



ORDEN POUR LE MÉRITE  
FÜR WISSENSCHAFTEN UND KÜNSTE

Aushändigung der Ordenszeichen durch die Kanzlerin  
CHRISTIANE NÜSSLEIN-VOLHARD an

HANS CLEVERS

bei der Öffentlichen Sitzung im Großen Saal des Konzerthauses,  
Berlin, am 11. Juni 2017

RUDOLF JAENISCH sprach die Laudatio auf HANS CLEVERS:

Sehr geehrter Herr Bundespräsident,  
Sehr geehrte Frau Kanzlerin,  
Meine Damen und Herren,  
lieber Hans,

Es ist mir eine große Freude, Johannes Carolus Clevers aus Utrecht in unserem Orden begrüßen und einführen zu dürfen. Hans Clevers wurde in Eindhoven in Holland geboren und war schon früh an Biologie interessiert. Sein Werdegang ist typisch für viele in der Biowissenschaft:

Er studierte neben Medizin auch gleichzeitig Biologie und erwarb den Dokortitel in Medizin und Biologie im selben Jahr. Diese Kombination von Medizin mit Biologie hatte einen entscheidenden Einfluß auf seine spätere Forschung.

Nach seinem doppelten Doktor ging Hans nach Boston an die Harvard University, als Postdoc in ein Immunologie-Labor. Dort isolierte er Tcf-3, einen Transkriptionsfaktor, der für die Funktion von Immunzellen wichtig ist. Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die es erst möglich machen, daß die in der DNS gespeicherte genetische Information in tatsächliche, chemische Prozesse umgewandelt wird. Obschon als Immunologe ausgebildet, suchte Hans wissenschaftliche Antworten weit jenseits des Gebietes der Immunologie. Er fächerte weit aus, um grundlegende Probleme der normalen Embryogenese sowie die Konsequenzen fehlgeleiteter Entwicklungsprozessen zu untersuchen. Viele Krankheiten haben nämlich ihren Ursprung in irrläufiger embryonaler Entwicklung.

Von Harvard nach Utrecht heimgekehrt, machte er eine bahnbrechende Entdeckung. Er fand heraus, daß der T-Zell-Transkriptionsfaktor Tcf-3 molekulares Ziel des Wnt-Signalweges ist – ein Regulationsweg von zentraler Wichtigkeit für die Embryonalentwicklung.

Mutationen dieses Signalweges verursachen fehlerhafte Achsenentwicklung des vertebralen Embryos, wie Hans an Krallenfröschen zeigen konnte. Da der Wnt-Signalweg nicht nur von essentieller Wichtigkeit für die normale Entwicklung des Embryos ist, sondern auch für eine Vielzahl von Differenzierungsvorgängen im adulten Organismus, zieht sich dieser Wnt-Regulationsweg wie ein roter Faden durch Clevers' weitere Forschung.

Der von Hans entdeckte Transkriptionsfaktor Tcf-3 bestimmt u. a. die Entwicklung von Stammzellen. Im Säugerorganismus gibt es zwei Arten von Stammzellen, embryonale und adulte Stammzellen. Embryonale Stammzellen haben ein unbegrenztes Potential, d. h., sie können sich in alle Zelltypen des Körpers entwickeln, im Gegensatz zu adulten Stammzellen, deren Potential beschränkt ist und die sich nur in Zellen eines einzigen Gewebes differenzieren können. Menschliche embryonale Stammzellen sind von großem Interesse für Forschung und Transplantationstherapie von (meist) angeborenen Krankheiten. Weil aber embryonale Stammzellen von frühen menschlichen Embryonen isoliert werden müssen, ist ihre Anwendung für Therapie und Forschung aus ethischen Gründen – und besonders in Deutschland – umstritten.

Gewebe im erwachsenen Organismus müssen sich konstant erneuern. Zell-Proliferation ist ein essentieller Mechanismus, der das Gleichgewicht von Geweben garantiert. Zellen in manchem Gewebe haben besonders hohe Proliferationsraten, z. B. das Epithel des Dünndarmes oder der Haut. Adulte Stammzellen treiben Gewebeerneuerung an – wie ein Erneuerungsmotor. Das macht adulte Stammzellen interessant für die Medizin – und die Anwendung von adulten Stammzellen für Forschung und Therapie wirft keine ethischen Probleme auf.

Adulte Stammzellen sind jedoch nicht nur wichtig für die Regeneration von geschädigten Geweben, sondern gelten auch als die Zellen, aus denen sich Krebs entwickelt; solche Zellen werden als *Krebsstammzellen* bezeichnet. Trotz erheblicher Anstrengungen, getrieben vom großen medizinischen Interesse, Krebs zu heilen, ist die Erforschung dieser Zellen für lange Zeit nicht fruchtbar geworden, weil die Zahl von adulten Stammzellen in jedem Gewebe verschwindend klein ist, und es keinen biologischen Marker für diesen Zelltyp gab. Auf der Suche nach den schwer faßbaren Zellen machte Hans Clevers eine weitere bahnbrechende Entdeckung: Er fand, daß Lgr5, ein Membranprotein, das im oben erwähnten Wnt-Signalweg eine Rolle spielt, die Stammzellen in der Dünndarmwand spezifisch markiert. In einer Reihe präziser Untersuchungen erkundete Clevers, wie sich die Lgr5+-Zellen teilen und dann die komplette Darmschleimhaut bilden. Clevers benutzte dieses System, um grundlegende Mechanismen *normaler* Regenerationsprozesse des Darmgewebes aufzuhellen

wie auch die *abnormale* Entwicklung zu Darmkrebs oder zu Krankheiten wie Zystische Fibrose (Mukoviszidose). Ein weiterer Höhepunkt der Forschung Clevers kam mit der Realisierung, daß Lgr5 nicht nur Stammzellen des Darmes, sondern praktisch alle adulten Stammzellen spezifisch markiert, auch die Stammzellen in Organen wie Milchdrüsen, Haut, Gehirn, Leber oder Prostata. Lgr5 ist demnach ein genereller und idealer Marker für adulte Stammzellen und ist seit der ursprünglichen Publikation dafür in Hunderten von Arbeiten in der Stammzellforschung benutzt worden.

Persönliche, auf die Belange eines einzelnen Patienten maßgeschneiderte Medizin ist ein Ziel der Stammzellforschung. Dieses Konzept basiert auf der Möglichkeit, neue, in der Petrischale gezüchtete Stammzellen zu erzeugen. Diese sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) werden aus ganz normalen Zellen eines Patienten hergestellt, z. B. aus Hautzellen. Diese iPSZellen sind – ebenso wie embryonale Stammzellen – in der Lage, sich in der Gewebekultur in jeden Zelltyp zu differenzieren, tragen aber, im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen, alle genetischen Veränderungen in ihrem Genom, die zu der Krankheit des Patienten beitragen.

Die iPS-Technologie hat die Erforschung menschlicher Krankheiten revolutioniert: iPS-Zellen – isoliert von Patienten mit schweren Krankheiten wie Parkinson oder Alzheimer – können in der Petrischale als Modelle für die Krankheitsentwicklung erhalten. Nun leben aber Zellen im Körper nicht in den zwei Dimensionen (2-D) der flachen Petrischale, sondern im dreidimensionalen Raum. Es ist daher ungewiß, wieweit die konventionellen 2-D-Kulturen komplexe Zell-zu-Zell-Interaktionen, die oft in Krankheiten gestört sind, nachahmen können. Es war daher ein weiteres bahnbrechendes Ereignis, als Hans Clevers zeigen konnte, daß einzelne Lgr5+-Zellen die Fähigkeit haben, sich in künstlichen Zellaggregaten zu organisieren, die sämtliche differenzierten Zelltypen der normalen Darmschleimhaut wie Krypten (Villi), Muskel- und Epithelzellen enthalten. Diese *Darmorganoide* haben verblüffende Ähnlichkeit mit normalem Darm – nur in ganz klein. An ihnen kann man die normalen Regenerationsprozesse des Darmgewebes reproduzieren, und die Entwicklung von Darmkrebs in Kultur studieren.

Ein weiterer wissenschaftlicher Durchbruch kam mit Hans Clevers' Nachweis, daß nicht nur Lgr5-positive Zellen des Darmes das Potential haben, Organoide in der Kulturschale zu bilden: Hans' Forschungsteam gelang es, Organoide aus Leber- und Bauchspeicheldrüsenzellen zu erzeugen und daran neue, wichtige Erkenntnisse über die Physiologie und Krankheiten dieser Organe zu gewinnen. Das Clevers-Protokoll ist inzwischen die Grundlage für die routinemäßige Herstellung von Organoiden aus Stammzellen von

andern Organen wie Gehirn, Lunge oder Prostata. Solche miniatur-3D-Kulturen revolutionieren nicht nur die Stammzellenforschung, sondern auch weitere Bereiche in der Biologie, denn plötzlich können wir die komplexe Physiologie normaler Organe sowie krankheitsbedingte Funktionsstörungen von Organen mit einer noch nie dagewesenen physiologischen Genauigkeit untersuchen.

Es ist wahrscheinlich, daß Organoide die Therapie vieler schwerer Krankheiten revolutionieren werden. Clevers konnte zeigen, daß Organoide aus Zellen von Patienten mit Darmkrebs dazu benutzt werden können, bessere Therapiestrategien zu finden. Ein anderes Beispiel ist Zystische Fibrose (Mukoviszidose), eine ernste, oft tödliche Krankheit. Organoide von Kindern mit Mukoviszidose ermöglichen es jetzt, Therapien auszuwählen, die maßgeschneidert für einen individuellen Patienten sind und Leben verlängern können.

Hans vermeidet nicht die ethischen Fragen, die sich aus seiner, unserer Forschung ergeben. Als früherer Präsident der Nationalen Akademie der Wissenschaften in Holland und als der zukünftige Präsident der Internationalen Gesellschaft für Stammzellforschung ist Hans Clevers aktiv beteiligt an der öffentlichen Diskussion um Wissenschaft, ihrer gesellschaftliche Relevanz, und dem verantwortungsvollen Umgang mit ihren Ergebnissen.

Lieber Hans, ich freue mich sehr, dich im Orden begrüßen zu können.

HANS CLEVERS dankte mit folgenden Worten:

Sehr geehrter Herr Bundespräsident,  
sehr geehrte Frau Kanzlerin,  
sehr geehrte Ordensmitglieder,  
meine Damen und Herren,

Vielen herzlichen Dank, Herr Professor Jaenisch, für die sehr freundliche Vorstellung. Es ist für mich eine ganz besondere Ehre und Freude, in diesen Kreis von so besonderen/bedeutenden Persönlichkeiten aufgenommen zu werden. Es ist wirklich sehr beeindruckend durch die Liste der ehemaligen und gegenwärtigen Ordensmitglieder zu lesen.

Fast von Beginn meiner Erinnerung an war ich an den Geheimnissen des Lebens der Tiere interessiert. Wie wächst eine befruchtete Eizelle zu so etwas Schönerem wie ein Vogel, eine Maus oder gar ein Mensch heran? Wieso entstehen Krankheiten wie Krebs? Warum altern alle Tiere? Im Kern all dieser Fragen stehen Stammzellen. Mindestens zwei Ordensmitglieder, Herr Professor Jaenisch und Herr Professor Weinberg, teilen meine Faszination für Stammzellen. Meine Reise zum Verstehen von Stammzellen hat mich in fast alle

Ecken der Biologie geführt. Anfangs in der Immunologie beim Forschen an menschlichen weißen Blutkörperchen sind wir über Gene gestolpert, die zuerst in der Fruchtfliege von zwei unserer Mitglieder entdeckt wurden: unserer Ordenskanzlerin und Herrn Professor Wieschhaus. Meine jungen Kolleginnen und Kollegen studierten diese Gene gemeinsam in Fröschen, Würmern und Fischen. Schließlich verstanden wir, daß wir etwas näher am Zuhause schauen mußten: Die Innenverkleidung unseres eigenen, menschlichen Darms ist seither unser bevorzugtes Modellsystem. Eine lange Reihe deutscher Wissenschaftler war uns bei der Forschung des Darmes voraus. Einer davon war ein junger deutscher Wissenschaftler, Joannis Nathanael Lieberkühn, der seine Doktorarbeit im Jahre siebzehnhundertfünfundvierzig bei der Universität von Leiden einreichte und darin als Erster kleine Vertiefungen der Darmwand, die Krypten von Lieberkühn, beschrieb. Es dauerte weitere zweihundertzweiundsechzig Jahre, bevor mein Labor die Darmstammzellen entdeckte, die sich in diesen Krypten versteckten. Durch einen glücklichen Zufall fanden wir zudem heraus, dass sich diese Darmstammzellen auch in Krebszellen verwandeln können. Ebenso entwickelten wir Methoden, um die Stammzellen aus dem Darm und aus anderen Organen zu kultivieren. Wenn diese Stammzellen in einer Kulturschale wachsen, bilden sie eine kleine Version ihrer Herkunftsorgane. Diese Mini-Organe oder »Organoide« können für die Grundlagenforschung verwendet werden. Sie können aber auch von Patienten mit Erbkrankheiten oder Krebs gezüchtet werden und ermöglichen uns damit, das wirkungsvollste Medikament für einen bestimmten Patienten vorherzusagen. Und letztlich wird es vielleicht möglich sein, Gewebe und Organe mit Hilfe unserer eigenen Stammzellen zu heilen, weil Stammzellen von unserer Forschungsgruppe und in vielen anderen Laboren weltweit nutzbar gemacht werden. Möglicherweise werden wir eines Tages unsterblich sein, dann braucht der Orden keine neuen Mitglieder mehr zu wählen. Letztendlich haben mehr als einhundert junge Menschen aus über dreißig Ländern in meinem Labor in den achtundzwanzig Jahren gearbeitet und damit unsere Geschichte geschrieben. Wir haben mit Hunderten von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus allen Erdteilen zusammengearbeitet. Die Wissenschaft ist eine wahrhaftig weltumspannende und ebenso gemeinschaftliche Anstrengung. Die Wissenschaft ist eines der leuchtenden Beispiele, daß das menschliche Bestreben keine Grenzen kennt. Daran sollten wir die Welt erinnern.