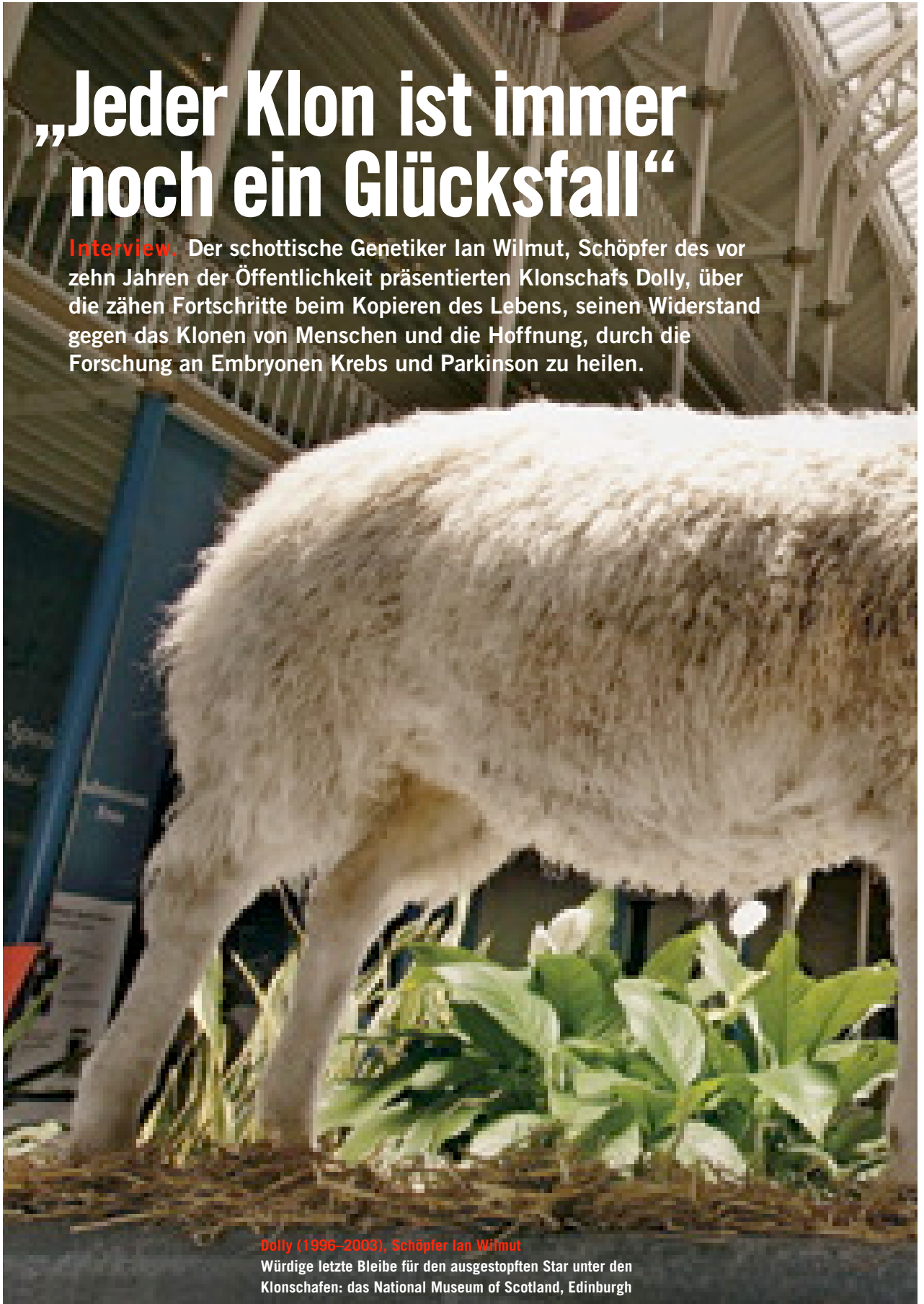


wissenschaft

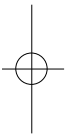
„Jeder Klon ist immer noch ein Glücksfall“

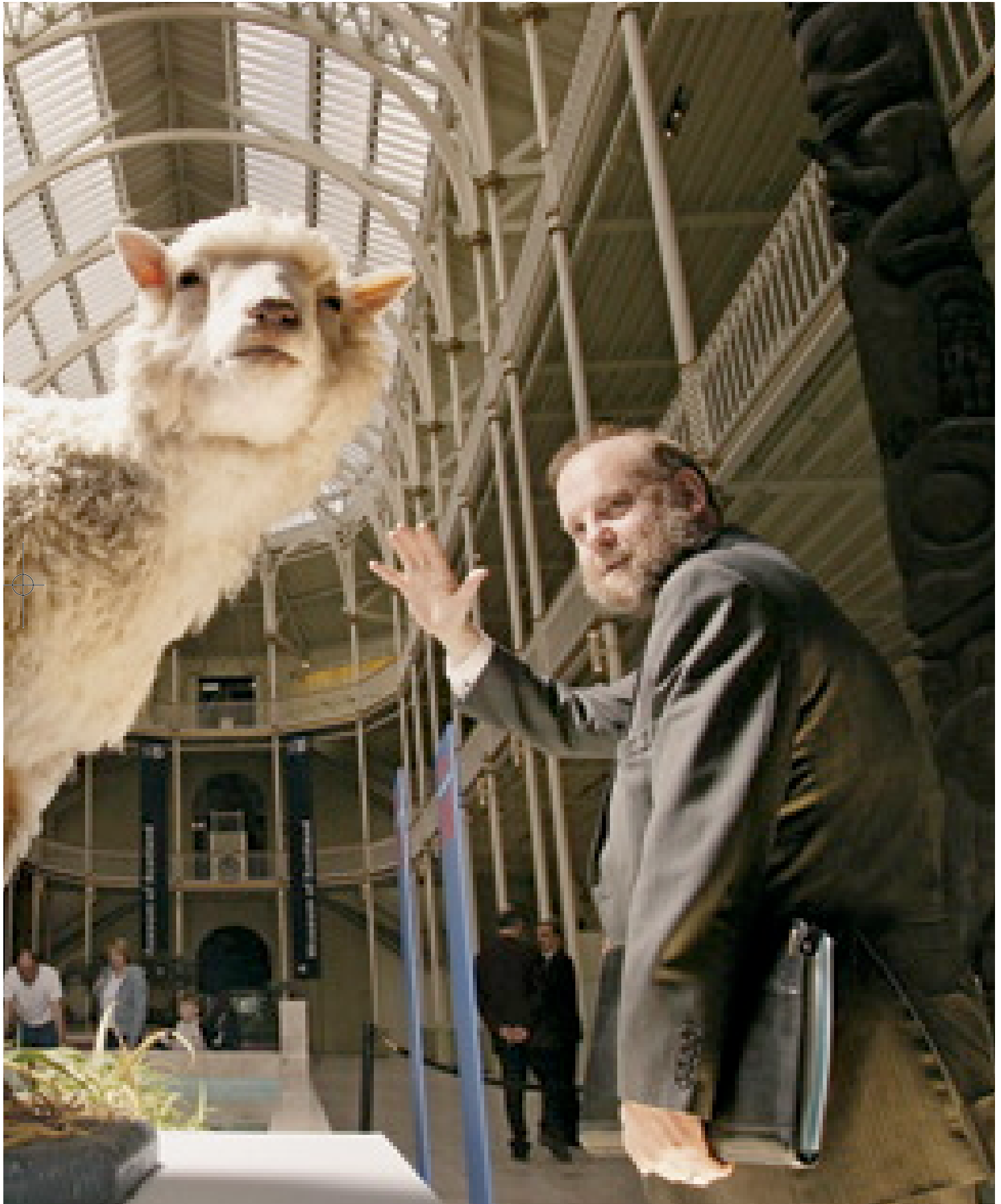
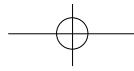
Interview. Der schottische Genetiker Ian Wilmut, Schöpfer des vor zehn Jahren der Öffentlichkeit präsentierten Klonschafs Dolly, über die zähen Fortschritte beim Kopieren des Lebens, seinen Widerstand gegen das Klonen von Menschen und die Hoffnung, durch die Forschung an Embryonen Krebs und Parkinson zu heilen.

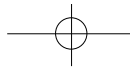


Dolly (1996–2003), Schöpfer Ian Wilmut

Würdige letzte Bleibe für den ausgestopften Star unter den Klonschafen: das National Museum of Scotland, Edinburgh







wissenschaft

profil: Professor Wilmut, 1997 war ein Rekordjahr des Klonens: Im Februar gaben Sie die Geburt von Dolly bekannt und im August jene des mit menschlichen Genen bestückten Schafs Polly. Für Dolly waren 277 Versuche nötig. Heute liegt die Trefferquote, je nach Tierart, bei zwei, maximal drei Prozent. Ist das nicht noch immer sehr wenig?

Wilmut: Tatsächlich bin ich enttäuscht, dass beim Klonen in technischer Hinsicht so wenig vorangegangen ist. Andererseits sehe ich diese Zeit als Lernphase, die übrigens noch eine ganze Weile andauern wird. Und das ist auch gut so, denn dadurch verschieben sich die ethisch gewagtesten Anwendungen des Klonens in ferne Zukunft: das Klonen von Menschen und Genomveränderungen an menschlichen Embryonen. Experimente an Embryonen sind nichts anderes als Experimente an Kindern, und wer wollte dafür die Verantwortung übernehmen?

profil: Aber mit Dolly und Polly haben Sie doch genau diese Perspektiven eröffnet: Dolly ist aus der Euterzelle eines erwachsenen Schafs entstanden, und Polly veränderten Sie gentechnisch, indem Sie der Embryozelle, die ihr Erbmaterial lieferte, ein menschliches Gen einpflanzten.

Wilmut: Das Klonen stand bei uns damals nicht im Vordergrund. Für uns war es nur Mittel zum Zweck, um auf effizientere Weise als bisher neue Gene in Zellen einzubringen. Unser konkretes Ziel war, ein Tier so zu programmieren, dass es im Er-

Minimale Überlebenschance

Generelle technische Probleme beim Klonen von Säugetieren und ethische Bedenken rücken das Klonen von Menschen in fernere Zukunft.

	1. Kern-Transfer	2. Zellteilung	3. Embryo-transfer	4. Lebend-geburten	Effizienz des Klonens
Maus	76%	49%	38%	2%	1%
Katze	43%	28%	13%	1%	0,5%
Schaf	34%	23%	41%	7%	3%
Kuh	62%	34%	41%	18%	1%
Mensch	75%	4%	—	—	—

1. Kerntransfer: Ersetzen des Kerns der Wirtszelle mit DNA aus einer Zelle des Tieres, das geklont werden soll. **2. Zellteilung:** Inkubation des Kumpans sich teilender Zellen, bis daraus ein Blastozyst wird, ein Keimlingsstadium zum Embryo. **3. Embryotransfer:** Einpflanzen des Embryos in den Uterus einer Leihmutter. **4. Lebendgeburten:** Wenn alles gutgegangen ist, kommt der Fetus zur Welt. **Effizienz des Klonens:** Erfolgsquote vom Kerntransfer bis zur Lebendgeburten.

Quelle: VIBED

genZukunft.com

wachsenalter in seiner Milch ein bestimmtes Protein liefern würde.

profil: Waren Sie erstaunt, als Dolly zur Weltausstellung wurde?

Wilmut: Unser erster großer Durchbruch hatte eigentlich schon 1995 stattgefunden, von der Öffentlichkeit kaum beachtet: die Geburt der Zwillingsschafe Megan und Morag. Zu deren Herstellung hatten wir Embryozellen, die bereits in Differenzierung begriffen waren, in eine Eizelle injiziert und zur Weiterentwicklung gebracht. Darin bestand der erste Meilen-

stein. Der nächste Schritt, als vly noch höher differenzierte, ac aus dem Euter eines ausge Schafs verwendeten, war nur c Folge. Große Tragweite hatte der mit Dolly erbrachte Nachv möglichst ist, die Ausdifferenzie adulten Organzelle ganz an c zurückzuspulen und sie in ihrer lichen Zustand der Totipotenz zen, der embryonale Stammzell seitig verwendbar macht. Zwar für Dolly mit viel Interesse au senschaft und auch aus der Wi rechnet, aber die riesige allgem city kam unerwartet. Da schlü Angst ebenso wie die Faszin: Wellen.

profil: Mehrere Forscherteams sich dazu, am Klonen von Mens beiten. Halten Sie diese Anst für erfolgversprechend?

Wilmut: Bis jemand so weit ist, I oder gar ausgewachsene Mensc pieren, werden noch 50, wenr Jahre vergehen. Die Verfahren die geringen Trefferquoten bei gen, immer noch höchst feh Deshalb meine ich, dass in d medizin der Nutzen des Zellke zunächst im Bereich transgenei des therapeutischen Klonens li

profil: Auch dagegen gibt es viel V

Wilmut: Das Potenzial ist ab Krankheiten wie Aids, Krebs od toide Arthritis bauen im mensch per einen immunologischen S

Timeline

Sternstunden des Klonens

- 1891 Hans Driesch von der Universität Jena kloniert im britischen Plymouth erstmals einen Seeigel.
- 1902 Hans Spemann von der Universität Würzburg und Nobelpreisträger 1935 kloniert einen Salamander. Zur Teilung von Embryonen benützt er das feine Haar seines eigenen Kindes.
- 1952 Robert Briggs und Thomas King vom Institute for Cancer Research in Philadelphia klonieren den ersten Frosch.
- 1979 Karl Illmensee, ein Wissenschaftler aus Österreich, kloniert an der Universität Genf Mäuse als erste Säugetiere. Doch das 1981 zusammen mit dem Briten Peter Hoppe im Journal „Cell“ veröffentlichte Experiment erweist sich als für andere Wissenschaftler nicht wiederholbar – Illmensee verliert Professur und Reputation.
- 1985 Der Däne Steen Willadsen erzeugt im Labor des British Agricultural Research Council aus der Zelle eines jungen Embryos das erste Klonlamm

- 1993 Jerry Hall von der George Washington University kloniert menschliche Embryonen.
- 1995 Keith Campbell und Ian Wilmut klonieren die Zwillingsschafe Megan und Morag aus sich bereits differenzierenden Zellen eines älteren Embryos. In den folgenden beiden Jahren sorgen die Klonlamm Dolly und Polly für globales Aufsehen. Polly soll in ihrer Milch ein Protein erzeugen, das zur Behandlung von Bluthren und Patienten mit einer Knochenmarkserkrankung geeignet ist.
- 1997 Teruhiko Wakayama und Ryuzo Yanagimachi von der Universität Hawaii erschaffen die Maus Cumulina, jenen Säugetierklon, der bislang das höchste biologische Alter erreicht hat.
- 1998 Veröffentlichung eines Artikels des Tierbiotechnologen Jose Cibelli von Advanced Cell Technology in Massachusetts, USA, im Journal „Science“, wonach er aus einer Zelle von der Innenseite seiner Wange und der Eizelle einer Kuh

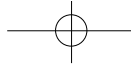
„primitive menschliche embryonale S len“ erzeugt habe. Ein Aufschrei geht amerikanische Öffentlichkeit.

1998 Forscher von Advanced Cell Tech klonieren das erste Kalb.

2000 Am Roslin-Institute in Schottlan



APROFESSOR PRIMATE RESEARCH CENTER



Zur Person

Ian Wilmut, 63,

ist seit 2006 Direktor des neu gegründeten Zentrums für regenerative Medizin der University of Edinburgh. Er wurde am 7. Juli 1944 in Hampton bei Warwick, England, in eine Lehrerfamilie geboren. Nachdem er als Kind einem Kapitän der Handelsmarine begegnet war, träumte er zunächst davon, selbst zur See zu fahren. Nach eher missglückten beruflichen Versuchen als Bauer bemühte er sich um ein Stipendium an der Tierforschungsstation in Cambridge. Dort fand er sein Fach und seinen Mentor: Chris Polge, einen Pionier der Reproduktionswissenschaft bei Tieren. In der kleinen Tierzuchtforschungsanstalt Roslin in Schottland ereignete sich schließlich jene Durchbrüche, die Wilmut zu Weltruhm verhelfen sollten. Dabei verschliefen die Medien die erste Sensation: Mit der Geburt der geklonten Zwillingsschafe Megan und Morag im Juni 1995 überwand die Forscher jene Hürde, die das Klonen erwachsener Tiere – oder Menschen – bis dahin undenkbar gemacht hatte: Bis damals hatte gegolten, dass dies allein mit den unspezialisierten Zellen von Embryonen möglich wäre, die noch die Fähigkeit besitzen, sich in jedes Organ zu entwickeln. Megan und Morag aber trugen in sich die Erbinformation aus Zellen, die bereits in Differenzierung begriffen waren. Als Höhepunkt hunderter Experimente kam im Juli 1996 Dolly zur Welt. Sie war der Klon eines erwachsenen Schafs, das drei Jahre zuvor geschlachtet und dessen DNA aus seinem tiefgefrorenen Euter gewonnen worden war. Der Erfolg wurde im Fachjournal „Nature“ im Februar 1997 veröffentlicht. Anschließend kam es zu Unstimmigkeiten im Forscherteam in Bezug auf die Frage, wer welchen Beitrag geleistet habe: Es kursierten Gerüchte, nicht Wilmut selbst, sondern dessen Kollege Keith Campbell sei der Durchbruch gelungen – doch Wilmut war Hauptautor der „Nature“-Publikation. Dazu Wilmut: „Es ist eindeutig geklärt, dass alles mit rechten Dingen zugegangen ist. Zwischen mir und Campbell gab es ein Rotationsprinzip für Veröffentlichungen. Obwohl ich als Hauptautor für den „Nature“-Artikel über Megan und Morag an der Reihe gewesen wäre, überließ ich diesen Campbell.“ Im Gegenzug, so die Vereinbarung, sollte Wilmut bei der nächsten Publikation als Hauptautor genannt werden. „Niemand konnte zu jenem Zeitpunkt wissen, dass die Medien Megan und Morag links liegen lassen und dass das nächste Resultat so spektakulär sein würde“, so Wilmut.

auf, unter dem sie sich ausbreiten können, ohne von der Antikörperabwehr erkannt zu werden. Ein amerikanisches Unternehmen hat nun Kühe mit der Fähigkeit zur Bildung menschlicher Antikörper entwickelt, die, so die Vision, als zielgenaue Waffe in betroffene Patienten injiziert werden sollen. Antikörperbehandlungen, die heute pro Patient und Jahr 25.000 bis 50.000 Dollar kosten, wären dann bedeutend billiger. Im nächsten Schritt werden vermutlich Schweine als Organspender in Aktion treten, und zwar für große, komplexe Organe

wie Nieren, deren Herstellung im Labor kaum überwindbare Schwierigkeiten aufweist. Es ist gelungen, bei den Versuchstieren jenes Gen abzudrehen, das die Unverträglichkeit des Schweinegewebes für den Menschen in der Hauptsache bewirkt.

profil: Im britischen Parlament liegt ein Gesetzesantrag, der die Herstellung von Mischwesen aus Mensch und Tier, etwa Kuhembryonen mit menschlichen Zellkernen, möglich machen soll. Sie sind einer der Initiatoren des Antrags. Womit begründen Sie dessen Befürwortung?

Wilmut: Eines der größten Probleme der Erforschung menschlicher embryonaler Stammzellen liegt in ihrer geringen Verfügbarkeit und der ethischen Problematik: Zu ihrer Gewinnung müssen embryonale Stammzellen zerstört werden. Deshalb ist embryonale Stammzellenforschung in vielen Ländern verboten oder stark eingeschränkt. Aber selbst dort, wo Freiheit herrscht, müssen Spenderinnen nicht ganz unproblematische Hormontherapie in Kauf nehmen. Tierembryonen mit menschlichen Genen wären ein Ausweg aus diesem Dilemma. Jüngste Entwicklungen lassen unterdessen hoffen, dass der Engpass bald ein Ende hat: Vorjahr gelang es Shinya Yamanaka in Kyoto, Hautzellen erwachsener Mäuse umzuprogrammieren, dass sie praktisch wie embryonale Stammzellen funktionieren. Dabei wurden weder Eizellen noch Embryonen erzeugt. Das Ergebnis konnte mittlerweile von mehreren anderen Gruppen bestätigt werden. Von vielleicht noch größerer Tragweite könnte die Arbeit von Shoukrat Mitalipov sein. Er berichtete im Juni bei einem Kongress, adulte Stammzellen aus der Haut eines zehn Jahre alten Rhesusaffen in embryonale Stammzellen zurückzuwandeln, geklonen und aus diesen Embryonen Stammzelllinien zu züchten. Das ist jedoch noch nicht offiziell bestätigt.

profil: Rückt damit nicht in Reichweite, dass Patienten Zellen entnommen

Wurf der ersten fünf Klonschweine gesund zur Welt.
2000 Wissenschaftler vom Oregon Primate Research Centre geben bekannt, dass sie mittels der Embryo-Splitting-Technik aus einem viertel Embryo das Äffchen Tetra geklont haben.
2004 Gerald Schatten, Universität Pittsburgh,



USA, klonen Embryonen von Rhesusaffen.

2004 Forscher von Advanced Cell Technology klonen den Gaur Noah, das erste Klontier einer gefährdeten Art, aus der eingefrorenen Hautzelle eines zehn Jahre zuvor verstorbenen Gaur-Bullen. Ausgetragen von einer Kuh, stirbt der südasiatische Wildbock binnen 48 Stunden an einer Ruhrinfektion.

2004 Hwang Woo Suk von der Seoul National University, Südkorea, verkündet unter großem Medienecho die Gewinnung von Stammzellen aus einem geklonten menschlichen Embryo. Ein Jahr später outet er sich als Schwindler.
2006 Shinya Yamanaka von der Universität Kyoto

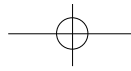


Hwang Woo Suk Der Südkoreaner gestand Schwindel mit menschlichem Embryoklon

programmiert adulte Hautzellen von Mäusen den Zustand embryonaler Stammzellen um eröffnet damit die Möglichkeit, in Zukunft die Tötung von Embryonen embryonale Stammzellen in großer Menge herzustellen.

2007 Ein Artikel von Karl Illmensee im „Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie“ über das Einsetzen eines geklonten menschlichen Embryos in die Gebärmutter einer Frau regt öffentlichen Aufruhr.

2007 Shoukrat Mitalipov vom Oregon Primate Research Centre gelingt es angeblich, aus adulten Hautzellen eines zehn Jahre alten Rhesusaffen Primatenembryos zu klonen und aus diesen Stammzelllinien zu züchten. Das eröffnet in der Perspektive, embryonale Stammzellen aus eigenem Körpergewebe von Menschen zu produzieren und damit das Problem der Abstoßung von Zellen mit Fremd-DNA zu überwinden.



Forever Young

Die Erkenntnisse über eine Verjüngung durch Klone sind noch äußerst widersprüchlich.

Ausnahmen bestätigen die Regel: Als die 1997 an der Universität Hawaii geklonte Maus Cumulina im Mai 2000 im Alter von 31 Monaten starb, entsprach dies 95 Menschenjahren. Die Maus, die ihren Namen den im Ei ihrer genetischen Mutter umherschwirrenden Cumulus-Zellen verdankte, von denen ihre DNA stammte, hatte ein erfülltes Leben gehabt: Sie war nicht nur Mutter geworden, sondern auch Großmutter und hatte ihre eigenen Klone sowie die Klone ihrer Klone heranwachsen gesehen. Zu seinem Erstausstellen stellte Cumulinas Schöpfer Teruhiko Wakayama jedes Mal, wenn er eine neue Generation erzeugt hatte, fest, dass die Telomere der neuen Tiere, jene Chromosomenenden, die sich bei der Zellteilung üblicherweise verkürzen, eine Spur länger waren als die der Vorgängergeneration. Wakayama wertete dies als Anzeichen dafür, dass sich in der Mäusefamilie ein genetischer Verjüngungsprozess vollzogen hatte.

Bei Dolly verhielt es sich umgekehrt: Nach wenigen Lebensjahren vermittelte das Schaf den Forschern den Eindruck, dass es an Jugendfrische verlor. Die Untersuchung seiner Telomere ergab, dass sie bedeutend kürzer waren, als es Dollys Alter entsprach. Da die Erbinformation aus der Euterzelle eines sechs Jahre alten Schafs gewonnen worden war, lag der Verdacht nahe, dass diese Zelle während des Klonens weniger wirksam verjüngt worden war als angenommen. Dabei hatte gerade der Umstand, dass der alte Zellkern in ein Embryonalstadium zurückprogrammiert worden war, bei Dolly den Wunschtraum ewiger Verjüngung in vermeintliche Nähe rücken lassen. Als Dolly im Alter von sechseinhalb Jahren starb, machte Wilmut dafür auch nicht ihr vorzeitiges Altern, sondern eine Lungenerkrankung verantwortlich.

Unterdessen hatte Megan, eines der beiden Zwillingsschafe, die 1995 im ersten erfolgreichen Experiment am schottischen Roslin-Institut zur Welt kamen, am 6. Juli ihren zwölften Geburtstag und erreichte damit das durchschnittliche Lebensalter ihrer Spezies von etwa zwölf Jahren. Ihre Schwester Morag indes war 2000 an einer Infektion verstorben.

Im April 2000 verkündete das US-Unternehmen Advanced Cell Technology, dass sechs dort geklonte Kühe in einem Alter von einem Jahr immer noch die Zellqualität Neugeborener hätten. Wie es dazu gekommen war, konnte niemand erklären. Dennoch herrschte Jubel über die Aussicht, „dass ein Mensch, der unter natürlichen Umständen 120 Jahre alt würde, weit in seine Zweihunderter hinein leben könnte“, wie der medizinische Direktor von Advanced Cell formulierte. Ob die Kühe die Lebenserwartung ihrer Altersgenossen wirklich übertreffen werden, wird freilich erst die Zukunft zeigen.

Inzwischen zeigten Forscher von Advanced Cell Technology, dass geklonte blutbildende Stammzellen, wenn sie in den Herkunftsorganismus zurückgeführt werden, beachtliche Regenerationswirkung im Immunsystem entfalten. Besonders bei Knochenmarks- oder Autoimmunerkrankungen gilt diese Technik als viel versprechend. Ähnliches Potenzial verheißt der ohne Klone mögliche und deshalb ethisch unbedenkliche Einsatz von Stammzellen aus Nabelschnurblut bei der Stärkung des Immunsystems und der Reparatur kranker Blutgefäße.

diese in den embryonalen Stammzellzustand rückgeführt, repariert, vermehrt und ohne Abwehrreaktion wieder implantiert werden?

Wilmut: Das liegt noch in ferner Zukunft. Aber ein noch wenig erkanntes Potenzial der Arbeit mit Stammzellen von Patienten liegt darin, dass wir durch sie Krankheiten besser verstehen und Wirkstoffe zu ihrer Bekämpfung ermitteln können. Nehmen wir ALS, jene Krankheit, unter der Stephen Hawking leidet. Bei ungefähr zehn Prozent der Erkrankten liegt die Ursache in einem Gendefekt, der so mächtig ist, dass ein einziges falsch kopiertes Gen ausreicht, um die Krankheit auszulösen. Darüber, wie dieser Defekt die Symptome der Krankheit verursachen kann, läuft gerade eine hitzige Debatte. In näherer Zukunft wäre zu erwarten, dass die Forscher menschliche embryonale Stammzelllinien mit dem beschädigten Gen als

Testsysteme züchten. An diesen könnten sie die Entwicklung der Krankheitsstadien verfolgen und die Interaktion verschiedener Substanzen mit den betroffenen Zellen austesten. Auf diese Weise sollten sich Medikamente entwickeln lassen, einfache Pillen, die bei Menschen mit der Veranlagung zu ALS den Gendefekt ausgleichen, die Degeneration der Nervenzellen aufhalten und damit die Symptombildung der Krankheit verhindern. Analog sollte das auch bei Parkinson, multipler Sklerose oder Krebs möglich sein, also bei Prozessen mit genetischer Ursache, die aber nicht aufgeklärt und deshalb noch nicht gezielt behandelbar sind und die im Körperinneren stattfinden, wodurch sie sich der Beobachtung entziehen.

profil: Seit dem Film Jurassic Park gibt es immer wieder Meldungen, wonach Mammuts oder Dinosaurier geklont werden sollen. Halten Sie das für machbar?

Wilmut: Um das zu bewerkstelligen, brauche ich einen Embryo, in den ich die genetische Information des ausgestorbenen Tiers einbringen kann. Dann brauche ich ein anderes passendes Tier, um darin diesen Embryo einzusetzen. Heute können wir bei höchstens 20 Spezies einen

erfolgreichen Embryo durchführen. Das sind Möglichkeiten stark eingeschränkt. da wird viel übertrieben.

profil: Sie sind seit 2000 des neu eingerichteten Regenerative Medicine Centre der University of Edinburgh. Geben Sie an, ob eine Verlängerung der menschlichen Lebensspanne zu Ihren Zielen passt.

Wilmut: Nein. Ich glaube, Ehrgeiz sollte sein, Menschen länger gesund zu erhalten. Wir sollten konzentrieren wir uns auf degenerative Erkrankungen und verschlissene Organe reparieren. Es soll möglich sein, dass Menschen bis 80 ein gesundes Leben führen und dann relativ schnell sterben.

„Bis 80 oder 90 ein gesundes Leben führen und dann schnell sterben.“

Danach noch 20, 30 Jahre auf den Tod zu warten wäre schrecklich“

Ian Wilmut

profil: Abgesehen von anderen Fortschritten über das Klonen, was sind die größten Herausforderungen auf dem Weg zu

Alterungsprozess aufzuhalten? **Wilmut:** Ja, da gibt es viele Untersuchungen. Aber auch die psychologischen: Heute, mit 63 Jahren, fühle ich mich ganz anders auf, als mit 20. Ich kann mir vorstellen, wie ich mit 160 gehen würde. Wann immer wir was am Menschen verändern, müssen wir mit großer Sorgfalt vorgehen.

profil: Tatsächlich ist Dolly verstorben. Die so genannten Klonen enden an ihren Chromosomen kürzer als ihrem Alter entgegen. Lag das daran, dass ihre Eltern ein erwachsenes Schaf waren? **Wilmut:** Wir wissen noch nicht, um darüber eine Debatte zu führen. Das genetische Profil der Spenderzelle und das Plasma der Wirtszelle sind unglaublich komplexer. Ein Mammut, den schon ein einziges Jahr etwa ein kritisches Protein fehlt oder gar nicht exprimiert werden kann, führt zu Scheitern bringen kann, Folgen für den Klon. Das geklonte Tier immer Glück, den viele Fortschritte begleiten. Da liegt noch viel vor uns.

Interview: Johanna A...