



ORDEN POUR LE MÉRITE
FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

Aushändigung des Ordenszeichens durch den Ordenskanzler
EBERHARD JÜNGEL an

RUDOLF JAENISCH

bei der Öffentlichen Sitzung im Großen Saal des Konzerthauses,
Berlin, am 31. Mai 2010

CHRISTIANE NÜSSLEIN-VOLHARD sprach die Laudatio auf RUDOLF
JAENISCH:

Verehrter Herr von Weizsäcker, liebe Festversammlung,

Ich freue mich sehr, Ihnen unser neues Ordensmitglied, Herrn
Rudolf Jaenisch, aus Cambridge, USA, vorstellen zu dürfen.
Die Forschung von Rudolf Jaenisch befaßt sich mit der Program-
mierung der Gene bei Säugetieren und Mensch während der Ent-
wicklung und bei Krankheiten. Bevor ich seine eigenen Beiträge
vorstelle, möchte ich kurz einen Überblick über den heutigen Stand
der Kenntnis geben.

Während der Embryonalentwicklung entwickelt sich aus der be-
fruchteten Eizelle in vielen Teilungen ein Organismus aus Milli-
onen von Zellen, dem bis zu 200 verschiedenen Zelltypen ange-
hören. Jeder Teilung einer Zelle geht die Verdoppelung aller Gene
voraus, so daß jede Tochterzelle das gesamte Genom enthält. Ob-
wohl alle Körperzellen alle Gene enthalten, werden Zellen trotzdem
während der Entwicklung verschieden, sie sondern sich ab in Grup-
pen, die sich gegeneinander verschieben, die wandern, sich umfor-
men – schließlich differenzieren sie sich zu den Organen und
Geweben, die in immer gleicher Anordnung den Körper des Tieres
bilden –.

Alle Zellen enthalten alle Gene und sind dennoch verschieden.
Verschiedenheit bedeutet, daß jeweils andere Gene zum Tragen
kommen und ihre Produkte erzeugen, wiederum andere dagegen
blockiert sind, so daß eine Hautzelle mit Keratin, eine Muskelzelle
mit Myosin etc. ausgestattet ist, die so ihre besonderen Funktionen
ausführen kann. Das Potential der Zellen wird schrittweise einge-
schränkt: von dem omnipotenten Zustand der befruchteten Eizelle

führt das zu Zellen, die pluri- oder multipotent sind, und schließlich solchen, die nicht mehr zurückkönnen. Das sind die somatischen Stammzellen, aus denen nur noch eine Zellsorte werden kann. Diese sogenannte epigenetische Einschränkung des Entwicklungspotentials kommt durch Veränderungen der Verpackung der Gene durch bestimmte Proteine im Zellkern der Körperzellen zustande. Keimbahnzellen bleiben von epigenetischen Veränderungen ausgespart, nur diese geben ihren omnipotenten Status weiter an die zukünftigen Generationen.

Bei Säugern gibt es ein besonderes Vorstadium der Entwicklung, das sich auch außerhalb des mütterlichen Organismus entwickeln kann. Dabei entsteht ein einfaches Gebilde, die Blastocyste, aus deren inneren Zellen sich später nach der Einnistung im Muttertier der Embryo entwickelt. Diese inneren Zellen sind pluripotent. Man kann sie in Kultur vermehren, dann heißen sie embryonale Stammzellen. In Kultur können sie durch geeignete Faktoren programmiert werden, sich in verschiedenste Zelltypen zu differenzieren. Somatische Stammzellen aus Organen des Körpers lassen sich dagegen nicht kultivieren, ohne ihren Charakter zu verlieren. Deshalb stellen die pluripotenten embryonalen Stammzellen eine große Chance zur Entwicklung von Zellersatztherapien dar. Die embryonalen Stammzellen wurden 1983 von Martin Evans in England entdeckt, später entwickelte Mario Capecchi in den USA das Verfahren der homologen Rekombination. Diese beiden Technologien kombiniert erlauben es, bestimmte genetische Veränderungen in jedes beliebige Gen der Maus gezielt einzufügen. Das geht bei keinem anderen Tier. Solche transgenen Maustechnologien sind daher für die biomedizinische Forschung von außerordentlicher Bedeutung.

Wird ein Zellkern einer differenzierten Körperzelle in eine Eizelle gebracht, können dessen Gene rückprogrammiert werden und damit wieder den pluripotenten Zustand erreichen. Das bedeutet, daß das Eizellzytoplasma besondere Faktoren enthält, die es vermögen, die epigenetischen Veränderungen des Genoms, der Somazelle zu löschen. In sehr seltenen Fällen kann aus solch einem künstlichen Gebilde ein vollständiger Organismus werden. Da dieser genetisch dem Spenderorganismus gleich ist, nennt man das seinen Klon. Das erste Beispiel bei Säugetieren war das Schaf Dolly. In Klonexperimenten an der Maus wurde gezeigt, daß im Prinzip mit diesem Verfahren aus Patientenzellen pluripotente Stammzellen, die mit dem Patienten erbgleich sind, hergestellt werden können. Theoretisch können diese auch zu Körperzellen differen-

zieren, um den Patienten zu heilen. Aber die Erfolgsraten solcher Versuche sind äußerst gering, auch ist das Verfahren beim Menschen ethisch heftig umstritten, da zum Klonen Eizellspenden notwendig sind.

Deshalb war es eine Sensation, als vor wenigen Jahren Zellen mit pluripotenten Eigenschaften aus Körperzellen generiert werden konnten ohne Kontakt mit Embryonen oder deren Plasma. Diese Induced Pluripotent Stem Cells werden dadurch gewonnen, daß den Zellen Gene für die Kontrollfaktoren zugefügt werden, die auch in der Eizelle für die Pluripotenz verantwortlich sind. Es reichen offenbar wenige Faktoren aus, um die epigenetischen Modifizierungen zu löschen und den embryonalen Zustand wiederherzustellen. Da diese Forschungen von außerordentlich großem medizinischen Interesse sind, sind bei der Aufklärung dieser Vorgänge natürlich Forscher in aller Welt am Wettstreit beteiligt, das Labor von Rudolf Jaenisch an der Spitze.

Als Rudolf Jaenisch in den 70er Jahren begann, über die epigenetische Programmierung im Mausembryo zu arbeiten, war das Gebiet absolutes Neuland. Die Methoden der Gentechnik wie auch die Mausembryologie mußten erst noch entwickelt werden. In einer Pionierleistung ist es Jaenisch bereits 1976 gelungen, fremde Gene (er untersuchte solche von Viren) in das Genom der Maus einzubauen. Das Verfahren bestand damals darin, die DNA in die Eizelle zu injizieren und es dem Zufall zu überlassen, daß sie sich irgendwo im Genom integrierte. Manchmal wird durch die Integration in ein Gen der Maus eine Mutation hervorgerufen. Solche Insertionsmutanten erlauben direkt die Isolierung des betroffenen Gens. Rudolf Jaenisch war der erste, der solche Mutanten erzeugte. Später hat Rudolf Jaenisch die neue Technologie der homologen Recombination in ES-Zellen sofort verwendet und zu ihrer methodischen Entwicklung und Vervollkommnung auf vielfältige Weise entscheidend beigetragen. In seinem Labor wurden zahlreiche transgene Mauslinien hergestellt, die zu verschiedensten biologischen und medizinischen Fragestellungen wichtige Aufschlüsse brachten. Sein eigenes Forschungsinteresse, das er mit transgenen Mäusen untersucht, gilt im besonderen der epigenetischen Programmierung von Genen in der normalen Entwicklung sowie bei Krankheiten wie Krebs. Die Rückprogrammierbarkeit des somatischen Genoms in den pluripotenten Zustand, die durch das Kloneschaf Dolly bewiesen wurde, haben seine Forschungen beflügelt; er wurde Experte auf dem Gebiet des Klonens bei Mäusen, und sein Labor hat einige wichtige Proof-of-Principle-Experimente erbracht,

die die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen des sogenannten therapeutischen Klonens in der Stammzellforschung zur Entwicklung von Zellersatztherapien aufzeigten.

Als von Yamanaka in Japan gezeigt wurde, daß in somatischen Zellen durch Transfektion mit nur vier Faktoren die Pluripotenz wiederhergestellt werden konnte, hat Rudolph Jaenisch mit Mitarbeitern die entscheidenden experimentellen Kontrollversuche durchgeführt, die diese Methode praktikabel machten. Sein Labor hat gezeigt, daß sich solche iPS-Zellen auch aus menschlichen Haut- oder Blutzellen herstellen lassen. In neueren Versuchen zeigte er, daß Transplantation geeigneter iPS-Zellen in Mäusen Sichelzellanämie sowie in einem weiteren Experiment in Ratten Symptome der Parkinsonschen Krankheiten mildern konnte. Seine Forschungen zielen darauf, solche Zellen dafür einzusetzen, menschliche Krankheiten sozusagen in der Petrischale zu untersuchen, um auf diesem Wege Medikamente zu entwickeln. Auf lange Sicht stellen iPS-Zellen auch ein großes Potential für das genaue Studium von genetisch bedingten degenerativen Erkrankungen sowie darauf basierende Entwicklung von Zellersatztherapien dar. Auf diesem Gebiet sind in nächster Zeit viele aufregende Entdeckungen zu erwarten.

Rudolf Jaenisch ist in Deutschland aufgewachsen. Nach dem Medizinstudium begann er seine wissenschaftliche Laufbahn im Max-Planck-Institut für Biochemie in München auf dem damals neuen und in Deutschland nicht gut vertretenen Gebiet der molekularen Genetik. Er ging als Postdoc, später Assistant Professor, nach USA. Für sieben Jahre war er am Heinrich Pette Institut für Virologie in Hamburg tätig und wurde 1984 an das Whitehead Institute des Massachusetts Institute of Technology, USA, berufen. Damals war die Einstellung zu der neuen Gentechnik und auch der Embryonenforschung in Deutschland sehr feindlich. Auch heute noch ist in Deutschland die Forschungsfreiheit auf dem Gebiet der humanen Stammzellforschung durch unsere restriktive Gesetzgebung derart eingeschränkt, daß Jaenisch seine Forschung hier nicht oder wenigstens nicht so erfolgreich durchführen könnte. Er hat klar zu ethischen Fragen Stellung bezogen und zur Zurückhaltung gemahnt – don't clone Humans –, aber er bekennt ebenso klar, daß trotz der Potentiale der iPS-Zellen die Erforschung der embryonalen Stammzellen weiterhin unabdingbar ist, weil sie den natürlichen Standard darstellen.

Lieber Rudolf, ich begrüße Dich als neues Mitglied unseres Ordens und freue mich sehr auf künftige Begegnungen und Diskussionen in diesem Kreis.

RUDOLF JAENISCH dankte mit folgenden Worten:

Sehr geehrter Herr Altbundespräsident, sehr geehrter Herr Ordenskanzler, sehr geehrte Ordensmitglieder, meine Damen und Herren!

Die Wahl zum Orden Pour le mérite kam für mich völlig unerwartet, ich habe nie eine solche Ehre für mich auch nur in Erwägung gezogen. Wie komme ich dazu, in diesen Kreis, der von einer so langen Tradition an Exzellenz geprägt ist, aufgenommen zu werden? Wie kann ein simpler Mäuseforscher und Zellbiologe eine solche Anerkennung verdienen? Eine Frage, die mich in der Tat ein wenig benommen macht.

Ich möchte Christiane Nüsslein-Volhard für ihre großzügige und freundliche Einleitung danken.

Es war in den 70er Jahren, als ich meine Karriere mit einer unabhängigen Stelle begann, daß ich Christiane Nüsslein-Volhard das erste Mal traf. Wir beide arbeiteten mit sogenannten biologischen Modellsystemen, Christiane Nüsslein-Volhard mit Taufliegen, ich mit Mäusen und ein weiterer Kollege, Thomas Graf, mit Hühner-Embryonen. Die zentrale Frage, die uns alle beschäftigte, war: Wie entwickelt sich aus einer Eizelle ein komplexer Organismus wie eine Maus oder ein Mensch? Wir haben Treffen in Heidelberg organisiert, um zu diskutieren, was jedes unserer Modellsysteme zur Lösung dieser zentralen Frage der Biologie beitragen könnte. Es waren derartige Diskussionen, die meine spätere Arbeit entscheidend beeinflussen würde.

Christiane Nüsslein-Volhard hat in ihrer Einführung die biologischen Eigenschaften von embryonalen Stammzellen beschrieben und hat auf das Potential dieser Zellen für Grundlagenforschung wie für medizinische Forschung hingewiesen. In der Tat, das Potential dieser Zellen für die Medizin ist nicht umstritten. Widerstände gegen diese Art von Forschung basieren darauf, daß embryonale Stammzellen von menschlichen Embryonen isoliert werden. Dieser Umstand hat, besonders in Deutschland, Anlaß zu

erregten öffentlichen und oft von Mißinformation geprägten Diskussionen gegeben. Diese Debatten haben zu Gesetzen geführt, die in Deutschland ein Arbeiten mit embryonalen, menschlichen Stammzellen erheblich erschweren, wenn nicht unmöglich machen.

In den letzten Jahren hat sich diese Situation jedoch dramatisch geändert. Methoden sind entwickelt worden, welche die Gewinnung von pluripotenten Zellen aus somatischen Zellen, wie etwa Hautzellen, in der Petrischale ermöglichen, ohne daß menschliche Embryonen ins Spiel kommen. Diese sogenannten induzierten pluripotenten Stamm-Zellen oder iPS-Zellen haben alle Eigenschaften, die sie traditionellen embryonalen Stammzellen vergleichbar machen. Ich glaube, daß die Arbeit mit neuen embryonalen Stammzellen für spezielle Fragestellungen temporär noch notwendig ist, daß aber die Verwendung menschlicher Embryonen für die Stammzellforschung durch die iPS-Technologie in absehbarer Zeit ersetzt werden kann.

Besonders attraktiv für die medizinische Anwendung ist, daß iPSZellen von den Hautzellen eines Patienten, der zum Beispiel an Diabetes, einer Blutkrankheit oder vielleicht Parkinson leidet, isoliert werden können. Wenn man diese patientenspezifischen Zellen in der Petrischale zu den Zellen differenziert, die beim Patienten sterben und dadurch die Krankheit verursachen, kann man die Krankheit im Reagenzglas untersuchen. Die nicht unrealistische Hoffnung ist, daß dieser Ansatz in der Zukunft zu einer maßgeschneiderten Therapie solcher schweren Krankheiten führen wird.

Meine Forschung ist ausschließlich und immer mit öffentlichen Mitteln finanziert worden. In Anträgen auf Forschungsmittel wird routinemäßig die Begründung gegeben, daß die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung einmal der Medizin zugute kommen und zu besseren Krankheitstherapien führen würden. Ich habe in meinen Anträgen auf Forschungsunterstützung immer diesen Aspekt hervorgehoben (wie es alle Grundlagenforscher tun, um es dem Geldgeber schmackhaft zu machen, Geld für Forschung zu bewilligen). Habe ich daran geglaubt, daß die Therapien schon in erreichbarer Nähe wären? Eigentlich nicht wirklich, es war mehr ein zweckgerichtetes Versprechen.

Das hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert: Noch nie in meiner Karriere waren Forschung und Anwendung so nahe. Wenn ich jetzt in meine Anträge schreibe, daß Forschung mit

embryonalen Stamm- oder iPS-Zellen direkte medizinische Relevanz hat, so glaube ich das wirklich. Es ist keine Übertreibung mehr, zu sagen, daß diese Forschung die Medizin, wie wir sie heute betreiben, revolutionieren wird. Es gibt keine grundsätzlichen, nur noch technische Probleme zu lösen.

Ein letzter Gedanke: Ich habe immer das enorme Glück gehabt, hervorragende Mitarbeiter für mein Labor zu gewinnen. Eigentlich gebührt diesen Mitarbeitern ein Teil, wenn nicht der größte Teil der Ehre, die ich hier heute bekomme. Viele meiner erfolgreichsten Mitarbeiter kommen aus Deutschland und sind erfolgreich, weil sie eine solide biologische Ausbildung in Deutschland bekommen haben. Praktisch alle dieser jungen Forscher, die in der Stammzellforschung gearbeitet und in den letzten Jahren mein Labor verlassen haben, entschieden sich, ihre Karriere in den USA fortzusetzen. Es wäre wünschenswert, in Deutschland das wissenschaftliche Umfeld für diese Art von Forschung so attraktiv zu machen, daß junge Wissenschaftler lieber hierher zurückkommen, als in den USA zu bleiben.

Ich empfinde es als ein enormes Privileg, auf einem Gebiet arbeiten zu dürfen, das mich immer noch in Atem hält, und heute mit dieser Ehre ausgezeichnet zu werden. Nochmals meinen tief empfundenen Dank für die Wahl in den Orden.