

BioFokus

Zwischen Faszination und Entsetzen: Chimärenforschung aus ethischer Perspektive

Prof. Dr. med. Dr. phil. Nikola Biller-Andorno

Entre horreur et fascination: éthique et recherche sur les chimères

Prof. Dr. med. Dr. phil. Nikola Biller-Andorno

Forschung für Leben


www.forschung-leben.ch

«Forschung für Leben» wurde 1990 gegründet. Der Verein informiert über die Ziele, Aufgaben und die Bedeutung der molekularbiologischen, medizinischen und pflanzenphysiologischen Forschung. Er ist bestrebt, auch ethische Fragen des mit diesen Bereichen verbundenen Fortschritts aufzugreifen und zu diskutieren.

IMPRESSUM

BioFokus

ISSN 1661-9854
27. Jahrgang

Herausgeber

«Forschung für Leben»

Autorin:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Nikola Biller-Andorno
Institut für Biomedizinische Ethik und Medizingeschichte
Universität Zürich

Redaktion

Prof. Dr. Felix Ehrensperger
Prof. Dr. Martin Schwyzer
Astrid Kugler

Gestaltung

Pomcanys Marketing AG, www.pomcanys.ch

Geschäftsstelle

«Forschung für Leben»
Aargauerstrasse 250
8048 Zürich
www.forschung-leben.ch

Bankverbindung

ZKB Wiedikon, IBAN: CH27 0070 0111 5012 7795 2

Zusammenfassung

Résumé

Worum es geht

Chimären wirken auf uns häufig faszinierend und abstossend zugleich. Um zu einem begründeten ethischen Urteil zu kommen ist es erforderlich, Chancen und Risiken der Chimärenforschung sorgfältig zu evaluieren.

Der vorliegende Artikel unternimmt zunächst einige begriffliche Differenzierungen, befasst sich dann mit dem Schweizer und dem internationalen Recht, und beleuchtet schliesslich zentrale ethische Argumente zum Nutzen-Risiko-Verhältnis, Fragen der Gerechtigkeit sowie der Tierethik.

De quoi s'agit-il?

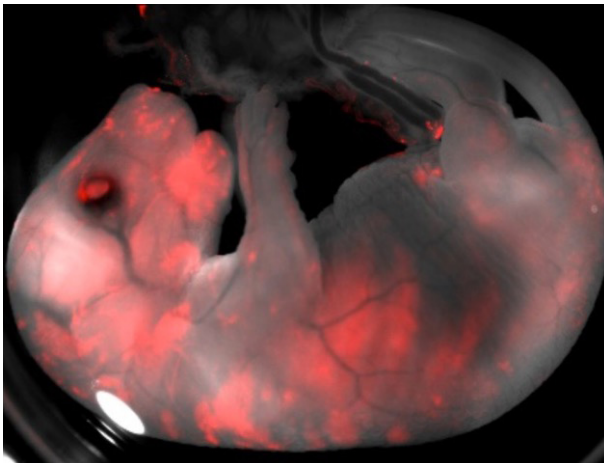
Les chimères nous fascinent souvent tout autant qu'elles nous répugnent. Parvenir à un jugement éthique fondé demande une évaluation minutieuse des chances et des risques liés à la recherche sur les chimères.

Le présent article commence par examiner quelques distinctions conceptuelles avant de s'intéresser à la législation suisse et internationale pour finalement mettre en lumière certains arguments éthiques fondamentaux sur le rapport risques-avantages, des questions de justice et d'éthique animale.

Zwischen Faszination und Entsetzen: Chimärenforschung aus ethischer Perspektive

Aufregung um die Chimärenforschung

Im Januar 2017 berichteten etliche Wissenschaftsmagazine – darunter Nature (Reardon 2017) und Science (Vogel 2017) – von Ratten-Maus- und Mensch-Schwein-Embryonen, welche ein internationales Forscherteam um Jun Wu und Juan Carlos Izpisua Belmonte vom Salk Institute for Biological Studies in La Jolla, Kalifornien gezüchtet hatte (Wu et al. 2017). Während die Ratten-Maus-Chimären mit zwei Jahren eine mit Mäusen vergleichbare Lebensspanne aufwiesen, wurde die Austragung der Mensch-Schwein-Embryonen in Schweinen nach drei bis vier Wochen aus ethischen Gründen abgebrochen. Über 2000 Mensch-Schwein-Embryonen waren in weibliche Schweine verpflanzt worden; insgesamt resultierten 18 Schwangerschaften mit insgesamt 186 Embryonen. Diese waren kleiner als normal; menschliche Zellen konnten nachgewiesen werden, aber nur relativ wenige.

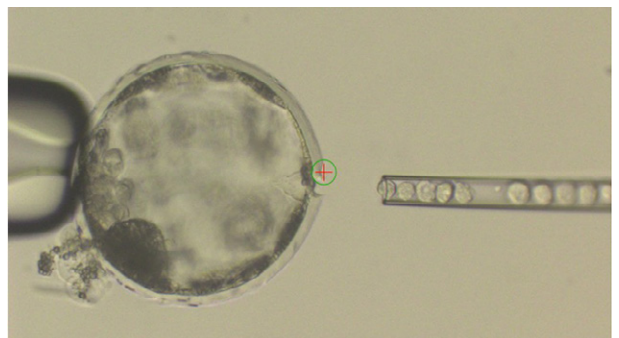


Maus-Ratten-Chimäre: Wissenschaftler haben fluoreszierende Rattenstammzellen in einen Mäuseembryo injiziert.

Der Artikel von Wu beschreibt das Vorgehen als «interspecies blastocyst complementation»: «we establish a versatile blastocyst complementation platform based on CRISPR-Cas9-mediated zygote genome editing and show enrichment of rat PSC-derivatives in several tissues of gene-edited organogenesis-disabled mice.» Die CRISPR-Cas9-Technologie hatte die Bildung dieser Chimären,

die bereits früher versucht, aber nie recht gelungen war, erst ermöglicht. Dadurch konnte die Entwicklung der Organe bei der Maus verhindert werden, so dass Rattenstammzellen den Platz einnehmen konnten. Stossrichtung dieser Forschung ist es, letztlich das Züchten menschlicher Ersatzorgane in passenden tierischen Organismen zu ermöglichen. Dass das gleiche Experiment bei den Mensch-Tier-Embryonen nur in begrenztem Masse funktioniert hat, wurde als Hinweis gewertet, dass der Weg auf dieses Ziel hin noch einige Herausforderungen bereithalte.

Diese hochtechnische Sprache steht im Kontrast zu dem vagen Gefühl des Unwohlseins, das viele von uns beschleicht, wenn wir uns vorstellen, dass Mischwesen von Ratte und Maus, von Mensch und Schwein oder auch von Mensch und Kuh produziert und dann sogar einem Tier eingepflanzt werden. Von daher ist es wichtig, aus ethischer Perspektive sorgsam zu klären, wo unsere Vorbehalte herkommen und diese im Lichte der Chancen und Risiken der Chimärenforschung zu evaluieren.

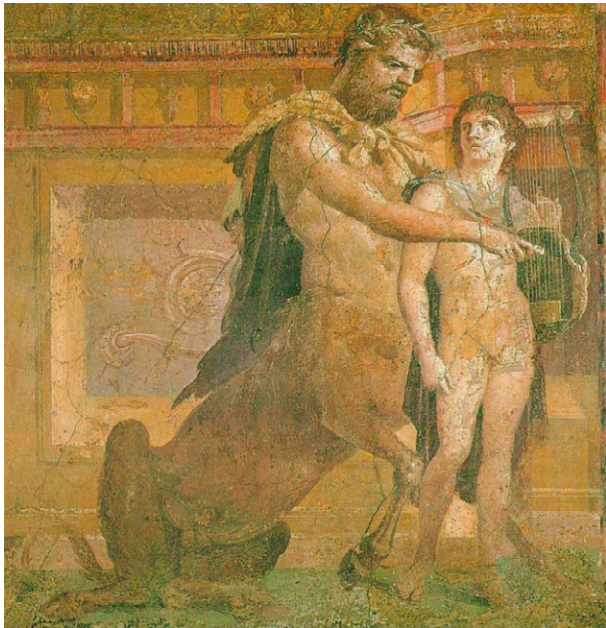


Menschliche Stammzellen werden in einen Schweineembryo injiziert.

Von antiken Fabelwesen zu «komplementierten» Blastozysten

Die Vorstellung eines Mischwesens, sei es nun von verschiedenen tierischen Spezies oder von Mensch und Tier, begleitet uns schon lange. So begegnet uns zum Beispiel die Figur des Kentauren, eines Mischwesens aus Pferd und Mensch, seit dem antiken Griechenland immer wieder in der Kunst- und Literaturgeschichte.

Doch blieben Mischwesen keineswegs Fiktion: Der Ansatz, durch Züchten und Kreuzen gewünschte Eigenschaften einer Art zu verstärken oder zu kombinieren, wird seit Jahrtausenden praktiziert. Im 19. Jahrhundert nutzte Gregor Mendel bekanntermaßen Kreuzungsexperimente mit Erbsenpflanzen, um Erkenntnisse über Vererbungsregeln zu gewinnen. Somit steht die aktuelle Chimärenforschung durchaus in einer langen Tradition.



Kentaur Chiron unterrichtet den jungen Achilleus.

An dieser Stelle sind allerdings einige begriffliche Differenzierungen vonnöten: Unter Chimären werden gemäss der Stellungnahme der Nationalen Ethik-Kommission «Forschung an menschlichen Embryonen und Föten» Lebewesen verstanden, «die aus genetisch verschiedenen Zellen bestehen, die von unterschiedlichen Zygoten stammen» (NEK 2006).

Man unterscheidet primäre Chimären – Zellgemische, die durch die Kombination von Embryonen oder eines Embryos mit embryonalen Stammzellen vor dem Beginn der Organentwicklung zustande kommen – und sekundäre Chimären, welche nach der Organogenese (zumindest eines der beiden Organismen) entstehen, zum Beispiel ein Mensch nach einer Therapie mit embryonalen Stammzellen oder nach der Implantation eines Spenderorgans (SAMW/SCNAT 2009).

Stammen die Erbinformationen von der gleichen Art ab, wird der resultierende Organismus eine Intraspezies-Chimäre genannt. Sind verschiedene Arten beteiligt, spricht man von Interspezies-Chi-

mären. Diese sind im Gegensatz zu Intraspezies-Chimären immer künstlichen Ursprungs. Bei den eingangs genannten Versuchen wurden Interspezies-Chimären geschaffen. Bereits im Jahr 2004 wurde berichtet, dass menschliche embryonale Stammzellen in Föten von Schweinen transplantiert wurden. Es handelte sich also um sekundäre Interspezies-Chimären. Bei den ausgewachsenen Tieren wurden dann Zellen gefunden, die sowohl menschliche wie tierische DNA enthielten (NEK 2006).

Von den Chimären sind Hybride zu unterscheiden – Organismen, bei welchen Erbgut verschiedener Arten oder Zuchtlinien in ihren Zellen zusammenkommt (Wissenschaftliche Dienste 2008). Jede Zelle des Organismus enthält dasselbe genetische Gemisch, während bei einer Chimäre eine Mischung von Zellen oder Geweben mit verschiedenem Erbgut unterschiedlichen Ursprungs vorliegt. Hybride entstehen durch die Verschmelzung von Keimzellen unterschiedlicher Arten – ein bekanntes Beispiel ist das Maultier – oder durch die Herstellung eines Embryos mittels Zellkern-Transfer unter Benutzung von Eizellen einer anderen Spezies. Zytoplasmatische Hybride werden auch «Cybride» genannt. Diese enthalten von einem Elter die komplette Erbinformation, vom andern nur zytoplasmatische Organellen-DNA.

Mischwesen sind in der biomedizinischen Forschung etabliert – so gibt es zum Beispiel transgene Mäuse, denen das an der menschlichen Sprachentwicklung beteiligte Gen FoxP2 übertragen wurde und die daraufhin veränderte Lautäusserungen zeigten, oder Ziegen, die Blutverdünnungsmittel in der Milch produzieren. Wenn nun aber menschliche embryonale Stammzellen bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt mit einem nicht-menschlichen Embryo im Sinne einer «Blastozysten-Komplementierung» verbunden werden, ist das Potential weit grösser, dass die Labortiere «humanisiert» werden, womöglich auch in unbeabsichtigter Weise.

Was sagt das Recht dazu?

Die Schweizer Verfassung verbietet in Art. 119 explizit «alle Arten des Klonens und Eingriffe in das Erbgut menschlicher Keimzellen und Embryonen». Zudem darf «nichtmenschliches Keim- und Erbgut nicht in menschliches Keimgut eingebracht oder mit ihm verschmolzen werden. Hybride von Mensch und Tier sind damit unzulässig. Das Fortpflanzungsmedizingesetz (1998) verbietet auch die

Chimärenbildung, wobei sie diese definiert als «Vereinigung totipotenter Zellen aus zwei oder mehreren genetisch unterschiedlichen Embryonen zu einem Zellverband» (Art. 2). Als totipotent werden dabei embryonale Zellen verstanden, welche die Fähigkeit haben, sich zu jeder spezialisierten Zelle zu entwickeln. Das Gesetz unterscheidet nicht zwischen totipotenten und pluripotenten Stammzellen.

Damit wären (sollten pluripotente embryonale Stammzellen unter das Verbot fallen) die Versuche von Wu et al, bei denen menschliche embryonale Stammzellen in Schweine- und Kuhembryonen implantiert wurden, nicht zulässig. Auch das Stammzellenforschungsgesetz (2003) verbietet explizit, «einen Klon, eine Chimäre oder eine Hybride zu bilden (...), aus einem solchen Lebewesen embryonale Stammzellen zu gewinnen oder solche zu verwenden.»

Das Verbot umfasst allerdings nicht die Vereinigung (pluripotenter) menschlicher embryonaler Stammzellen mit einem adulten tierischen Organismus. Entsprechend ist die Entwicklung transgener Tiere nicht verboten, allerdings bedarf es dafür einer kantonalen Autorisierung.

Für den Ausserhumanbereich schreibt die Verfassung vor: «Der Bund erlässt Vorschriften über den Umgang mit Keim- und Erbgut von Tieren, Pflanzen und anderen Organismen. Er trägt dabei der Würde der Kreatur sowie der Sicherheit von Mensch, Tier und Umwelt Rechnung und schützt die genetische Vielfalt der Tier- und Pflanzenarten.» (Art. 120). Entsprechend enthalten sowohl das Tierschutzgesetz (2005) als auch das Gentechnikgesetz (2003) Verweise auf die Würde der Kreatur.

Das Tierschutzgesetz führt hierzu aus: «Die Würde des Tieres wird missachtet, wenn eine Belastung des Tieres nicht durch überwiegende Interessen gerechtfertigt werden kann. Eine Belastung liegt vor, wenn dem Tier insbesondere Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden, es in Angst versetzt oder erniedrigt wird, wenn tief greifend in sein Erscheinungsbild oder seine Fähigkeiten eingegriffen oder es übermässig instrumentalisiert wird.» (Art. 3). Das Gentechnikgesetz hält fest: «Bei Tieren und Pflanzen darf durch gentechnische Veränderungen des Erbmaterials die Würde der Kreatur nicht missachtet werden. Diese wird namentlich missachtet, wenn artspezifische Eigen-

schaften, Funktionen oder Lebensweisen erheblich beeinträchtigt werden und dies nicht durch überwiegende schutzwürdige Interessen gerechtfertigt ist. Bei der Bewertung der Beeinträchtigung ist dem Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen Rechnung zu tragen.» (Art. 8).

Wenn wir den Blick auf andere Länder richten, so lässt sich feststellen, dass Tier-Mensch-Mischwesen vielerorts verboten sind. Allerdings gibt es auch Länder, die permissiver sind. In Grossbritannien kann die *Human Fertilisation and Embryology Authority* nach einer sorgfältigen Prüfung im Einzelfall Bewilligungen erteilen, solange der Embryo nicht über 14 Tage hinaus kultiviert oder eingepflanzt wird.

In den USA, woher die eingangs erwähnte Studie stammt, wurde im Jahr 2015 von den *National Institutes of Health (NIH)* ein Moratorium für die Vergabe öffentlicher Fördermittel für bestimmte Formen der Chimären-Forschung ausgesprochen («in which human pluripotent stem cells are transferred into nonhuman vertebrate pre-gastrulation stage embryos», Wolinetz 2016). Nachdem ethische und wissenschaftliche Fragen geklärt wurden, haben die NIH im August 2016 angekündigt, das Moratorium würde Anfang 2017 aufgehoben (was bis zum Zeitpunkt der Abfassung des vorliegenden Artikels nicht geschehen ist).

Chimärenforschung im Lichte ethischer Argumente

Zunächst ist festzuhalten, dass es bei der Chimärenforschung durchaus um seriöse und relevante Ziele geht. Wenn in der Öffentlichkeit von Mensch-Schweine-Embryonen berichtet wird, mag zunächst der Eindruck entstehen, hier gehe es um «Frankenstein-Forschung», bei der Wissenschaftler zum Spass irgendwelche Mischwesen herstellen. Der Nutzen für die Grundlagenforschung liegt in einem besseren Verständnis der menschlichen Entwicklung und der Entstehung von Krankheiten. Der angestrebte praktische Nutzen besteht in der Entwicklung menschlicher Gewebe und Organe in tierischen Organismen mit dem Ziel, im Fall einer Transplantation Organe zur Verfügung zu haben. Zugleich könnten auf diese Weise Medikamente getestet und neue Krankheitsmodelle (z.B. Tiermodelle mit menschlichen Zellen im Gehirn für neurologische Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer, Schizophrenie etc.) entwickelt werden.

Damit verbinden sich zunächst die klassischen ethischen Fragen, wenn es um biotechnologische Verfahren geht: Zum einen die Frage nach der Sicherheit: Mit welchen Risiken geht die Forschung einher; sind diese Risiken gut kontrollierbar und wie lassen sie sich minimieren? Welche Risiken sollen ganz ausgeschlossen werden können (z.B. dass sich Formen menschlichen Bewusstseins in Tieren herausbilden)?

Die zweite ethische Frage, die typischerweise mit der biomedizinischen Forschung verknüpft ist, betrifft die Gerechtigkeit: Wenn denn einmal Therapien entwickelt werden, wer wird davon profitieren? Werden sie so teuer sein, dass sie für viele gar nicht in Frage kommen? Im Fall der Chimärenforschung zum Zweck der Bereitstellung menschlicher Organe steht zu vermuten, dass der Zugang zu menschlichen Organen, die etwa in Schweinen wachsen würden, vermutlich leichter würde im Vergleich zur jetzigen Situation, in der wir auf menschliche Spender angewiesen sind.

Darüber hinaus sind tierethische Fragen zu berücksichtigen. Zum einen geht es um die Frage nach dem Leid, das durch die Versuche verursacht wird. Zum anderen geht es aber auch um die Frage nach der Würde des Tiers, das in seiner Erscheinungsform unter Umständen komplett verändert wird, um menschlichen Zwecken zu dienen (sei es zur wissenschaftlichen Erkenntnis, als Organreservoir oder zum Testen von Medikamenten). Dass Tiere allein unter instrumentellen Aspekten gezüchtet und gehalten werden, ist nicht neu, wenngleich eine komplette Instrumentalisierung vielfach kritisiert und der Respekt vor der Würde des Tiers angemahnt wird. Im Fall einer «Blastozystenkomplementierung» wird aber ein Tier in seinen frühesten Entwicklungsstadien durch eine Spezies gezielt «ergänzt», um nachfolgend bestimmten Zwecken zu dienen. Das resultierende Wesen ist weitgehend vom Menschen geschaffen.

Das bedeutet im Fall einer Mischung von Mensch und Tier einen beträchtlichen Tabubruch. Die traditionelle westliche Ethik unterscheidet sehr klar zwischen dem moralischen Status des Menschen und dem von Tieren. Durch Mischwesen wird diese klare Trennung in Frage gestellt. Ein Schwein mit einer menschlichen Leber ist vermutlich noch ein Schwein. Was aber, wenn das Schwein auch noch ein menschliches Herz in sich trägt? Oder wenn es menschliches Neuroge-

webe in sich hätte, wenn das Gehirn zumindest zum Teil in menschlicher Weise verändert wäre? Oder der Schweineorganismus einen gewissen Anteil menschlicher Zellen über den Organismus verstreut in sich trägt?



«Schweinemensch»

Welchen moralischen Status wollen wir diesen Wesen zuschreiben? Sollen diese Wesen ausgetragen werden dürfen? Sollen sie sich fortpflanzen können? Diese Fragen machen deutlich, dass es bei der Chimärenforschung – zumindest insofern sie Mensch-Tier-Mischwesen betrifft – nicht nur um ethische Alltagsfragen geht. Zugleich bieten die Forschung und weiterführende Gedankenexperimente Gelegenheit, das Verhältnis von menschlichen und nicht-menschlichen Spezies aus ethischer Perspektive neu zu durchdenken.

Über das Mensch-Tier-Verhältnis hinaus ist eine grundsätzliche ethische Frage, inwieweit der Mensch planend und gestaltend in die Natur eingreifen soll. Die Beantwortung dieser Frage hängt stark von weltanschaulichen Prämissen ab: Während manche davor warnen, «Gott zu spielen», sehen andere geradezu eine Verpflichtung darin, die aktuell gegebenen Grenzen zu überwinden und unsere Welt und uns selbst – im Sinne des Transhumanismus – aktiv und schöpferisch mit Hilfe biotechnologischer Verfahren zu gestalten (Ferrari et al. 2010). In jedem Fall ist aber auf die Gefahr einer Selbstüberschätzung zu verweisen. Es wäre nicht das erste Mal, dass wir im Nachhinein lernen, dass die Biologie doch komplexer ist als bislang angenommen.

Wie weiter?

Wir verdanken der biomedizinischen und -technologischen Forschung einen Gutteil unseres aktuellen Lebensstandards. Bisweilen wird jedoch mit einer Eile zu neuen Fortschritten gemahnt, die der

Gewichtigkeit der ethischen Fragen, die die Forschung aufwirft, nicht angemessen ist. Diese Dynamik liegt nicht immer nur in der drängenden Suche nach neuen Erkenntnissen begründet, sondern bisweilen auch im Rennen um Patente und Marktanteile.

Selbstverständlich ist Fortschritt zu begrüssen, aber nicht um jeden Preis. Wir müssen uns immer wieder über die Ziele vergewissern und Nutzen und Risiken sorgfältig abwägen. Dabei sollten wir uns nicht unter Zeitdruck setzen lassen von scheinbar unmittelbar ins Haus stehendem Nutzen oder Gewinn, sondern mit Bedacht entscheiden. Der Weg dorthin führt über einen gut informierten und auf hohem Niveau geführten öffentlichen Diskurs.



Werden Sie Mitglied bei «Forschung für Leben»

elektronisch auf:

www.forschung-leben.ch/verein/mitgliedschaft/

oder per Schneckenpost an:

«Forschung für Leben», Aargauerstr. 250, 8048 Zürich
Telefon 044 365 30 93, E-Mail: info@forschung-leben.ch

Ich werde gerne Mitglied
des Vereins «Forschung für Leben».
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–
(Studierende sind gratis, bitte Fotokopie der
aktuellen Legi dieser Anmeldung beilegen.)

Ich/wir werde(n) gerne Gönner
des Vereins «Forschung für Leben».
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name

Vorname

Adresse

PLZ/Ort

Telefon

E-Mail

Referenzen

Ethik-Kommission für Tierversuche der Schweizerischen Akademien für Medizinische Wissenschaften SAMW und der Akademie der Naturwissenschaften Schweiz SCNAT. Bern, 2009.

Ferrari A, Coenen C, Grundwald A, Sauter A: Animal Enhancement. Neue technische Möglichkeiten und ethische Fragen. Bern: Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH, 2010.

Hyun I: What's Wrong with Human/Nonhuman Chimera Research? PLoS Biol. PLoS Biol 14(8): e1002535, 2016.

Nationale Ethik-Kommission im Bereich Humanmedizin: Forschung an menschlichen Embryonen und Föten. Stellungnahme. Bern: 2006.

Reardon S: Hybrid zoo: Introducing pig-human embryos and a rat-mouse. Nature (News), 26. Januar 2017, doi:10.1038/nature.2017.21378.

Vogel G: Human organs grown in pigs? Not so fast. Science (News), 26. Januar 2017, DOI: 10.1126/science.aal0661.

Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestags: Mischwesen: Hybriden, Cybrids und Chimären (2008) <https://www.bundestag.de/blob/190386/6b828e52e175477d1ee3f87cdd00a1a1/mischwesen-data.pdf>, zuletzt aufgerufen am 14. März 2017.

Wolinetz CD: National Institutes of Health – Office of Science Policy: Next Steps on Research Using Animal Embryos Containing Human Cells (4. August 2016). <http://osp.od.nih.gov/under-the-poliscope/2016/08/next-steps-research-using-animal-embryos-containing-human-cells>, zuletzt aufgerufen am 14. März 2017.

Wu J: Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. Cell 168, 473–486, 2017.

Fotoquellen

Abb.1 http://www.nature.com/news/hybrid-zoo-introducing-pig-human-embryos-and-a-rat-mouse-1.21378?WT.mc_id=FBK_NA_1701_FHNEWSHYB-RIDZOO_PORTFOLIO

Abb.2 <http://www.sciencemag.org/news/2017/01/human-organs-grown-pigs-not-so-fast>

Abb.3 https://de.wikipedia.org/wiki/Kentaur#/media/File:Chiron_instructs_young_Achilles_-_Ancient_Roman_fresco.jpg

Abb.4 <https://netzfrauen.org/2016/08/13/nun-ist-es-soweit-halb-mensch-halb-tier-die-forschung-kennt-keine-grenzen/>

