

# **Tätigkeitsbericht**

**der**

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

**15. Bericht nach Inkrafttreten des  
Stammzellgesetzes (StZG)**

**für den Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017**

---

## 1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) wurde erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen. Das unabhängige und interdisziplinär zusammengesetzte Expertengremium prüft und bewertet Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des Stammzellgesetzes und gibt zu jedem Antrag eine Stellungnahme gegenüber der nach dem StZG zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), ab. Die Tätigkeit der Kommission wird durch das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit der 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\\_BGBI&bk=Bundesanzeiger\\_BGBl&start=/\\*\[@attr\\_id=%27bgbl108s1708.pdf%27\]](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&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 Kommission ist ehrenamtlich tätig und besteht aus neun Mitgliedern und neun stellvertretenden Mitgliedern, die nach § 8 StZG die Fachrichtungen Biologie und Medizin (fünf Mitglieder) und die Fachgebiete der Ethik und Theologie (vier Mitglieder) vertreten (siehe Tabelle 1). Die fünfte Berufenungsperiode lief im August 2017 aus. Ausgeschieden sind folgende Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder: Frau Prof. Dr. Just, Herr Prof. Dr. Beckmann und Herr Prof. Dr. Hilpert. Für den nunmehr sechsten Berufenungszeitraum (2017 bis 2020) wurden fünfzehn Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder wiederberufen sowie ein Mitglied und zwei stellvertretende Mitglieder zum ersten Mal in die ZES berufen. Die stellvertretenden Mitglieder nehmen ebenso wie die Mitglieder gemäß ZES-Verordnung regelmäßig an den Sitzungen und an der Beratung der Anträge teil.

Nach § 9 StZG ist es Aufgabe der Kommission, die beim RKI eingereichten Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen im Hinblick auf ihre ethische Vertretbarkeit zu prüfen. Auf der Grundlage der von den Antragstellern eingereichten Unterlagen stellt die Kommission fest, ob ein beantragtes Forschungsvorhaben, für das hES-Zellen genutzt werden sollen, den Kriterien des § 5 StZG entspricht. § 5 StZG fordert, dass im Rahmen eines Antrags wissenschaftlich begründet dargelegt werden muss, dass a) mit dem Vorhaben hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verfolgt werden (§ 5 Nr. 1 StZG), b) die wissenschaftlichen Fragestellungen in anderen Systemen, beispielsweise in tierischen Zellmodellen, vorgeklärt worden sind (§ 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG) und c) der angestrebte Erkenntnisgewinn die Verwendung von hES-Zellen erfordert (§ 5 Nr. 2 Buchstabe b StZG). Die ZES fasst die Ergebnisse ihrer Prüfung in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen und übermittelt diese dem RKI.

Ihre Tätigkeitsberichte erstellt die ZES jährlich (§ 14 ZESV). Sie werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht und 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.

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
<b>Biologie</b>	Prof. Dr. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster	Prof. Dr. Martin Zenke Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik RWTH Aachen
	Prof. Dr. Anna M. Wobus <b>(Stellvertretende Vorsitzende)</b> Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Gatersleben	Prof. Dr. Maria Wartenberg Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung Universitätsklinikum Jena
<b>Medizin</b>	Prof. Dr. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. Wolfram H. Zimmermann Institut für Pharmakologie und Toxikologie Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. Marion B. Kiechle <b>(Stellvertretende Vorsitzende)</b> Universitätsklinikum rechts der Isar Technische Universität München	Prof. Dr. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu
	Prof. Dr. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. Beate Winner Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin Universitätsklinikum Erlangen
<b>Ethik</b>	JProf. Dr. Dr. Sabine Salloch Institut für Medizinische Ethik und Geschichte der Medizin Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald	Prof. Dr. Ralf Stoecker Abteilung Philosophie Universität Bielefeld
	Prof. Dr. mult. Nikolaus Knoepffler Lehrstuhl für Angewandte Ethik Friedrich-Schiller-Universität Jena	Prof. Dr. Christine Hauskeller Department of Sociology, Philosophy and Anthropology University of Exeter (England)
<b>Theologie</b>	Prof. Dr. Klaus Tanner <b>(Vorsitzender)</b> Theologisches Seminar Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. Hartmut Kreß Evangelisch-Theologische Fakultät Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	Prof. Dr. Dr. Antonio Autiero Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. Dr. Jochen Sautermeister Katholisch-Theologische Fakultät Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

**Tabelle 1.** Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) ab ihrer Berufung zum 20.08.2017.

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

Die ZES hat im Jahr 2017 5 Sitzungen durchgeführt und insgesamt 13 Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen beraten. Zu allen Anträgen hat die ZES positive Stellungnahmen abgegeben. Zusätzlich wurden zwei Anträge auf Erweiterung bereits genehmigter Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen im schriftlichen Verfahren bewertet und abgestimmt.

Eine zusammenfassende Übersicht über die von der ZES positiv bewerteten Anträge, die vom RKI im Berichtszeitraum genehmigt worden sind, findet sich in Tabelle 2. Alle darin aufgeführten, von der ZES beratenen Vorhaben erfüllen die Voraussetzungen des § 5 StZG und sind in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG).

Lfd.-Nr.	Genehmigungs-inhaber(in)	Thematik der genehmigten Arbeiten	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (118)	Herr Prof. Dr. Markus Riemenschneider, Universitätsklinikum Regensburg	Untersuchungen zur epigenetischen Stabilität humaner pluripotenter Stammzellen	13.02.2017
2 (119)	Max-Planck-Gesellschaft, Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster	Untersuchungen zur Reprogrammierung somatischer Zellen in stammzellabgeleiteten menschlichen Gehirn-Organoiden	13.02.2017
3 (120)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Untersuchungen zu frühen Prozessen der Rückenmark-Entwicklung beim Menschen und Entwicklung von verbesserten Protokollen zur Differenzierung von hES-Zellen in Motoneurone	13.02.2017
4 (121, 122)	Frau Prof. Dr. Beate Winner, Universitätsklinikum Erlangen Herr Prof. Dr. Dieter C. Li, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Untersuchungen zu molekularen Grundlagen von neuronalen Entwicklungsstörungen des Menschen	10.04.2017
5 (123)	Frau Dr. Insa S. Schröder, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	Untersuchung von molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Schädigung von Zellen des menschlichen Zentralnervensystems durch ionisierende Strahlung und Chemotherapeutika	10.04.2017
6 (124)	Max-Planck-Gesellschaft, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München	Untersuchungen zum Einfluss von Glukokortikoiden auf die Entwicklung und Eigenschaften von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten Neuronen und Gehirn-Organoiden	10.05.2017
7 (125)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Untersuchungen zur Rolle des humanen endogenen Retrovirus H (HERV-H) bei der Regulation der Pluripotenz humaner embryonaler Stammzellen	14.07.2017
8 (126)	Max-Planck-Gesellschaft, Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster	Differenzierung humaner pluripotenter Stammzellen in Richtung männlicher Keimzellen	14.07.2017

9 (127)	Frau Dr. Sabina Tahirovic, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, München	Untersuchungen zur Rolle Mikroglia- relevanter Gene für die Eigenschaften von aus hES-Zellen differenzierten Monozyten und Mikroglia-Zellen	14.07.2017
10 (128)	Frau Dr. Michelle Vincendeau, Helmholtz Zentrum München	Untersuchung möglicher Funktionen von Retrotransposons bei der neuralen Differenzierung humaner pluripotenter Stammzellen	21.08.2017
11 (130)	Universitätsklinikum Essen Institut für Transfusionsmedizin	Gerichtete Differenzierung von pluripotenten Stammzellen zu Vorläuferzellen des Cornea- Epithels und des retinalen Pigment-Epithels	18.10.2017
12 (131)	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	Identifizierung genregulatorischer Elemente der kardialen Entwicklung in humanen kardiovaskulären Vorläuferzellen	18.10.2017
13 (132)	Herr Prof. Dr. James Adjaye Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Stammzellforschung und Regenerative Medizin (ISRM)	Transplantation von aus hES-Zellen gewonnenen mesenchymalen Stammzellen in ein Ratten-Modell des Crigler-Najjar- Syndroms	24.11.2017
<b>Erweiterungen bereits genehmigter Anträge</b>			
14 Erweiterung der Genehmigung (114)	Herr Prof. Dr. Michael Schäfer, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz	Untersuchung hES-Zell-abgeleiteter L1- defizienter humaner Neurone zur Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen	10.05.2017
15 Erweiterung der Genehmigung (84)	Herr Dr. David Vilchez, Universität Köln	Untersuchung der Regulation der Proteostase in humanen embryonalen Stammzellen zum Verständnis der molekularen Grundlagen von Zellalterung	08.06.2017

**Tabelle 2.** Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2017 nach 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)).

Gegenstand des ersten in Tabelle 2 aufgeführten Forschungsvorhabens (118. Genehmigung nach dem StZG) ist die molekulare Analyse von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen), die aus somatischen Zellen idiopathischer Parkinson-Patienten gewonnen wurden, auf den Ebenen des Transkriptoms und Epigenoms im Vergleich mit hES-Zellen als Referenzmaterial. Dies ist insbesondere bedeutsam, da einige Arbeiten ein die Reprogrammierung überdauerndes epigenetisches Gedächtnis beschreiben, das eine therapeutische Verwendung der aus den Patienten abgeleiteten hiPS-Zellen beeinträchtigen würde. Im genehmigten Forschungsvorhaben soll über die Bestimmung der RNA-Expressionsmuster und Methylierungssignaturen ergründet werden, ob und in welchem Maße im Vergleich zu hES-Zellen ein epigenetisches Gedächtnis in den hiPS-Zellen nach Reprogrammierung erhalten bleibt, welche Unterschiede es zwischen verschiedenen hiPS-Zellklonen gibt und welche Veränderungen durch den Prozess der Reprogrammierung ggf. hinzukommen. Aus den Ergebnissen der Arbeiten können sich neue Erkenntnisse darüber ergeben, inwieweit sich hiPS-Zellen von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom für eine zelltherapeutische Behandlung der Parkinson-Erkrankung eignen könnten. Angesichts der Tatsache, dass keine kausale Therapie für diese Erkrankung zur Verfügung steht, werden große Hoffnungen in eine zellbasierte Therapie gesetzt.

Im Mittelpunkt des zweiten Forschungsvorhabens (119. Genehmigung) steht die Etablierung eines humanen stammzellbasierten Organoidmodells des Gehirns als experimentelle

---

Plattform, um die direkte Reprogrammierung von Gewebezellen in somatische Vorläuferzellen *in vivo/in situ* zu erforschen und zu optimieren. Langfristig soll das Verfahren dazu beitragen, die Regenerationsfähigkeit von verletztem, erkranktem und/oder gealtertem Gewebe zu unterstützen. Solches Gewebe weist oft eine reduzierte Anzahl von Progenitorzellpopulationen auf und verfügt dadurch über eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit. Einen Schwerpunkt der Arbeiten bildet dabei die direkte Transdifferenzierung von nicht-neuronalen Zellen in neurale Vorläuferzellen mittels viralen Transfers von Genen für Reprogrammierungsfaktoren. So sollen durch direkte Reprogrammierung Möglichkeiten der Regeneration und Heilung bzw. der Selbstreparatur überprüft werden, die normalerweise dem Gehirn als natürliche Fähigkeit nicht gegeben sind. Die genannten Arbeiten sollen auch unter Verwendung von hiPS-Zellen durchgeführt werden. Bei erfolgreicher Durchführung können sich aus den Ergebnissen neue Erkenntnisse über molekulare und zelluläre Mechanismen ergeben, die der stammzellabhängigen Gewebeerneuerung insbesondere im Gehirn zugrunde liegen. Darüber hinaus können die Arbeiten auch Grundlagen für die Entwicklung neuer Therapiekonzepte zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen bieten, wie z. B. der Amyotrophen Lateralsklerose, der Parkinson-Krankheit oder der Huntington-Krankheit.

Das dritte Forschungsvorhaben (120. Genehmigung) zielt auf die Klärung der biologischen Mechanismen, die der Entwicklung des neuromuskulären Systems des Menschen zugrunde liegen. Zu einem bestimmten Zeitpunkt sind im sich entwickelnden Embryo bipotente neuromesodermale Vorläuferzellpopulation (NMP-Zellen) zu finden, die sich sowohl in Nervenzellen (Motoneurone) als auch in mesodermale (Muskel-)Zellen des Rückenmarks differenzieren können. NMP-Zellen sind bislang nur teilweise charakterisiert. Zunächst sollen aus hES-Zellen bipotente NMP-Zellen hergestellt und diese umfassend auf molekularer Ebene, auch in einem dreidimensionalen Rückenmark-Organoidmodell, charakterisiert werden. Dabei soll auch die Rolle des WNT-Signalweges und daran beteiligter Faktoren für die Identität und für die Differenzierungsentscheidungen hES-Zell-abgeleiteter NMP-Zellen untersucht werden. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeiten liegt auf der Untersuchung von geeigneten Bedingungen, unter denen sich NMP-Zellen effizient zu spinalen Motoneuronen unterschiedlicher regionaler Identität entwickeln können. Aus den zu erwartenden Ergebnissen können sich voraussichtlich neue Erkenntnisse über die der Entwicklung des Rückenmarks zugrundeliegenden biologischen Mechanismen in der sehr frühen Phase der embryonalen Entwicklung ergeben, die auch Grundlage für die Entwicklung von neuen Therapien bei Rückenmarkverletzungen und degenerativen Erkrankungen sein könnten.

Gegenstand des vierten Forschungsvorhabens (121. und 122. Genehmigung) ist die Identifizierung möglicher gemeinsamer molekularer Grundlagen von neuronalen Entwicklungsstörungen, die zwar mit Mutationen in verschiedenen Genen assoziiert, jedoch in ihrer jeweiligen phänotypischen Ausprägung ähnlich sind. Der Fokus des Vorhabens ist dabei auf das Coffin-Siris-Syndrom (CSS), das Nicolaides–Baraitser-Syndrom (NBS) sowie auf das Pitt-Hopkins-Syndrom (PHS) gerichtet, die mit erheblicher mentaler Retardierung einhergehen. Hierzu sollen in hES-Zellen mittels Genom-Editierung präzise genetische Veränderungen in den krankheits-assoziierten Genen eingeführt und die Auswirkungen auf die Eigenschaften hES-Zell-abgeleiteter kortikaler und hippokampaler Nervenzellen sowie dreidimensionaler kortikaler Organoiden umfassend bestimmt werden. Diese Untersuchungen beinhalten z. B. die Analyse der Zellviabilität und Proliferation, des Differenzierungs- und Migrationsverhaltens sowie funktionelle, epigenetische und proteomische Analysen sowie eine pharmakologische bzw. genetische Charakterisierung ausgewählter Signalwege. Zudem sollen Fluoreszenzprotein- und Luciferase-basierte hES-Reporter-Zelllinien für ausgewählte Marker generiert werden, um Zelltypen, Zellkompartimente sowie biologische Prozesse zu visualisieren. Das Vorhaben kann voraussichtlich dazu beitragen, das Verständnis über dysregulierte Signalwege oder Prozesse zu erweitern, die eine Rolle in der Pathogenese mentaler Retardierungssyndrome verschiedener genetischer Ätiologie spielen.

---

Im Mittelpunkt des fünften Forschungsvorhabens (123. Genehmigung) steht die Etablierung eines *In-vitro*-System für die Bewertung von Schädigungen, die in Zellen des menschlichen Zentralnervensystems (ZNS) bzw. in sich zu solchen Zellen differenzierenden Stamm- und Vorläuferzellen durch ionisierende Strahlung und Chemotherapeutika verursacht werden. Kombinationen aus Bestrahlung und Chemo- und Immuntherapie und/oder anderen Medikationen werden zunehmend zur Therapie pädiatrischer Tumore des ZNS eingesetzt und haben erheblich zur Erhöhung der Überlebensrate von Kindern mit Tumoren des ZNS beigetragen. Die eingesetzten Therapien haben jedoch neben akuten Nebenwirkungen ggf. auch schwerwiegende negative Langzeiteffekte. Hierzu gehören u. a. verminderte kognitive Fähigkeiten und neurologische Funktionsstörungen, die zu einer progressiven Verschlechterung der Gehirnleistung führen. Die Mechanismen, die der schädigenden Wirkung dieser Kombinationstherapien auf das gesunde ZNS-Gewebe zugrunde liegen, sind aber weitgehend unbekannt, und eine systematische Analyse fehlt bisher. Daher sollen zunächst hES-Zellen in verschiedene Typen neuronaler und glialer Zellen sowie dreidimensionale Gehirn-Organoid differenziert und umfassend charakterisiert werden, um ihre Integrität zu überprüfen. Diese Zellsysteme sollen dann gegenüber ionisierender Strahlung allein oder in Kombination mit ausgewählten Substanzen exponiert und anschließend umfassend bezüglich möglicher Veränderungen gegenüber unbehandelten Zellen auf molekularer, morphologischer, genetischer, epigenetischer und funktionaler Ebene charakterisiert werden. Die Forschungsarbeiten können dazu beitragen, das Verständnis der molekularen und zellulären Mechanismen zu erweitern, die den neurotoxischen Effekten ionisierender Strahlung in Kombination mit Medikamenten zugrunde liegen. Zudem könnten derartige *In-vitro*-Zellsysteme genutzt werden, um die voraussichtliche neurotoxische Wirkung von Strahlen und Pharmaka besser als bislang vorhersagen zu können. Dadurch können ggf. Grundlagen für optimierte Behandlungspläne geschaffen und letztendlich zu einer Vermeidung von Strahlenschäden beigetragen werden.

Im Rahmen des sechsten Forschungsprojektes (124. Genehmigung) soll untersucht werden, welchen Einfluss Glukokortikoide auf die Entwicklung neuronaler Zellen und kortikaler Organoid aus hES-Zellen haben. Hintergrund dieser Untersuchungen ist, dass vielfältige Befunde darauf hinweisen, dass eine erhöhte und langanhaltende Glukokortikoid-Sekretion infolge von Stress Veränderungen in der frühen Gehirnentwicklung bewirken kann und ein potentiell Risiko für die Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen darstellt. Dazu sollen hES-Zellen nach weitgehend etablierten Protokollen in neurale Zellen und kortikale Organoid mit funktionalen Glukokortikoid-Rezeptoren differenziert und die Integrität der entstandenen Zellen/Organoid durch umfangreiche Analysen bestätigt werden. Im Folgenden soll die Differenzierung dann in Gegenwart verschiedener Dosen von Glukokortikoiden erfolgen und mögliche Veränderungen in den differenzierten bzw. sich differenzierenden Zellen/Organoid bestimmt werden. Neben Effekten auf Proliferation, Überlebensrate, Migration und Dendritenbildung soll insbesondere der Einfluss von Glukokortikoiden auf das Transkriptom und das Epigenom der jeweiligen neuronalen (Vorläufer)Zellen sowie zerebralen Organoid erfasst werden. Des Weiteren soll ermittelt werden, ob es durch eine Exposition gegenüber Glukokortikoiden zu Veränderungen im Bindungsprofil des Glukokortikoid-Rezeptors kommt. Aus den Ergebnissen der Arbeiten können sich neue Erkenntnisse darüber ergeben, ob und wenn ja welche Veränderungen in der neuronalen Entwicklung durch erhöhte Glukokortikoid-Konzentrationen auf zellulärer und molekularer Ebene verursacht werden. Da Glukokortikoide ein wesentliches Stresshormon sind, können die angestrebten Erkenntnisse ggf. zu einem vertieften Verständnis der Rolle von Stress als Risikofaktor für psychiatrische Erkrankungen beitragen.

Der Schwerpunkt des siebten Forschungsvorhabens (125. Genehmigung) liegt auf der Untersuchung der Funktion des humanen endogenen Retrovirus H (HERVH) für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz humaner embryonaler Stammzellen. Auf Grundlage von Transkriptomvergleichen soll zunächst die Rolle der Produkte von spezifischen Genen, die bei An- und Abwesenheit von HERVH in pluripotenten Stammzellen des Menschen unterschiedlich exprimiert werden, für die Pluripotenz menschlicher Zellen bestimmt werden.

---

Dazu sollen diese Gene in hES-Zellen überexprimiert bzw. ihre Expression vermindert oder ausgeschaltet und die jeweiligen Effekte auf die für Pluripotenz maßgeblichen Eigenschaften der hES-Zellen hin untersucht werden. Zudem sollen Wechselwirkungspartner der entsprechenden Genprodukte in hES-Zellen identifiziert sowie ihre Funktion für den Metabolismus humaner ES-Zellen im Hochdurchsatzverfahren bestimmt werden. Ferner soll vertiefend untersucht werden, wie die HERVH-gesteuerte Pluripotenz durch den Transkriptionsfaktor LBP9 reguliert wird und welche Bedeutung der Transkriptionsfaktor TFCP2 für die Aufrechterhaltung von Pluripotenz hat. Bei erfolgreicher Durchführung können sich aus den Ergebnissen neue Erkenntnisse über Moleküle, Signalwege und Prozesse ergeben, die die Selbsterneuerung und Differenzierung von humanen pluripotenten Stammzellen bestimmen.

Das achte Forschungsvorhaben (126. Genehmigung) zielt auf die Aufklärung molekularer Prozesse, die während der Differenzierung zu männlichen Keimzellen des Menschen ablaufen. Dazu sollen hES-Zellen *in vitro* zu primordialen Keimzellen (primordial germ cells, PGC) bzw. PGC-ähnlichen Zellen (PGCLC) differenziert und die weitere Reifung zu männlichen Gonozyten mittels testikulärer Organoide erzielt werden, wobei die aus hES-Zellen entwickelten PGC mit fötalen Hodenzellen der Ratte (Xeno-Organoidsystem) bzw. mit aus hES-Zellen abgeleiteten somatischen Gonadenzellen (allogenes Organoidsystem) kokultiviert werden sollen. Der Einfluss der Hodenmikroumgebung auf die Keimzellentwicklung soll mittels zell- und molekularbiologischer Methoden, auch unter Verwendung geeigneter hES-Reporter-Zelllinien, umfassend untersucht werden. Zusätzlich sollen aus hES-Zellen auch spermatogoniale Stammzellen (SSC) durch direkte Differenzierung hergestellt und diese anschließend im Xeno-Organoidsystem und im allogenen Organoidsystem auf ihre Eigenschaften hin getestet werden. Ferner sollen die frühen Prozesse der männlichen Keimzellbildung *in vitro* und daran beteiligte Signaltransduktionswege untersucht sowie die Rolle daran beteiligter Genprodukte aufgeklärt werden. Alle Arbeiten sollen im Vergleich zwischen hES-Zellen und hiPS-Zellen durchgeführt werden. Die Forschungsarbeiten können einen Beitrag zur Aufklärung von molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Entwicklung und Spezifizierung männlicher Keimzellen leisten und in der längerfristigen Perspektive auch der Schaffung von Grundlagen für neue Therapien zur Behandlung der männlichen Unfruchtbarkeit dienen.

Das Ziel des neunten Forschungsvorhabens (127. Genehmigung) besteht darin, inflammatorische Prozesse zu untersuchen, die auf molekularer und zellulärer Ebene bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen insbesondere bei Morbus Alzheimer ablaufen. Dazu sollen Gene, deren Produkte für die Funktion von Mikroglia relevant sind und die in betroffenen Patienten Mutationen aufweisen, in hES-Zellen entweder funktional ausgeschaltet oder spezifisch mutiert und die Auswirkungen auf die Eigenschaften hES-Zell-abgeleiteter Mikroglia- bzw. Monozytenzellen untersucht werden, insbesondere auf funktionaler Ebene (u. a. Phagozytose von  $\beta$ -Amyloid-Plaques). Die Untersuchungen sollen auch im Vergleich mit hiPS-Zellen erfolgen, die aus Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Mutationen in entsprechenden Genen gewonnen werden sollen. Diese Forschungsarbeiten können zu neuen Erkenntnissen über die molekularen Mechanismen führen, die eine veränderte Funktion von Mikroglia und Monozyten bei neurodegenerativen Erkrankungen bedingen.

Der Schwerpunkt des zehnten Forschungsvorhabens (128. Genehmigung) liegt auf der Untersuchung der Funktionen von im humanen Genom integrierten Retrotransposons sowie der Rolle der von diesen kodierten Genprodukten bei der Aufrechterhaltung der Pluripotenz und bei der neuralen Differenzierung menschlicher Zellen. Hierfür soll zunächst untersucht werden, ob und inwieweit sich die Expression der Retrotransposons während der neuralen Differenzierung humaner ES-Zellen verändert. Dazu sollen die Expression der Retrotransposons unter Einsatz eines modifizierten CRISPR/Cas9-Systems in hES-Zellen spezifisch aktiviert bzw. gehemmt und die Effekte auf das Transkriptom und Epigenom der sich neural differenzierenden Zellen untersucht werden. Ferner sollen die Funktionen von

---

Retrotransposons, von durch Retrotransposons regulierten zellulären Genen sowie von Genen untersucht werden, die ihrerseits Retrotransposons regulieren. Die entsprechenden Gene sollen in hES-Zellen überexprimiert, mutiert oder ausgeschaltet und die Effekte auf die Eigenschaften der aus den entsprechenden hES-Zellen differenzierten Zellen bestimmt werden. Dabei richtet sich das Interesse wiederum auf mögliche Veränderungen des Transkriptom und des Epigenoms sowie auf weitere molekulare und funktionale Eigenschaften der Zellen. Die genetisch veränderten hES-Zellen, die im Rahmen beider Teilprojekte hergestellt wurden, sollen zudem für die Erzeugung von Gehirn-Organoiden genutzt werden, wobei die Effekte einer veränderten Expression von Retrotransposons sowie die Auswirkungen veränderter Genfunktionen auf die Eigenschaften der jeweiligen Gehirn-Organoiden bestimmt werden sollen. Die genannten Untersuchungen sollen auch im Vergleich mit hiPS-Zellen erfolgen. Das Vorhaben kann zum Verständnis der Rolle von Retrotransposons während der neuralen Differenzierung beitragen.

Das elfte Forschungsvorhaben (130. Genehmigung) zielt auf die Aufklärung der molekularen Prozesse, die während der Differenzierung zu Stammzellen des Corneaepithels und des retinalen Pigmentepithels sowie daraus abgeleiteter epithelialer Zellen ablaufen. Darüber hinaus sollen Protokolle etabliert werden, die eine effiziente gerichtete *In-vitro*-Differenzierung von pluripotenten Stammzellen in die genannten Zelltypen ermöglichen. Dazu sollen Gene für Transkriptionsfaktoren, die in die jeweiligen Differenzierungsvorgänge involviert sind, in hES-Zellen eingebracht und ektopisch exprimiert oder aber die Expression dieser Gene in hES-Zellen vermindert bzw. ausgeschaltet werden. Durch vergleichende Differenzierung von genetisch veränderten und Wildtyp-Zellen und anschließende umfangreiche Analysen der differenzierten Zellen auf morphologischer, immunhistochemischer und molekularer Ebene sollen Rückschlüsse auf die Funktion der jeweils veränderten Gene im Differenzierungsprozess gezogen werden. Durch Analysen der Transkriptome sollen dann weitere Gene identifiziert werden, deren Aktivität infolge der genetischen Modifikationen verändert ist und die ggf. in Differenzierungsprozesse in retinalen und cornealen Zellen involviert sind. Solche Gene sollen dann in hES-Zellen ebenfalls ektopisch exprimiert bzw. ausgeschaltet und die Effekte auf die Differenzierung bestimmt werden. Zudem sollen relevante Signaltransduktionswege durch Einsatz pharmakologisch aktiver Substanzen genauer charakterisiert werden. Das Vorhaben wird voraussichtlich einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der transkriptionellen Prozesse leisten, die für die Differenzierung von humanen pluripotenten Stammzellen zu Zellen des Corneaepithels und des retinalen Pigmentepithels essentiell sind. In der längerfristigen Perspektive kann es aber auch für die Entwicklung neuer Zelltherapien für die Behandlung von Erkrankungen des Auges beim Menschen relevant sein, wie z. B. der Degeneration der Makula oder Defekten der Cornea.

Im Rahmen des zwölften Forschungsprojektes (131. Genehmigung) soll unter Verwendung von hES-Zellen die Funktion genregulatorischer Elemente während früher Stadien der kardiovaskulären Differenzierung beim Menschen aufgeklärt werden. Dazu sollen insbesondere sogenannte Super-Enhancer in kardiovaskulären Vorläuferzellen des ersten Herzfeldes identifiziert werden, die aus einer spezifischen hES-Reporterzelllinie abgeleitet werden. Um ihre Rolle in der kardialen Entwicklung näher zu untersuchen, sollen diese Enhancer-Elemente dann komplett deletiert bzw. spezifisch mutiert und der jeweilige Effekt auf die kardiale Differenzierung der genetisch veränderten hES-Zellen bestimmt werden. Im Rahmen dieser Arbeiten sollen zudem weitere Gene, die spezifisch in humanen kardialen Progenitorzellen des ersten Herzfeldes exprimiert werden, identifiziert und ebenso auf ihre Funktion hin überprüft werden, um zu neuen Markern für diesen Zelltyp zu gelangen. Aus den genannten Untersuchungen lassen sich voraussichtlich vor allem Erkenntnisse über transkriptionelle Netzwerke gewinnen, die während der humanen Kardiogenese aktiv sind. Zudem können die Ergebnisse auch zum Verständnis der molekularen Ursachen angeborener Herzfehlbildungen beitragen, da derartige Erkrankungen auch durch Veränderungen im nicht-codierenden Genom (das 95% des menschlichen Genoms ausmacht) bedingt sein können.

---

Gegenstand des dreizehnten Forschungsvorhabens (132. Genehmigung) ist die Differenzierung und Gewinnung mesenchymaler Stammzellen (MSC) aus hES-Zellen zur Untersuchung neuer Strategien zur Behandlung des Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 (CN1) und deren Testung im Tiermodell. Beim CN1-Syndrom handelt es sich um eine angeborene Störung im Stoffwechsel des Bilirubins, für die bislang keine effiziente Therapie zur Verfügung steht. Hier sollen hES-Zellen zunächst zu MSC differenziert und umfassend auf ihre zelltypischen Eigenschaften hin untersucht werden. Anschließend soll durch Transplantation in partiell hepatektomierte Gunn-Ratten, die ein gut charakterisiertes Tiermodell für diese Erkrankung darstellen, anhand verschiedener Parameter überprüft werden, ob und inwieweit aus hES-Zellen abgeleitete MSC das Potential aufweisen, den CN1-Phänotyp zu reversieren. Die genannten Untersuchungen sollen auch im Vergleich mit hiPS-Zellen erfolgen. Aus den genannten Untersuchungen lassen sich aller Voraussicht nach neue Erkenntnisse über das Potential aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnenen MSC zur *In-vivo*-Regeneration der Leber gewinnen. Dies ist für die Behandlung des CN1-Syndroms, potentiell aber auch für die künftige Therapie anderer Stoffwechselerkrankungen, die sich in der Leber manifestieren, von hoher Relevanz.

Für zwei erteilte Genehmigungen wurden im Berichtszeitraum erweiternde Forschungsarbeiten beantragt, zu denen sich die ZES im Vorfeld der Genehmigung äußerte (siehe Nr. 14 und 15 in Tabelle 2).

Der Schwerpunkt des unter Nr. 14 aufgeführten Forschungsvorhabens liegt auf der Untersuchung der verschiedenen (patho-)physiologischen Funktionen des L1-Gens in Zellkulturmodellen mit menschlichen Neuronen, die bislang nicht in allen Aspekten bekannt sind. Dabei soll die Rolle von L1, insbesondere bezogen auf L1-Syndrom-assoziierte Punktmutationen im L1-Gen, untersucht und Fragen zur pathophysiologischen Funktion von L1 in *In-vitro*-Modellen für Neuroinflammation und Ischämie geklärt werden. Bei der Bearbeitung des Vorhabens hat sich nun die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Arbeiten ergeben. Es soll untersucht werden, ob L1-Agonisten in Neuronen ähnliche Effekte wie die Wiederherstellung der L1-Expression in L1-defizienten Neuronen haben. Weiterhin ist vorgesehen, Fragen der proteolytischen Prozessierung von L1 unter ischämischen Bedingungen in Anwesenheit verschiedener pharmakologisch wirksamer Substanzen zu untersuchen. Zudem sollen die Effekte neuroprotektiver und anti-inflammatorischer Faktoren auf humane Neurone in einem komplexen *In-vitro*-Modell für traumatische Hirnverletzungen und Ischämie ermittelt werden. Die genehmigten Forschungsarbeiten können voraussichtlich dazu beitragen das molekulare Verständnis akut neurodegenerativer Erkrankungen wie Schlaganfall und Schädelhirntrauma zu vertiefen sowie die Identifizierung geeigneter therapeutischer Substanzen zu ermöglichen.

Das unter Nr. 15 aufgeführte Forschungsvorhaben befasst sich mit der Untersuchung der Proteostase in hES-Zellen. Ziel der Arbeiten ist es, die Mechanismen und Besonderheiten der Aufrechterhaltung der Protein-Integrität in hES-Zellen zu bestimmen und dadurch zu neuen Erkenntnissen über die molekularen Grundlagen der Regulation der Lebensdauer von Zellen und von zellulären Alterungsprozessen zu gelangen. Dabei stehen insbesondere Untersuchungen der verschiedenen Komponenten des Ubiquitin-Proteasom-Systems sowie dessen Regulation im Vordergrund der Forschungsarbeiten. In Erweiterung der bislang genehmigten Arbeiten sollen nun ergänzend weitere Aspekte untersucht werden. Im Zuge der Durchführung zuvor genehmigter Forschungsarbeiten war u. a. festgestellt worden, dass die Expression von Genen für bestimmte E2-Enzyme in hES-Zellen erhöht ist. Derartige Enzyme haben wesentliche Funktionen bei der Regulation der Protein-Ubiquitinierung und sind teilweise in die Differenzierung von hES-Zellen involviert. Zudem binden sie an spezifische Histone und regulieren deren Ubiquitinierung, was auf eine Funktion von E2-Enzymen für die Aufrechterhaltung bzw. die Umgestaltung des Epigenoms hinweist. Im Rahmen der Erweiterung soll vertieft untersucht werden, welche Rolle E2-Enzyme bei der Differenzierung von hES-Zellen in verschiedene somatische Zelltypen spielen, welche Gene von Veränderungen in der Histon-Methylierung infolge der Ausschaltung von E2-Enzymen

betroffen sind und welche molekularen Prozesse der Regulation der Histonmodifizierung durch E2-Enzyme zugrunde liegen. Ferner sollen hES-Zellen genutzt werden, um zu überprüfen, ob zuvor in *C. elegans* identifizierte Regulatoren des Epigenoms auch in hES-Zellen funktionell sind. Die Forschungsarbeiten können dazu beitragen, neue Erkenntnisse darüber zu gewinnen, auf welchem Wege das Epigenom in hES-Zellen reguliert wird und welche Bedeutung dies für Pluripotenz, Differenzierung und Zellalterung hat.

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

Von den im Berichtszeitraum beratenen Neuanträgen wurden sieben von Forschern bzw. Institutionen eingereicht, die bislang nicht im Besitz einer Genehmigung nach dem StZG waren. Sieben Anträge wurden von Arbeitsgruppen bzw. Institutionen gestellt, die bereits in der Vergangenheit Genehmigungen nach dem StZG erhalten hatten. Alle Anträge wurden nach Vorliegen der Stellungnahme der ZES vom RKI genehmigt. In ihrer nunmehr 15 Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES zu insgesamt 131 Anträgen auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen Stellungnahmen gegenüber dem RKI abgegeben. Zusätzlich sind bislang insgesamt 36 Anträge auf Erweiterungen bereits genehmigter Projekte vom RKI genehmigt worden, wobei die ZES jeweils eine Stellungnahme abgegeben hat. Das RKI ist bei der Entscheidung über die Genehmigungsfähigkeit von Anträgen bislang in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt.

Das RKI hat seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes 132 Genehmigungen erteilt, die zum Teil erweitert wurden. Vierundzwanzig dieser Genehmigungen sind bislang erloschen. Gegenwärtig führen in Deutschland 77 Gruppen an 51 Forschungseinrichtungen genehmigte Forschungsarbeiten mit hES-Zellen durch.

### **3. Veranstaltung zum 15-jährigen Bestehen der ZES**

Das deutsche Stammzellgesetz (StZG), das die Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken regelt, war im Sommer 2017 fünfzehn Jahre in Kraft. Ebenfalls seit 15 Jahren besteht die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), die jeweils für 3 Jahre von der Bundesregierung berufen wird und die ethische Vertretbarkeit der Forschungsvorhaben mit humanen embryonalen Stammzellen im Rahmen der jeweiligen Genehmigungsverfahren prüft und bewertet. Aus diesem Anlass wurde ein Symposium mit dem Titel „Ethische Urteilsbildung in der Stammzellenforschung – 15 Jahre Arbeit der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)“ in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) durchgeführt (siehe Programm in Tabelle 3). Es sollte nicht nur Gelegenheit bieten, die Rolle der ZES für die deutsche Stammzellenforschung zu beleuchten, sondern auch Aufgaben und Sinn von Ethikgremien zu thematisieren. Eingeladen waren Mandatsträger und Mitarbeiter des Bundestages, Mitglieder des Deutschen Ethikrats und der Akademie für Ethik in der Medizin sowie Vertreter der Ministerien, Vertreter verschiedener wissenschaftlicher Stiftungen und Organisationen sowie Wissenschaftler, die Forschungsvorhaben mit hES-Zellen nach dem StZG durchführen, und ehemalige Mitglieder der ZES.

<b>Programm</b>	
	<b>Moderation</b> Prof. Dr. Marion Kiechle Klinikum der Technischen Universität München
Grußworte	
14.30 Uhr	Prof. Dr. Lothar H. Wieler Präsident des Robert Koch-Instituts
	Prof. Dr. Klaus Tanner Theologisches Seminar, Universität Heidelberg Vorsitzender der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)
Vorträge	
14.50 Uhr	<b>Einführung in die Veranstaltung</b> Prof. Dr. Ralf Stoecker Abteilung Philosophie, Universität Bielefeld
15.05 Uhr	<b>Humane pluripotente Stammzellen in Forschung und Biomedizin</b> Prof. Dr. Alexander Meissner Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
15.50 Uhr	<b>Pause</b>
16.05 Uhr	<b>Unschärfe Grenzen als Herausforderung für die Medizinethik</b> Prof. Dr. Geert Keil Institut für Philosophie, Humboldt-Universität zu Berlin
16.50 Uhr	<b>Ethik in Kommissionen: Feigenblatt oder zivilisierende Kraft?</b> Prof. Dr. Claudia Wiesemann Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universitätsmedizin Göttingen
17.35 Uhr	<b>Kommentar und Einleitung in die Diskussion</b> Prof. Dr. Klaus Tanner Theologisches Seminar, Universität Heidelberg Vorsitzender der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)
17.50 Uhr	<b>Podiumsdiskussion</b>

**Tabelle 3.** Programm der Veranstaltung anlässlich des 15-jährigen Bestehens der ZES.

Näheres kann der Internetseite des RKI entnommen werden: <http://www.rki.de>.

#### **4. Entwicklungen und Tendenzen der Forschung unter Verwendung humaner embryonaler Stammzellen in Deutschland**

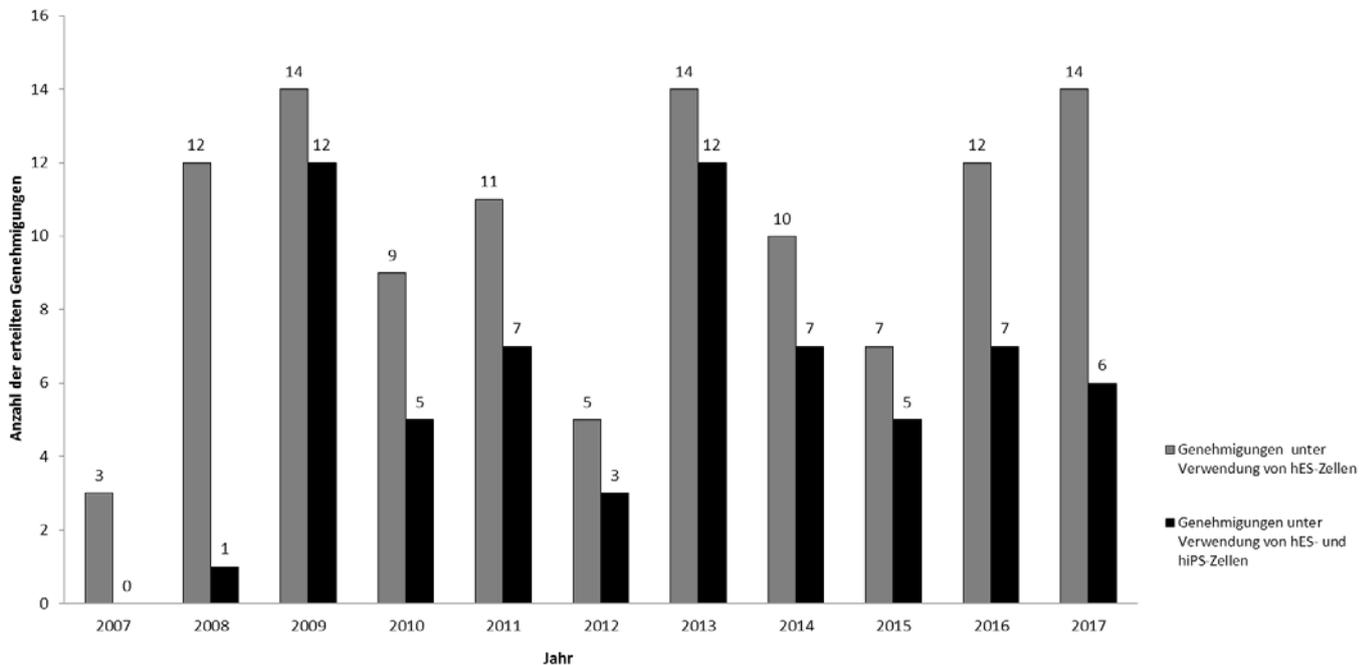
1. Die im Berichtszeitraum beantragten Neuanträge beschäftigen sich zum einen mit der Differenzierung und Reifung von hES-Zellen in spezifische Zelltypen. Aufgeklärt werden sollen grundlegende molekulare und zellbiologische Mechanismen, die für eine effiziente Differenzierung zu Motoneuronen, männlichen Keimzellen sowie Zellen des Corneaepithels und des retinalen Pigmentepithels wichtig sind. Zudem soll *in vivo*

---

untersucht werden inwieweit aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnene MSC durch Transdifferenzierung in funktionale Hepatozyten zur Regeneration der Leber beitragen können. Zum anderen geht es in den bewerteten Forschungsvorhaben auch um die Differenzierung von hES-Zellen in neurale Zellen. Deutlich sichtbar ist, dass die erst vor kurzem gelungene Etablierung von dreidimensionalen Organoidmodellen des Gehirns aus hES-Zellen von erheblicher Bedeutung für die Stammzellforschung auch in Deutschland ist. Solche Organoiden sollen beispielweise als experimentelle Plattform dafür dienen, die direkte Reprogrammierung von Gewebezellen in somatische Vorläuferzellen *in vivo/in situ* zu erforschen und zu optimieren. Ferner soll der Einfluss eines wesentlichen Stresshormons (Glukokortikoide) auf die Entwicklung kortikaler Organoiden untersucht werden, um zu einem vertieften Verständnis der Rolle von Stress als Risikofaktor für psychiatrische Erkrankungen zu gelangen. Die auf hES-Zellen basierenden Gehirn-Organoidmodelle sollen auch zur *In-vitro*-Testung ionisierender Strahlung eingesetzt werden, um deren neurotoxische Wirkung besser als bislang vorhersagen zu können. Weiterhin sollen Gehirn-Organoiden für genetisch bedingte Erkrankungen etabliert werden, um auf diesem Wege zum Verständnis der molekularen Grundlagen der jeweiligen Erkrankung beizutragen und langfristig neue therapeutische Verfahren entwickeln zu können. Die ZES hatte sich, wie im 14. Tätigkeitsbericht der ZES für 2016 dargestellt, auf ihrer 86. Sitzung am 13. Juni 2016 über neuartige Verfahren zur Herstellung zellulärer Organoiden informiert. Zudem ist erkennbar, dass die Erforschung der molekularen Grundlagen von Pluripotenz und Differenzierungsvorgängen bei menschlichen Zellen auch nahezu 20 Jahre nach Etablierung der ersten hES-Zellen weiterhin von erheblichem Interesse ist. In den im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben geht es in diesem Zusammenhang u. a. darum, neue Erkenntnisse über mögliche Funktionen von Retrotransposons während der neuralen Differenzierung zu erlangen, die Rolle des humanen endogenen Retrovirus H (HERVH) bei der Regulation der Pluripotenz von hES-Zellen zu entschlüsseln und genregulatorische Elemente der kardialen Entwicklung in humanen kardiovaskulären Vorläuferzellen zu identifizieren und ihre Rolle während früher Differenzierungsprozesse zu analysieren.

2. Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen sind auch im Jahr 2017 weiterhin Thema der Forschungsvorhaben. In 6 der 14 neu genehmigten Forschungsvorhaben werden hiPS-Zellen und hES-Zellen parallel untersucht (Abb. 1). Dabei werden hES-Zellen in einigen Vorhaben als Referenzmaterial eingesetzt, um das Differenzierungspotential von hiPS-Zellen in den jeweils interessierenden Zelltyp einschätzen zu können. Zwischen verschiedenen hiPS-Zelllinien bestehen erhebliche Unterschiede in Hinblick auf ihre Differenzierbarkeit. Dies kann durch den verschiedenen genetischen Hintergrund oder das Alter der Spender, den für die Reprogrammierung benutzten Zelltyp (Blutzellen, Fibroblasten, Keratinozyten etc.), die Reprogrammierungsmethode (z. B. retro- bzw. lentivirale Vektoren) sowie durch die für die Reprogrammierung verwendeten Faktoren begründet sein. Zudem wurden vielfach epigenetische Unterschiede zwischen hiPS- und hES-Zellen beobachtet, die beispielsweise auf eine unvollständige Reprogrammierung zurückgeführt werden können. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass während der Reprogrammierung neue Mutationen entstehen, deren Auswirkungen auf Differenzierungsprozesse nicht vorhersagbar sind. Im Zuge von im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsarbeiten soll u. a. auch geklärt werden, welcher Typ humaner pluripotenter Stammzelllinien zukünftig am besten als Ausgangsmaterial für potentielle Zell- und Gewebetherapien geeignet ist. In anderen Vorhaben, bei denen es darum geht, Krankheiten *in vitro* zu modellieren und Pathogenesemechanismen auf zellulärer Ebene aufzuklären, werden hiPS-Zellen von Zellen erkrankter Personen abgeleitet und mit hES-Zellen, in denen die für die Erkrankung ursächliche Mutation erzeugt wurde, sowie mit nicht-modifizierten hES-Zellen verglichen. Insbesondere bei Erkrankungen, die durch singuläre genetische Veränderungen bedingt werden, stellen hES-Zellen ein wertvolles Referenzmaterial dar,

da so die Auswirkungen der jeweiligen genetischen Veränderung vergleichend mit nicht-modifizierten hES-Zellen vor einem ansonsten identischen genomischen Hintergrund untersucht werden können. Diese Untersuchungen können einen Beitrag zum Verständnis der molekularen Ursachen dieser Erkrankungen und zur Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren leisten.



**Abbildung 1.** Verwendung von hES- und hiPS-Zellen in genehmigten Forschungsvorhaben 2007-2017. Gezeigt sind die Gesamtzahl der genehmigten Forschungsvorhaben (grau) sowie die Zahl der Forschungsvorhaben, in denen außer hES- auch hiPS-Zellen verwendet werden (schwarz).

- Wie schon in den Tätigkeitsberichten der Kommission der letzten Jahre dargestellt, betrifft die Forschung an pluripotenten Stammzellen seit dem Jahr 2010 nicht nur die Grundlagenforschung, sondern sie bewegt sich auf internationaler Ebene auch zunehmend in Richtung einer klinischen Anwendung. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die im Zeitraum 2010 bis 2017 weltweit durchgeführten klinischen Studien, die mit aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Zellen durchgeführt wurden bzw. werden. Im Rahmen solcher Studien werden außerhalb Deutschlands aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Zellen auf ihre Eignung für die Behandlung von Erkrankungen getestet, für die es derzeit keine adäquaten Therapien gibt. Mittlerweile wird ihre Sicherheit und Verträglichkeit auch im Rahmen von Langzeitstudien geprüft. Die Mehrzahl der in Tabelle 4 aufgeführten klinischen Studien wird unter Verwendung von Zellen durchgeführt, die aus hES-Zellen abgeleitet wurden (28 Studien). In drei klinischen Studien wird derzeit aus hiPS-Zell-abgeleitetes Material verwendet, während in je einer Studie Zellen genutzt werden, die auf parthenogenetischen Stammzellen bzw. auf Stammzellen basieren, die aus durch Kerntransfer (SCNT) entstandenen Embryonen abgeleitet wurden (NT-hES-Zellen). Bei den Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen überwiegt die Behandlung verschiedener Formen der Makula-Degeneration (15). Weitere Studien zielen auf die Entwicklung von Therapien für andere Erkrankungen des Auges (5), des Diabetes mellitus Typ I (4), ischämischer Herzkrankheiten (1) sowie Krankheiten des Nervensystems (3). Bei den Studien unter Nutzung von hiPS-Zellen steht die Behandlung der altersbedingten Makula-Degeneration (2) (eine davon wurde in 2015 aufgrund genetischer Veränderungen in den hiPS-Zellen ausgesetzt) bzw. die

Graft-versus-Host Erkrankung (1) im Fokus der Untersuchungen. Auffällig ist, dass keine der derzeit mit hiPS-Zellen durchgeführten Studien auf der Grundlage autologer Zellen erfolgt; in allen Studien werden aus allogenen hiPS-Zellen gewonnene Zellprodukte verwendet. Die klinische Studie, die unter Nutzung von aus NT-hES-Zellen abgeleiteten Zellen erfolgt, dient der Behandlung der altersbedingten Makula-Degeneration, während die bislang einzige Studie unter Nutzung von parthenogenetischen Stammzellen, bei der neurale Stammzellen transplantiert werden, der Behandlung der Parkinson-Krankheit dient.

### Übersicht klinischer Studien mit pluripotenten Stammzellen (2010-2017)

	Krankheit	Anzahl Studien	Teilnehmer
hES-Zellen	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>20</b>	<b>286</b>
	Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	10	139
	Morbus Stargardt (erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration)	5	52
	Retinitis Pigmentosa	1	10
	Sonstige Erkrankungen des Auges	4	85
	<b>Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	<b>4</b>	<b>335</b>
	Diabetes mellitus Typ I	4	335
	<b>Krankheiten des Kreislaufsystems</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
	Ischämische Herzkrankheiten	1	6
	<b>Krankheiten des Nervensystems</b>	<b>3</b>	<b>90</b>
Verletzungen des Rückenmarks	2	40	
Parkinson-Krankheit	1	50	
hiPS-Zellen	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>2</b>	<b>11</b>
	Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	2	11
	<b>Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen</b>	<b>1</b>	<b>16</b>
	Graft-versus-Host Erkrankung	1	16
NT-hES-Zellen	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
	Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	1	3
hpPS-Zellen	<b>Krankheiten des Nervensystems</b>	<b>1</b>	<b>12</b>
	Parkinson-Krankheit	1	12
<b>Insgesamt</b>		<b>33</b>	<b>759</b>

**Tabelle 4.** Klinische Studien mit aus pluripotenten Stammzellen entwickelten Zellen (inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien). Quelle: Robert Koch-Institut, unveröffentlichte Daten. Stand der Daten: 15.11.2017.

Eine Übersicht der Länder, in denen die Studien durchgeführt werden, kann der Tabelle 5 entnommen werden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Zeitraum 2010 bis 2017 klinische Studien unter Nutzung von hES-Zellen überwiegend in den USA und China durchgeführt werden. In Deutschland wurden und werden keine klinischen Studien auf der Grundlage von pluripotenten Stammzellen durchgeführt.

#### Übersicht der Länder in denen klinische Studien mit pluripotenten Stammzellen durchgeführt werden (2010 -2017)

	Land	Anzahl Studien
hES-Zellen	USA	12
	China	7
	UK	5
	Korea	2
	Brasilien	1
	Frankreich	1
	Israel	1
	Kanada	3
hiPS-Zellen	Australien	1
	UK	1
	Japan	2
NT-hES-Zellen	Korea	1
hpPS-Zellen	Australien	1
	Insgesamt	33*

**Tabelle 5.** Übersicht der an klinischen Studien beteiligten Länder (inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien). \* Einige Studien werden in mehreren Ländern durchgeführt. Quelle: Robert Koch-Institut, unveröffentlichte Daten. Stand der Daten: 15.11.2017.

Der 15. Tätigkeitsbericht wurde auf der 94. ordentlichen Sitzung der ZES am 17. Januar 2018 beschlossen.