

# **Tätigkeitsbericht**

**der**

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

**21. Bericht nach Inkrafttreten des  
Stammzellgesetzes (StZG)  
für den Zeitraum vom 01.01.2023 bis 31.12.2023**

## 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/oder 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. Grundlage der Tätigkeit der Kommission sind 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), zuletzt geändert durch Artikel 50 des Gesetzes zum Abbau verzichtbarer Anordnungen der Schriftform im Verwaltungsrecht des Bundes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626) (<http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.html>), sowie 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), zuletzt geändert durch Artikel 51 des o. g. Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626) (<http://www.gesetze-im-internet.de/zesv/index.html>).

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). Mit dem Ende der siebenten Berufungsperiode schieden Frau Prof. Dr. Schickanz, Herr Prof. Dr. Kreß und Herr Prof. Dr. Schöler im August 2023 aus der ZES aus. Für den nunmehr achten Berufszeitraum (2023 bis 2026) wurden von den 18 Mitgliedern und stellvertretenden Mitgliedern der ZES fünfzehn Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder wiederberufen sowie zwei Mitglieder (Frau Prof. Dr. Moretti und Frau Prof. Dr. Friedrich) und ein stellvertretendes Mitglied (Frau Dr. Inthorn) zum ersten Mal in die ZES berufen. Ferner sind Herr Prof. Dr. Felberbaum nunmehr als Mitglied und Frau Prof. Dr. Schrepfer als stellvertretendes Mitglied 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 eingegangenen Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen im Hinblick auf ihre ethische Vertretbarkeit gemäß StZG zu prüfen. Auf der Grundlage der von den Antragstellern eingereichten Unterlagen stellt die Kommission fest, ob ein Forschungsvorhaben, für das hES-Zellen eingeführt und/oder verwendet werden sollen, den Kriterien des § 5 StZG entspricht. § 5 StZG fordert, dass im Rahmen eines entsprechenden Antrags wissenschaftlich begründet darzulegen ist, 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, so weit wie möglich vorgeklärt worden sind (§ 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG) und c) sich der angestrebte Erkenntnisgewinn voraussichtlich nur unter Verwendung von hES-Zellen erreichen lässt (§ 5 Nr. 2 Buchstabe b StZG). Die ZES fasst die Ergebnisse ihrer Prüfung in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen und übermittelt diese dem RKI. Das Vorliegen einer Stellungnahme der ZES ist gemäß § 6 Abs. 4 Nr. 3 StZG Voraussetzung für die Erteilung einer Genehmigung zur Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen.

Gemäß § 14 ZESV erstellt die ZES jährlich einen Tätigkeitsbericht, der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht wird und auf den Internetseiten des [BMG](#) und des [RKI](#) eingesehen werden kann.

**Tabelle 1.** Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand Dezember 2023.

<b>Mitglieder</b>	<b>Stellvertretende Mitglieder</b>
<b>Biologie</b>	
Frau Prof. Dr. Katja Schenke-Layland <b>(stellvertretende Vorsitzende)</b> Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen	Frau Prof. Dr. Maria Wartenberg Universitätsklinikum Jena Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung
Frau Prof. Dr. Moretti Technische Universität München Klinikum rechts der Isar Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I: Kardiologie	Herr Prof. Dr. Martin Zenke RWTH Aachen Medizinische Klinik IV
<b>Medizin</b>	
Herr Prof. Dr. Mathias Bähr Georg-August-Universität Göttingen Klinik für Neurologie	Herr Prof. Dr. Wolfram-H. Zimmermann Georg-August-Universität Göttingen Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Herr Prof. Dr. Anthony D. Ho Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Med. Universitätsklinik und Poliklinik	Frau Prof. Dr. Beate Winner Friedrich-Alexander-Universität Erlangen- Nürnberg Universitätsklinikum Erlangen Stammzellbiologische Abteilung
Herr Prof. Dr. Ricardo E. Felberbaum Klinikum Kempten Oberallgäu Frauenklinik	Frau Prof. Dr. Sonja Schrepfer Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie
<b>Ethik</b>	
Frau Prof. Dr. Dr. Sabine Salloch <b>(stellvertretende Vorsitzende)</b> Medizinische Hochschule Hannover Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin	Herr Prof. Dr. Dres. h. c. Michael Quante Westfälische Wilhelms-Universität Münster Philosophisches Seminar
Prof. Dr. Dr. Orsolya Friedrich Fernuniversität Hagen Kultur- und Sozialwissenschaften Lehrgebiet Philosophie IV	Frau Prof. Dr. Christine Hauskeller University of Exeter (England) Department of Sociology, Philosophy and Anthropology
<b>Theologie</b>	
Herr Prof. Dr. Dr. Antonio Autiero <b>(Vorsitzender)</b> Westfälische Wilhelms-Universität Münster Katholisch-Theologische Fakultät	Herr Prof. Dr. Dr. Jochen Sautermeister Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn Katholisch-Theologische Fakultät
Herr Prof. Dr. Thorsten Moos Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Theologisches Seminar	Dr. Julia Inthorn Zentrum für Gesundheitsethik (ZfG) an der Evangelischen Akademie Loccum

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

Die ZES hat im Jahr 2023 insgesamt 7 Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen beraten. Zu allen Anträgen hat die ZES befürwortende Stellungnahmen abgegeben. 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).

**Tabelle 2.** Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2023 nach befürwortender Stellungnahme der 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.

Lfd.-Nr.	Genehmigungs-inhaber(in)	Thematik der genehmigten Arbeiten	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (185)	Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund	Mechanismen der Differenzierung des humanen Hypoblasten und von humanem anteriorem viszeralem Entoderm.	18.01.2023
2 (186)	Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg	Entwicklung von In-vitro-Modellen für pädiatrische Hirntumore.	12.04.2023
3 (187)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in Organoiden zur quantitativen Untersuchung der kortikalen Entwicklung und damit assoziierter Krankheiten des Menschen.  (Inhalt der Genehmigung ist identisch mit dem der 161. Genehmigung nach dem StZG)	04.07.2023
4 (188)	Bayer AG, Leverkusen	Entwicklung verbesserter Prozesse für die Herstellung des Zelltherapeutikums Bemdaneprocel.	11.09.2023
5 (189)	Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg	Entwicklung von In-vitro-Modellen für Plexus-Choroideus-Tumore des Menschen.	11.10.2023
6 (190)	Universitätsmedizin Göttingen	Untersuchung der Rolle von CX3CR1 für die Entwicklung von Mikroglia aus humanen embryonalen Stammzellen.	11.10.2023
7 (191)	Medizinische Hochschule Hannover	Erzeugung zytokinresistenter, aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteter pankreatischer Beta-Zellen durch knockout von Zytokinrezeptoren.	11.10.2023

Im Rahmen des **ersten** Forschungsvorhabens (185. Genehmigung nach dem StZG) sollen Vorgehensweisen für die Gewinnung von Zellen des Hypoblasten und des anterioren viszeralem Entoderm (AVE) entwickelt und optimiert sowie die diesen frühembryonalen Entwicklungsprozessen zugrundeliegenden molekularen und zellulären Mechanismen aufgeklärt werden, die beim Menschen bislang nur wenig verstanden sind. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Identifizierung von Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen frühembryonalen Zelltypen des Menschen. Die Forschungsarbeiten können voraussichtlich zu einem besseren Verständnis der Entwicklungsbiologie des Menschen beitragen.

Der Schwerpunkt des **zweiten** Forschungsvorhabens (186. Genehmigung nach dem StZG) liegt auf der Entwicklung von neuen Modellen für das Medulloblastom, dem häufigsten bösartigen Tumor im Kindesalter. Im Rahmen von drei Teilprojekten sollen dabei für drei in ihrem zellbiologischen Ursprung unterschiedliche Tumor-Subtypen, für die es derzeit keine oder nur unzureichend aussagekräftige Zell- und Tiermodelle gibt, neue Modellsysteme etabliert werden, die auf aus hES-Zellen abgeleiteten neuronalen Vorläuferzellen und Kleinhirn-Organoiden basieren. Diese Modelle können zur Untersuchungen zur Biologie dieser Tumoren auf zellbiologischer und molekularer Ebene genutzt und für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung dieser Tumoren verwendet werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen sollen zu neuen humanrelevanten Krankheitsmodellen für Medulloblastome führen und Erkenntnisse über molekulare Prozesse erbringen, die die Entwicklung verschiedener Typen des Medulloblastoms auslösen, was einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese dieser Tumore leisten kann.

Die mit der 161. Genehmigung inhaltsgleiche 187. Genehmigung nach dem StZG wurde an das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin erteilt (**drittes** Forschungsvorhaben, siehe Tabelle 2, Lfd.-Nr. 3). Die beantragten Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen zielen auf die Etablierung eines kortikalen Organoid-Modells, an dem Aspekte der kortikalen Entwicklung beim Menschen untersucht, molekulare und zelluläre Grundlagen neuronaler Entwicklungsstörungen sowie neurodegenerativer Krankheiten analysiert und künftig ggf. Substanzen identifiziert werden können, die Grundlage für die Entwicklung neuartiger Therapieansätze sein können. Hintergrund ist, dass die im Rahmen der 161. Genehmigung vorgesehenen Arbeiten in Teilen nun auch in der Stem Cell Core Facility des MDC durchgeführt werden sollen.

Das **vierte** Forschungsvorhaben (188. Genehmigung nach dem StZG) zielt auf die Entwicklung und Optimierung von Verfahren für die Etablierung eines Prozesses zur Herstellung des zellbasierten Therapeutikums Bemdaneprocel, das zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt werden soll und bereits in außerhalb Deutschlands durchgeführten klinischen Studien erprobt wird, in größeren Maßstäben als bislang. Dabei soll eine Optimierung des ersten Teilschritts des Herstellungsprozesses von Bemdaneprocel erfolgen, in dessen Verlauf die (pluripotenten) hES-Zellen aus einer Arbeitszellbank entnommen und zu großen Zellmengen expandiert werden. Hierfür sollen das Kulturmedium für die Expansion der pluripotenten Stammzellen optimiert und insbesondere der Ernteschritt am Ende der Expansionsphase, der die Dissoziation, Zentrifugation, Abfüllung und Kryokonservierung der Zellen beinhaltet, verbessert werden. Durch eine optimierte Kryokonservierung der Zellen soll zudem die Möglichkeit geschaffen werden, die Stammzellexpansion und die spätere Differenzierung der Zellen in das Zellprodukt räumlich und zeitlich zu entkoppeln. Die Forschungsarbeiten sollen zur Weiterentwicklung einer Zellersatztherapie zur Behandlung des Morbus Parkinson beim Menschen beitragen.

Gegenstand des **fünften** Forschungsvorhabens (189. Genehmigung nach dem StZG) ist die Entwicklung von *In-vitro*-Krankheitsmodellen für Plexus-Choroideus-Tumoren (CPT), an denen die zellulären und molekularen Grundlagen der Tumorentstehung und -biologie aufgeklärt werden sollen. Für die Untersuchung dieser Tumoren stehen derzeit keine oder nur unzureichend aussagekräftige Zell- und Tiermodelle zur Verfügung. Im Fokus des Vorhabens steht dabei die Untersuchung der Effekte von Mutationen in Genen, deren Produkte mit der Aktivierung/Regulierung des Wnt-Signaltransduktionswegs assoziiert sind, der mutmaßlich an der Entstehung von CPT beteiligt ist. Welche Veränderungen im Wnt-Signalweg der Tumorentstehung zugrunde liegen, ist jedoch bislang unbekannt. Im Vorhaben sollen daher zunächst hES-Reporter-Zelllinien für Wnt zur Überwachung der Aktivierung der Wnt-Signalübertragung etabliert und diese zu Plexus-Choroideus-Organoiden (ChP-Organoiden) differenziert werden. Um eine Tumorgenese *in vitro* zu induzieren, sollen in diesen Organoiden dann Gene für die Aktivierung/Regulierung des Wnt-Signalwegs funktional ausgeschaltet oder überexprimiert werden. Anschließend werden die Auswirkungen der genetischen Veränderungen auf die Entwicklung und die Eigenschaften der ChP-Organoiden auf

---

zellbiologischer und molekularer Ebene, insbesondere hinsichtlich der Entstehung von Tumoren, detailliert bestimmt. Die Ergebnisse der Untersuchungen können zu neuen humanen Krankheitsmodellen für CPT führen und Erkenntnisse über molekulare Prozesse erbringen, die die Entwicklung von CPT auslösen, womit aller Voraussicht nach ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Pathogenese des Tumors geleistet werden kann.

Vor dem Hintergrund, dass eine fehlende oder dysfunktionale Mikroglia eine Rolle bei der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems spielen kann und dass die Transplantation von funktionaler Mikroglia eine denkbare Therapieoption für diese Erkrankungen darstellt, soll im Rahmen des **sechsten** Forschungsvorhabens (190. Genehmigung nach dem StZG) unter Verwendung von hES-Zellen die Frage nach der funktionalen Bedeutung des CX<sub>3</sub>C-Motiv-Chemokinrezeptors 1 (CX<sub>3</sub>CR1) für die Entwicklung humaner Mikroglia geklärt werden. Dazu sollen im Vorhaben hES-Zellen, die Fluoreszenz-Reporter für die Expression des Rezeptor-Gens CX<sub>3</sub>CR1 tragen, bzw. hES-Zellen, in denen das Gen für CX<sub>3</sub>CR1 funktional deletiert ist, *in vitro* zu Mikroglia-Vorläuferzellen differenziert und deren Fähigkeit untersucht werden, sich nach Transplantation in das ZNS Mikroglia-depletierter Mäuse in Abhängigkeit von der Expression des Gens für CX<sub>3</sub>CR1 in Mikroglia-ähnliche Zellen zu entwickeln. Anschließend sollen die aus hES-Zellen differenzierten Mikroglia-Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation aus der Maus entnommen und auf molekularer Ebene umfassend charakterisiert werden. Im Ergebnis der Arbeiten können die molekularen und zellulären Mechanismen der humanen glialen Entwicklung voraussichtlich besser als bisher verstanden werden. Mit den Arbeiten könnten zudem Ergebnisse erzielt werden, die für zukünftige Zelltherapien mit aus hES-Zellen hergestellten funktionalen Mikrogliazellen wichtig und für die Behandlung von Patienten mit fehlender oder dysfunktionaler Mikroglia relevant sein können.

Im Rahmen des **siebenten** Forschungsvorhabens (191. Genehmigung nach dem StZG) soll die Fragestellung geklärt werden, ob und inwieweit durch eine funktionale Deletion spezifischer Zytokinrezeptoren in hES-Zellen die toxische Wirkung proinflammatorischer Zytokine auf aus diesen hES-Zellen differenzierte pankreatische Beta-Zellen vermindert und so das Überleben dieser Zellen *in vivo* gefördert werden kann. Dazu sollen Gene für Zytokinrezeptoren, deren Genprodukte in aus hES-Zellen abgeleiteten Beta-Zellen stark exprimiert werden, funktional deletiert werden. Nach umfassender Charakterisierung der genetisch modifizierten hES-Zellen sollen diese dann in pankreatische Organoide differenziert, deren Phänotyp detailliert analysiert und die Wirkung verschiedener Zytokine auf die Vitalität, die Funktionalität und die molekularen Eigenschaften der pankreatischen Organoide bestimmt werden. Die Forschungsarbeiten sollen neue Erkenntnisse zu immunologischen Fragestellungen im Zusammenhang mit Typ-1-Diabetes erbringen und zur Schaffung von Grundlagen für eine Zellersatztherapie zur Behandlung des Typ-1-Diabetes beitragen.

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 Hocharrangigkeit der Forschungsvorhaben, die hinreichende Vorklärung der jeweiligen Forschungsfragen sowie die Notwendigkeit der Verwendung humaner ES-Zellen begründen, haben jeweils auch Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

Von den im Berichtszeitraum beratenen Anträgen (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1 bis 7) wurden fünf von Forschern bzw. Institutionen eingereicht, die bislang nicht im Besitz einer Genehmigung nach dem StZG waren. Zwei Anträge wurden von Forschern 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 21 Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES zu insgesamt 185 Anträgen auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen Stellungnahmen gegenüber dem RKI abgegeben. Zusätzlich sind bislang insgesamt 42 Anträge auf Erweiterungen bereits genehmigter Projekte vom RKI genehmigt worden, wobei die ZES auch hierzu 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 191. Genehmigungen erteilt, die zum Teil erweitert wurden<sup>1</sup>. 57 dieser Genehmigungen sind bislang erloschen. Gegenwärtig sind in Deutschland 95 Gruppen an 52 Forschungseinrichtungen im Besitz von Genehmigungen nach dem StZG und können Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen durchführen (Stand 31.12.2023).

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

#### **3.1. Forschungsthemen im Berichtszeitraum**

##### *3.1.1 Erzeugung therapeutisch nutzbarer Zellen aus hES-Zellen*

Von den sieben im Berichtszeitraum bewerteten Forschungsvorhaben beschäftigen sich zwei Vorhaben mit der Etablierung von Methoden für die *In-vitro*-Gewinnung potentieller Ausgangsmaterialien für eine klinische Anwendung. Bei einem dieser Forschungsvorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 4) steht die neurodegenerative Erkrankung Morbus Parkinson im Mittelpunkt des Interesses, für deren künftige Therapie Methoden zur effizienten Herstellung von Dopamin-produzierenden Neuronen aus hES-Zellen benötigt werden. In einem weiteren dieser Vorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 7) sollen zytokinresistente pankreatische Beta-Zellen aus hES-Zellen bereitgestellt werden, die künftig Ausgangsmaterial für die Herstellung von Zelltherapeutika für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes sein können. Die Entwicklung von Vorgehensweisen für die Bereitstellung von Zellen für klinische Anwendungen ist angesichts der internationalen Entwicklungen auf diesem Gebiet von hoher Relevanz.

##### *3.1.2 In-vitro-Krankheitsmodelle mit hPS-Zellen*

Drei der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben zielen darauf, humane Zellmodelle für die Aufklärung von molekularen und zellulären Ursachen von Erkrankungen bereitzustellen und den Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen und der Pathogenese von Erkrankungen des Menschen auf zellulärer Ebene zu bestimmen. Dabei sind zwei Forschungsvorhaben auf die Etablierung von Zellmodellen für die Untersuchung von Tumoren des Zentralnervensystems gerichtet (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 2 und 5). In einem weiteren Forschungsvorhaben stehen neuronale Entwicklungsstörungen sowie neurodegenerative Krankheiten im Mittelpunkt des Interesses (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 3) Erwartet werden Erkenntnisse über Veränderungen in Prozessen, die bei der jeweils interessierenden Erkrankung auf zellulärer Ebene ablaufen, wodurch die molekulare Pathogenese der betreffenden Krankheiten besser als bislang verstanden werden soll. Authentische humane Krankheitsmodelle, die die Erkrankung *in vitro* abbilden, können für die Erforschung der Krankheit und die Entwicklung neuer Arzneimittel von Bedeutung sein.

##### *3.1.3 Regulierung von Differenzierungsvorgängen sowie der frühen embryonalen Entwicklung des Menschen*

In zwei der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben wird die Klärung von Forschungsfragen angestrebt, die mit der Bedeutung spezifischer molekularer Prozesse bei der frühen embryonalen Entwicklung sowie bei mikroglialen Differenzierungsvorgängen menschlicher embryonaler Zellen in Zusammenhang stehen. Dabei sollen in einem Vorhaben

---

<sup>1</sup> Die Diskrepanz zwischen bislang 185 befürwortenden Stellungnahmen der ZES und bislang 191 Genehmigungen des RKI ist durch die gelegentliche gemeinschaftliche Antragstellung durch mehr als eine Person begründet. In diesen Fällen ergingen zwei bzw. drei Genehmigungen bei Vorliegen nur einer Stellungnahme zum entsprechenden Antrag.

---

die molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Differenzierung von menschlichen embryonalen Zellen in Richtung von Hypoblast-Zellen und Zellen des anterioren viszeralem Entoderm (AVE) erforscht werden (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1). Ziel eines weiteren Forschungsvorhabens ist es, neue Erkenntnisse über die molekulare Funktion von CX<sub>3</sub>CR1 bei der Entwicklung von Mikoglia aus hES-Zellen zu erlangen (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 6). Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten sollen zu einem vertieften Verständnis der Kontrolle grundlegender entwicklungsbiologischer Prozesse beim Menschen beitragen.

### **3.2. ELSA (Ethical Legal and Social Aspects)-Fachtagung des Bundesforschungsministeriums (BMBF)**

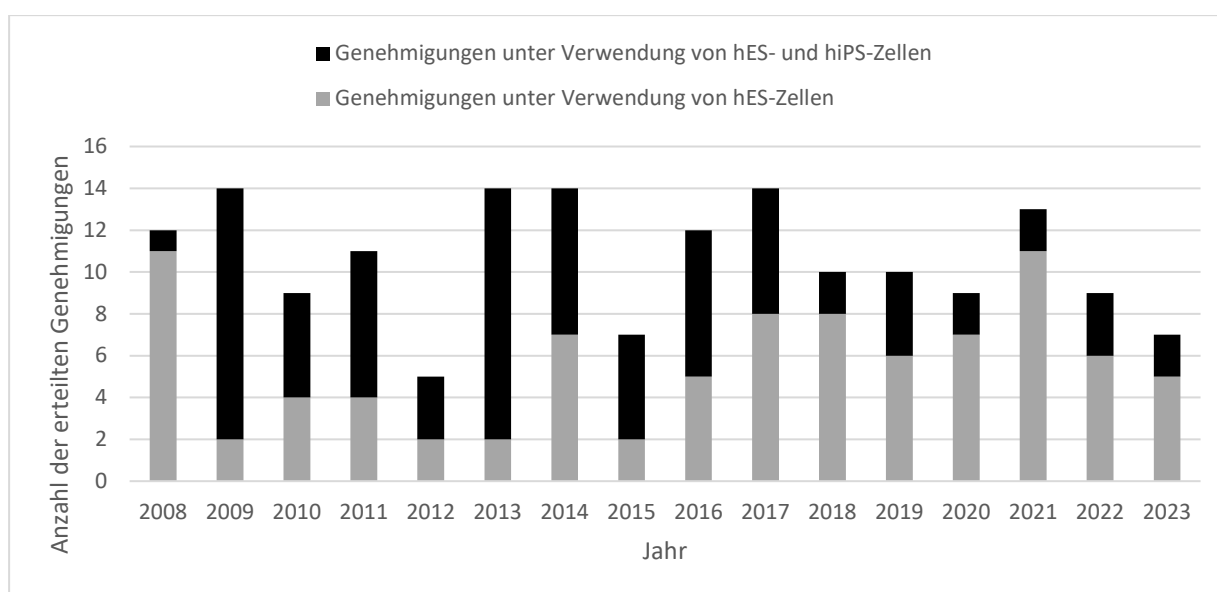
Am 9.-10. Oktober 2023 fand in Berlin die ELSA-Fach-Konferenz des BMBF „Humane Embryonen in der medizinischen Forschung, Tabu? – Vertretbar? – Chance?“ statt, an der auch Mitglieder der Kommission als Vortragende teilgenommen hatten. Zu ethischen und rechtlichen Fragen im Rahmen der Reproduktionsmedizin und der Forschung mit humanen Embryonen wurden in zwei Arbeitsgruppen Thesepapiere erarbeitet, die an das BMBF weitergeleitet werden sollen. Die Arbeit der ZES wurde mehrfach positiv erwähnt, und auch die Desiderate hinsichtlich einer Reform des Stammzellgesetzes, wie sie in den Tätigkeitsberichten der ZES der letzten Jahren darlegt worden waren, wurden in Kurzvorträgen von Mitgliedern der Kommission erläutert.

### **3.3. Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen**

Vergleichende Untersuchungen an hiPS- und hES-Zellen sind im Jahr 2023 Gegenstand in zwei der sieben im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben (Abbildung 1). Dabei werden in einem Vorhaben hES-Zellen als Referenzmaterial eingesetzt, um das Potential von hiPS-Zellen einschätzen zu können, in Ursprungszellen des Medulloblastoms zu differenzieren (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 2). Zwischen verschiedenen hiPS-Zelllinien bestehen erhebliche Unterschiede in Hinblick auf ihre Differenzierungsfähigkeit. Dies kann durch die genetischen Hintergründe der Spender, die Eigenschaften der für die Reprogrammierung genutzten somatischen Zellen, die Reprogrammierungsmethode und die dabei für die Reprogrammierung verwendeten Faktoren sowie durch ein mögliches epigenetisches Gedächtnis der Zellen begründet sein.

In einem weiteren Vorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 3), bei dem es darum geht, Entwicklungsstörungen sowie neurodegenerative Krankheiten (Autismus-Spektrum-Störungen und Alzheimer-Krankheit) *in vitro* zu modellieren und Pathogenesemechanismen auf zellulärer Ebene aufzuklären, werden hiPS-Zellen mit hES-Zellen, in denen jeweils die für die Erkrankung ursächliche Mutation erzeugt wurde, sowie mit entsprechenden isogenen Wildtyp-Kontrollen verglichen. Ziel ist es hier, krankheitsspezifische Signaturen zu identifizieren, um im weiteren Verlauf des Vorhabens auch Krankheitsfälle in die Untersuchungen einschließen zu können, die nicht auf bekannten Einzelmutationen beruhen und bei denen somit keine isogenen Zelllinien hergestellt und für die Untersuchung genutzt 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 2008-2023. Gezeigt sind die Anzahl der Forschungsvorhaben in denen hES-Zellen verwendet werden (grau) sowie die Anzahl der Forschungsvorhaben, in denen außer hES- auch hiPS-Zellen verwendet werden (schwarz).

### 3.4. Anstieg der Anzahl klinischer Studien mit hPS-Zellen

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 nationaler und internationaler Ebene stetig in Richtung klinischer Anwendungen. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die im Zeitraum 2010 bis 2023 weltweit auf der Basis von hPS-Zellen durchgeführten klinischen Studien. Ihre Anzahl beläuft sich mittlerweile auf insgesamt 135 Studien (Stand Ende 2023). Im Rahmen solcher Studien werden aus hPS-Zellen 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. Darüber hinaus hat sich im Laufe der Zeit auch das Spektrum der Krankheiten stetig erweitert, für deren Behandlung hPS-Zell-abgeleitete Zelltherapeutika klinisch erprobt werden. So wurden beispielsweise im Berichtszeitraum auf der Grundlage von hiPS-Zellen erstmalig klinische Studien initiiert, die auf die Therapie ischämischer Herzkrankheiten, des atopischen Ekzems sowie der HIV-Krankheit gerichtet sind.

Die in Tabelle 3 aufgeführten klinischen Studien werden vorwiegend unter Verwendung von Zelltherapeutika durchgeführt, die aus hES-Zellen (58/135) oder hiPS-Zellen (74/135) abgeleitet wurden, wobei der Anteil an Studien mit hiPS-Zell-abgeleiteten Zelltherapeutika mittlerweile überwiegt. In zwei Studien werden Zellen genutzt, die auf humanen parthenogenetisch erzeugten pluripotenten Stammzellen (hpPS-Zellen) basieren, und in einer Studie werden Zellen genutzt, die aus durch Kerntransfer (SCNT) entstandenen Embryonen abgeleitet wurden (NT-hES-Zellen).

Studien auf Basis hES-Zell-abgeleiteter Zellen zielen überwiegend auf die Behandlung von Erkrankungen des Auges und der Augenanhangsgebilde (26/58 Studien) sowie des Stoffwechsels (11/58). Weitere Studien sind auf die Behandlung von Krankheiten des Nervensystems (8/58 Studien), des Kreislaufsystems (3/58), des Urogenitalsystems (2/58), des Verdauungssystems (1/58), des Muskel-Skelett-Systems (1/58) sowie auf die Therapie von bösartigen Neubildungen (1/58), Verletzungen des Rückenmarks (3/58) und COVID-19-Infektionen (2/58) gerichtet. Klinische Studien unter Nutzung von hiPS-Zell-abgeleiteten Zellen zielen vorrangig auf die Entwicklung von Therapien von (bösartigen) Neubildungen (23/74),

Krankheiten des Kreislaufsystems (18/74) sowie Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (10/74). Klinische Studien, die unter Nutzung von aus NT-hES-Zellen oder von aus hpPS-Zellen abgeleiteten Zellen erfolgen, sind in der Minderheit und haben die Behandlung der altersbedingten Makula-Degeneration bzw. der Parkinson-Krankheit zum Gegenstand.

**Tabelle 3.** Übersicht über weltweit durchgeführte klinische Studien, die auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen durchgeführt bzw. initiiert wurden/werden (2010-2023), inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien. \*„Teilnehmer“ bezieht sich auf die Anzahl der Personen, die für die jeweilige Studie rekrutiert worden sind bzw. werden sollen. Die Anzahl der Personen, die bereits behandelt werden bzw. wurden, ist öffentlich derzeit nur zum Teil bekannt. Quelle: Robert Koch-Institut, unveröffentlichte Daten aus verschiedenen Quellen u. a. ClinicalTrials.gov, ein Service der U.S. National Institutes of Health (NIH) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO); Stand der Daten: 31.12.2023).

	Krankheit (nach ICD-10)	Anzahl Studien	Teilnehmer (entspricht nicht Anzahl der behandelten Patienten)*
hES-Zellen	<b>Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	<b>11</b>	<b>484</b>
	Diabetes mellitus Typ I	9	451
	Primäre Ovarialinsuffizienz	1	28
	Störungen des Harnstoffzyklus	1	5
	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>26</b>	<b>369</b>
	Altersbedingte trockene Makuladegeneration	12	186
	Retinitis pigmentosa	2	22
	Stargardt-Krankheit	5	53
	Sonstige Erkrankungen des Auges	7	108
	<b>Krankheiten des Kreislaufsystems</b>	<b>3</b>	<b>58</b>
	Ischämische Herzkrankheiten	1	10
	Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet	1	30
	Linksherzinsuffizienz	1	18
	<b>Krankheiten des Verdauungssystems</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
	Akutes und subakutes Leberversagen	1	5
	<b>Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes</b>	<b>1</b>	<b>18</b>
	Meniskusschädigung durch alten Riss oder alte Verletzung	1	18
	<b>Krankheiten des Nervensystems</b>	<b>8</b>	<b>134</b>
	Motoneuron-Krankheit	1	16
Primäres Parkinson-Syndrom	5	48	
Multiple Sklerose	1	30	

hIPS-Zellen	Epilepsie	1	40
	<b>Krankheiten des Urogenitalsystems</b>	<b>2</b>	<b>35</b>
	Interstitielle Zystitis (chronisch)	1	3
	Intrauterine Synechien	1	32
	<b>Neubildungen</b>	<b>1</b>	<b>8</b>
	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	1	8
	<b>Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen</b>	<b>3</b>	<b>35</b>
	Verletzung des Rückenmarkes, Höhe nicht näher bezeichnet	3	35
	<b>Vorläufige Zuordnungen für Krankheiten mit unklarer Ätiologie und nicht belegte Schlüsselnummern</b>	<b>2</b>	<b>29</b>
	COVID-19	2	29
	<b>Studien mit hES-Zellen gesamt</b>	<b>58</b>	<b>1175</b>
	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>10</b>	<b>167</b>
	Altersbedingte feuchte Makula-Degeneration	2	7
	Altersbedingte trockene Makuladegeneration	1	20
Hereditäre Netzhautdystrophie: Retinitis pigmentosa	1	2	
Affektion der Netzhaut, nicht näher bezeichnet	3	121	
Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Hornhaut	1	4	
Keratopathia bullosa	1	3	
Degeneration der Makula und des hinteren Poles	1	10	
<b>Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	
Beta-Thalassämie	2	14	
Sonstige aplastische Anämien	1	1	
<b>Krankheiten des Kreislaufsystems</b>	<b>18</b>	<b>319</b>	
Ischämische Kardiomyopathie	6	56	
Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet	4	72	
Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	6	185	
Dilatative Kardiomyopathie	2	6	
<b>Krankheiten des Nervensystems</b>	<b>6</b>	<b>74</b>	
Primäres Parkinson-Syndrom	6	74	

<b>Neubildungen</b>	<b>23</b>	<b>2825</b>
Bösartige Neubildungen	5	636
Kopf, Gesicht und Hals	2	15
Myeloische Leukämie	1	234
Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ	2	948
Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]	1	32
Bösartige Neubildung des Ovars	1	33
Akute myeloblastische Leukämie [AML]	4	281
Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	1	50
Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane	1	3
Carcinoma in situ sonstiger und nicht näher bezeichneter Genitalorgane	1	18
Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet	1	10
Multiplles Myelom	1	168
B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	2	397
<b>Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen</b>	<b>5</b>	<b>88</b>
Graft-versus-Host-Krankheit	2	76
Riss des Kniegelenkknorpels, akut	1	4
Verletzung des Rückenmarkes, Höhe nicht näher bezeichnet	2	8
<b>Vorläufige Zuordnungen für Krankheiten mit unklarer Ätiologie und nicht belegte Schlüsselnummern</b>	<b>2</b>	<b>29</b>
COVID-19	2	29
<b>Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	<b>3</b>	<b>53</b>
Diabetes mellitus Typ I	2	23
Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus - mit diabetischem Fußsyndrom	1	30
<b>Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes</b>	<b>2</b>	<b>444</b>
Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	2	444
<b>Krankheiten der Haut und der Unterhaut</b>	<b>1</b>	<b>20</b>
Atopisches [endogenes] Ekzem	1	20
<b>HIV-Krankheit</b>	<b>1</b>	<b>34</b>
HIV-Krankheit	1	34
<b>Studien mit hiPS-Zellen gesamt</b>	<b>74</b>	<b>4068</b>

NT-hES-Zellen	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	1	3
	Altersbedingte trockene Makuladegeneration	1	3
	<b>Studien mit NT-hES-Zellen gesamt</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
hpPS-Zellen	Krankheiten des Nervensystems	2	62
	Primäres Parkinson-Syndrom	2	62
	<b>Studien mit hpPS-Zellen, gesamt</b>	<b>2</b>	<b>62</b>
<b>Studien mit pluripotenten Stammzellen insgesamt</b>		<b>135</b>	<b>5308</b>

Eine Übersicht über die Länder, in denen die klinischen Studien durchgeführt wurden bzw. werden, kann Tabelle 4 entnommen werden. Hier wird ersichtlich, dass im Zeitraum 2010 bis 2023 klinische Studien auf der Basis von hES-Zellen überwiegend in den USA, China, Kanada und Großbritannien durchgeführt werden; Studien unter Einsatz hiPS-Zell-abgeleiteter Zellprodukte finden vorwiegend in Japan, in den USA und in China statt. Ferner hat sich das Spektrum der Länder erweitert in denen klinische Studien auf der Grundlage von hES-Zellen durchgeführt werden: dies sind nunmehr auch die Niederlande, Deutschland, Belgien, der Iran, Italien, Norwegen, Schweden und die Schweiz.

**Tabelle 4.** Übersicht über die Länder, in denen klinische Studien auf der Basis von humanen pluripotenten Stammzellen durchgeführt bzw. initiiert wurden/werden, (2010-2023), inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien. \* Einige Studien werden in mehreren Ländern durchgeführt. Quelle: Robert Koch-Institut, unveröffentlichte Daten aus verschiedenen Quellen u. a. ClinicalTrials.gov, ein Service der U.S. National Institutes of Health (NIH) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO); Stand der Daten: 31.12.2023.

	Land	Anzahl Studien
hES-Zellen	USA	25
	China	13
	Kanada	9
	Großbritannien	9
	Korea	5
	Frankreich	3
	Israel	2
	Niederlande	2
	Belgien	1
	Brasilien	1
	Deutschland	1
	Iran	1
	Italien	1
	Japan	1

	Norwegen	1
	Schweden	1
	Schweiz	1
hiPS-Zellen	Japan	27
	China	20
	USA	20
	Australien	5
	Deutschland	1
	Iran	1
	Großbritannien	1
NT- hES- Zellen	Korea	1
hpPS- Zellen	Australien	1
	China	1
<b>Insgesamt</b>		<b>155*</b>

### 3.5. Abschließende Bemerkung

Unverändert gelten die Hinweise, die in den zurückliegenden Tätigkeitsberichten der ZES zu den Desideraten des Stammzellgesetzes mehrfach gegeben wurden. Einundzwanzig Jahre nach Inkrafttreten des StZG bestehen nach Auffassung der ZES weiterhin folgende Probleme, die nunmehr vor allem auch die Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung von Patienten mit bislang unheilbaren Erkrankungen verzögern und/oder verhindern:

- Der inzwischen 17 Jahre zurückliegende Stichtag, der den Import neuerer, auch für die klinische Forschung erforderlicher Stammzelllinien verhindert, ist ein wesentliches Forschungshemmnis. Für die Beibehaltung des Stichtags und die damit verbundene Einschränkung der Forschungsfreiheit gibt es keine sachliche Grundlage. Nach Kenntnis der ZES existiert in keinem anderen Land, in dem Forschung unter Verwendung von hES-Zellen statthaft ist, eine ähnlich restriktive Stichtagsregelung.
- Der im Forschungsvorbehalt des StZG angelegte Widerspruch, dass hES-Zellen zwar in Forschungsprojekten, nicht aber für eine anschließende Nutzung von Forschungsergebnissen verwendet werden dürfen, ist angesichts therapeutisch vielversprechender hES-basierter Zellprodukte nicht länger zu rechtfertigen. Wenn für die Herstellung derartiger Therapeutika hES-Zellen benötigt werden, dürfen die hierzulande erarbeiteten Ergebnisse der hES-Zellforschung dafür in Deutschland nicht genutzt werden. Auch eine über Forschung hinausgehende Verwendung von hES-Zellen für pharmakologische und toxikologische Zwecke ist weiterhin unzulässig.
- Die Tatsache, dass Ergebnisse der Forschung mit hES-Zellen, die teils unter Aufwendung erheblicher öffentlicher Mittel erzielt worden sind, in Deutschland nicht zur Herstellung therapeutischer Produkte zum Wohle von Patienten genutzt werden

dürfen, stellt ebenfalls einen erheblichen Widerspruch dar, der dringend einer Auflösung bedarf.

- Die Unzulässigkeit wichtiger Forschung, deren ausschließliches Ziel in der Entwicklung von Verfahren besteht, die die Verminderung der Zahl von Tierversuchen bzw. deren Ersatz ermöglichen könnten ist angesichts des wachsenden Stellenwertes des Tierschutzes in Deutschland schwer zu rechtfertigen.

Zu diesen Punkten besteht anhaltend dringender Klärungs- und Reformbedarf.

Der 21. Tätigkeitsbericht wurde auf der 114. ordentlichen Sitzung der ZES am 15. April 2024 beschlossen.