

# **Tätigkeitsbericht**

**der**

## **Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)**

**Zehnter Bericht nach Inkrafttreten des  
Stammzellgesetzes (StZG)  
für den Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2012**

---

## 1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) wurden erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen. Der Kommission obliegt die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen). Sie gibt zu jedem Antrag eine Stellungnahme gegenüber der nach StZG zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), ab. Die Tätigkeit der Kommission wird durch das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277, <http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.html>), geändert durch das Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14. August 2008 (BGBl. I S. 1708, [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&bk=Bundesanzeiger\\_BGBl&start=//\[\\*\]@attr\\_id=%27bgbl108s1708.pdf%27](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//[*]@attr_id=%27bgbl108s1708.pdf%27)), sowie durch die Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663) (<http://bundesrecht.juris.de/zesv/index.html>) geregelt.

Die ehrenamtlich tätige Kommission hat insgesamt 18 Mitglieder und stellvertretende Mitglieder und ist interdisziplinär zusammengesetzt. Entsprechend § 8 StZG vertreten fünf Mitglieder die Fachrichtungen Biologie und Medizin und vier Mitglieder die Fachgebiete der philosophischen, medizinischen und theologischen Ethik, wobei für jedes Mitglied ein stellvertretendes Mitglied berufen ist (siehe Tabelle 1). Die stellvertretenden Mitglieder der Kommission wirken gemäß der ZES-Verordnung ebenfalls regelmäßig an den Beratungen der Anträge mit.

Aufgabe der Kommission (gemäß § 9 StZG) ist es, anhand der Antragsunterlagen festzustellen, ob ein beantragtes Forschungsvorhaben, für das hES-Zellen genutzt werden sollen, den Kriterien des § 5 StZG entspricht und in diesem Sinne ethisch vertretbar ist. Dabei ist zu prüfen, ob wissenschaftlich begründet dargelegt worden ist: a) ob mit dem Vorhaben hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verfolgt werden (§ 5 Nr. 1 StZG), b) ob die wissenschaftlichen Fragestellungen in anderen Systemen, beispielsweise in tierischen Zellmodellen, vorgeklärt wurden (§ 5 Nr. 2a StZG) und c) ob der angestrebte Erkenntnisgewinn die Verwendung von hES-Zellen erfordert (§ 5 Nr. 2b StZG). Die Ergebnisse der Antragsprüfung fasst die ZES in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen, die dem RKI übermittelt wird.

Die Tätigkeitsberichte der ZES werden entsprechend § 14 ZESV jährlich erstellt und vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht (§ 14 ZESV). Sie sind auf den Internetseiten des BMG ([www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de)) und des RKI ([http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht\\_nod\\_e.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_nod_e.html)) einsehbar.

## 2. Beratung und Prüfung von Anträgen nach § 5 StZG im Berichtszeitraum

Die ZES hat im Jahr 2012 fünf Sitzungen durchgeführt, in einer zusätzlichen Sitzung beriet eine Arbeitsgruppe der ZES über das Programm der Jubiläumsveranstaltung im September. Im Rahmen der Sitzungen wurden insgesamt fünf Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen sowie drei Anträge auf Erweiterung bereits genehmigter Forschungsvorhaben beraten. Alle beratenen Anträge wurden von der ZES positiv bewertet. Sie erfüllen die Voraussetzungen des § 5 StZG und sind in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG). Eine zusammenfassende Übersicht über die vom RKI im Berichtszeitraum genehmigten Anträge nach dem StZG, zu denen die ZES befürwortende Stellungnahmen abgegeben hat, findet sich in Tabelle 2.

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
<b>Biologie</b>	Prof. Dr. rer. nat. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster	Prof. Dr. rer. nat. Martin Zenke Institut für Biomedizinische Technologien Abt. Zellbiologie RWTH Aachen
	Prof. Dr. rer. nat. Anna M. Wobus <b>(Stellvertretende Vorsitzende)</b> Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Gatersleben	Prof. Dr. med. Ursula Just Biochemisches Institut Christian-Albrechts-Universität Kiel
<b>Medizin</b>	Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie Universität Rostock	Prof. Dr. med. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. med. Marion B. Kiechle <b>(Stellvertretende Vorsitzende)</b> Frauenklinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar Technische Universität München	Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu
	Prof. Dr. med. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin V Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. rer. nat. Maria Wartenberg Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung Universitätsklinikum Jena
<b>Ethik</b>	Prof. Dr. phil. Jan P. Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität in Hagen	Prof. Dr. phil. Ralf Stoecker Philosophische Fakultät Universität Potsdam
	Prof. Dr. mult. Nikolaus Knoepffler Lehrstuhl für Angewandte Ethik Universität Jena	Priv. Doz. Dr. med. Tanja Krones Klinische Ethik Universitätsspital Zürich
<b>Theologie</b>	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner <b>(Vorsitzender)</b> Wissenschaftlich-Theologisches Seminar Lehrstuhl Systematische Theologie/Ethik Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. theol. Hartmut Kreß Evangelisch-Theologische Fakultät Abteilung für Sozialethik und Systematische Theologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	Prof. Dr. theol. Dr. phil. Antonio Autiero Seminar für Moralthologie Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. theol. Konrad Hilpert Lehrstuhl für Moralthologie Katholisch-theologische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand Dezember 2012

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Thema des Vorhabens	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (70)	Prof. Dr. Axel Methner Universitätsklinikum Düsseldorf	Etablierung eines Zellmodells zur Untersuchung der Rolle von GDAP1 bei der Pathogenese der Polyneuropathie Charcot-Marie-Tooth 4a	18.01.2012
2 (71)	Dr. Suzanne Kadereit Universität Konstanz	Untersuchung des Einflusses ionisierender Strahlung auf humane embryonale Stammzellen und deren Differenzierung	19.04.2012
3 (72)	Dr. Claudia Claus Universität Leipzig	Untersuchung der Auswirkungen einer Infektion mit dem Rötelvirus auf die Mitochondrienfunktion und Differenzierungskapazität humaner embryonaler Stammzellen	14.06.2012
4 (73)	Dr. Alessandro Prigione Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin	Untersuchung der mitochondrialen metabolischen Reprogrammierung humaner Zellen und Etablierung von hiPS-Zell-basierten Modellen für Mitochondriopathien	11.07.2012
5 (74)	Medizinische Hochschule Hannover	Vergleichende Untersuchung der Glykosylierung während der neuroektodermalen Differenzierung in humanen pluripotenten Stammzellen	15.10.2012
Erweiterungen bereits genehmigter Anträge			
6 Erweiterung der Genehmigung (46)	Dr. Insa Schroeder Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Pankreatische Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen und induzierten pluripotenten Stammzellen zur Untersuchung von Pathogenese-Mechanismen des Diabetes mellitus	07.09.2012
7 Erweiterung der Genehmigung (48)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Gezielte Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen in somatosensorische Neuronen der Schmerzempfindung	07.09.2012
8 Erweiterung der Genehmigung (16)	Professor Dr. Sigurd Lenzen Institut für Klinische Biochemie der Medizinischen Hochschule Hannover	Herstellung von Reporterzell-Linien zur Aufreinigung von pankreatischen Vorläuferzellen aus differenzierten humanen embryonalen Stammzellkulturen	15.10.2012

Tabelle 2: Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2012 nach abschließend positiver Bewertung durch die ZES vom RKI genehmigt wurden. Die in der linken Spalte in Klammern gesetzten Nummern entsprechen den Genehmigungsnummern, wie sie dem Register des RKI zu entnehmen sind ([http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html))

Das erste im Berichtszeitraum bewertete Forschungsvorhaben (70. Genehmigung nach dem StZG) beinhaltet die Untersuchung des Gens für das mitochondriale Transmembranprotein GDAP1 (*ganglioside-induced differentiation associated protein 1*) und dessen Aktivitäten in von humanen ES-Zellen gewonnenen Motoneuronen. Das Vorhaben soll Aufschluss darüber erbringen, inwieweit GDAP1 Einfluss auf den Glutathionstoffwechsel und die mitochondriale Aktivität von Zellen hat und damit zur Vermittlung von Resistenz gegenüber oxidativem Stress in menschlichen Motoneuronen beiträgt. Ferner soll untersucht werden, ob und inwieweit Mutationen im *GDAP1*-Gen eine ursächliche Rolle in der Pathogenese der erblich bedingten Polyneuropathie Charcot-Marie-Tooth Type 4a (CMT4A) spielen. Die Forschungsarbeiten sollen an hES-Zellen und induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) durchgeführt werden, wobei das Differenzierungspotential von hES-Zellen und hiPS-Zellen in Motoneuronen vergleichend untersucht werden sollen. Ferner sollen die Eigenschaften von Motoneuronen verglichen werden, die entweder von hiPS-Zellen von Patienten mit natürlichen Mutationen im *GDAP1*-Gen oder von hES-Zellen differenziert wurden, in denen die Mutation im *GDAP1*-Gen artifiziell induziert wurde. Das Vorhaben soll zur Etablierung eines zellbasierten Krankheitsmodells für CMT4A beitragen.

Die im zweiten Projekt (71. Genehmigung) geplanten Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Arten ionisierender Strahlung auf hES-Zellen und auf deren Differenzierung haben zum Ziel, das Verständnis der zytotoxischen und genotoxischen Wirkung ionisierender Strahlung während der frühen Embryonalentwicklung des Menschen zu verbessern. Die Arbeiten sollen in Kooperation mit dem GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt, durchgeführt werden, das bereits im Juni 2011 eine Genehmigung nach dem StZG erhalten hat (65. Genehmigung). Das beantragte Vorhaben ist mit dem Vorhaben des GSI identisch.

Im Rahmen des dritten Projektes (72. Genehmigung) soll ein Zellmodell etabliert werden, mit dem die Auswirkungen einer Infektion mit dem Rubella-Virus (Rötelnvirus, RV) auf den frühen menschlichen Embryo auf molekularer und zellulärer Ebene untersucht werden können. Eine RV-Infektion in der frühen Phase der Schwangerschaft geht mit einem stark erhöhten Risiko für Fehlbildungen des Kindes einher. Im hier bewerteten Vorhaben sollen zunächst die unmittelbaren Konsequenzen einer RV-Infektion von hES-Zellen bestimmt werden, beispielsweise im Hinblick auf die Vitalität der Zellen, auf ihre Teilungsraten, auf die Expression von Markergenen für Pluripotenz sowie auf Apoptose- bzw. Nekrosenraten. Ferner sollen die Auswirkungen der RV-Infektion auf mitochondriale Funktionen untersucht werden. Schließlich sollen die Folgen einer RV-Infektion auf die Differenzierungsfähigkeit von hES-Zellen bestimmt werden, um Rückschlüsse auf Effekte der RV-Infektion auf die frühen Differenzierungsschritte in die drei Keimblätter ziehen zu können.

Im vierten Forschungsprojekt (73. Genehmigung) sollen hES-Zellen als Referenzmaterial für die Untersuchung der Fragestellung genutzt werden, inwieweit Mitochondrien reprogrammierter menschlicher Zellen jenen von hES-Zellen gleichen. Insbesondere soll der Einfluss der Reprogrammierung somatischer Zellen zu hiPS-Zellen auf Funktionen und Eigenschaften der Mitochondrien bestimmt und überprüft werden, ob der für hES-Zellen typische geringe Reifegrad der Mitochondrien auch in hiPS-Zellen vollständig erreicht werden kann. Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Mitochondrien-Reprogrammierung auf die Differenzierung pluripotenter Zellen sollen hES- und hiPS-Zellen in Zelltypen differenziert werden, die einen hohen Energieumsatz haben, wie z.B. in postmitotische Neuronen und Kardiomyozyten. Ferner sollen hiPS-Zellen von Zellen von Patienten, die an durch Mutationen in der mitochondrialen DNA bedingten Erkrankungen leiden, hergestellt und mit hES-Zellen verglichen werden. Ziel ist hier die Entwicklung von Zellmodellen für Erkrankungen, die auf funktionalen mitochondrialen Gendefekten beruhen.

---

Gegenstand des fünften Projektes (74. Genehmigung) sind vergleichende Untersuchungen der Glykosylierungsmuster von hES- und hiPS-Zellen während der neuroektodermalen Differenzierung. Insbesondere soll die Rolle des Zuckermoleküls Polysialinsäure (PolySia) in neuronalen Vorläuferzellen untersucht werden, die das Gen für *neuron-glia antigen 2* (NG2) exprimieren. Außerdem soll die erblich bedingte Erkrankung CDG-1a (*congenital disorder of glycosylation 1a*), deren Ursache eine Mutation im Gen für die Phosphomannomutase II (PMM2) ist, mit Hilfe eines auf hiPS-Zellen basierenden zellulären Krankheitsmodells untersucht werden. Dazu sollen krankheitsspezifische hiPS-Zellen auf den Ebenen des Transkriptoms, des Proteoms sowie des Glykoms mit hES-Zellen sowie mit hiPS-Zellen von gesunden Individuen vor und während der neuroektodermalen Differenzierung verglichen werden.

Für die Durchführung von drei Forschungsarbeiten mit hES-Zellen wurden im Berichtszeitraum weitere Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen beantragt, die eine Erweiterung von bereits erteilten Genehmigungen durch das RKI und eine erneute Diskussion in der ZES erforderlich machten.

#### 6. Projekt:

Das bislang genehmigte Forschungsvorhabens (46. Genehmigung) befasst sich mit der Untersuchung der Pathogenese-Mechanismen des Diabetes mellitus sowie der Entwicklung und Überprüfung von antidiabetisch wirksamen Medikamenten. Dafür werden funktionsfähige pankreatische Zellen benötigt. Die beantragten Arbeiten sollen zur Optimierung von Protokollen für die *In-vitro*-Differenzierung von hES-Zellen zu reifen pankreatischen Beta-Zellen beitragen. Geplant ist die Differenzierung von endothelialen, exokrinen oder duktaalen Zellen von hES-Zellen, um entsprechende Zelltypen in ausreichender Menge, reproduzierbarer Qualität und erforderlicher Spezifität gewinnen zu können. Sie sollen in Ko-Kultur mit sich zu Beta-Zellen differenzierenden hES-Zellen verwendet werden. Ferner soll der Einfluss spezifischer mikro-RNAs (miRNAs) auf die Differenzierung von hES-Zellen in pankreatische Beta-Zellen untersucht werden. Die Untersuchungen werden vergleichend an hES- und hiPS-Zellen durchgeführt.

#### 7. Projekt:

Mit dem im November 2009 genehmigten Forschungsprojekt (48. Genehmigung) sollen Untersuchungen von Signalwegen, die für Schmerzverarbeitung und Schmerzverarbeitung von Bedeutung sind, ermöglicht werden. Es befasst sich mit der Entwicklung und Optimierung von Protokollen für die Gewinnung von somatosensorischen Nervenzellen von hES-Zellen. Mittlerweile konnten im Rahmen des genehmigten Vorhabens Neuralleistenzellen *in vitro* von hES-Zellen gewonnen werden. Nun soll deren Potential zur Differenzierung auch in andere sensorische Neuronen, beispielsweise thermo- und chemosensitive Neuronen, nach Transplantation in Hühnerembryonen untersucht werden. Diese *In-vivo*-Nische wurde gewählt, weil keine *In-vitro*-Protokolle für derartige Differenzierungen vorliegen. Wurde der *proof-of-concept* erbracht, sollen sich weitere, bereits genehmigte *In-vitro*-Untersuchungen zur Entwicklung von somatosensorischen Nervenzellen anschließen. Die Untersuchungen werden vergleichend an hES- und hiPS-Zellen durchgeführt.

#### 8. Projekt:

Im Rahmen der Arbeiten zur Differenzierung humaner ES-Zellen zu Insulin-produzierenden pankreatischen Beta-Zellen (16. Genehmigung) sind die Entwicklung und Erprobung von Selektionsverfahren zur Anreicherung und Aufreinigung pankreatischer Zellen geplant. Deshalb sollen hES-Zellen mit Expressionskassetten für Reportergene versehen werden, in denen die Expression des Reportergens unter der Kontrolle von Promotoren steht, die in sich pankreatisch differenzierenden Zellen aktiv sind. Nach Differenzierung der hES-Zell-Reporterlinien in pankreatische Vorläuferzellpopulationen sollen mittels durchflusszytometrischer Methoden und Zellsortierung spezifische entodermale, pankreatische und endokrine Vorläuferzellpopulationen angereichert und anschließend umfassend charakterisiert werden. Zur Bewertung ihrer Funktionalität und ihres Reifegrades sollen die Zellen anschließend auch in immundefiziente diabetische Mäuse transplantiert werden.

Weitere Informationen zum Inhalt der Forschungsvorhaben können dem Register des RKI ([http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html)) entnommen werden. Die wesentlichen Argumente der ZES, die die Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, ihre ausreichende Vorklärung sowie die Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen begründen, haben auch Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

Von den fünf im Berichtszeitraum beratenen Anträgen wurden drei von Forschergruppen eingereicht, die bislang keine Genehmigung nach dem StZG hatten. Zwei Anträge wurden von Gruppen gestellt, die bereits in der Vergangenheit eine entsprechende Genehmigung erhalten hatten. Alle Anträge wurden nach Prüfung durch die ZES vom RKI genehmigt. In ihrer nunmehr zehnjährigen Tätigkeit hat die ZES insgesamt *77 Anträge* auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen beraten, zusätzlich sind *acht Anträge auf Erweiterungen* bereits genehmigter Projekte geprüft worden. Im Ergebnis wurden bislang *85 Stellungnahmen* an das RKI abgegeben. Das RKI ist bislang in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt.

Zurzeit können in Deutschland 56 Gruppen an 41 Forschungseinrichtungen genehmigte Forschungsarbeiten mit hES-Zellen durchführen. Nach Kenntnis der ZES haben die aus genehmigten Forschungsvorhaben hervorgegangenen Ergebnisse von 21 Arbeitsgruppen Eingang in 83 wissenschaftliche Originalpublikationen gefunden, in denen Inhaber von Genehmigungen nach dem StZG als verantwortliche Autoren benannt sind. Weitere Originalpublikationen entstanden im Ergebnis von Kooperationsprojekten auf internationaler Ebene, an denen Inhaber von Genehmigungen nach dem StZG beteiligt waren.

### **3. Veranstaltung zum 10-jährigen Bestehen der ZES**

Das Stammzellgesetz war im Sommer 2012 zehn Jahre in Kraft. Zugleich ist die ZES zehn Jahre tätig. Sie prüft und bewertet nach diesem Gesetz die beantragten Forschungsvorhaben, bevor eine Entscheidung über den Antrag durch die zuständige Behörde, das RKI, erfolgen kann. Aus Anlass des 10-jährigen Jubiläums des Bestehens der ZES wurde am 6. September 2012 ein Symposium in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) durchgeführt. Eingeladen waren Vertreter der Bundestagsfraktionen und -ausschüsse, der zuständigen Ministerien, der Ethik-Kommissionen der Bundesländer, des Nationalen Ethikrats, der Wissenschaftsorganisationen sowie Wissenschaftler, die Forschungsvorhaben mit hES-Zellen nach dem StZG durchführen. Die Veranstaltung mit dem Titel „10 Jahre Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland“ sollte die Gelegenheit bieten, die Forschungssituation in Deutschland mit neuen internationalen Entwicklungen in der Stammzellforschung in Beziehung zu setzen.

Neben dem Vorsitzenden der ZES, der die kontroverse gesellschaftliche Diskussionslage bei der Entstehung des Stammzellgesetzes und im Vorfeld der Gesetzesänderung im Jahr 2008 einführend zusammenfasste, kamen zwei deutsche Stammzellforscher zu Wort. Sie gaben einen Einblick in die neuere Forschung mit humanen pluripotenten Stammzellen und deren Anwendungsmöglichkeiten, insbesondere in der Arzneimittelentwicklung. Ferner stellten sie Ergebnisse ihrer genehmigten Forschungsarbeiten mit hES-Zellen vor und wiesen auf die Notwendigkeit hin, auch zukünftig hES-Zell-Forschung zu betreiben. Anschließend wurden in zwei weiteren Beiträgen verfassungsrechtliche Aspekte des StZG diskutiert und die ethischen Aspekte der Diskussion um hES-Zellen beleuchtet (siehe Programm in Tabelle 3). In der anschließenden Diskussion wurde auf Fragestellungen eingegangen, die in der Gesellschaft nach wie vor zur Forschung an hES-Zellen bestehen. Redebeiträge von Frau von Renesse und Herrn Catenhusen, die maßgeblich an der Entstehung des Stammzellgesetzes beteiligt waren und dessen Anfänge begleitet haben, rundeten die Veranstaltung ab.

**Grußworte**

Prof. Dr. Günter Stock, Präsident der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW)

Prof. Dr. Reinhard Burger, Präsident des Robert Koch-Instituts

**Festvorträge**

Prof. Dr. Klaus Tanner, Universität Heidelberg, Theologische Fakultät, Vorsitzender der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**hES-Zellforschung in engen Grenzen - eine Konfliktgeschichte**

Prof. Dr. Oliver Brüstle, Universität Bonn, Institut für Rekonstruktive Neurobiologie

**Biomedizinische Anwendungen pluripotenter Stammzellen**

Prof. Dr. Thomas Eschenhagen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

**Künstliches Herzgewebe aus humanen pluripotenten Stammzellen zum Einsatz in der Arzneimittelentwicklung**

Prof. Dr. Jochen Taupitz, Universität Mannheim, Fakultät für Rechtswissenschaft und Volkswirtschaftslehre

**Verfassungsrechtliche Zielkonflikte des Stammzellgesetzes**

Prof. Dr. Ludwig Siep, Universität Münster, Philosophisches Seminar

**Ethische Rechtfertigung der Stammzellforschung in Deutschland**

Tabelle 3: Programm der Veranstaltung anlässlich des 10-jährigen Bestehens der ZES

Alle Beiträge des Symposiums können der Internetseite des RKI entnommen werden: [http://www.rki.de/DE/Content/Service/Veranstaltungen/ZES\\_Jubilaeum.html](http://www.rki.de/DE/Content/Service/Veranstaltungen/ZES_Jubilaeum.html).

Es ist geplant, die Beiträge gemeinsam mit Artikeln über die Arbeit der ZES und deren Veränderung im Laufe der letzten 10 Jahre in einer Anthologie zu publizieren.

#### **4. Fachliche und rechtliche Entwicklungen und Tendenzen der Stammzellforschung**

##### **4.1.**

Im Berichtszeitraum beschäftigten sich die Neuanträge einerseits mit der Etablierung von Zellmodellen für die Untersuchung schädigender Umwelteinflüsse, namentlich ionisierender Strahlung oder Infektion mit dem Rötelnvirus, auf frühe humane Zellen. Hier werden hES-Zellen aufgrund ihrer großen Nähe zu den Zellen des frühen menschlichen Embryos weiterhin als das am besten geeignete Zellmodell angesehen. Daneben ist eine zunehmende Konzentration auf Fragestellungen sichtbar, die der Entwicklung von Krankheitsmodellen auf der Grundlage von hiPS-Zellen dienen, die von somatischen Zellen von Patienten mit genetischen oder Stoffwechsel-Defekten generiert wurden. Für diese Arbeiten werden hES-Zellen als Referenzmaterial benötigt. In diesen Arbeiten soll das Verständnis für die Pathogenesemechanismen dieser Erkrankungen vertieft und Voraussetzungen für die künftige Entwicklung neuer therapeutischer Strategien geschaffen werden. Auch in der internationalen Forschung ist ein intensives Interesse an patientenspezifischen hiPS-Zellen zu beobachten, die meist von Patienten mit seltenen, genetisch bedingten Erkrankungen, aber auch von Patienten mit häufig auftretenden metabolischen Erkrankungen stammen. Außerdem werden in der Literatur immer wieder neue krankheitsspezifische hES-Zell-Linien beschrieben, die von Embryonen stammen, die im Rahmen einer PID untersucht und aufgrund des Ergebnisses nicht mehr für reproduktive Zwecke verwendet, sondern für die Forschung zur Verfügung gestellt wurden. Diese mittlerweile mehr als 220 hES-Zell-Linien, die insbesondere zur Aufklärung molekularer Pathogenesemechanismen genetisch bedingter Erkrankungen beitragen

und auch im Vergleich mit entsprechenden krankheitsspezifischen hiPS-Zellen untersucht werden könnten, dürfen nach Gesetzeslage und Gesetzesauslegung jedoch nicht nach Deutschland eingeführt werden.

#### 4.2.

Mit der Änderung des Stammzellgesetzes im Jahr 2008 wurde es für in Deutschland tätige Forscher möglich, auch hES-Zellen einzuführen und zu nutzen, die nach dem 01.01.2002 und vor dem 1. Mai 2007 etabliert wurden. Seitdem wurde im Rahmen neu beantragter, aber auch zur Durchführung bereits in der Vergangenheit genehmigter Forschungsvorhaben die Einfuhr und Verwendung solcher „neuer“ Zell-Linien beantragt und genehmigt. Der Blick auf die in den genehmigten Forschungsprojekten verwendeten hES-Zell-Linien zeigt, dass die Genehmigungen für die Einfuhr und Verwendung von „neuen“ Zell-Linien seit 2009 zunehmen. Aber auch für die Einfuhr und Verwendung „alter“ hES-Zell-Linien wurden weiterhin Genehmigungen erteilt, d.h. hES-Zellen, die vor dem 01.01.2002 gewonnen worden sind und deren Einfuhr und Verwendung bereits vor der Änderung der Stichtagsregelung des Stammzellgesetzes möglich war. Die ausschließliche Nutzung von „neuen“ hES-Zell-Linien ist lediglich in einem Forschungsprojekt vorgesehen (siehe Abbildung 1). Die anhaltende Verwendung von „alten“ Linien mag mit deren guter Verfügbarkeit, den umfangreichen Erfahrungen bei der Kultivierung dieser Linien sowie deren ausgiebiger Charakterisierung in zahlreichen Publikationen zusammenhängen. Zudem ist vorstellbar, dass sie auch als interne Referenz eingesetzt werden, wenn weitere „neue“ hES-Zell-Linien oder andere pluripotente Stammzellen untersucht und charakterisiert werden sollen.

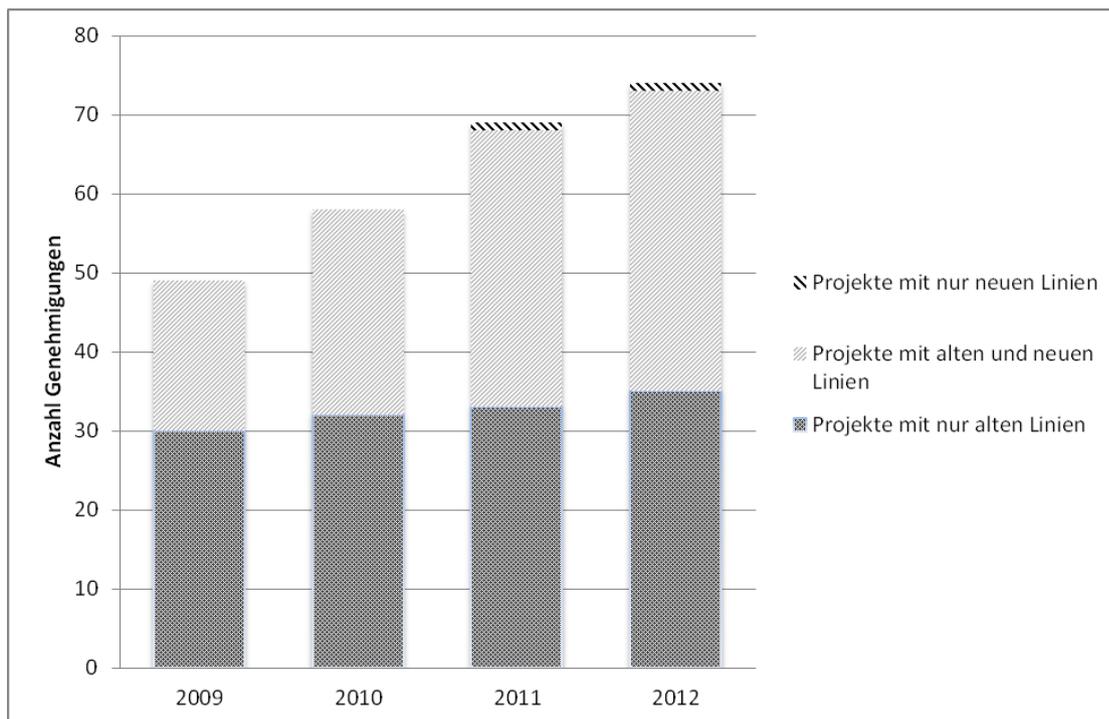


Abb. 1: Überblick über die Anzahl der in den Jahren 2009 bis 2012 genehmigten Vorhaben, für die hES-Zell-Linien, die vor dem 01.01.2002 (alte Linien) sowie nach dem 01.01.2002 und vor dem 01.05.2007 (neue Linien) generiert wurden, bewilligt wurden.

#### 4.3.

Die Forschung mit hES-Zellen hat unter anderem zum Ziel, zur Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren beizutragen. Zunehmende internationale Aktivitäten belegen dies. Die erste Anwendung von aus hES-Zellen differenzierten Zellen beim Menschen im Rahmen einer klinischen Prüfung wurde nach Genehmigung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Oktober 2010 von der Firma Geron begonnen. In dieser Phase-I-Studie wurden die Verträglichkeit und die Sicherheit von aus hES-Zellen differenzierten

Oligodendrozyten zur Therapie von subakuten Verletzungen des Rückenmarks geprüft. Geron hat zwar ein Jahr später angekündigt, aufgrund einer Fokussierung auf andere Geschäftsfelder diese Studie sowie andere Aktivitäten im Stammzellfeld nicht fortsetzen zu wollen; gegenwärtig wird jedoch geprüft, ob BioTime, eine amerikanische Firma mit Fokus in der regenerativen Medizin, die Studie fortsetzen wird. Weitere klinische Studien der Phase I führt die amerikanische Firma Advanced Cell Technology (ACT) seit 2011 in den USA und Großbritannien durch. Nach Zulassungen durch die FDA sowie durch die britische Arzneimittelbehörde wurden Patienten mit altersbedingter Makula-Degeneration (AMD) sowie mit einer erblich bedingten juvenilen Form der Makula-Degeneration (Morbus Stargardt) mit aus hES-Zellen hergestellten Zellen des Pigmentepithels der Netzhaut behandelt. Bei Makula-Degeneration handelt es sich um eine Gruppe unheilbarer Augenleiden, und AMD ist die derzeit häufigste Ursache altersbedingter Blindheit in den Industrieländern, von der 25 bis 30 Millionen Menschen weltweit betroffen sind. In einem zu Beginn des Jahres 2012 veröffentlichten Zwischenbericht zu diesen klinischen Studien (Schwartz et al, Lancet 2012; 379: 713) wurden erste Ergebnisse präsentiert, die erste Hinweise auf die Unbedenklichkeit des Verfahrens geben. Auch die südkoreanische Firma CHA Bio & Diostech hat im Jahr 2012 die Zulassung erhalten, die von ACT entwickelten Zellen im Rahmen einer Phase-I-Studie am Menschen zu erproben. Ferner beabsichtigt die Firma Pfizer im Jahr 2013 die Implantation von Membranen, die mit aus hES-Zellen differenzierten Netzhautepithelzellen beschichtet sind, in die Augen von Patienten mit feuchter Makula-Degeneration. Obwohl der klinische Einsatz von hES-Zellen noch in der Erprobung ist und derzeit einen nur sehr kleinen Bereich möglicher klinischer Anwendungen betrifft, wird in diesem Teilbereich nunmehr ein möglicher erster therapeutischer Nutzen von hES-Zellen erkennbar.

<b>Erkrankung</b>	<b>aus hES-Zellen differenzierter Zelltyp (Produktbezeichnung)</b>	<b>Verantwortlich für die Studien</b>	<b>Zulassungsbehörde und ClinicalTrials.gov Identifier</b>	<b>Voraussichtliche Studiendauer</b>
Verletzungen des Rückenmarks	Oligodendrozyten (GRNOPC1)	Geron Corporation, USA	Food and Drug Administration (FDA), USA. NCT01217008	Beginn: 10/2010. 11/ 2011: Geron zieht sich aus der Studie zurück.
erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration (Morbus Stargardt)	retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	Advanced Cell Technology (ACT), USA	FDA. NCT01345006	04/2011 - 09/2013
altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	ACT, USA	FDA. NCT01344993	04/2011 - 07/2013
erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration (Morbus Stargardt)	retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	ACT, USA	MHRA, Großbritannien. NCT01469832	11/2011 - 04/2014
erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration (Morbus Stargardt)	retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	CHA Bio & Diostech, Korea	Food and Drug Administration, Korea. NCT01625559	09/2012 - 10/2014
altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	CHA Bio & Diostech, Korea	Food and Drug Administration, Korea. NCT01674829	09/2012 - 04/2016
„feuchte“ altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	Membran-gebundene retinale Pigmentepithelzellen (PF-05206388)	Pfizer in Zusammenarbeit mit dem University College, London	MHRA, Großbritannien. NCT01691261	05/2013 - 10/2015

Tabelle 4: Genehmigte klinische Prüfungen der Phase I/II mit aus hES-Zellen entwickelten Zellen.

4.4.

Gegenstand der Diskussionen in der ZES waren auch die zahlreichen nationalen sowie internationalen Reaktionen auf die Entscheidung des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) zu einem von Herrn Prof. Brüstle im Jahr 1997 angemeldeten Patent zur Herstellung humaner neuronaler Vorläuferzellen von hES-Zellen. Die im Streitpatent dargelegten Methoden zur Differenzierung embryonaler Stammzellen zu neuronalen Vorläuferzellen sind Gegenstand der ersten, nach dem StZG erteilten Genehmigung. Nach dem Urteil des EuGH ist eine Patentierung ausgeschlossen, „...wenn sie die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordern“ (Urteil vom 18.10.2011, C-34/10, Brüstle/Greenpeace). Obwohl der EuGH die ausschließlich patentrechtliche Bedeutung seiner Entscheidung betont hat, wurde dieses Urteil von verschiedenen Seiten als Begründung für die Auffassung angeführt, dass innerhalb des Forschungs- und Innovationsprogramms der Europäischen Kommission für die Jahre 2014 bis 2020 (Horizon 2020) die Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen nicht gefördert werden dürfe. Die Auslegung des EuGH von Art. 6 der Europäischen Biopatent-Richtlinie (98/44/EG) in der Sache Brüstle/Greenpeace, die der Bundesgerichtshof (BGH) angefordert hatte, war auch Grundlage für die Entscheidung des BGH vom 27.11.2012. Demnach ist das Patent nichtig, sofern die Vorläuferzellen von hES-Zellen gewonnen werden, deren Herstellung mit einer vorherigen Zerstörung von Embryonen verbunden war. Ein Patentschutz für die Gewinnung neuronaler Vorläuferzellen kann nur für solche Verfahren gewährt werden, wenn bei der ursprünglichen Gewinnung der pluripotenten Zelllinien Methoden angewendet wurden, die die Lebensfähigkeit des Embryos nicht beeinträchtigen, wenn die Herstellung der Zellen von einem nicht mehr entwicklungsfähigen frühen Embryo erfolgte, oder wenn neurale Vorläuferzellen von pluripotenten Stammzellen entwickelt wurden, die nicht von Embryonen abstammen. Weiterer Diskussionsbedarf besteht hinsichtlich der Frage, welche Bedeutung das BGH-Urteil für eine mögliche Verwendung von hES-Zellen in Deutschland bei der Entwicklung diagnostischer routinemäßig durchgeführter Untersuchungen im Rahmen von pharmakologischen oder toxikologischen Prüfungen haben kann und ob bzw. inwieweit davon auch die Entwicklung therapeutischer Verfahren betroffen sein wird.

4.5.

Im Berichtszeitraum wurde der Nobelpreis für Physiologie und Medizin neben John Gurdon an Shinya Yamanaka verliehen. Der japanische Forscher hatte somatische Zellen durch vier Faktoren in den embryonalen Zustand zurückversetzen können und schuf damit induzierte pluripotente Stammzellen. Die Forschung an hES-Zellen war und ist eine essentielle Voraussetzung für die Entwicklung und Charakterisierung von hiPS-Zellen. Nach wie vor werden hES-Zellen als Referenz für die induzierte Pluripotenz, die epigenetischen Eigenschaften oder das Differenzierungsvermögen von hiPS-Zellen sowie für die Grundlagenforschung benötigt.

Der zehnte Tätigkeitsbericht wurde auf der 68. ordentlichen Sitzung der ZES am 11. Februar 2013 einstimmig angenommen.