

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**Fünfter Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.12.2006 bis 30.11.2007**

1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), die mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes zum 1. Juli 2002 erstmalig berufen wurde, prüft und bewertet Anträge auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) und gibt Empfehlungen zu den Anträgen gegenüber der zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), ab. Die Grundlagen für die Tätigkeit der Kommission sind in dem 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://217.160.60.235/BGBl/bqbl1f/BGBl102042s_2277.pdf) und in der 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://217.160.60.235/BGBl/bqbl1f_bqbl102s2663.pdf) festgelegt. Danach ist es Aufgabe der ZES, anhand der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen festzustellen, ob das beantragte Projekt den Kriterien des § 5 StZG entspricht und in diesem Sinne ethisch vertretbar ist. Es ist zu prüfen, ob die beantragte Verwendung humaner ES-Zellen hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn dient (§ 5 Nr. 1 StZG), ob die erforderlichen Vorklärungen vorliegen und deren Ergebnisse die Verwendung humaner ES-Zellen rechtfertigen (§ 5 Nr. 2 a) StZG) und ob sich der mit dem Vorhaben prognostizierte Erkenntnisgewinn voraussichtlich nur mit hES-Zellen erreichen lässt (§ 5 Nr. 2 b) StZG). Die Ergebnisse der Prüfung, die durch jeweils vier Voten aus dem Kreis der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder vorbereitet wird, fasst die ZES in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen.

Das unabhängige und interdisziplinär zusammengesetzte Expertengremium besteht aus neun Mitgliedern und deren Stellvertretern. Letztere nehmen gemäß der ZES-Verordnung regelmäßig an den Beratungen teil. Gegenwärtig gehören zwei Mitglieder und deren Stellvertreter der Fachrichtung Biologie, drei Mitglieder und deren Stellvertreter der Fachrichtung Medizin und vier Mitglieder und deren Stellvertreter den Fachrichtungen der philosophischen, medizinischen und theologischen Ethik an (Tabelle 1). Die Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der ZES, die ehrenamtlich tätig sind, wurden zuletzt im Juli 2005 von der Bundesregierung für einen Zeitraum von drei Jahren berufen.

Die ZES erstellt einen jährlichen Tätigkeitsbericht, der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht wird (§ 14 ZESV). Die bisherigen Tätigkeitsberichte der ZES sind auf den Internetseiten des BMG (www.bmg.bund.de) einsehbar.

Die Tätigkeiten der ZES erfordern neben der Bewertung von Anträgen auch die Erfassung der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellenforschung. Die Kommission erhält dabei Unterstützung von der Geschäftsstelle am RKI.

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

Die ZES hat im Berichtszeitraum sechs Sitzungen durchgeführt und insgesamt sechs Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen beraten. Alle Anträge wurden von der ZES positiv bewertet. Sie erfüllten die Voraussetzungen des § 5 StZG und waren entsprechend § 9 StZG ethisch vertretbar. Eine Übersicht über diese Anträge, von denen zwei Erweiterungen bereits genehmigter Projekte darstellen, findet sich in Tabelle 2.

| Bereich | Mitglied | stellvertretendes Mitglied |
|------------------|---|--|
| Biologie | Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier (Stellvertretender Vorsitzender) Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen | Prof. Dr. rer. nat. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster |
| | Prof. Dr. rer. nat. Anna M. Wobus Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Abteilung Zytogenetik Gatersleben | Prof. Dr. rer. med. Ursula Just Biochemisches Institut Christian-Albrechts-Universität Kiel |
| Ethik | Prof. Dr. phil. Ludwig Siep (Vorsitzender) Philosophisches Seminar Westfälische Wilhelms-Universität Münster | Prof. Dr. phil. Jan Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität in Hagen |
| | Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann Institut Ethik und Geschichte der Medizin Georg-August-Universität Göttingen | Prof. Dr. med. Giovanni Maio, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Albert-Ludwigs-Universität Freiburg |
| Medizin | 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 (Stellvertretende Vorsitzende) 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. med. Ulf Rapp Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ) Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg |
| Theologie | Prof. Dr. theol. Klaus Tanner Institut für Systematische Theologie Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg | 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 Moraltheologie Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster | Prof. Dr. theol. Konrad Hilpert Lehrstuhl für Moraltheologie Department für Katholische Theologie Ludwig-Maximilians-Universität München |

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand November 2007

Das erste Vorhaben beschäftigt sich mit der Untersuchung einer Bibliothek niedermolekularer Substanzen bezüglich der Fähigkeit, die Differenzierung von hES-Zellen in dopaminerge Neuronen zu induzieren bzw. den Differenzierungsprozess zu beeinflussen. Die mit einem Reporter gen modifizierten hES-Zellen sollen im Hochdurchsatzverfahren (*high throughput screening*) auf die differenzierungsinduzierende Wirkung der zu untersuchenden Substanzen hin geprüft werden. Identifizierte Substanzen sollen dann auf molekularer Ebene hinsichtlich ihrer Wirkung, insbesondere auf den Wnt-Signalweg, untersucht werden.

| Lfd.-Nr. | Antragsteller | Thema des Vorhabens | Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES |
|--------------------------------------|---|--|--|
| 1 (21) | Universität Rostock Medizinische Fakultät Klinik und Poliklinik für Neurologie | Induktion der dopaminergen Differenzierung Reporter-gen-transfizierter humaner embryonaler Stammzellen durch niedermolekulare Substanzen und Untersuchung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen | 14.02.2007 |
| 2 (22) | Max-Planck-Gesellschaft Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin, Münster | Reprogrammierung von somatischen Zellen durch Fusion mit humanen embryonalen Stammzellen | 16.07.2007 |
| 3 (23) | Universitätsklinikum Bonn Institut für Rekonstruktive Neurobiologie | Herstellung von humanen Mikrogliazellen aus humanen embryonalen Stammzellen zur Analyse von human-spezifischen Molekülen | 16.07.2007 |
| 4 (24) | Prof. Dr. Marcel Leist Universität Konstanz | Entwicklung und Charakterisierung von Modellsystemen für neurotoxikologische Sicherheitsprüfung von Arzneimitteln und Chemikalien mit In-vitro-Methoden | 21.11.2007 |
| Erweiterungen genehmigter Anträge | | | |
| 5 Erweiterung der Genehmigung (2) | Professor Dr. Jürgen Hescheler Institut für Neurophysiologie der Universität zu Köln | Vergleichende pharmakologische und toxikologische Charakterisierung embryonaler Stammzellen und der daraus abgeleiteten Herzzellen der Maus, des Rhesus- und Javaner-Affen mit humanen embryonalen Stammzellen | 28.08.2007 |
| 6 Erweiterung der Genehmigung (9) | Max-Planck-Gesellschaft Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin | Identifizierung, funktionelle Charakterisierung und epigenetische Regulation von Genen und assoziierten Signalwegen mit Relevanz für die Erhaltung der Pluripotenz von humanen embryonalen Stammzellen | 21.11.2007 |

Tabelle 2: Übersicht über Vorhaben, die während des Berichtszeitraumes nach abschließend positiver Bewertung durch die ZES vom RKI genehmigt wurden. Die in der linken Spalte in Klammern gesetzten Nummern entsprechen der Genehmigungsnummer, wie sie dem Stammzellregister des RKI zu entnehmen sind.

Ein weiteres Vorhaben (Projekt 4 in Tabelle 2) verfolgt das Ziel, humane Neurone und Astrozyten in ausreichenden Mengen reproduzierbar aus hES-Zellen zu gewinnen, um die Frage zu untersuchen, ob auf Basis dieser Zellen neue und verbesserte In-vitro-Systeme für die Testung von Neurotoxizität bzw. Embryo-Neurotoxizität im Menschen etabliert werden können. Im Verlauf des Projektes sollen wichtige Fragestellungen, insbesondere hinsichtlich von Faktoren und Signalwegen, die bei der neuronalen und glialen Differenzierung eine Rolle spielen, untersucht werden.

Gegenstand eines weiteren Vorhabens (Projekt 3) ist die Charakterisierung von Signalwegen in humanen Mikroglia-Zellen, die aus hES-Zellen differenziert werden sollen. Von besonderem Interesse ist dabei die Untersuchung der Wirkungen des human-spezifischen Signalmoleküls Siglec-11 auf die Produktion von Entzündungs-Mediatoren in Mikroglia-Zellen. Es wird angenommen, dass Siglec-11-vermittelte Entzündungsprozesse eine wesentliche Rolle in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen spielen könnten.

Ein Forschungsvorhaben (Projekt 2) zielt auf die Reprogrammierung von humanen Zellen in einen quasi-pluripotenten Zustand. Beabsichtigt ist, unterschiedliche somatische Zelltypen sowie adulte Stammzellen mit hES-Zellen zu fusionieren, um Pluripotenz zu induzieren. Ziel ist die Aufklärung der molekularen Vorgänge, die zur Reprogrammierung führen, sowie die Identifizierung von daran beteiligten Faktoren aus den hES-Zellen. Dieses Projekt ordnet sich in internationale Forschungstendenzen ein, somatische Zellen in pluripotente Zellen umzuwandeln.

Für bereits genehmigte Forschungsvorhaben wurden Arbeiten beantragt, die eine erneute Diskussion in der Kommission und eine Erweiterung der Genehmigung durch das RKI erforderlich machten. Dies bezieht sich auf folgende Vorhaben:

- 2. Genehmigung: Der im Jahr 2003 genehmigte Antrag beschrieb das hochrangige Forschungsziel, aus hES-Zellen Kardiomyozyten zu differenzieren. Diese wurden elektrophysiologisch untersucht sowie pharmakologisch durch die Erprobung verschiedener bekannter kardial wirkender Arzneimittel charakterisiert. In der beantragten Erweiterung der Genehmigung (Projekt 5 in Tabelle 2) sollen nun die Effekte von kardial wirksamen Substanzen auf Kardiomyozyten, die von ES-Zellen verschiedener Spezies abgeleitet werden, verglichen werden. Diese Versuche sollen auf Basis vergleichender Untersuchungen Aussagen über die Eignung verschiedener Stammzelltypen für die Entwicklung eines Testsystems zur Bestimmung von toxischen (Neben-)Wirkungen am Herzen ermöglichen.

- 9. Genehmigung: In den im Jahr 2005 genehmigten Forschungsarbeiten werden die molekularen Mechanismen untersucht, die zur Aufrechterhaltung der Pluripotenz humaner ES-Zellen beitragen. In Erweiterung dieser Arbeiten (Projekt 6) sollen die molekularen Grundlagen für unterschiedliches Wachstums- und Differenzierungsverhalten von hES-Zellen systematisch in unterschiedlichen Kulturmedien analysiert werden. Die Untersuchungen sollen auf das Epigenom von hES-Zellen und sich daraus differenzierender Zellen ausgedehnt werden.

Weitere Informationen zum Inhalt der von der ZES befürworteten und vom RKI genehmigten Vorhaben können dem Register des RKI entnommen werden (http://www.rki.de/clin_006/nn_225238/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html_nnn=true). Die wesentlichen Argumente der ZES zur Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, zu ihrer ausreichenden Vorklärung sowie zur Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen haben Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

3. Weitere Tätigkeiten der ZES

3.1. Veranstaltung zum 5-jährigen Bestehen der ZES

Anlässlich ihres 5-jährigen Bestehens veranstaltete die ZES am 17. September 2007 in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) ein Kolloquium, an dem Vertreter der Bundestagsfraktionen und -ausschüsse, der Ministerien, der Wissenschaftsorganisationen sowie Wissenschaftler, die Forschungen an hES-Zellen nach dem StZG durchführen, teilnahmen. Mitglieder der Kommission äußerten sich zur bisherigen Gutachter- und Beratungstätigkeit der ZES (siehe Programm in Tabelle 3) und standen anschließend für Diskussionen mit den Gästen zur Verfügung.

Begrüßung

durch den Präsidenten der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Günter Stock, und den Präsidenten des Robert Koch-Instituts, Reinhard Kurth

Vorträge

Ludwig Siep, Philosophisches Seminar, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
"In diesem Sinne ethisch vertretbar" - zum Ethik-Verständnis der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellforschung

Jan Beckmann, Institut für Philosophie, FernUniversität Hagen
Die Kriterien der Hochrangigkeit, der Vorklärung und der „Alternativlosigkeit“ des § 5 StZG aus ethischer Sicht

Marion Kiechle-Bahat, Frauenklinik und Poliklinik, Technische Universität München
Bewertung der Forschungsanträge aus medizinisch-naturwissenschaftlicher Sicht

Anna M. Wobus, Leibniz-Institut für Pflanzengenetik u. Kulturpflanzenforschung (IPK), Gatersleben
Aktuelle Aspekte der Stammzellforschung

Wolfram-H. Zimmermann, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Anwendung von hES-Zellen zur Herstellung von menschlichem Herzgewebe

Hartmut Kreß, Evangelisch-Theologische Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Forschung an humanen embryonalen Stammzellen angesichts von Optionen ihrer medizinischen oder pharmakologischen Verwendung

Gespräch mit der Kommission

Moderation: Henning M. Beier, Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Tabelle 3: Programm der Veranstaltung anlässlich des 5-jährigen Bestehens der ZES.

In ihren Kurzvorträgen äußerten sich Mitglieder der Kommission, zum Ethik-Verständnis der Kommission und erläuterten inhaltliche Aspekte der ethischen und naturwissenschaftlichen Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung von hES-Zellen. Die Referate gaben nicht immer die Auffassung der Gesamtkommission wieder. Vorgestellt wurden auch die neuesten wissenschaftlichen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung und ihre Bedeutung für die zukünftige Forschung, wobei auch Bezug auf die gegenwärtige öffentliche Diskussion über den Novellierungsbedarf des StZG genommen wurde. Besondere Aufmerksamkeit galt den Aussichten, mit Hilfe der hES-Zell-Forschung entwicklungsbiologische Prozesse und Mechanismen der Entstehung von Krankheiten besser zu verstehen, neue Wege in der Tumorforschung aufzuzeigen und somatische Zellen zu reprogrammieren. Letzteres könnte zukünftig zu neuen medizinischen Optionen ohne die Verwendung von hES-Zellen führen. Erörtert wurde auch das Ziel, die Sicherheit für Verbraucher und Patienten durch verbesserte Systeme zur Wirkstoffprüfung auf Grundlage differenzierter hES-Zellen entwickeln zu können.

In einem der Beiträge wurde die Frage der Verwendung von hES-Zell-Linien zu pharmakologischen und toxikologischen Tests in ethischer und rechtlicher Hinsicht diskutiert. Solche In-vitro-Untersuchungen können zu verlässlicheren Testsystemen für Medikamente und in Folge zur Reduktion von Arzneimittelrisiken führen. Verbesserte Toxizitäts- und Wirkstoffprüfungen auf der Basis humaner Zellsysteme stellen einen Fortschritt in der Arzneimittelsicherheit dar. Zusätzlich wurde die in der Kommission kontrovers diskutierte Frage der ethischen Relevanz der Verwendbarkeit von hES-Zellen mit dem Ziel der Reduzierung von Tierversuchen erörtert.

Die Darlegungen der Kommissionsmitglieder wurden ergänzt durch einen Vortrag über ein genehmigtes Projekt. Darin wurde über die Ergebnisse der Entwicklung von Herzgewebe aus hES-Zellen berichtet, das künftig zur Identifizierung pharmakologisch wirksamer Substanzen in der Toxizitätstestung sowie langfristig auch zum Ersatz von Herzgewebe dienen könnte.

3.2. Erfahrungen und Entwicklungen

Die Kommission hat in den letzten fünf Jahren zu 24 von 26 Anträgen befürwortende Voten abgegeben, teilweise erst nach mehrfachen Rückfragen und entsprechender Modifikation der Projekte durch die Antragsteller. Alle von der ZES befürworteten Vorhaben sind vom RKI genehmigt worden. Derzeit arbeiten 18 deutsche Forschergruppen mit hES-Zellen. Experimentelle Ergebnisse aus den genehmigten Forschungsvorhaben von fünf Gruppen haben Eingang in 13 wissenschaftliche Publikationen gefunden.

Im Jahr 2007 wurden bisher drei Anträge von Forschergruppen, die bisher nicht mit hES-Zellen arbeiteten, sowie drei Anträge von Gruppen, die bereits eine Genehmigung haben, mit hES-Zellen zu arbeiten, durch die Kommission abschließend bewertet. Die ZES hatte bereits in ihrem letzten Tätigkeitsbericht auf Probleme hingewiesen, denen sich deutsche Forscher, die mit hES-Zellen arbeiten oder arbeiten wollen, ausgesetzt sehen und die teils in den Festlegungen des deutschen Stammzellgesetzes (Stichtagsregelung, Strafbarkeitsrisiko bei internationalen Kooperationen) begründet sind. Diese Probleme bestehen fort. Die Kommission hat sich durch Referate externer Experten über einige kontroverse Fragen der Forschung mit hES-Zellen (Strafbarkeitsrisiken, Verhältnis von Forschung und Anwendung, Patentierungsprobleme) weiter informiert.

Mitglieder der Kommission haben mehrfach Gelegenheit gehabt, bei unterschiedlichen Meinungsbildungsprozessen im parlamentarischen und wissenschaftlichen Raum ihre Expertise einzubringen, beispielsweise in den Forschungs- oder in den Gesundheitsausschuss des Bundestages und bei verschiedenen öffentlichen Veranstaltungen. Bei diesen Gelegenheiten konnten sie auch auf Fragen zur Stammzellforschung eingehen, die im Rahmen der Debatte über eine Änderung des Stammzellgesetzes erörtert wurden. Sie hatten die Möglichkeit, über wissenschaftliche Entwicklungen und ethische Probleme der Stammzellforschung zu informieren.

Wichtige Forschungsarbeiten haben während des vergangenen Jahres neue und unerwartete Wege aufgezeigt, somatische Zellen der Maus und des Menschen zu reprogrammieren. Erste Befunde sprechen dafür, dass die reprogrammierten Zellen pluripotent sind. Damit könnten die aus adulten Körperzellen reprogrammierten sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) in der Zukunft - ohne Verwendung von hES-Zellen - therapeutische Möglichkeiten eröffnen, auch wenn die derzeit entwickelten iPS-Zellen noch nicht für die Anwendung am Menschen nutzbar sind. Unabhängig davon ist absehbar, dass iPS-Zellen eine erhebliche Bedeutung für die Grundlagenforschung erlangen werden. So bedeutsam diese Forschungserfolge sind, nach dem derzeitigen Stand ihrer Charakterisierung und Validierung ist nicht bekannt, inwieweit diese Zellen vollständig die Eigenschaften von hES-Zellen aufweisen. Insofern bleiben - entsprechend ihrer unterschiedlichen Eignung für bestimmte Fragestellungen - die parallele Charakterisierung sowie Grundlagen- und angewandte Forschung mit den verschiedenen Zellarten einschließlich einer vergleichenden Forschung mit hES-Zellen auch künftig notwendig.

Der fünfte Tätigkeitsbericht wurde auf der 34. ordentlichen Sitzung der ZES am 14.01.2008 einstimmig (8 Ja-Stimmen) angenommen.