

Zuckergesund

Medizin Einst wurde die Gewinnung menschlicher embryonaler Stammzellen als Revolution gefeiert. Jetzt, fast 20 Jahre später, laufen die ersten klinischen Tests. Amerikanische Forscher wollen eine Stammzelltherapie für Diabetiker erproben.

Im Alter von sechs Monaten begann Sam zu kotzen. Besorgt suchten die Eltern Rat im Boston Children's Hospital, dem örtlichen Kinderkrankenhaus. Wie sehr das Leiden ihres Sohnes ihr Leben verändern sollte, ahnten sie da noch nicht.

Anfangs rätselten auch die Ärzte über die Ursache des Erbrechens. Erst Urin- und Bluttests verschafften Gewissheit: Sam war – äußerst ungewöhnlich für einen Säugling – zuckerkrank. Die Eltern erfuhren, dass er zeitlebens Insulininjektionen brauchen würde.

Douglas Melton, der Vater, ist Entwicklungsbiologe an der Harvard University. Er kennt sich aus mit den Prozessen, die sich im Körper eines menschlichen Babys vollziehen. Über Diabetes jedoch wusste er wenig. Nur, dass es etwas Schlimmes, Bedrohliches war.

Erst packte ihn die Panik, als er die Diagnose hörte. Dann, als er wieder klarer denken konnte, reifte ein Gedanke in ihm: Er begriff, dass über dem Leben seines Sohnes fortan ein Schatten lag. Und er würde alles daransetzen, diesen Schatten zu vertreiben. Melton beschloss, einen Weg zur Heilung von Diabetes zu finden.

Sam Melton ist inzwischen 25, und noch immer spritzt er sich täglich Insulin. Als er zehn Jahre alt war, diagnostizierten die Ärzte auch bei seiner älteren Schwester Emma Diabetes. Seither muss sie ihren Blutzuckerspiegel ebenfalls mit Insulinalgaben kontrollieren.

Ihr Vater ist seinem Vorsatz treu geblieben: Douglas Melton hat sich einen Namen in der Diabetesforschung gemacht. Als Kodirektor des Harvard Stem Cell Institute gilt er inzwischen als einer der einfluss-

reichsten Stammzellforscher der Welt. Er hat die Firma Semma Therapeutics gegründet, die schon im Namen – verschmolzen aus „Sam“ und „Emma“ – eine Verheißung für seine Kinder trägt. Und gerade ist es ihm gelungen, eine einzigartige Truppe fähiger Kollegen aus klinischer, Grundlagen- und Industrieforschung zusammenzubringen, um sein großes Ziel einer Stammzellkur für Zuckerkrankte voranzubringen.

Eines aber hat Melton noch immer nicht hinbekommen: Diabetes zu heilen. „Ich war arrogant genug zu glauben, es könnte auf Anhieb klappen“, sagt er. Stattdessen erwartete ihn ein jahrzehntelanges Wechselbad von Hoffnung und Enttäuschung.

Meltons Diabetesprojekt ist eines der verheißungsvollsten auf dem Feld der Stammzellforschung. Zugleich offenbart seine Karriere, wie lang, steil und gewunden der Pfad von der Forschung im Labor bis zur wirksamen Therapie für Kranke ist.

Ehe Sam erkrankte, hatte Melton sich mit der Embryonalentwicklung von Fröschen befasst. Der Bauchspeicheldrüse, welche die Schlüsselrolle im Diabetesgeschehen spielt, hatte er nie Aufmerksamkeit geschenkt.

Nun aber las und studierte er alles, was er über dieses Organ erfahren konnte. Keilförmig schmiegt es sich hinter dem Magen an den Zwölffingerdarm und sondert dort Verdauungsenzyme ab. Verstreut in seinem Drüsengewebe, finden sich rund ein bis zwei Millionen sandkorngroße Inselchen, die für die Regulierung des Zuckerhaushalts zuständig sind: Ständig messen dort sogenannte Betazellen den Glukosegehalt im Blut. Sobald er einen kritischen Wert

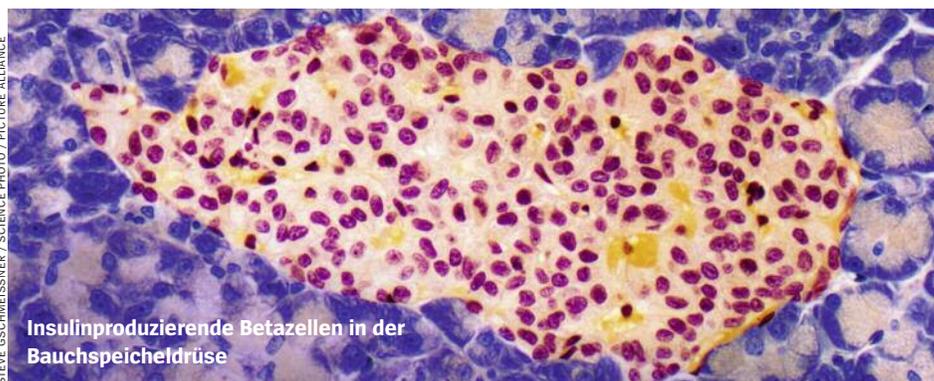
überschreitet, schütten sie Insulin aus – das Hormon animiert Fett- und Muskelzellen, Zucker aus dem Blut aufzunehmen.

Bei Typ-1-Diabetikern ist dieser Regelkreis außer Kraft gesetzt. Aus noch ungeklärter Ursache attackiert ihr Immunsystem die Betazellen. Dieser zellulären Spezialisten beraubt, ist der Körper nicht länger in der Lage, den Zuckerhaushalt zu regulieren. Unbehandelt fallen die Patienten in ein Koma, das tödlich verlaufen kann.

Mit Schrecken erinnert sich Melton an die Zeit, als Sams Blutzuckerspiegel das Familienleben diktierte. Penibel mussten die Eltern abschätzen, wie viel der Säugling trank und wie viel er sich bewegte. Mehrfach in jeder Nacht maßen sie seinen Zuckerwert, um die richtige Dosis Insulin zu ermitteln. Und immer war da die Angst, etwas falsch zu machen.

Vor allem die Mutter litt unter der nervenzehrenden Verantwortung. „Der Job meiner Frau war es, die Bauchspeicheldrüse unseres Sohnes zu sein“, sagt Melton. Er dagegen habe den Großteil seiner Zeit im Labor verbracht: „Mein Job war es, ihren Job überflüssig zu machen.“

Schon bald hatte Melton sich für eine Strategie entschieden, wie er den Diabetes besiegen könnte. Er wollte sich nicht damit begnügen, das Hormon, das dem Körper fehlt, zu ersetzen. Er war überzeugt: Wirkliche Heilung ließe sich nur erreichen, wenn man die hormonproduzierenden Zellen erneuert. Er beschloss, neue Betazellen für Diabetiker zu schaffen. Und wem, wenn nicht ihm, sollte dies gelingen? Schließlich verfügte er als Entwicklungsbiologe über das Handwerkszeug, das es



STEVE GSCHEISSNER / SCIENCE PHOTO / PICTURE ALLIANCE

Lange Heilssuche

1991

Der Biologe Douglas Melton wendet sich der Erforschung der Zuckerkrankheit zu.

1998

Wissenschaftler der University of Wisconsin gewinnen menschliche embryonale Stammzellen (ES-Zellen).

Mai 1991

Geburt von Meltons Sohn Samuel. Nach 6 Monaten wird bei dem Säugling Diabetes Typ 1 festgestellt.

1996

Sams Einschulung



SHAWN G. HENRY / DER SPIEGEL

Biologe Melton: „Ich war arrogant genug zu glauben, es könnte auf Anhieb klappen“

braucht, um das Schicksal von Zellen zu dirigieren.

Die Hoffnung, der Natur auf die Sprünge zu helfen, hat Melton nicht aufgegeben. Nur wie schwierig diese Aufgabe ist, das hatte er weit unterschätzt.

Sam war sieben Jahre alt, als der Durchbruch endlich zum Greifen nahe schien. Erstmals war es gelungen, embryonale Stammzellen (ES-Zellen) des Menschen zu gewinnen. Der Weg, dem Melton nun folgen musste, war damit vorgezeichnet.

In der Fachwelt wurden die ES-Zellen als biologisches Wunder gefeiert, die Me-

dizin schien an der Schwelle einer Revolution zu stehen. Denn ES-Zellen sind Alleskönner; die Uhr der zellulären Entwicklung steht bei ihnen noch auf null. Sie sind „pluripotent“, mit anderen Worten: Sie besitzen die Fähigkeit, sich in jede beliebige Zelle des menschlichen Organismus zu verwandeln. Für Melton war damit klar: Er musste den ES-Zellen jetzt lediglich beibringen, den Entwicklungspfad in Richtung Betazelle einzuschlagen.

Heute kann sich Douglas Melton nur noch darüber wundern, wie einfach ihm all das seinerzeit erschien. Statt einen

schnellen Sieg zu erringen, sah sich der Forscher schon bald in einen Zweifrontenkrieg verwickelt. Zum einen galt es, politische Hürden zu überwinden. Die US-Regierung unter Präsident Bush meldete ethische Bedenken gegen die Nutzung menschlicher Embryonen an und schränkte die öffentliche Förderung von ES-Zellforschung stark ein.

Der Wissenschaftler Melton mutierte zum Aktivist: Er umwarb private Sponsoren, er schilderte dem Kongress in Washington das Leid seines Sohnes, und er richtete eine Bank von Stammzelllinien

2001

US-Präsident George W. Bush schränkt die Förderung für ES-Zellforschung stark ein.

2004

Mitgründer des Harvard Stem Cell Institute

2007

US-amerikanische und japanische Forscher gewinnen pluripotente Stammzellen aus gewöhnlichen menschlichen Körperzellen.

2014

Melton gelingt die Züchtung von Betazellen aus ES-Zellen.

2014

Mitgründer des Biotech-Unternehmens Semma Therapeutics.

2016

Beteiligung an einem Forschungsverbund. Ziel ist die Transplantation von Betazellen, die mithilfe der Stammzelltechnik gewonnen wurden.

2000

2001

Sams ältere Schwester Emma, 14, erkrankt ebenfalls an Diabetes.

2010

2009

Sam beginnt ein Physikstudium an der Harvard University.

2015

Sam wird Doktorand an der Harvard University.

ein, die er jedem, der an ihnen forschen wollte, zur Verfügung stellte.

Zugleich aber leisteten die ES-Zellen Widerstand. Denn diese können sich zwar theoretisch in jede beliebige Körperzelle entwickeln. Doch tun sie das nur, wenn sie die richtigen Signale empfangen.

Viele Jahre lang mühte sich Melton, diese zu finden. Er päppelte die Zellen in unterschiedlichsten Nährmedien, er trüffelte Wachstumsfaktoren, Hormone und andere Signalmoleküle hinein, und unermüdlich variierte er die Reihenfolge dieser biochemischen Eingriffe.

Vor zwei Jahren dann – Sam war inzwischen 23 und hatte ein Studium der Physik abgeschlossen – war es endlich so weit: Meltons Arbeitsgruppe erschuf im Labor funktionsfähige menschliche Betazellen. In der Wissenschaftszeitschrift „Cell“ verkündete er eine Rezeptur, die einer Sammlung alchemistischer Zauberformeln entstammen könnte: An Tag 1 tauche die Zellen in 3-mikromolare Chir99021-Lösung, an Tag 4 bade sie in 50 Nanogramm pro Milliliter KGF, an Tag 7 füge 0,25-mikromolare Sant1-Essenz hinzu. Und so geht es fort, 35 Tage lang, dann schließlich sind die gewünschten Betazellen entstanden.

Eine wichtige Etappe hatte Melton damit geschafft. Und doch musste er bald einsehen, dass sein Ziel immer noch weit in der Ferne lag. Denn nun galt es, das, was er im Labor vollbracht hatte, reif für die Klinik zu machen.

Vor allem zwei Lektionen, sagt der Forscher, habe er lernen müssen. Zunächst als er sich an die Vorbereitung klinischer Tests machte, wurde ihm klar, wie sehr es ihm an medizinischem Wissen mangelte. Außerdem war ihm als Nichtmediziner die direkte Arbeit mit Patienten untersagt. Was immer er anpackte, er musste den Rat von Ärzten suchen. „Wenn ich meine Karriere noch einmal wiederholen könnte“, meint er, „dann würde ich Medizin studieren.“

Die zweite Lektion: Nun, da sich Melton um die klinische Nutzung seiner Zellen bemüht, wird ihm klar, wie beherrschend dabei das Thema Sicherheit ist. Im Labor hatte er nach Gusto herumprobieren können. Wenn etwas schiefging, waren allenfalls ein paar Zellkulturen verdorben. In der Klinik dagegen darf es keine Fehler geben.

Plötzlich war er mit Fragen konfrontiert, die im Labor kaum eine Rolle gespielt hatten: Überdauerten in seinen Zellkulturen noch vereinzelt undifferenzierte Zellen? Falls ja, könnten diese Tumoren bilden. War sichergestellt, dass die gezüchteten Betazellen die Produktion von Insulin einstellen, wenn der Blutzuckerspiegel wieder sinkt? Andernfalls bestünde die Gefahr von Unterzuckerung. Und schließlich:



Semma-Geschäftsführer Millman
Zellen im Teebeutel

SHAWN G. HENRY / DER SPIEGEL

Hatten sich die Zellen vielleicht in einem der Nährmedien mit tierischen Viren infiziert? Bei einer Implantation würden sich diese auf die Patienten übertragen.

Und dann war da natürlich die Frage des richtigen Businessplans. „Jetzt ist es an der Zeit, eine Firma zu gründen“, riet Meltons Bekannter Robert Millman, nachdem die Zucht der Betazellen gelungen war. Damit kannte sich Millman bestens aus. Er hat viel Erfahrung mit der Vermarktung von Hoffnung, für mehr als ein Dutzend Biotech-Start-ups hat er gearbeitet. Genomik, Gentherapie, Antikörper: Schon bei vielen vermeintlichen Revolutionen aus dem Biolabor hat er die Zyklen von Euphorie und Ernüchterung miterlebt.

Nun also Stammzellen: Inzwischen residiert Millman als Geschäftsführer von Semma Therapeutics in einem der Glasbauten im brummanden Technologiequartier nahe des MIT in Cambridge bei Boston. 30 Mitarbeiter haben sich hier dem Ziel verschrieben, eine Betazellkur für Typ-1-Diabetiker marktreif zu machen.

Schon haben sie die Ausbeute bei der Zucht dieser Zellen erheblich verbessert. Wo in Meltons Institut noch Laboranten pipettieren, zentrifugieren und Nährmedien austauschen, ist diese Arbeit bei Semma an Automaten delegiert. Jetzt geht es vor allem darum, die in der Pharmaindustrie geforderten GMP-Standards („Good Manufacturing Practice“) zu erreichen. Jeder Schritt muss genau protokolliert, die Herkunft jeder Substanz dokumentiert werden. Und vor allem: Um Virusinfektionen zu vermeiden, dürfen die Zellen mit keinerlei tierischen Produkten in Berührung kommen. „All das kostet Zeit“, sagt Millman.

Außerdem hat er die Verhandlungen mit der Zulassungsbehörde FDA begonnen. Es

geht darum, welche Kriterien die Betazellen erfüllen müssen, ehe sie im Patienten erprobt werden dürfen. Bei pharmazeutischen Wirkstoffen ist dies genau festgelegt. Doch wie sieht es aus, wenn lebende Zellen als Therapeutikum dienen sollen? Hier betritt Semma Neuland.

Richtig schwierig wird es für Millman und seine Mitarbeiter, wenn die Betazellen erst implantiert sind: Sie müssen das Immunsystem der Diabetespatienten überlisten. Denn deren Abwehrzellen haben die körpereigenen Betazellen als Feinde identifiziert. Und diese Aversion verlieren sie niemals. Unverzüglich wird sich die Armada der Körperabwehr auf jede neue Betazelle stürzen.

Melton und Millman haben bereits eine Fülle von Ideen, wie sich das Problem lösen ließe. Sie könnten das Immunsystem umschulen oder die Betazellen mit einer molekularen Tarnkappe versehen. Vorerst aber wollen sie es auf einfachere Weise versuchen: „Wir packen die Betazellen in eine Art Teebeutel“, sagt Millman. Wichtig ist, dass Zucker und Insulin diesen Schutzmantel ungehindert passieren können, während die Immunzellen ausgesperrt bleiben. In einem Labor in Providence (US-Bundesstaat Rhode Island) testen Semma-Ingenieure derzeit verschiedene Materialien.

Vorerst aber wollen Millman und Melton den Schwierigkeiten mit der Autoimmunreaktion ganz aus dem Weg gehen. Zusammen mit Wissenschaftlern und Ärzten im Raum Boston haben sie deshalb ein Großprojekt beschlossen, bei dem sie zunächst andere Patienten ins Visier nehmen: Statt an Diabetikern wollen sie die Betazellbehandlung an Patienten erproben, die einer sogenannten Pankreatektomie unterzogen wurden.

Wie bei Diabetikern fehlen auch bei ihnen körpereigene Betazellen, doch sind diese nicht dem Immunsystem zum Opfer gefallen. Bei diesen Patienten wurde vielmehr die ganze Bauchspeicheldrüse entfernt, weil sie von Krebs oder einer heftigen Entzündung befallen war.

Die Forscher haben inzwischen mit der Fahndung nach geeigneten Patienten begonnen, um dann von deren Blutzellen einige mittels Stammzelltechnik im Labor in Betazellen zu verwandeln. Bis sie allerdings getestet, die Zellen gezüchtet und für sicher befunden sind, werden vermutlich noch mindestens zwei weitere Jahre vergehen.

Oft haben Sam und Emma ihren Vater gefragt: „Warum dauert es so lange?“ Es schmerzte ihn, den beiden immer wieder dasselbe sagen zu müssen: Es braucht Geduld, viel, viel Geduld für Revolutionen aus der Bioretorte.

Johann Grolle

Mail: johann.grolle@spiegel.de