a). In der öffentlich geführten Ethikdebatte ist dieser Gesichtspunkt bisher so gut wie völlig ausgeblendet worden.

In der biologischen Forschung ist die Frage, ob sich aus ES-Zellen von Primaten einschließlich des Menschen in der in-vitro-Kultur spontan Aggregations- und Differenzierungsvorgänge abspielen können, die zu solch einer geordneten Musterbildung mit anschließender Formierung einer prinzipiell lebensfähigen Embryonalanlage führen könnten, bisher nicht systematisch verfolgt worden (Literatur diskutiert bei Denker 2004a). Die genannten Beobachtungen vom Weißbüscheläffchen sind einer vertiefenden Nachuntersuchung, die vor allem die Frage nach einer prinzipiellen Lebensfähigkeit von solchen Strukturen als eigenständige Individuen bearbeiten würde, leider nicht zugänglich: Die entsprechenden Zellinien des Weißbüscheläffchens sind inzwischen vom Markt genommen worden. International verfügbar ist eine ES-Zellinie des Rhesusaffen (Thomson et al. 1995), von der allerdings so weitgehende frühembryonale Musterbildungsfähigkeiten nicht berichtet worden sind. Sie wird dennoch in unserem Labor genauer untersucht (Behr et al. 2003, 2005). Im Fall der (verfügbaren) *menschlichen* ES-Zellinien verbieten sich aus ethischen Gründen selbstverständlich Untersuchungen, bei denen die Bedingungen so eingestellt werden, daß sich harmonische Embryonalanlagen bilden könnten (s.o.).

Angesichts dieses gravierenden Mangels an für die ethische Bewertung hochgradig relevanten Informationen über die Fähigkeit

von ES-Zellen von Primaten einschließlich des Menschen zur spontanen, autonomen frühembryonalen Musterbildung (Bildung einer Embryonalanlage i.e.S.) erscheint es dann doch angebracht, nochmals auf die tetraploide Komplementierung einzugehen, obgleich hier Hilfszellen eingesetzt werden, und sich zu fragen, ob auch beim Menschen wie bei der Maus ES-Zellen die Fähigkeit haben, bei Anwendung dieser Methode lebensfähige Embryonen zu bilden, die sich im Falle einer Übertragung in den Uterus implantieren und zu einem normalen Individuum weiterentwickeln könnten. Es ist in der Tat davon auszugehen (und dies wird auch von den einschlägig tätigen Forschern so gesehen), daß zumindest einige der menschlichen ES-Zellinien zur Bildung von harmonischen und lebensfähigen Embryonen bei tetraploider Komplementierung fähig sein könnten. Entsprechend den vorliegenden Befunden von der Maus (Nagy et al. 1993; Eggan et al. 2001; Humpherys et al. 2001; Schwenk et al. 2003) ist wahrscheinlich, daß nicht alle sondern nur ein Teil der vorliegenden Zellinien diese Fähigkeit besitzen. Es wäre wichtig, dies auch für Primaten zu wissen: Nach meiner Auffassung ist es nicht vertretbar, mit menschlichen ES-Zellen zu arbeiten (und sie z.B. weltweit zu verbreiten), die die Möglichkeit in sich bergen, bei tetraploider Komplementierung menschliche Individuen zu klonen, hier und jetzt, oder nach weltweiter Verbreitung der Zellinien in Drittländer, oder nach Lagerung in gefrorenem Zustand in 100 Jahren. ES-Zellinien sollen, nach dem üblichen Dictum, unbegrenzt vermehrbar sein, und die genetischen und epigenetischen Veränderungen, die Zellen üblicherweise in vitro über viele Passagen hin erleiden/akkumulieren, halten sich bei ihnen eher in Grenzen (Eggan et al. 2001; Humpherys et al. 2001; Schwenk et al. 2003). Man muß also davon ausgehen, daß das Szenario einer Anwendung der tetraploiden Komplementierung beim Menschen nicht völlig unrealistisch ist und dringend vorab durchdacht werden muß. Daher ist auch die bisherige Praxis unvertretbar, daß bei Embryonen- oder Zellkernspende (therapeutisches Klonen) im Rahmen der Einholung des Informed Consent die zumindest theoretische Möglichkeit einer Tetraploiden Komplementierung mit diesen ES-Zellen (z.B. zu einem sehr viel späteren Zeitpunkt irgendwo in der Welt) nicht in den Katalog der zu vermittelnden Informationen aufgenommen worden ist (Denker und Denker 2005). Ich bin ferner der Ansicht, daß unter dem Aspekt der evtl. Möglichkeit der tetraploiden Komplementierung

z.B. auch eine Patentierung von menschlichen ES-Zellen als unzulässig angesehen werden muß, da es sich faktisch um die Patentierung potentieller Menschen (eines definierten „individuellen" Genotyps), ggf. in Vielzahl, handeln würde. Dies würde auch für genetisch modifizierte ES-Zellen gelten, solange nicht experimentell für diese in Frage stehende Zellinie ausgeschlossen worden ist, daß sie die Entwicklungsfähigkeit nach tetraploider Komplementierung besitzt (Denker 2004b). In unserem Kulturkreis erscheint es uns bisher ethisch absolut unvertretbar, mit menschlichen ES-Zellen eine tetraploide Komplementierung auch nur zum Testen ihrer Potenz durchzuführen, denn dabei würde es sich um reproduktives Klonen (bzw. sog. „Forschungs"-Klonen) handeln. Man kann fragen, ob angesichts der bekannt gewordenen Versuche zum „therapeutischen" Klonen in Korea (Hwang et al. 2004) in diesem Punkt bereits ein Dammbruch erfolgt ist. Einem Nihilismus das Wort zu reden, der aus alledem ein Argument für eine generelle Liberalisierung herleitet, halte ich für gefährlich und nicht für vertretbar. Man kann durchaus einschlägige Untersuchungen darüber, ob eine tetraploide Komplementierung bei Primaten möglich ist, an nichtmenschlichen Primaten durchführen, da es Veranlassung gibt davon auszugehen, daß man grundlegende Aspekte auf ES-Zellen vom Menschen übertragen kann. Solche Untersuchungen an Affen durchzuführen ist aufwendig, aber nicht unmöglich. Ohne den großen Aufwand der tetraploiden Komplementierung mit Embryo-Transfer zu treiben wird man in erster Näherung Informationen über Differenzierungs- und Musterbildungsprozesse in Kolonien von Affen-ES-Zellen, die in vitro wachsen, erhalten können. Es erstaunt, daß von Seiten der Forschungspolitik gerade angesichts der rechtlichen Situation in Deutschland keine Anstrengungen in diese Richtung unternommen werden, obwohl es schon derartige Vorschläge zur systematischen Untersuchung des Totipotenzproblems unter Verwendung von Primaten-ES-Zellen gab, als die ersten Publikationen über menschliche ES-Zellen erschienen (entsprechende Forschungsvorhaben wurden nicht finanziert).

Inkonsistenzen in der Stammzelldebatte und die Rolle des Potentialitätsarguments

Die Debatte über die Zulassung der Forschung an ES-Zellen, über die Forschung an frühen Embryonen überhaupt, ist mit erfreulich großer Beteiligung breiter Schichten der Bevölkerung geführt worden und noch nicht zum Ende gekommen, in Deutschland wie offenbar weltweit. Aber es fallen Inkonsistenzen und innere Widersprüche auf: Trotz der zum Teil geradezu deklamatorisch hergestellten Öffentlichkeit (wie z.B. von Bundesministerien gesponserte öffentliche Veranstaltungen, oder die jüngst durchgeführte Bürgerkonferenz in Berlin) muß man feststellen, daß Informationen, die zumindest unter embryologischem Aspekt für diese Diskussion äußerst wichtig erscheinen (und für die, wie meine eigene Erfahrung zeigt, Interesse der Öffentlichkeit vorliegt), überhaupt nicht oder erst sehr spät von seiten der Fachleute in die Diskussion eingebracht worden sind. Dies betrifft z.B. die eingangs genannten Fakten:

- Fähigkeit der ES-Zellen zur Gametenbildung (Ei- und Samenzellen bzw. ihre Vorstufen): Dem Fachmann muß es merkwürdig erscheinen, daß das Interesse der Öffentlichkeit erst durch die schon oben genannten Veröffentlichungen der jüngsten Zeit über eine Differenzierung dieser Zelltypen in vitro (Hübner et al. 2003, Toyooka et al. 2003, Geijsen et al. 2004) auf diesen Sachverhalt gelenkt worden ist. Dies ist deswegen merkwürdig, weil schon lange bekannt ist, daß ES-Zellen bei der Chimärenbildung in die Keimbahn eingeschleust werden können, d.h. in der Lage sind, Eizellen und Spermien zu bilden. Dieses Verfahren wird weltweit seit vielen Jahren überall dort angewandt, wo z.B. transgene Mäuse zu Zwecken der Grundlagenforschung hergestellt werden. Neu ist an den Befunden, die jetzt so viel Aufsehen erregt haben, eigentlich nur, daß die entsprechende Differenzierungsrichtung (Keimbahn) auch schon unter den Bedingungen der in-vitro-Kultur und sehr frühzeitig während der ablaufenden Differenzierungsprozesse einsetzt, was Möglichkeiten für ein „scaling up" und evtl. eine einfachere praktische Umsetzung bedeuten könnte. Beeindruckt also hier viele weniger das Prinzip als vielmehr diese Leichtigkeit der praktischen Umsetzung?

- Frühembryonale Musterbildung in ES-Zellkulturen des Weißbüscheläffchens: Dieser schon oben erwähnte Befund wurde von Thomson et al. bereits 1996 veröffentlicht, in der Ethikdebatte über Stammzellforschung aber kaum berücksichtigt. Nachdem dieser Befund jedoch von einem Autor in die Diskussion geworfen worden war (Denker 1999, 2000), wurde er von anderen z.T. als ein nicht aussagekräftiger „Ausreißer" bzw. als Fehlinterpretation abgetan (Beier 2002), was merkwürdig ist, da der Befund in der international führenden Zeitschrift der reproduktionsbiologischen Grundlagenforschung veröffentlicht wurde und von den Autoren nicht widerrufen worden ist.
- Tetraploide Komplementierung: Daß, wie wir oben diskutiert haben, auf diese Weise zumindest bei der Maus aus ES-Zellen in einem einzigen Schritt lebensfähige Individuen geklont werden können, und daß dies vermutlich auch bei menschlichen ES-Zellen möglich wäre, erscheint ethisch höchst relevant. Die ethische Relevanz ist aber meines Wissens in keinem öffentlichen Gremium diskutiert worden (wenn man davon absieht, daß die Experten-Stellungnahmen der nichtöffentlichen Sitzung der Enquete-Kommission vom Dezember 2003 erfreulicherweise später über die Internetseite des Bundestags verfügbar gemacht worden sind).

Es fällt demnach auf, daß sich die öffentliche Diskussion immer wieder an aktuellen „technischen Durchbrüchen" entzündet und stark auf diese Techniken und ihre Anwendung konzentriert hat, nicht aber so sehr auf Fragen wie die, was ein früher Embryo eigentlich ist und wie er sich z.B. von einer Gruppe von Zellen (verschiedener Art, bis hin zu ES-Zellen) unterscheiden mag. Ist letzteres nun ein kategorialer oder ein gradueller Unterschied? Sind ES-Zellen kategorial anders als „gewöhnliche" Zellen? Was sagt die moderne Säugetierembryologie hierzu (vgl. Denker 2004a)? Wie wird damit umzugehen sein, wenn die Forschung Wege aufzeigen sollte, aus somatischen (adulten) Stammzellen in ähnlicher Weise wie aus ES-Zellen Embryonen mit vollem Entwicklungspotential zu erzeugen, oder muß man davon ausgehen, daß dies aus prinzipiellen embryologischen Gründen nicht möglich sein wird? Wäre das Selbstverständnis des Menschen betroffen, wenn auf eine solche Weise eine Art „vegetative" Fortpflanzung des Menschen (vergleichbar mit der Sprossung im Pflanzenreich) möglich würde? Zweifellos: Auch ein solcher „vegetativ" entstan-

dener Embryo/Mensch wäre in gleicher Weise wie ein traditionell gezeugter mit Würde ausgestattet und zu schützen.

Unter dem entwicklungsbiologischen Aspekt, der diesen Ausführungen zugrunde liegt, ist m.E. zu folgern, daß man biologisch verankerten Statusaspekten („das System Embryo") in der Diskussion um menschliche ES-Zellen wesentliche Bedeutung zumessen muß, und daß diese Aspekte uns intensiver beschäftigen sollten als die bisher fast auschließlich diskutierten Fragen des Embryonen-„Verbrauchs" bei der Herstellung von ES-Zellinien.

Diese Überlegungen führen zu der Forderung, daß unter den genannten biologischen Aspekten in der Ethikdebatte dem Potentialitätsargument, das in der Vergangenheit nur eine untergeordnete Rolle spielte, ein stärkeres Gewicht gegeben werden muß. Die Entwicklungsbiologie lehrt uns, daß es eine unzulässige Verkürzung der Argumentation bedeutet, wenn nur auf das Genom fokussiert wird. Wir hatten schon eingangs abgelehnt, von „Totipotenz von Zellkernen" zu sprechen. Nur die Ganzheit aus Kern und Zytoplasma ergibt eine lebende Einheit mit eigener Systemgesetzlichkeit. Während dies für alle Zellen gilt, ist aber darüber hinaus die Systemgesetzlichkeit einer Zygote eine besondere. Diese ist nicht eine Zelle wie andere: Sie besitzt, das ist zunächst allgemein bekannt, einerseits das individuelle Genom, aber auch Besonderheiten der Konstitution des genetischen Materials, die dafür wichtig sind, daß alle für das Entwicklungsprogramm wie für die Funktion des ausdifferenzierten Organismus erforderlichen genetischen Informationen auch abgerufen werden können. Darüber hinaus besitzt aber das (ja reichlich vorhandene) Zytoplasma der Zygote eine ganz wesentliche regulatorische Funktion für die Abrufung dieser Informationen, und hier spielen auch strukturelle Vorgaben eine Rolle: Das Zygotenzytoplasma ist mehr als ein membranumhüllter Sack voll Gen-regulierender Faktoren, sondern hier gibt es (offenbar auch beim Säugetier) Vor-Strukturierungen, Vorgaben für nachfolgende Ordnungsprozesse. Wie Untersuchungen der letzten Jahre (Gardner; Zernicka-Goetz; zitiert und diskutiert bei Denker 2004a) gezeigt haben, sind die Prinzipien der frühen Embryonalentwicklung beim Säugetier offenbar in solchen Dingen durchaus dem vergleichbar, was die Entwicklungsbiologie über Nichtsäugetiere herausgefunden hat: Ein Teil der Vorinformationen für die Bildung der späteren Hauptkörperachsen (und damit für die Entwicklung eines normalen, selbständig lebensfähigen Individuums

im Gegensatz zu einem Tumor, einem Teratom) leitet sich normalerweise bereits von der Eizelle her. Diese Vorinformationen betreffen Asymmetrien, die später umgesetzt werden in die Anordnung der Körperachsen; sie werden durch die Spermienpenetration modifiziert und spezifiziert und später in einer Kaskade von Ereignissen elaboriert, womit sichergestellt wird, daß sich schließlich ein (und normalerweise nur ein) Primitivstreif und ein Äquivalent für den Spemann'schen Organisator bildet, ein wesentlicher Vorgang für die Individuation (diskutiert bei Denker 2004a). Das System ist aber flexibel bis zum Zeitpunkt der Primitivstreifbildung, und so ist die Bildung von eineiigen Mehrlingen möglich. Da das Zellsystem, in dem diese Vorgänge im normalen Embryo ablaufen, offenbar nicht wesentlich verschieden ist von dem Zellsystem, welches Kolonien von ES-Zellen und einigen ihrer frühen Abkömmlinge in vitro (oder nach tetraploider Komplementierung) darstellen können, hat man Veranlassung, Kolonien von ES-Zellen in diesem entwicklungsbiologisch-systemanalytischen Sinn prinzipiell durchaus ähnlich zu sehen wie das System Keimscheibe des frühen Säugetier-Embryos. Hier fehlt allerdings noch viel an detaillierten Einsichten.

Die besonderen Systemeigenschaften einer Zygote oder einer frühen Keimscheibe mit beginnender Primitivstreifbildung sind aber für den Laien außerordentlich unanschaulich, sie lassen noch keine morphologische und funktionelle Vielgestaltigkeit erkennen, haben noch kein „Gesicht". Daß das „System früher Embryo" zwar schon komplett ist, aber zunächst noch unterteilbar und fähig zu dem, was der Entwicklungsbiologe „Regulation" nennt, ist ein Charakteristikum frühembryonaler Zellsysteme. Dieses System ist voller Bildungspotenzen und hat die Fähigkeit, in spezifischer Weise auf Störungen und auf Defekte zu reagieren, indem es diese Defekte ausgleicht und wieder zu einem Ganzen reguliert (durch geänderte Gestaltungsbewegungen, geänderte Wachstumsintensitäten). Diese Regulationsfähigkeit geht so weit, daß das System die Möglichkeit hat, sich in mehrere Teilsysteme zu zerlegen, die je zu einem neuen Ganzen werden (Mehrlingsbildung), und zwar nicht nur während der Furchungsteilungen, sondern sogar noch im Stadium der Keimscheibe (diskutiert bei Denker 2004a). Aber das System besitzt noch wenig klare Struktur. Eine primär nutzenorientierte Sicht wird dazu tendieren, sich über so wenig sinnfällige Gesichtspunkte (nur durch das Experiment erschließbare funk-

tionelle Eigenschaften) hinwegzusetzen und den erhofften Nutzen ggf. stärker wichten als den Aspekt der Zerstörung einer noch relativ abstrakt erscheinenden Ganzheit. Aber kann man die üblicherweise gestellte Frage nicht auch herumdrehen und so formulieren: Wenn es ein Charakteristikum frühembryonaler Systeme ist, ihre „Ganzheit" durch komplexe Regulationsvorgänge (Reparaturbewegungen usw.) z.B. nach experimentell gesetzten Defekten wiederherzustellen, und wenn diese Eigenschaft von zentraler Bedeutung für diese Systeme ist, warum sollte man dann das sich entwickelnde System erst als schutzwürdig ansehen, wenn es diese Regulationsbefähigung verloren hat (Primitivstreif: 14-Tage-Regel in der britischen Gesetzgebung)?

Die Begrifflichkeiten, mit denen die Entwicklungsbiologie in diesem Kontext operiert, haben Unschärfen, und es dürfte einen gewissen Reiz haben, der Frage nachzugehen, inwieweit unterschiedliche Denktraditionen eine Rolle bei den verschiedenen Interpretationen, die diesen Begriffen gegeben werden, spielen mögen. Dies betrifft z.B. den Begriff „Determination", der in der klassischen entwicklungsbiologischen Literatur eine große Rolle gespielt hat. Als in den 70er Jahren die experimentelle Forschung an frühen Säugetierembryonen einen starken Aufschwung zu nehmen begann (wobei Großbritannien und die USA führend waren), kam unter Säugetierembryologen ein Trend auf, diesen Begriff nur noch sehr zurückhaltend und selten einzusetzen, und manche begannen, ihn durch „commitment" zu ersetzen (z.B. Johnson 1979; Gardner 1979). Dies birgt allerdings die Gefahr, die entwicklungsbiologisch gut bekannte Tatsache auszublenden, daß der Vorgang der Determination zumindest in vielen Zellsystemen verschiedene Stadien einschließt, sodaß man eine zunächst noch weiche, plastische, etwa durch Änderung der Umgebungsbedingungen dieser Zelle veränderbare Determination von einem (üblicherweise erst später erreichten) Zustand der starren, nicht mehr umkehrbaren Determination unterscheiden sollte (McLaren 1976).

Interessanterweise wird durch die Ausrichtung des Interesses auf entweder den Anfang des Determinationsgeschehens (beginnende, labile Determination) oder die schon fortgeschrittene, nicht mehr umkehrbare Determiniertheit auch die Wahl des adäquaten Vorgehens bei der experimentellen Untersuchung der beteiligten Vorgänge betroffen: Die noch labilen, frühen Determinationszustände wird man besser in einem Isolationsexperiment nachweisen

können, die späten, schon starren Zustände in einem Transplantationsexperiment (diskutiert bei Denker 1976). Die Wahl der verwendeten Methoden und die gestellten Fragen bedingen sich gegenseitig: Das experimentelle Vorgehen wird das zu erwartende Ergebnis vorprogrammieren, die Interessenrichtung (Suche nach noch unreifen, frühen Anfängen der sich ausbildenden Muster oder Frage nach schon manifesten, nicht mehr umkehrbaren Festlegungen der Zellen) wird die Wahl des experimentellen Systems beeinflussen.

In der älteren deutschen Entwicklungsbiologie war das Augenmerk besonders auf die Anfangsstadien des Prozesses der Determination gerichtet worden, zweifellos in der Absicht, damit Hinweise auf die Natur der ersten Instruktionen zu bekommen, die den Prozess der Schicksalsbestimmung für eine Zelle einleiten. Anhand von ein paar Zitaten aus der entwicklungsbiologischen Literatur möchte ich dies illustrieren: So gibt Seidel (1953, S. 91) folgende Definition der Determination: „‚Für eine Aufgabe determiniert' kann lediglich ausdrücken: ‚Der Keimteil besitzt in seinem derzeitigen Zustand unter den vorhandenen Bedingungen eine bestimmte Entwicklungsbefähigung und kann sie selbständig verwirklichen'. Offen muß bleiben, welche nicht genannten Fähigkeiten noch außerdem im Keim schlummern und durch Änderung der Bedingungen erweckt werden können oder spontan in ihm hervortreten". In ähnlicher Weise argumentiert Spemann (1936, S. 23): „Wenn ein Keimteil die Ursachen einer bestimmt gerichteten Weiterentwicklung in sich selbst trägt, so kann man sagen, daß er zu seinem Schicksal bestimmt, ‚determiniert', ist. Jedenfalls kann man mit Lillie (1929) den Begriff der Determination so fassen, daß man die Selbstdifferenzierungsfähigkeit zu seinem Kriterium macht". Ferner (Spemann 1936, S. 31): „So wird Transplantation im neuen Gewebsverband nur dann sichere Auskunft geben können, wenn Selbstdifferenzierung stattfindet, wenn also die Determination des Implantats genügend befestigt ist, um sich auch gegen einen etwaigen Einfluß der Umgebung durchzusetzen. Der erste Eintritt der Determination wird sich daher nur bei völliger Isolierung erkennen lassen". Dies sind also Argumente für eine herausragende Bedeutung des Isolationsexperiments, bei dem die zu untersuchenden Zellen in eine möglichst „neutrale" Umgebung (z.B. unter bestimmten Bedingungen in der Gewebekultur) gegeben werden (diskutiert bei Denker 1976).

Oft wird allerdings (und zwar besonders in der Literatur der jüngeren Zeit über Zelldifferenzierung, insbesondere auch über Stammzelldifferenzierung) eine andere Definition der Determination verwendet, bei der das Transplantationsexperiment zum Kriterium gemacht wird. So formulieren z.B. Herbert und Graham (1974): „Cell determination is the process by which the developmental potential of a cell becomes limited during embryogenesis" (entsprechend auch: Gardner und Rossant 1976). Während die vorher genannten Definitionen darauf abheben, eine erste Inklination zum Einschlagen einer bestimmten Differenzierungsrichtung ins Visier zu nehmen (wobei die damit erreichte Zustandsform der Zelle noch weich, plastisch und veränderbar sein kann), zielt die letztgenannte Definition auf eine Potenzeinschränkung.

In der Diskussion um die ethischen Aspekte des Umgangs mit frühen menschlichen Embryonen und menschlichen ES-Zellen muß dem Potentialitätsargument eine wichtige Rolle zukommen, und es scheint mir noch nicht zu Ende diskutiert zu sein, inwieweit dieses Argument vielleicht in utilitaristischen bzw. deontologischen Denktraditionen unterschiedlich eingesetzt wird. Es mag lohnend sein, dieser Frage nachzugehen. Gelegentlich werden (in einer meiner Meinung nach ungerechtfertigten Weise) von denen, die das Potentialitätsargument ablehnen, sogar die Gameten (Eizellen, Spermien) in die Diskussion mit einbezogen. So schreibt die prominente britische Entwicklungsbiologin Anne McLaren in ihrem Kommentar zum Report des Warnock Committees (McLaren 1985): „The early human conceptus is alive, and human, and genetically unique, as also are unfertilized eggs and sperm; but it is not yet a sentient being, nor even an individual. It has the potential to develop into a human person, but only if transferred to a uterus, just as the unfertilised egg has the potential to become a conceptus, but only if fertilized by a sperm. *Clearly potential does not in itself confer moral status*" (Hervorhebung vom Verfasser). Die Einbeziehung von Spermien und Eizellen in das Argument hat etwas Polemisches und muß deswegen nicht weiter diskutiert werden; es ist unter Embryologen unstrittig, daß mit der Bildung einer Zygote eine völlig neue Qualität erreicht wird, nicht nur im genetischen Sinn, sondern auch im Sinn der Schaffung einer Ganzheit mit neuen Systemeigenschaften (z.B. Vor-Informationen über Hauptkörperachsen, die so wichtig sind für die Entstehung eines schließlich einmal autonom lebensfähigen Individuums im Gegensatz zu einem Tumor, einem Teratom; diskutiert bei Denker 2004a). Mir scheint, daß die Vertreter der beiden Lager, die Proponenten eines frühen bzw. eines späten Schutzes menschlicher Embryonen, ein unterschiedlich gewichtetes Interesse dafür an den Tag legen, was „schon fertig" bzw. „nur angelegt" ist. Es ist vielleicht zu fragen, ob sich dies z.B. auch in der oben skizzierten unterschiedlichen Auslegung schwieriger entwicklungsbiologischer Begriffe wie des Begriffs der Determination ausdrückt. Das wird dann auch die Frage betreffen, welche entwicklungsbiologischen Experimente man wie gewichtet, welche man für aussagekräftig und welche für nicht-aussagekräftig hält. Die Tatsache, daß ES-Zellen, wenn man sie an ektopische Orte (z.B. unter die Nierenkapsel) transplantiert, nur Tumoren (Teratome), aber keine lebensfähigen Individuen bilden, wird von manchen Autoren als Argument dafür eingesetzt, daß diese Zellen nicht totipotent seien. Allerdings ist dies ein schlechtes Argument, da wohlbekannt ist, daß man dasselbe Ergebnis beobachtet, wenn man normale Embryonen an dieselben ektopischen Orte transplantiert (diskutiert bei Denker 2004a). Da die Transplantation in eine fremde, unphysiologische Umgebung nur geeignet ist, einen schon gefestigten Determinationszustand von Zellen und in ähnlicher Weise nur schon gefestigte Muster der Anordnung der Organe zu zeigen, wird derjenige, der nach dem Potenzstatus von sehr frühen Embryonalstadien (oder auch von ES-Zellen, die sehr frühen embryonalen Zellen entsprechen) fragt, gut daran tun, solchen Transplantationsexperimenten interpretatorisch vorsichtig entgegenzutreten, wenn er sich für den entwicklungsbiologischen Zustand früher Stadien mit noch weichen, labilen und störbaren Mustern und Zellzuständen (labile Determination) interessiert. Das muß in meinen Augen Versuchen ein besonderes Gewicht geben, die danach trachten, einem Isolationsexperiment nahe zu kommen, d.h. dem Einbringen der zu testenden Zellen (z.B. ES-Zellen) in eine möglichst neutrale Umgebung. Dies versucht z.B. meine Gruppe bei der Untersuchung von sich spontan bildenden Kolonien von ES-Zellen des Rhesusaffen in der in-vitro-Kultur (Behr et al. 2003, 2005). Eine schon gefestigte Determination von Zellen ist freilich weniger den verschiedenen Störfaktoren, die während der Durchführung eines Experiments auftreten können, ausgesetzt, und läßt sich daher eindeutiger und leichter reproduzierbar zeigen, was, ganz unabhängig von jeglichem vorgefaßten gedanklichen Konzept, die Untersucher dazu bringen

kann, sich mehr auf diese späten Determinationsstadien zu konzentrieren. Dabei kann man dann Transplantationsexperimente durchführen oder aber die Zellen in vitro in recht unterschiedliche Umgebungsbedingungen bringen, die die Determination und anschließende Differenzierung sehr stark beeinflussen könnten. Man wird aber so nicht unbedingt Aussagen über frühe Determinationszustände erhalten, und schon gar nicht über autonome Musterbildungsfähigkeiten, da diese sich nur in einer (relativ) neutralen Umgebung zeigen/entfalten können.

Ich habe den Eindruck, daß wir noch lange nicht verstanden haben, wie subtil wir vorgehen müssen, um das Potentialitätsargument auf das zu beziehen, was ein früher Säugetierembryo ist, vor allem angesichts der Störbarkeit des frühembryonalen Systems, aber auch angesichts seiner sehr spezifischen Art zu reagieren (Regulation zum Ganzen, Mehrlingsbildung), die ganz anders ist als die Reaktionsweise ausdifferenzierter Individuen. Und da ES-Zellen dem Embryonalkörper-Bildungsgewebe einer Blastozyste nicht nur entstammen sondern auch in ihren Eigenschaften weitgehend entsprechen, gilt diese Überlegung auch für die Anwendung des Potentialitätsarguments auf Kolonien von ES-Zellen, d.h. auf die eventuelle Selbststrukturierungsfähigkeit dieser unanschaulichen, hochpotenten „Zellhaufen". Angesichts dieses Mangels an Wissen scheint es mir nicht vertretbar, daß von dem, was wir wissen, einiges aus der Ethik-Diskussion ausgeblendet wurde und wird. Bezüglich des Umgangs mit menschlichen ES-Zellen erscheint es mir unbedingt angebracht zu sein, eine tutioristische Haltung einzunehmen[1].

Nachtrag bei der Drucklegung

Seit dieses Manuskript eingereicht wurde, hat der hier in den Mittelpunkt gestellte Aspekt der Potentialität von frühembryonalen Zellen und embryonalen Stammzellen an Aktualität gewonnen, und zwar durch die Vorschläge des US President's Council on

[1] Danksagung: Frau Gudrun Mikus danke ich herzlich für ihre Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskripts, meiner Frau Dr. med. Ulrike Denker, sowie PD Dr. rer. nat. Michael Thie für kritische Anmerkungen.

Bioethics „Alternative Sources of Human Pluripotent Stem Cells. A White Paper" (Washington, D. C., 2005: www.bioethics.gov.). In * diesem White Paper wird betont, daß für alle diese „alternativen Quellen" (z.B. genetisch veränderte oder „organismisch tote" Embryonen) unter ethischem Aspekt unbedingt in jedem Einzelfall die Entwicklungspotenz zu klären ist, was natürlich auch für die daraus erzeugten Stammzellen gelten muß. Daß in diese Erwägungen auch das Argument der tetraploiden Komplementierbarkeit einbezogen werden muß, wird demzufolge nun unübersehbar (Denker, H.-W., 2006, „The potentiality of embryonic stem cells – an ethical problem even with alternative stem cell sources", in: J. med. Ethics [im Druck]). Die inzwischen erschienene Literatur aus dem Bereich der biologischen Grundlagenforschung über Stammzellen hat dagegen keine unter bioethischen Aspekten bedeutsamen neuen Erkenntnisse erbracht, und so kann aus Platzgründen darauf verzichtet werden, diese Zitate zu ergänzen.

* http://bioethics.georgetown.edu/pcbe/reports/white_paper/

Literatur

Behr, R./Thie, M./Bruckmann, E./Kromberg, I. and Denker, H.-W. (2003), „Rhesus embryonic stem cell colonies express marker genes for early embryonic patterning", in: *Verh. Anat. Ges.* 98; Anat. Anz./Ann. Anat. 185 (Suppl.): 224.

Behr, R./Heneweer, C./Viebahn, C./Denker, H.-W. and Thie, M. (2005), „Epithelial-mesenchymal transition in colonies of rhesus monkey embryonic stem cells: a model for processes involved in gastrulation", in: *Stem Cells* 23, 805–816.

Beier, H.M. (2002), „Zur Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen und Embryonen", in: *Reproduktionsmedizin* 18: 25–31.

Denker, H.-W. (1976), „Formation of the blastocyst: Determination of trophoblast and embryonic knot", in: Grundmann, E./Kirsten, W. H. (eds), *Current Topics in Pathology – Ergebnisse der Pathologie Vol 62.* Developmental Biology and Pathology, Berlin/Heidelberg, 59–79.

Denker, H.-W. (1999), „Embryonic stem cells: An exciting field for basic research and tissue engineering, but also an ethical dilemma?", in: *Cells Tissues Organs* 165: 246–249.

Denker, H.-W. (2000), „Embryonale Stammzellen und ihre ethische Wertigkeit: Aspekte des Totipotenz-Problems", in: Honnefelder, L./Streffer, C. (eds), *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik,* Vol. 5, Berlin/New York, 291–304.

Denker, H.-W. (2002), „Forschung an embryonalen Stammzellen: Eine Diskussion der Begriffe Totipotenz und Pluripotenz", in: Oduncu, F. S./

Schroth, U./Vossenkuhl, W. (eds), *Stammzellenforschung und therapeutisches Klonen,* Göttingen, 19–35.

Denker, H.-W. (2003a), „Embryonale Stammzellen als entwicklungsbiologisches Modell: Frühembryonale Musterbildung und Totipotenz", in: Rager, G., Holderegger, A. (eds.): *Die Frühphase der Entwicklung des Menschen,* Reihe: Herausforderung und Besinnung, Band 19, Freiburg/Schweiz, 23–71.

Denker, H.-W. (2003b), „Totipotenz oder Pluripotenz?", in: *Deutsches Ärzteblatt* 100, A2728–2730.

Denker, H.-W. (2003c), Experten-Stellungnahme zum Thema „Neue Entwicklungen in der Stammzellforschung" vor der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin" des Deutschen Bundestags. Nichtöffentliche Anhörung am 8.12.2003. Text der schriftlichen Stellungnahme: Kom.-Drs. 15-92: (http://www.bundestag.de/parlament/kommissionen/archiv15/ethik_med/anhoerungen1/03_12_08_stammzellforschung/index.html) *

Denker, H.-W. (2004a), Early human development: New data raise important embryological and ethical questions relevant for stem cell research, in: Naturwissenschaften 91, 1–21. (DOI 10.1007/s00114-003-0490-8).

Denker, H.-W. (2004b), „Die Potenz von menschlichen ES-Zellen als Argument gegen ihre Patentierbarkeit", in: Honnefelder, L./Streffer, C. (eds), *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik,* Vol. 9, Berlin/New York, 367–371.

Denker, U./Denker H.-W. (2005), „Embryonale Stammzellforschung: Aufklärung notwendig. Problematik der informierten Zustimmung der Spender", in: *Deutsches Ärzteblatt* 102, A892–893.

Deutscher Bundestag (2003), Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin" des Deutschen Bundestags. Nichtöffentliche Anhörung am 8.12.2003 zum Thema „Neue Entwicklungen in der Stammzellforschung". (http://www.bundestag.de/parlament/kommissionen/archiv15/ethik_med/anhoerungen1/03_12_08_stammzellforschung/index.html). *

Eggan, K./Akutsu, H./Loring, J./Jackson-Grusby, L./Klemm, M./Rideout, W. M., 3rd, Yanagimachi, R./Jaenisch, R. (2001), „Hybrid vigor, fetal overgrowth, and viability of mice derived by nuclear cloning and tetraploid embryo complementation", in: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (11), 6209–6214.

Ganten, G. (2003), Experten-Stellungnahme zum Thema „Neue Entwicklungen in der Stammzellforschung" vor der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin" des Deutschen Bundestags. Nichtöffentliche Anhörung am 8.12.2003: (http://www.bundestag.de/parlament/kommissionen/archiv15/ethik_med/anhoerungen1/03_12_08_stammzellforschung/index.html). *

Gardner, R. L. (1979), „Cell lineage and cell commitment in the early mammalian embryo", Mead Johnson Symp., Perinat. *Dev. Med.* 16: 18–24.

Gardner, R. L./Rossant, J. (1976), „Determination during embryogenesis", in: *Embryogenesis in Mammals. Ciba Foundation Symposium* 40 (new series), Amsterdam: 5–25.

* http://webarchiv.bundestag.de/cgi/show.php?fileToLoad=163&id=1048

Geijsen, N./Horoschak, M./Kim, K./Gribnau, J./Eggan, K./Daley, G. Q. (2004), „Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells", in: *Nature* 427, 148–154.

Gerami-Naini, B./Dovzhenko, O. V./Durning, M./Wegner, F. H./Thomson, J. A./Golos, T. G. (2004), „Trophoblast differentiation in embryoid bodies derived from human embryonic stem cells", in: *Endocrinology* 145: 1517–1524.

Hay, D. C./Sutherland, L./Clark, J./Burdon, T. (2004), „Oct-4 knockdown induces similar patterns of endoderm and trophoblast differentiation markers in human and mouse embryonic stem cells", in: *Stem Cells* 22: 225–235.

Hemberger, M./Nozaki, T./Winterhager, E./Yamamoto, H./Nakagama, H./Kamada, N./Suzuki, H./Ohta, T./Ohki, M./Masutani, M./Cross, J. C. (2003), „Parp1-deficiency induces differentiation of ES cells into trophoblast derivatives", in: *Dev. Biol.* 257: 371–381.

Herbert, M. C./Graham, C. F. (1974), „Cell determination and biochemical differentiation of the early mammalian embryo", in: *Curr. Top. Develop.* Biol. 8: 151–178.

Hübner, K./Fuhrmann, G./Christenson, L. K./Kehler, J./Reinbold, R./De La Fuente, R./Wood, J./Strauss III, J. F./Boiani, M./Schöler, H. R. (2003), „Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells", in: *Science* 300, 1251–1256.

Humpherys, D./Eggan, K./Akutsu, H./Hochedlinger, K./Rideout, W. M., 3rd/Biniszkiewicz, D./Yanagimachi, R./Jaenisch, R. (2001), „Epigenetic instability in ES cells and cloned mice", in: *Science* 293, 95–97.

Hwang, W. S./Ryu, Y. J./Park, J. H./Park, E. S./Lee, E. G./Koo, J. M./Chun, H. Y./Jeon, H. Y./Lee, B. C./Kang, S. K./Kim, S. J./Ahn, C./Hwang, J. H./Park, K. Y./Cibelli, J. B./Moon, S. Y. (2004), „Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst", in: *Science* 303, 1669–1674.

Johnson, M. H. (1979), „Intrinsic and extrinsic factors in preimplantation development", in: *J. Reprod. Fert.* 55: 255–265.

McLaren, A. (1976), „General discussion I: Determination/differentiation", in: *Embryogenesis in Mammals. Ciba Foundation Symposium* 40 (new series), Amsterdam: 103–114.

McLaren, A. (1985), „Research on early human embryos from in-vitro fertilization (IVF): the Warnock recommendations", in: *British J. Obst. Gyn.* 92: 305–307.

Nagy, A./Gócza, E./Merentes Diaz, E./Prideaux, V. R./Iványi, E./Markkula, M./Rossant, J. (1990), „Embryonic stem cells alone are able to support fetal development in the mouse", in: *Development* 110: 815–821.

Nagy, A./Rossant, J./Nagy, R./Abramow-Newerly, W./Roder, J. C. (1993), „Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells", in: Proceedings of the National Academy of Sciences (USA) 90: 8424–8428.

Nationaler Ethikrat (2004), *Klonen zu Fortpflanzungszwecken und Klonen zu biomedizinischen Forschungszwecken.* Stellungnahme, Berlin.

Niwa, H./Miyazaki, J.-I./Smith, A. G. (2000), „Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells", in: *Nat. Genet.* 24: 372–376.

Odorico, J. O./Kaufmann, D. S./Thomson, J. A. (2001), „Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines", in: *Stem Cells* 19: 193–204.

Pera, M. F./Andrade, J./Houssami, S./Reubinoff, B./Trounson, A./Stanley, E. G./Ward-van Oostwaard, D./Mummery, C. (2004), „Regulation of human embryonic stem cell differentiation by BMP-2 and its antagonist noggin", in: *J. Cell Sci.* 117: 1269–1280.

Reich, J. (2004), „Empirische Totipotenz und metaphysische Gattungszugehörigkeit bei der moralischen Beurteilung des vorgeburtlichen menschlichen Lebens", in: *Z. Med.* Ethik 50: 115–130.

Reubinoff, B. E., Pera, M. F., Fong, C. Y., Trounson, A., Bongso, A. (2000), Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol. 18: 399–404; 559.

Rossant, J. (2001), „Stem cells in the mammalian blastocyst", in: *Harvey Lect.* 97: 17–40.

Schwenk, F./Zevnik, B./Brüning, J./Röhl, M./Willuweit, A./Rode, A./Hennek, T./Kauselmann, G./Jaenisch, R./Kühn, R. (2003), „Hybrid embryonic stem cell-derived tetraploid mice show apparently normal morphological, physiological, and neurological characteristics", in: *Mol. Cell Biol.* 23: 3982–3989.

Seidel, F. (1953), *Entwicklungsphysiologie der Tiere. I. Ei und Furchung* (Sammlung Göschen Band 1162), Berlin.

Spemann, H. (1936), *Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung*, Berlin (Reprint Berlin/Heidelberg/New York, 1968).

Thomson, J. A./Itskovitz-Eldor, J./Shapiro, S. S./Waknitz, M. A./Swiergiel, J. J./Marshall, V. S./Jones, J. M. (1998), „Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts", in: *Science* 282: 1145–1147.

Thomson, J. A./Kalishman, J./Golos, T. G./Durning, M./Harris, C. P./Hearn, J. P. (1996), „Pluripotent cell lines derived from common marmoset (Callithrix jacchus) blastocysts", in: *Biology of Reproduction* 55, 254–259.

Thomson, J. A./Kalishman, J./Golos, T. G./Durning, M./Harris, C. P./Becker, R. A./Hearn, J. P. (1995), „Isolation of a primate embryonic stem cell line", in: *Proceedings of the National Academy of Sciences* (USA) 92: 7844–7848.

Toyooka, Y./Tsunekawa, N./Akasu, R./Noce, T. (2003), „Embryonic stem cells can form germ cells in vitro", in: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (20), 11457–11462.

Xu, R.-H./Chen, X./Li, D. S./Li, R./Addicks, G. C./Glennon, C./Zwaka, T. P./Thomson, J. A. (2002), „BMP4 initiates human embryonic stem cell differentiation to trophoblast", in: *Nat. Biotechnol.* 20: 1261–1264.

Normkultur versus Nutzenkultur

Über kulturelle Kontexte von Bioethik und Biorecht

Herausgegeben von
Thomas S. Hoffmann und Walter Schweidler

Walter de Gruyter · Berlin · New York

♾ Gedruckt auf säurefreiem Papier,
das die US-ANSI-Norm über Haltbarkeit erfüllt.

ISBN-13: 978-3-11-018978-0
ISBN-10: 3-11-018978-X

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

© Copyright 2006 by Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, D-10785 Berlin

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Printed in Germany
Einbandgestaltung: Christopher Schneider, Berlin
Datenkonvertierung/Satz: Fotosatz Voigt, Berlin
Druck und buchbinderische Verarbeitung: Hubert & Co., Göttingen