

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H.-W. Denker

Lehrstuhl für Anatomie und Entwicklungsbiologie, Universitätsklinikum Essen

Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages "Recht und Ethik der modernen Medizin"

Sachverständigenanhörung zum Thema "Präimplantationsdiagnostik (PID/PGD)"

13. 11. 2000, Berlin

Stellungnahme zur Leitfrage

"Kann, unter Berücksichtigung der verschiedenen naturwissenschaftlich verwendeten Definitionen von "Pluripotenz" bzw. "Totipotenz", gegenwärtig zuverlässig ausgeschlossen werden, dass die Biopsie an Zellen durchgeführt wird, aus denen sich ein lebensfähiger Embryo entwickeln könnte?"

Der Sprachgebrauch bezüglich der Definition von "**Pluripotenz**" und "**Totipotenz**" ist in der wissenschaftlichen Literatur uneinheitlich. Unstrittig ist, dass man eine Zelle (z.B. eine Blastomere aus einem frühen Furchungsstadium), die bei Isolierung von anderen Zellen autonom ein ganzes, lebensfähiges Individuum zu bilden vermag, als **totipotent** bezeichnet (Totipotenz i. e. S., analog der von der National Bioethics Advisory Commission der USA verwendeten Definition, s. Ethical Issues in Human Stem Cell Research, Vol. I, 1999, S. 5).

- *Cave:* Der Terminus "Pluripotenz" wird in Publikationen häufig im Sinn einer vorsichtigen Ausdrucksweise verwendet, wenn lediglich gesagt werden soll, dass die Fähigkeit zur Bildung vieler Zellarten nachgewiesen worden ist (z.B. embryonale Stammzellen, ES-Zellen). Da die Prüfung auf Totipotenz schwierig und oft (wegen des großen Aufwands, wegen ethischer Bedenken) nicht möglich ist, darf aus der Beschreibung als "pluripotent" nicht geschlossen werden, dass eine Totipotenz nicht vorliegt. Im Falle der ES-Zellen hat diese Fehleinschätzung der publizierten Statements schon zu erheblicher Verwirrung geführt.

Potenzstatus der Zellen von Präimplantationsstadien (Furchungsstadien, Blastozysten):

Für die PID/PGD relevant ist vor allem die Frage, ob man ein Stadium definieren kann, in dem sicher **keine** der zu entnehmenden Zellen mehr totipotent ist. Ein solches Stadium kann jedoch aus folgenden Gründen nicht mit Sicherheit definiert werden:

- Klare Aussagen über den Potenzstatus liefert das Isolationsexperiment, d. h. die völlige Abtrennung von Blastomeren voneinander (wie beim Hauptmodus der Bildung eineiiger Zwillinge). Aus technischen Gründen ist es allerdings in praxi nicht möglich, die Entwicklungspotenzen **aller** Blastomeren eines Embryos parallel zueinander nach Isolierung zu testen, was zur eindeutigen Klärung der gestellten Frage nötig wäre.
- Es ist fraglich, ob alle Blastomeren aus einem definierten Entwicklungsstadium (z. B. 8-Zeller) **gleichzeitig** die Totipotenz verlieren. Histochemische Befunde sprechen vielmehr dafür, dass dies in einem kontinuierlichen Prozess über eine größere Zahl von Zellteilungen hinweg und nicht synchron in allen Zellen erfolgt (ältere Befunde von Dalcq, Denker; neue Befunde an Mensch und Maus von Antczak und van Blerkom: Mol Hum Reprod 3, 1067-1086, 1997).
- Es ist möglich, dass Blastomeren, die bei völliger Isolierung von anderen Zellen allein keinen ganzen Embryo bilden können, bei Kombination mit einer zweiten

Blastomere des gleichen Stadiums Totipotenz zeigen (vgl. Chan et al.: Science 287, 317-319, 2000).

- Der **Trophoblast** einer Blastozyste ist (jedenfalls in seinen abembryonalen und lateralen Abschnitten) nach den vorliegenden Kenntnissen als **nicht** totipotent einzustufen; nicht sicher gesagt werden kann dies für den Trophoblasten des Embryonalpols (über dem Embryoblasten, Rauber'sche Deckschicht; zumindest bei frühen Blastozystenstadien).
 - Die Bildungspotenzen der **Embryoblastzellen** von Blastozysten sind nicht systematisch untersucht worden. Hier kann Totipotenz nicht ausgeschlossen werden (autonome Fähigkeit zu Bildung eines harmonischen Embryonalkörpers? Trophoblastbildung bei Primaten?)
 - Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) sind als Abkömmlinge des Embryoblasten/Epiblasten von Blastozysten anzusehen. Es gibt Hinweise darauf, dass ES-Zellen von Primaten als totipotent angesehen werden müssen (autonome Fähigkeit zur Bildung einer harmonisch strukturierten Embryonalanlage: Thomson et al.: Biol Reprod. 55, 254-259, 1996; wahrscheinlich auch im Sinn einer Totipotenz zu interpretieren sind die experimentellen Befunde von Nagy et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 8424-8428, 1993, diskutiert in: Denker: Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik 5, 291-304, 2000). Spiegelt dies eine Totipotenz der Embryoblastzellen von Primaten - Blastozysten wider, oder ist die Totipotenz bei ES-Zellen eine neu erworbene Eigenschaft?
- *Cave* bei der Zellentnahme vom Embryonalpol (Embryoblast, Rauber'sche Deckschicht) von Blastozysten zur PID/PGD.

Schlussfolgerung:

Die gestellte Frage, ob zuverlässig ausgeschlossen werden kann, dass die Biopsie im Rahmen einer PID/PGD an Zellen durchgeführt wird, aus denen sich ein lebensfähiger Embryo entwickeln könnte, kann aufgrund des gegenwärtigen Kenntnisstandes nur für (abembryonale) Trophoblastzellen von Blastozysten, nicht aber für Blastomeren von Furchungsstadien (weder vor noch nach dem 8-Zell-Stadium) oder Embryoblastzellen bejaht werden. Bevor etwa eine Freigabe der Biopsie von Blastomeren (Furchungszellen) oder Zellen vom Embryonalpol einer Blastozyste legalisiert wird, müssen durch gezielte Forschung (im Tiermodell, vorzugsweise an Primaten-Embryonen) die folgenden Fragen befriedigender als bisher beantwortet werden:

- Bleiben einzelne Blastomeren bei Primaten auch nach dem 8-Zell-Stadium totipotent? Verläuft die Einschränkung der Totipotenz bei Primaten (und beim Menschen) raum-zeitlich nach einem anderen Schema als bei der Maus?
- Sind Embryoblastzellen von Blastozysten bei Primaten als totipotent anzusehen, und wo liegt die Grenze zu sicher nicht mehr totipotenten (Trophoblast-) Zellen (raum-zeitlich)? ES-Zellen von nicht-menschlichen Primaten, die verfügbar sind, könnten hierbei als Modellsystem dienen.