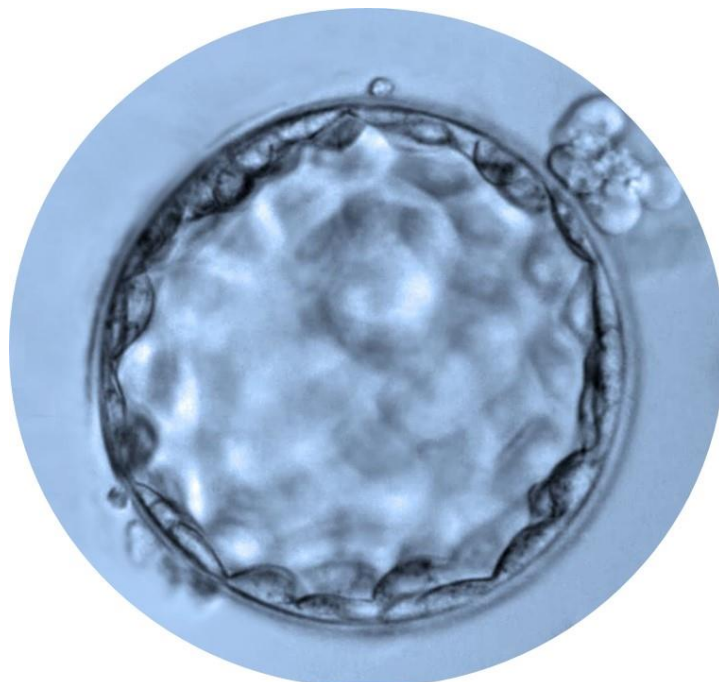




22. Tätigkeitsbericht

der

**Zentralen Ethik-Kommission für
Stammzellenforschung**



Tätigkeitsbericht

der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

22. Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.01.2024 bis 31.12.2024

Dieser Tätigkeitsbericht wurde auf der 120. ordentlichen Sitzung der ZES am 10. März 2025 abgestimmt.

**Bericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)
am Robert Koch-Institut gemäß § 14 ZES-Verordnung**

Vorsitzender der ZES im Berichtszeitraum:

Prof. Dr. theol. Dr. phil. Antonio Autiero
Seminar für Moraltheologie Katholisch-Theologische Fakultät
Universität Münster
Johannisstr. 8-10, 48143 Münster
Telefon: +49 (251) 83-22617
E-Mail: autiero@uni-muenster.de

Geschäftsstelle der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Leitung: Dr. med. Kristina Zappel, MBA
Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Telefon: +49 (30) 18754-3047
E-Mail: geschaeftsstelleZES@rki.de
Internet: www.rki.de/zes

Titelbild: Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Ricardo Felberbaum

April 2025

Inhalt

1.	Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung	1
2.	Beratung und Prüfung von Anträgen nach § 5 StZG im Berichtszeitraum.....	3
3.	Entwicklungen und Tendenzen der Forschung unter Verwendung humaner embryonaler Stammzellen in Deutschland	9
3.1.	Forschungsthemen im Berichtszeitraum.....	9
3.1.1.	Grundlagenforschung und deren Umsetzung (Translation).....	9
3.1.2.	Präklinische Forschung.....	9
3.1.3.	Verwendung von 3D-Organoid-Modellen	9
3.2.	Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen.....	10
3.3.	Klinische Studien mit hPS-Zellen.....	11
3.3.1.	Anstieg der Anzahl klinischer Studien mit hPS-Zellen	11
3.3.2.	Geographische Verteilung klinischer Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen	14
3.3.3.	Indikationen klinischer Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen.....	17
4.	Abschließende Bemerkung	19
	Appendix	20

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), 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).

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). Während der achten Berufsperiode schied Frau Prof. Dr. Schrepfer im Juli 2024 auf eigenen Wunsch aus der ZES aus. Die Nachbesetzung erfolgte am 6. Dezember 2024 durch die Berufung von Frau Prof. Dr. Angelika Lampert zum stellvertretenden Mitglied. 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 2024.

Mitglieder	Stellvertretende Mitglieder
Biologie	
Frau Prof. Dr. Katja Schenke-Layland (<i>stellvertretende Vorsitzende</i>) Universität Tübingen Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut	Frau Prof. Dr. Maria Wartenberg Friedrich-Schiller-Universität Jena Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung
Frau Prof. Dr. Alessandra Moretti Technische Universität München Klinikum rechts der Isar Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I: Kardiologie	Herr Prof. Dr. Martin Zenke Uniklinik RWTH Aachen Medizinische Klinik IV
Medizin	
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 Stammzellbiologische Abteilung
Herr Prof. Dr. Ricardo E. Felberbaum Klinikum Kempten Klinikverbund Allgäu Frauenklinik	Frau Prof. Dr. Angelika Lampert (seit 6.12.24) Uniklinik RWTH Aachen Institut für Neurophysiologie
Ethik	
Frau Prof. Dr. Dr. Sabine Salloch (<i>stellvertretende Vorsitzende</i>) Medizinische Hochschule Hannover Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin	Herr Prof. Dr. Dres. h. c. Michael Quante 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 (UK) Department of Sociology, Philosophy and Anthropology
Theologie	
Herr Prof. Dr. Dr. Antonio Autiero (<i>Vorsitzender</i>) 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	Frau Dr. Julia Inthorn Landeskirche Hannovers Zentrum für Gesundheitsethik (ZfG)

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

Die ZES hat im Jahr 2024 insgesamt neun Anträge auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen beraten. Zu allen Anträgen hat die ZES befürwortende Stellungnahmen abgegeben. Eine zusammenfassende Übersicht über die von der ZES 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 2024 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](#) über die embryonalen Stammzellen und die Grunddaten der genehmigten Forschungsvorhaben gemäß § 11 StZG zu entnehmen sind.

Lfd.-Nr.	Genehmigungs-inhaber(in)	Thematik der genehmigten Arbeiten	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (192)	Technische Universität München	Generierung von funktionalen pankreatischen Inselzellen aus hES-Zellen zur Erforschung von Ursachen und Entwicklung von Zellersatztherapien des Diabetes mellitus. (Inhalt der Genehmigung ist identisch mit dem der 183. Genehmigung nach dem StZG)	08.02.2024
2 (193)	Universität Ulm	Einfluss von mit Erkrankungen des Pankreas assoziierten genetischen Veränderungen auf die Entwicklung von Pankreas, Darm und Fettgewebe sowie auf die Interaktion dieser Gewebe bei der Regulation des Energiemetabolismus	15.04.2024
3 (194)	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)	Durchführung einer präklinischen Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie unter Nutzung von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten pankreatischen Beta-Zellen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1.	15.04.2024
4 (195)	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	Untersuchung von entwicklungsabhängigen Prozessen und deren anästhesiologischer Relevanz in hES-Zell abgeleiteten Hirnorganoiden	15.05.2024
5 (196)	Forschungsverbund Berlin e. V., Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP)	Mechanismen der Biogenese von Präsynapsen und deren dynamische Remodellierung	17.06.2024

6 (197)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Rolle von LTR7-HERVH für die Entwicklung humaner primordialer Keimzellen	17.07.2024
7 (198)	Medizinische Hochschule Hannover	Kardiopulmonale Organoide auf Grundlage von humanen embryonalen Stammzellen zur Erforschung von Infektionskrankheiten	17.07.2024
8 (199)	Max-Planck-Institut für Immunologie und Epigenetik, Freiburg im Breisgau	Untersuchungen zur Regulation des Zusammenspiels von epigenetischen und metabolischen Prozessen bei der Entwicklung humaner neuraler Zellen	06.11.2024
9 (200)	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Untersuchungen zur Wechselwirkung transkriptioneller und epigenetischer Programme mit morphogenen Signalwegen in Modellen der frühen Postimplantationsphase humaner Embryonen	06.11.2024

Gegenstand des **ersten** Forschungsvorhabens (192. Genehmigung nach dem StZG, Inhalt der Genehmigung ist identisch mit dem der 183. Genehmigung nach dem StZG) ist die Generierung von funktionalen pankreatischen Inselzellen aus hES-Zellen zur Erforschung von Ursachen und Entwicklung von Zellersatztherapien des Diabetes mellitus. Geplant ist die Optimierung von Vorgehensweisen für die *In-vitro*-Gewinnung hormonproduzierender, reifer pankreatischer Inselzellen, wobei ein besseres Verständnis über Regulatoren der Differenzierung, Reifung und authentischen Funktion sowie über Faktoren gewonnen werden soll, die den Stoffwechsel pankreatischer Zellen beeinflussen. Dazu sollen im Vorhaben in hES-Zellen mittels Genom-Editierung präzise genetische Veränderungen in Genen für relevante Faktoren für Transkription, Spleißen und Stoffwechselvorgänge eingeführt und die Auswirkungen auf die Eigenschaften von aus diesen hES-Zellen abgeleiteten pankreatischen Zellen umfassend untersucht werden. Diese Untersuchungen beinhalten u. a. die Analyse des Differenzierungs- und Reifungsverhaltens, Analysen des Transkriptoms, des Proteoms und des Metabolismus sowie eine funktionelle Charakterisierung der pankreatischen Zellen *in vitro* und *in vivo*. Auf diesem Wege soll zum einen die Bereitstellung von möglichst reifen funktionalen Insel- und Beta-Zellen für eine künftige Zellersatztherapie ermöglicht und zum anderen zu einem tieferen Verständnis der Pathogenese des Diabetes mellitus beigetragen werden. Um in Zukunft ggf. humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Insel- und Beta-Zellen verwenden zu können, ist zusätzlich geplant, die Arbeiten auch unter Verwendung von hiPS-Zellen durchzuführen, wobei hES-Zellen dabei als Referenzmaterial dienen sollen.

Das **zweite** Forschungsvorhaben (193. Genehmigung nach dem StZG) befasst sich mit dem Einfluss von mit Erkrankungen des Pankreas assoziierten genetischen Veränderungen auf die Entwicklung von Pankreas, Darm und Fettgewebe sowie auf die Interaktion dieser Gewebe bei der Regulation des Energiemetabolismus. Gegenstand ist die Entwicklung von humanen Zellmodellen, an denen Fragestellungen zur Entwicklung des menschlichen Verdauungssystems beantwortet und Ursachen von genetisch bedingten (hereditären) Erkrankungen des Pankreas untersucht werden können, wobei insbesondere das Zusammenspiel von Zellen des Pankreas, des Darms und des Fettgewebes erforscht werden soll. Hierfür sollen zunächst Vorgehensweisen für die Differenzierung von hES-Zellen zu pankreatischen und intestinalen Zellen sowie zu Adipozyten etabliert, weiterentwickelt bzw.

optimiert werden. Um bestimmte Erkrankungen des Pankreas *in vitro* modellieren zu können, sollen dann Gene, deren Produkte eine maßgebliche Rolle bei der Entwicklung bzw. Funktion des Verdauungssystems spielen und die in Patienten mit genetisch bedingten Erkrankungen des Pankreas Mutationen aufweisen, in hES-Zellen entsprechend mutiert, die mutierten Zellen in die o.g. Zelltypen bzw. zu Organoiden differenziert und die Effekte der genetischen Veränderungen auf die Differenzierung und Eigenschaften der Zellen auf molekularer und zellbiologischer Ebene umfassend untersucht werden. Dabei sollen ggf. bislang unbekannte Moleküle, Signalwege und Prozesse, die für die Entwicklung und Funktion von Zellen der genannten Organe/Gewebe mutmaßlich von Bedeutung sind, identifiziert sowie näher charakterisiert und ihre Funktion für die Entwicklung/Funktion der betreffenden Zelltypen bzw. für die Organogenese verifiziert werden. Schließlich sollen Kokultur-Systeme entwickelt werden, in denen Zellen hinsichtlich der Effekte der jeweiligen Mutationen auf die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Funktionen pankreatischer Zellen vor einem einheitlichen genetischen Hintergrund erforscht werden. Von Interesse sind dabei aus hES-Zellen abgeleitete pankreatische und intestinale Zellen sowie Adipozyten, die jeweils identische Mutationen in mit pankreatischen Erkrankungen assoziierten Genen aufweisen. Die erwarteten Ergebnisse können in der weiteren Perspektive auch dazu beitragen, Grundlagen für die Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen zu schaffen.

Den Schwerpunkt des **dritten** Forschungsvorhabens (194. Genehmigung nach dem StZG) bildet eine Studie zur Untersuchung der präklinischen Sicherheit und Wirksamkeit, bei der aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleitete pankreatische Beta-Zellen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt werden sollen. Im Rahmen eines bereits seit mehreren Jahren bei der Antragstellerin betriebenen Forschungsvorhabens, in dem hES-Zellen als Ausgangsmaterial für die Gewinnung therapeutisch nutzbarer pankreatischer Beta-Zellen verwendet und diese umfassend charakterisiert werden, wurde auf Grundlage der embryonalen Stammzell-Linie H9 zwischenzeitlich ein Zellprodukt für den Einsatz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D) entwickelt und unter GMP-Bedingungen hergestellt, das nunmehr einer präklinischen Prüfung unterzogen werden soll. Dabei sollen – durch Extrapolation von klinischen Daten aus Inselzell-Transplantationen beim Menschen – Aspekte der Sicherheit und Wirksamkeit einer voraussichtlich therapeutisch wirksamen Dosis des Zellproduktes in verschiedenen Tiermodellen untersucht werden. Insbesondere sollen im Mausmodell eine mögliche Tumorigenität infolge der Präsenz restlicher undifferenzierter, ggf. proliferierender Zellen im therapeutischen Produkt bestimmt, die Biodistribution der transplantierten Zellen in Mäusen analysiert und die Fähigkeit des Zellproduktes untersucht werden, zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation eine experimentell ausgelöste Hyperglykämie als wesentliches klinisches Symptom des T1D umzukehren und die Normoglykämie wieder herzustellen, wobei am Ende des Experimentes das Transplantat entnommen und dessen zelluläre Zusammensetzung überprüft werden soll. Ziel der beantragten Arbeiten ist auch, den mit Blick auf die Wirksamkeit des Zellproduktes am besten geeigneten Transplantationsort (intramuskulär, Portalvenen-Injektion) zu bestimmen. Die beantragten Forschungsarbeiten sollen zur Schaffung von Grundlagen für ein dringend benötigtes Verfahren zur Therapie des bislang unheilbaren Typ-1-Diabetes beitragen.

Im Zentrum des **vierten** Forschungsvorhabens (195. Genehmigung nach dem StZG) stehen entwicklungsabhängige Prozesse und deren anästhesiologisch relevante pharmakologische Beeinflussung in humanen Hirnorganoiden. Anhand aus hES-Zellen hergestellter kortikaler Organoiden soll die Umkehrung der depolarisierenden zur hyperpolarisierenden Wirkung des Neurotransmitters GABA während der Gehirnentwicklung untersucht werden. In frühen Entwicklungsstadien des menschlichen Gehirns wirkt eine GABAerge Neurotransmission hauptsächlich depolarisierend auf das Membranpotential und übt somit exzitatorische Effekte auf Neurone aus. Mit zunehmender Gehirn-Reifung wirkt die GABAerge Neurotransmission dann jedoch überwiegend hyperpolarisierend, wodurch es zu hemmenden Effekten auf Neurone kommt. Ziel des Forschungsvorhabens ist es daher, den Einfluß von bestimmten

Anästhetika auf die Balance von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern und Synapsen (E/I-Balance) besser als bislang zu verstehen. Hierfür sollen zunächst Vorgehensweisen für die Differenzierung von kortikalen Organoiden aus hES-Zellen etabliert und ggf. optimiert, die Organoiden zu verschiedenen Zeitpunkten ihrer Entwicklung umfassend auf morphologischer, molekularer und funktionaler Ebene charakterisiert und hierbei insbesondere der Zeitraum der entwicklungsabhängigen Umkehr des Membranpotentials und damit der Effekte der von GABA abhängigen Neurotransmission ermittelt werden. Anschließend soll untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß sowie in welchen Stadien der Organoid-Entwicklung bestimmte Anästhetika die entwicklungsabhängige Umkehr des Membranpotentials beeinflussen bzw. beeinträchtigen können, wozu wiederum umfassende Analysen der Eigenschaften der Organoiden auf morphologischer, molekularer und funktionaler Ebene durchgeführt werden sollen. Das Forschungsvorhaben verspricht einen wesentlichen Erkenntnisgewinn über das Wirkungsprofil von Anästhetika in einem entwicklungsneurobiologisch relevanten Modell für die Frühentwicklung des menschlichen Gehirns, was auch für die Risikobewertung anästhesiologischer Verfahren von erheblicher Relevanz sein kann.

Gegenstand des **fünften** Forschungsvorhabens (196. Genehmigung nach dem StZG) ist die Untersuchung von Mechanismen der Biogenese von Präsynapsen und deren dynamische Remodellierung. Dabei soll die wichtige Frage geklärt werden, wie synaptische Vesikel-Membranproteine durch axonalen Transport an sich bildende Synapsen gelangen, um dort als reife synaptische Vesikel die Freisetzung von Neurotransmittern zu vermitteln. Die Untersuchungen zu dieser Fragestellung erfolgen vor dem Hintergrund nur geringfügiger Kenntnisse über die Entstehung, die Zusammensetzung, die Ultrastruktur und den axonalen Transport der sog. präsynaptischen Vesikel des Menschen. Grundlage für die Durchführung dieser Forschungsarbeiten ist die Verfügbarkeit von hES-Zellen, in denen infolge einer Inaktivierung der Gene für alle vier Liprin-alpha-Proteine (Liprin- α 1 - 4) die Umwandlung von Präsynapsen in reife Synapsen blockiert ist. In diesen Zellen sollen Gene für synaptische Vesikelproteine an einen genomischen Halo-Tag gekoppelt, die hES-Zellen dann neuronal differenziert und die in den Axonen akkumulierenden Vorläufervesikel isoliert und u. a. hinsichtlich ihrer Organisation, ihrer Ultrastruktur und ihres Proteoms charakterisiert werden. Anschließend sollen Gene, deren Produkte am axonalen Transport beteiligt sind und deren Funktionsverlust mit neurodegenerativen bzw. neurologischen Erkrankungen des Menschen einhergeht, in hES-Zellen funktional deletiert bzw. die Zellen mit krankheitsassoziierten genetischen Veränderungen versehen werden. Die aus diesen genetisch veränderten hES-Zellen abgeleiteten Neurone sollen dann bezüglich des Vorliegens möglicher Defizite im axonalen Transport, in der Bildung und Struktur der Synapsen sowie in deren Funktionalität untersucht werden, um die Konsequenzen der jeweiligen Mutationen für die Synaptogenese und für die Synapsenfunktion beurteilen zu können. Aus dem Forschungsvorhaben können aller Voraussicht nach wesentliche Erkenntnisse über wichtige Prozesse bei der Synapsenbildung gewonnen werden.

Gegenstand des **sechsten** Forschungsvorhabens (197. Genehmigung nach dem StZG) ist die Bestimmung der Rolle von LTR7-HERVH für die Entwicklung humaner primordialer Keimzellen. Die Forschungsarbeiten zielen auf die Klärung der Frage danach, ob und inwieweit das humane endogene Retrovirus HERVH an der Spezifikation der menschlichen Keimbahn beteiligt ist beziehungsweise daran beteiligte Entwicklungsprozesse moduliert oder gar reguliert. Hierfür sollen in hES-Zellen drei verschiedene LTR7-HERVH-Loci, die offenbar zu verschiedenen Zeitpunkten der Phylogenese in das menschliche Genom gelangt sind, unabhängig voneinander funktional deletiert und die sich aus den genetisch veränderten hES-Zellen differenzierenden primordialen Keimzellen zu verschiedenen Zeitpunkten ihrer Entwicklung umfassend hinsichtlich ihres Transkriptoms sowie ihres Methyloms untersucht werden. Auf diesem Wege sollen mögliche Veränderungen in der Zugänglichkeit des Chromatins im Umfeld der modifizierten Gen-Loci und im Genexpressionsmuster der betreffenden Zellen identifiziert werden. Darüber hinaus soll die Funktion des Gens für TEX19,

das im Menschen die Retrotransposition eines anderen endogenen Retrovirus, Line-1 (L1), unterdrückt, detaillierter als bislang untersucht werden. Hierfür soll das Gen für TEX19, dessen homologes Genprodukt ES-Zellen der Maus die LINE-1-Retrotransposition unterdrückt, in hES-Zellen deletiert und anschließend der Frage nachgegangen werden, welche Konsequenzen dies für die Pluripotenz und Genomstabilität der genetisch modifizierten hES-Zellen und aus ihnen abgeleiteter Keimzellen hat. Auf lange Sicht könnten die Ergebnisse auch für die Entwicklung neuer präventiver bzw. therapeutischer Verfahren zur Anwendung beim Menschen von Belang sein.

Das **siebte** Forschungsvorhaben (198. Genehmigung nach dem StZG) befasst sich mit der Etablierung und Validierung kardiopulmonaler Organoide auf Grundlage von humanen embryonalen Stammzellen zur Erforschung von Infektionskrankheiten. Das Herz-Lungen-Organoid-Modell (*Lung-HFO*) soll die ordnungsgemäße Entwicklung und Funktion dieser Organe nachbilden und dazu dienen, die Effekte genetischer Veränderungen, pathologischer Vorgänge und pharmakologischer Interventionen, die häufig verschiedene Organe betreffen, besser zu verstehen, als dies unter Nutzung von Organoiden möglich ist, die lediglich einzelne Organe oder Gewebe repräsentieren. Nach umfassender Charakterisierung der Lung-HFOs soll überprüft werden, ob und inwieweit die Lung-HFOs dazu genutzt werden können, die Folgen einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bzw. SARS-Cov-2 auf zellulärer und molekularer Ebene zu untersuchen. Die Arbeiten sollen auch im Vergleich mit humanen iPS-Zellen durchgeführt werden, um zum einen die grundsätzliche Nutzbarkeit der entwickelten Vorgehensweisen in verschiedenen Typen pluripotenter Stammzellen nachzuweisen und zum anderen spezifischen Fragestellungen im Zusammenhang mit humanen Erkrankungen (Mukoviszidose, Diabetes Typ II) nachzugehen, für die krankheits- und patientenspezifische hiPS-Zellen verfügbar sind. Die Forschungsarbeiten sollen zu einem besseren Verständnis der frühen Lungenzell-Entwicklung beim Menschen führen sowie humane Multi-Gewebe-Organoiden verfügbar machen, die reife kardiale und pulmonale Zellen enthalten und an denen zum einen die Pathogenese multiorganischer Erkrankungen besser als bislang möglich erforscht und zum anderen Arzneimitteltargets identifiziert oder human-spezifische pharmakologisch/toxikologische Untersuchungen durchgeführt werden könnten.

Den Schwerpunkt des **achten** Forschungsvorhabens (199. Genehmigung nach dem StZG) bilden Untersuchungen zur Regulation des Zusammenspiels von epigenetischen und metabolischen Prozessen bei der Entwicklung humaner neuraler Zellen. Die Forschungsarbeiten sollen zur Klärung der Frage beitragen, auf welche Weise das Zusammenspiel der Regulation des Epigenoms und der Kontrolle des Zellstoffwechsels die Entwicklung neuraler Zellen im Menschen beeinflussen, welche Genprodukte dabei eine zentrale Rolle spielen und ob bzw. inwieweit mit Störungen der Neurogenese assoziierte genetische Veränderungen die Wechselwirkung zwischen epigenetischer und metabolischer Regulation beeinträchtigen. Hierfür sollen zunächst umfangreiche genetische Veränderungen an hES-Zellen vorgenommen werden, um Zelllinien zu erhalten, die einerseits ein CRISPR/dCas9-basiertes Screening ermöglichen, andererseits den oxidativen Status der Zelle anzeigen und eine Selektion hinsichtlich des neuralen Zelltyps (neurale Vorläuferzellen, Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten) erlauben. In einem mehrstufigen Screening-Verfahren sollen dann Gene identifiziert werden, die einerseits für die Entwicklung der verschiedenen neuralen Linien bzw. für die Aufrechterhaltung von deren Identität bedeutsam sind und die andererseits eine wesentliche Rolle im Zellmetabolismus bzw. bei der Regulation epigenetischer Prozesse spielen. Anschließend soll der Einfluss von Kandidatengenen, die mit dem mitochondrialen Stoffwechsel assoziiert sind, auf die neurale/neuronale Differenzierung innerhalb kortikaler Organoide untersucht werden. Ferner sollen mögliche Veränderungen in der räumlichen Verteilung der Genexpression im Organoid untersucht werden, was ggf. Rückschlüsse auf durch den Genverlustes bedingte, veränderte interzelluläre Kommunikation zulassen kann. Das Vorhaben dient der Erlangung von grundlegenden Erkenntnissen über Vorgänge bei der neuralen Differenzierung menschlicher Zellen, insbesondere im Zusammenhang mit Perturbationen von Prozessen des Energiestoffwechsels. Es werden

wesentliche Erkenntnisse über die Rolle der Stoffwechselaktivität und der epigenetischen Landschaft bei der Steuerung des Zellschicksals während der menschlichen Neurogenese erwartet. Diese können auch zu einem besseren Verständnis der Pathogenesemechanismen von Erkrankungen führen, welche mit hier identifizierten und näher untersuchten Genen assoziiert sind.

Gegenstand des **neunten** Forschungsvorhabens (200. Genehmigung nach dem StZG) sind Untersuchungen zur Wechselwirkung transkriptioneller und epigenetischer Programme mit morphogenen Signalwegen in Modellen der frühen Postimplantationsphase humaner Embryonen. Von Interesse ist dabei insbesondere die Rolle von SOXC-Transkriptionsfaktoren, deren Wechselwirkungspartner und der mit SOXC in Zusammenhang stehenden Signalübertragungswege im Zusammenspiel zwischen Signalmolekülen und transkriptionellen und epigenetischen Netzwerken während früher Entwicklungsprozesse in menschlichen embryonalen Zellen. Hierfür sollen u. a. zunächst zahlreiche genetisch veränderte hES-Zell-Linien etabliert werden, die eine (ggf. induzierbare) Hemmung oder Aktivierung von Signalwegen mit Relevanz für frühe embryonale Entwicklungsprozesse erlauben, ein Monitoring der Aktivierung spezifischer Signalwege ermöglichen sowie die Verfolgung der Entwicklung von hES-Zellen in Zellen der verschiedenen Keimblätter gestatten. Anschließend soll dann der Einfluss der Aktivität der Gene, die für SOXC-Proteine codieren, auf den Übergang zwischen naiver und geprägter („*primed*“) Pluripotenz humaner ES-Zellen untersucht werden, wobei hier auch die Beeinflussung der epigenetischen Eigenschaften der Zellen in verschiedenen Pluripotenz-Zuständen analysiert und Interaktionspartner und Zielgene der SOXC-Proteine identifiziert und charakterisiert werden sollen. Ferner soll bestimmt werden, ob und inwieweit Veränderungen in der Verfügbarkeit der SOXC-Proteine bzw. die Modulation der mit ihnen assoziierten Signalwege das Differenzierungsverhalten von ES-Zellen in die Vorläuferzellen der drei Keimblätter beeinflussen. Hierfür sollen (genetisch veränderte und Wildtyp-) hES-Zellen unter 3D oder 2D-Bedingungen zur Etablierung von Gastruloiden genutzt und bestimmt werden, ob und inwieweit die Hemmung bzw. Aktivierung der mit den SOXC-Proteinen assoziierten Signalwegen zu Veränderungen in der Zusammensetzung, Größe, Vitalität sowie in den molekularen Eigenschaften der Gastruloide führen. Die erwarteten Forschungsergebnisse können insgesamt dazu beitragen, wesentliche molekulare Grundlagen für frühe Differenzierungsentscheidungen in embryonalen Stammzellen aufzuklären, und damit einen wichtigen Erkenntnisgewinn in Bezug auf die frühe Embryonalentwicklung des Menschen erbringen.

Weitere Informationen zum Inhalt der Forschungsvorhaben können dem [Register des RKI](#) entnommen werden. Die wesentlichen Argumente der ZES, die die Hochrangigkeit 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 9) wurden zwei von Forschern bzw. Institutionen eingereicht, die bislang nicht im Besitz einer Genehmigung nach dem StZG waren. Sieben Anträge wurden von Forschern bzw. Institutionen gestellt, die bereits in der Vergangenheit Genehmigungen nach dem StZG erhalten hatten. Das RKI ist bei der Entscheidung über die Genehmigungsfähigkeit von Anträgen bislang in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt. Im aktuellen Berichtszeitraum sind keine Anträge auf inhaltliche Erweiterung bereits genehmigter Forschungsvorhaben eingegangen; dementsprechend wurden keine Stellungnahmen der ZES zu Anträgen auf Genehmigungserweiterungen abgegeben.

In ihrer nunmehr 22 Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES zu insgesamt 194 Anträgen auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen Stellungnahmen gegenüber dem RKI abgegeben. Inhaltsgleiche Anträge bedürfen im Allgemeinen nur einer einmaligen Stellungnahme der ZES.

Das RKI hat seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes im Jahr 2002 insgesamt 200 Genehmigungen erteilt, die zum Teil erweitert wurden ¹. 57 dieser Genehmigungen sind bislang erloschen. Gegenwärtig sind in Deutschland 98 Gruppen an 55 Forschungseinrichtungen im Besitz von Genehmigungen nach dem StZG und können Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen durchführen (Stand 31.12.2024).

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

3.1. Forschungsthemen im Berichtszeitraum

3.1.1. Grundlagenforschung und deren Umsetzung (Translation)

Von den neun im Berichtszeitraum bewerteten Forschungsvorhaben können acht Vorhaben dem Bereich der Grundlagenforschung zugeordnet werden (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1-2, 4-9). Zwei dieser Forschungsvorhaben berühren darüber hinaus das Gebiet der translationalen Forschung (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 4 und 7).

In der Mehrzahl der Forschungsvorhaben wird ein besseres Verständnis der Pathogenese verschiedener Erkrankungen angestrebt: zwei Vorhaben beschäftigen sich mit der Pathogenese des Diabetes mellitus (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1 und 2), zwei weitere Vorhaben erforschen die Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen bzw. neurologischen Entwicklungsstörungen (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 5 und 8), und ein Vorhaben beschäftigt sich mit der Pathogenese von Infektionskrankheiten (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 7).

3.1.2. Präklinische Forschung

Eines der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben bereitet die Anwendung von Forschungsergebnissen in die Patientenversorgung vor. Das Forschungsvorhaben des Helmholtz Zentrum München (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 3) zielt darauf ab, eine klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie (Phase I/II) an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 vorzubereiten. Dazu sollen im beantragten Projekt therapeutisch nutzbare pankreatische Beta-Zellen aus hES-Zellen erzeugt werden und in verschiedenen Tiermodellen Aspekte der Sicherheit und Wirksamkeit einer voraussichtlich therapeutisch wirksamen Dosis des Zellproduktes untersucht werden. Die Forschungsarbeiten könnten somit zur Entwicklung eines dringend benötigten Therapieverfahrens von Diabetes Typ 1-Patienten beitragen.

3.1.3. Verwendung von 3D-Organoid-Modellen

In vier der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben werden 3D-Organoid-Modelle eingesetzt (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 2, 4, 7 und 8). 3D-Organoiden sind dreidimensionale Mikrogewebe aus verschiedenen Zellen, die aus Stammzellen generiert werden, um die komplexe Struktur und Funktionalität menschlicher Organe nachzubilden. Im Fokus des Projekts der Medizinischen Hochschule Hannover (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 7) steht die Etablierung

¹ Die Diskrepanz zwischen bislang 193 befürwortenden Stellungnahmen der ZES und bislang 200 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.

und Validierung eines 3D-Organoid-Modells in Form eines Herz-Lungen-Organoid-Modells. Hierbei soll auf Basis von bereits bestehenden sog. herzbildenden Organoiden (heart forming organoids, HFOs) zusätzlich Lungengewebe integriert werden, um sog. Lung-HFOs zu generieren. Nachfolgend soll die Eignung der gewonnenen Lung-HFOs als Krankheitsmodell für bakterielle und virale Infektionen überprüft werden. Gegenstand des Projekts der Universität Ulm (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 2) ist die Entwicklung von humanen Zellmodellen, an denen Fragestellungen zu den molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Entwicklung des menschlichen Verdauungssystems beantwortet und Ursachen von genetisch bedingten (hereditären) Erkrankungen des Pankreas untersucht werden können, wobei insbesondere das Zusammenspiel von Zellen des Pankreas, des Darms und des Fettgewebes erforscht werden soll. Im Projekt der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 4) sollen Hirnorganoide etabliert und validiert werden, um entwicklungsabhängige Prozesse und deren anästhesiologische Relevanz im Hinblick auf die GABA-abhängige Neurotransmission zu untersuchen. Anhand der Organoide soll analysiert werden, welche Auswirkungen die Exposition gegenüber verschiedenen Anästhetika für die frühe Hirnentwicklung hat und überdies krankheitsassoziierte Störungen des GABAergen Systems simuliert werden. Im Rahmen des Projektes am Max-Planck-Institut für Immunologie und Epigenetik in Freiburg im Breisgau (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 8) kommen ebenfalls Hirnorganoide zum Einsatz, um die Regulation des Zusammenspiels von epigenetischen und metabolischen Prozessen bei der Entwicklung humaner neuraler Zellen zu untersuchen. Neben Erkenntnissen über molekulare Vorgänge bei der Differenzierung in verschiedene neurale Zelllinien wird ein umfassendes Bild von den Effekten der Perturbation jeweils eines spezifischen Gens in einem komplexen und funktionellen *In-vitro*-Modell für die Gehirnentwicklung des Menschen erwartet, aus dem sich ggf. auch neue Erkenntnisse über die Pathogenese von Erkrankungen ableiten lassen, die mit dem betreffenden Gen assoziiert sind.

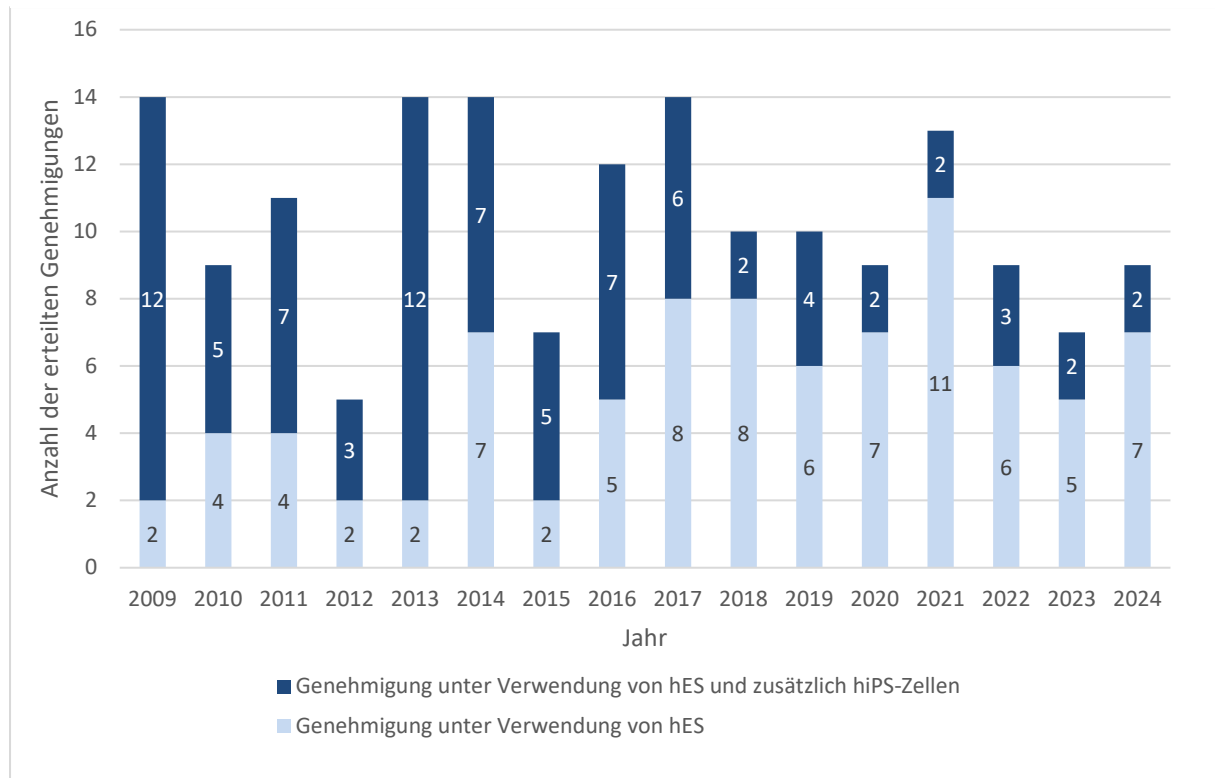
3.2. Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen

Vergleichende Untersuchungen an hiPS- und hES-Zellen sind im Jahr 2024 Gegenstand in lediglich zwei der neun im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben (Abbildung 1). Dies bekräftigt, dass hES-Zellen auch in Deutschland weiterhin ein eigenständiger Forschungsgegenstand sind und, anders als bei Etablierung der ersten humanen iPS-Zellen von manchen angenommen, nicht ausschließlich oder überwiegend im Vergleich zu hiPS-Zellen eingesetzt werden.

Im Vorhaben der TU München werden hES-Zellen auch als Referenzmaterial eingesetzt, um das Potenzial von hiPS-Zellen einschätzen zu können, in Insulin-produzierende Insel- und Beta-Zellen zu differenzieren (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1). 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.

Bei dem Vorhaben der Medizinischen Hochschule Hannover werden hES-Zellen ebenfalls auch als Referenzmaterial eingesetzt (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 7). In diesem Fall geht es darum, das Potenzial von hiPS-Zellen im Vergleich zu hES-Zellen bei der Etablierung und Validierung kardiopulmonaler Organoide zwecks Erforschung von Infektionskrankheiten zu untersuchen und die mit hES-Zellen etablierten Vorgehensweisen auf aus Patientenmaterial hergestellte krankheitsspezifische hiPS-Zellen anzuwenden.

Abbildung 1: Verwendung von hES- und hiPS-Zellen in genehmigten Forschungsvorhaben 2009 - 2024. Gezeigt sind die Anzahl der Forschungsvorhaben in denen ausschließlich hES-Zellen verwendet werden (hellblau) sowie die Anzahl der Forschungsvorhaben, in denen außer hES- zusätzlich auch hiPS-Zellen verwendet werden (dunkelblau). Quelle: Robert Koch-Institut



Die in Tabelle 3 aufgeführten klinischen Studien werden unter Verwendung von Zelltherapeutika durchgeführt, die aus hES-Zellen (64/168) oder hiPS-Zellen (104/168) abgeleitet wurden, wobei der Anteil an Studien mit hiPS-Zell-abgeleiteten Zelltherapeutika überwiegt.

Studien auf Basis hES-Zell-abgeleiteter Zellen zielen überwiegend auf die Behandlung von Erkrankungen des Auges und der Augenanhangsgebilde (25/64 Studien), des Stoffwechsels (11/64) sowie des Nervensystems (10/64 Studien). Zudem gilt das Interesse der Behandlung von Verletzungen des Rückenmarks (5/64) sowie Krankheiten des Urogenitalsystems (4/64) und des Kreislaufsystems (3/64) (s. Tabelle 3 sowie Appendix).

Klinische Studien unter Nutzung von hiPS-Zell-abgeleiteten Zellen zielen vorrangig auf die Entwicklung von Therapien von (bösartigen) Neubildungen (34/104), Krankheiten des Kreislaufsystems (22/104), Krankheiten des Nervensystems (14/104) sowie Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (11/104) (s. Tabelle 3 sowie Appendix).

In zwei weiteren Studien werden Zellen genutzt, die auf humanen parthenogenetisch erzeugten pluripotenten Stammzellen (hpPS-Zellen) basieren, und in einer weiteren Studie werden Zellen verwendet, die aus durch Kerntransfer (SCNT) entstandenen Embryonen abgeleitet wurden (NT-hES-Zellen). Klinische Studien, die unter Nutzung von aus NT-hES-Zellen oder von aus hpPS-Zellen abgeleiteten Zellen erfolgen, haben die Behandlung der altersbedingten Makula-Degeneration bzw. der Parkinson-Krankheit zum Gegenstand (nicht tabellarisch aufgeführt).

Tabelle 3: Übersicht über weltweit durchgeführte klinische Studien, die auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen durchgeführt bzw. initiiert wurden/werden (2010 - 2024), inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien.

*Probanden bezieht sich auf die Anzahl der Studienteilnehmer, die für die jeweilige Studie rekrutiert werden sollen. Die Anzahl kann auch Patienten in Kontrollgruppen umfassen. Die Anzahl der Probanden, die bereits behandelt werden bzw. wurden, ist derzeit nur teilweise öffentlich 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: 31.12.2024).

Zellart	hES-Zellen		hiPS-Zellen	
Krankheit	Anzahl Studien	geplante Anzahl Probanden*	Anzahl Studien	geplante Anzahl Probanden*
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	11	287	4	73
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	25	417	11	221
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	0	0	4	27
Krankheiten des Kreislaufsystems	3	58	22	410
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1	18	5	448
Krankheiten des Nervensystems	10	156	14	144
Krankheiten des Urogenitalsystems	4	96	1	16
Neubildungen	1	9	34	1797
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	6	83	5	88
Vorläufige Zuordnungen für Krankheiten mit unklarer Ätiologie und nicht belegte Schlüsselnummern	2	29	2	19
Krankheiten der Haut und der Unterhaut	0	0	1	20
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	0	0	1	15
Krankheiten des Verdauungssystems	1	5	0	0
Gesamtergebnis	64	1158	104	3278

3.3.2. Geographische Verteilung klinischer Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen

Eine Übersicht über die Länder, in denen die klinischen Studien initiiert wurden bzw. werden, kann den Abbildungen 2a und 2b entnommen werden. Hier wird ersichtlich, dass im Zeitraum 2010 bis 2024 klinische Studien auf der Basis von hES-Zellen überwiegend in den USA, China, Südkorea und Großbritannien durchgeführt werden (s. Abbildung 2a); Studien unter Einsatz hiPS-Zell-abgeleiteter Zellprodukte finden vorwiegend in China, den USA, Japan und Australien statt (s. Abbildung 2b).

Ferner hat sich in den letzten Jahren das Spektrum der Länder erweitert, in denen klinische Studien auf der Grundlage von hES-Zellen initiiert werden: dies sind der Iran und Schweden. HiPS-Zell-basierte Studien wurden in den letzten Jahren außerdem in Deutschland, Indien, Iran, Niederlande und Südkorea initiiert.

Länder, die ausschließlich Studien mit hiPS-Zell-abgeleiteten Zellprodukten durchführen sind Australien, Deutschland und die Niederlande; in 2024 ist Indien hinzugekommen.

Abbildung 2 (a und b): Übersicht der Länder, in denen klinische Studien auf der Basis von humanen pluripotenten Stammzellen initiiert wurden, (Startjahr der klinischen Studie 2010 - 2024), inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien.

Abbildung 2a zeigt Studien, die auf hES-Zellen basieren; **Abbildung 2b** zeigt Studien, die auf Grundlage von hiPS-Zellen erfolgen. 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: 31.12.2024.

Abbildung 2a:

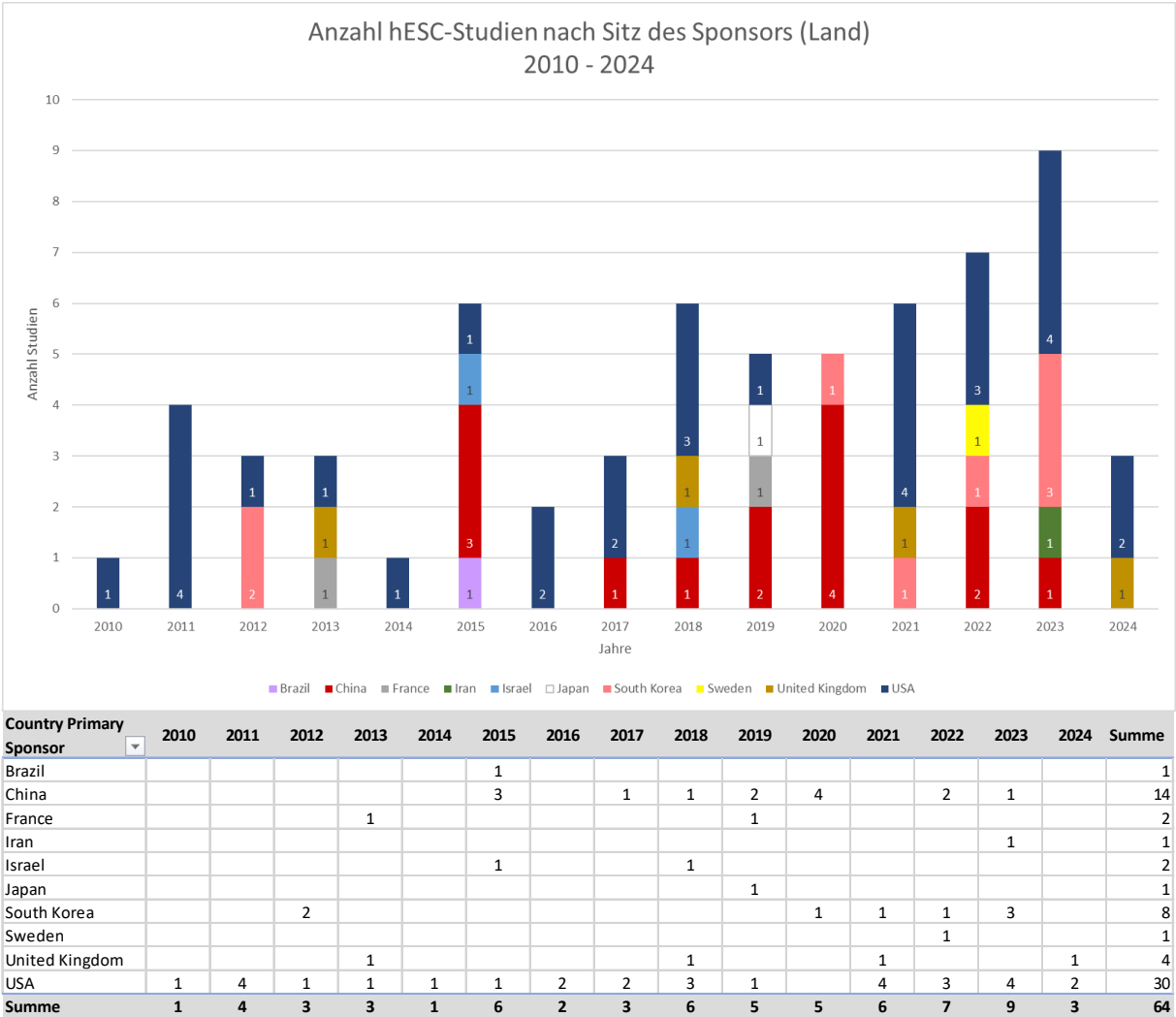
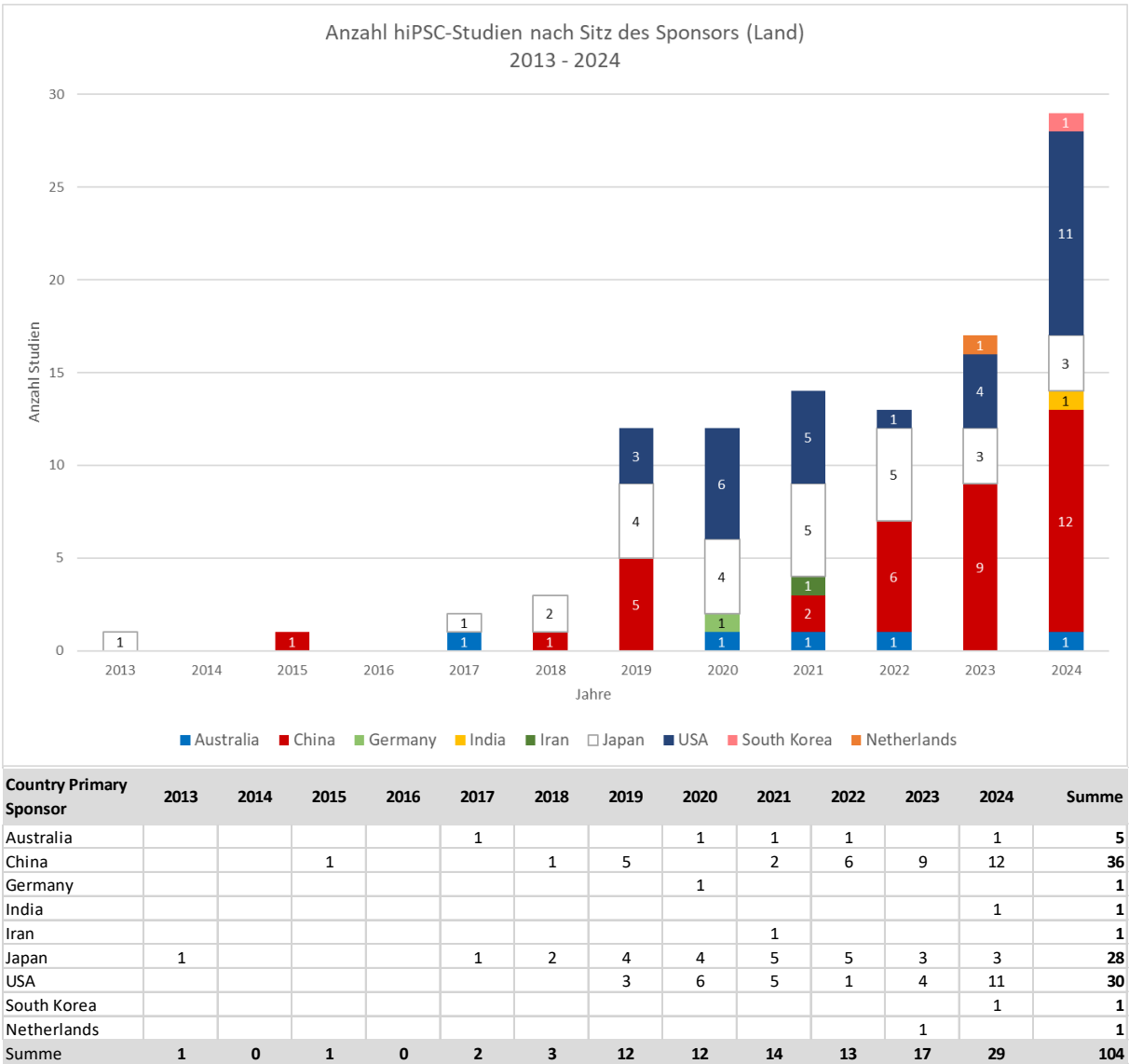


Abbildung 2b:



3.3.3. Indikationen klinischer Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen

Klinische Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen werden mittlerweile zu einer Vielzahl unterschiedlicher Indikationen durchgeführt. Studien auf der Basis von hES-Zellen werden schwerpunktmäßig bei Krankheiten des Auges, des Stoffwechsels und des Nervensystems durchgeführt (s. Abbildung 3a). Studien unter Einsatz hiPS-Zell-abgeleiteter Zellprodukte befassen sich vorwiegend mit bösartigen Neubildungen, Krankheiten des Kreislaufsystems, des Nervensystems und der Augen (s. Abbildung 3b).

Abbildung 3 (a und b): Anzahl klinischer Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen nach Indikation (ICD-10-GM Version 2020 deutsch), Startjahr der klinischen Studie 2010 - 2024, inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien.

Abbildung 3a zeigt Studien, die auf hES-Zellen basieren; **Abbildung 3b** zeigt Studien, die auf Grundlage von hiPS-Zellen erfolgen. 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: 31.12.2024.

Abbildung 3a:

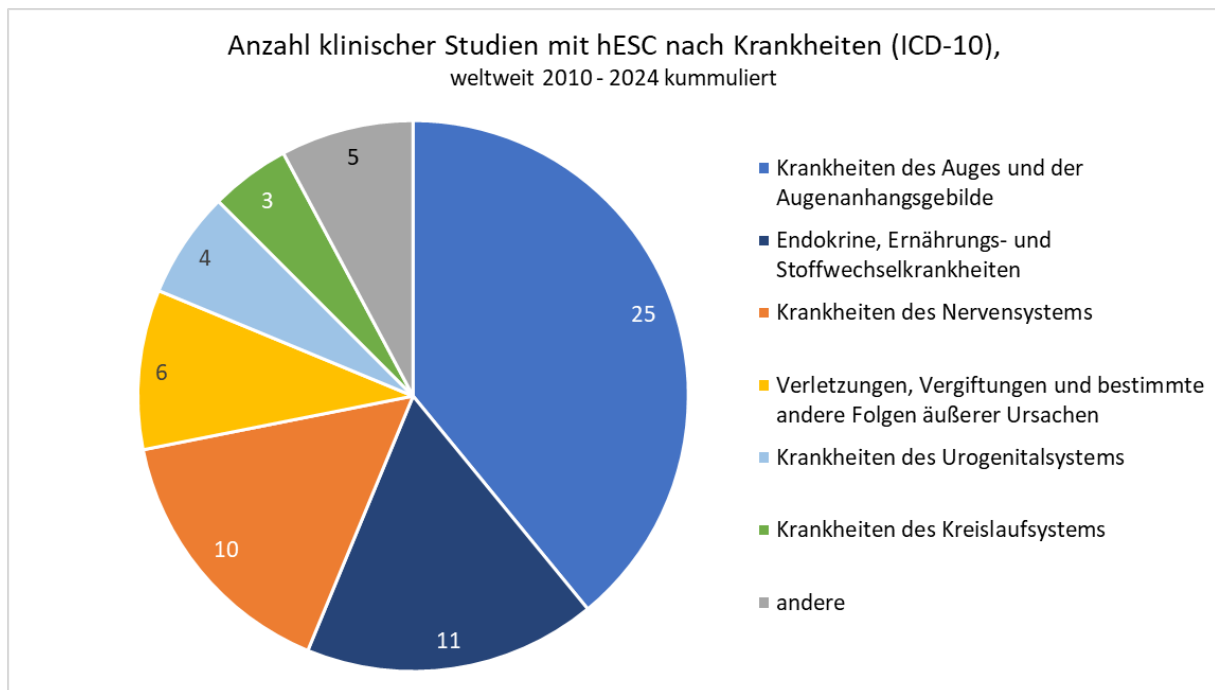
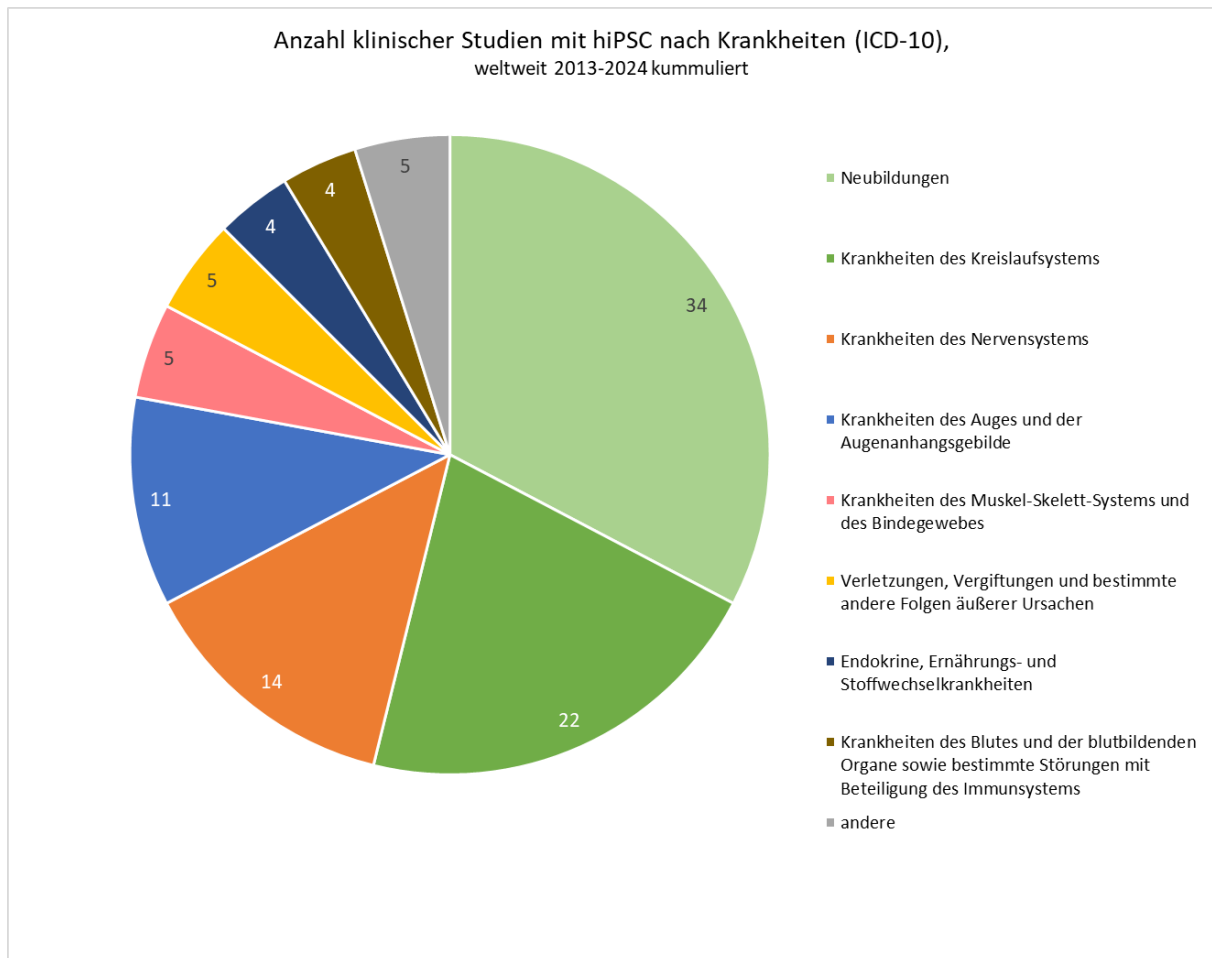


Abbildung 3b:



4. Abschließende Bemerkung

Unverändert gelten die Hinweise, die in den zurückliegenden Tätigkeitsberichten der ZES zu den Desideraten des Stammzellgesetzes mehrfach gegeben wurden. Zweiundzwanzig 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 18 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 22. Tätigkeitsbericht wurde auf der 120. ordentlichen Sitzung der ZES am 10. März 2025 beschlossen.

Appendix

Tabelle A (1 und 2): Übersicht über weltweit durchgeführte klinische Studien, die auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen durchgeführt bzw. initiiert wurden/werden (2010 - 2024), inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien.

Tabelle A1 zeigt Studien, die auf hES-Zellen basieren; **Tabelle A2** zeigt Studien, die auf Grundlage von hiPS-Zellen erfolgen.

*Probanden bezieht sich auf die Anzahl der Studienteilnehmer, die für die jeweilige Studie rekrutiert werden sollen. Die Anzahl kann auch Patienten in Kontrollgruppen umfassen. Die Anzahl der Probanden, die bereits behandelt werden bzw. wurden, ist derzeit nur teilweise öffentlich 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: 31.12.2024).

Tabelle A1:

Krankheit	Anzahl Studien hES-Zellen	geplante Anzahl Probanden*
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	11	287
Diabetes mellitus, Typ 1	9	254
Primäre Ovarialinsuffizienz	1	28
Störungen des Harnstoffzyklus	1	5
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	25	417
Degeneration der Makula und des hinteren Poles: Altersbedingte trockene Makuladegeneration	11	230
Hereditäre Netzhautdystrophie: Retinitis pigmentosa	2	17
Hereditäre Netzhautdystrophie: Stargardt-Krankheit	5	53
Sonstige Affektionen der Netzhaut	4	86
Hereditäre Netzhautdystrophie	1	10
Altersbedingte feuchte Makuladegeneration	1	9
Affektionen des Augapfels	1	12
Krankheiten des Kreislaufsystems	3	58
Ischämische Herzkrankheiten	1	10
Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet	1	30
Linksherzinsuffizienz	1	18
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1	18
Meniskusschädigung durch alten Riss oder alte Verletzung	1	18
Krankheiten des Nervensystems	10	156
Motoneuron-Krankheit	1	16
Primäres Parkinson-Syndrom	6	60
Multiple Sklerose	1	30
Epilepsie	2	50
Krankheiten des Urogenitalsystems	4	96
Interstitielle Zystitis (chronisch)	2	31
Intrauterine Synechien	1	32
Neuromuskuläre Dysfunktion der Harnblase, nicht näher bezeichnet	1	33
Neubildungen	1	9
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	1	9
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	6	83
Verletzung des Rückenmarkes, Höhe nicht näher bezeichnet	5	65

Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen und Graft-versus-Host-Krankheit	1	18
Vorläufige Zuordnungen für Krankheiten mit unklarer Ätiologie und nicht belegte Schlüsselnummern	2	29
COVID-19	2	29
Krankheiten des Verdauungssystems	1	5
Akutes und subakutes Leberversagen	1	5
Gesamtergebnis	64	1158

Tabelle A2:

Krankheit	Anzahl Studien hiPS-Zellen	geplante Anzahl Probanden*
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	4	73
Diabetes mellitus, Typ 1	2	23
Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus mit multiplen Komplikationen mit diabetischem Fußsyndrom	1	30
Diabetes mellitus, Typ 2	1	20
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	11	221
Altersbedingte feuchte Makuladegeneration	2	7
Degeneration der Makula und des hinteren Poles: Altersbedingte trockene Makuladegeneration	2	74
Hereditäre Netzhautdystrophie: Retinitis pigmentosa	1	2
Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Hornhaut	1	4
Affektion der Netzhaut, nicht näher bezeichnet	3	121
Keratopathia bullosa	1	3
Degeneration der Makula und des hinteren Poles	1	10
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	4	27
Beta-Thalassämie	2	14
Sonstige aplastische Anämien	1	1
Störung mit Beteiligung des Immunsystems, nicht näher bezeichnet	1	12
Krankheiten des Kreislaufsystems	22	410
Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet	4	72
Ischämische Kardiomyopathie	8	70
Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	8	231
Atherosklerose der Extremitätenarterien	1	27
Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet	1	10
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	5	448
Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	2	324
Gonarthrose [Arthrose des Kniegelenkes]	1	12
Systemischer Lupus erythematodes	2	112
Krankheiten des Nervensystems	14	144
Primäres Parkinson-Syndrom	12	133

Muskeldystrophie	1	8
Motoneuron-Krankheit	1	3
Neubildungen	34	1797
Bösartige Neubildungen	8	524
Kopf, Gesicht und Hals	2	15
Myeloische Leukämie	1	72
Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]	2	152
Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]	1	32
Akute myeloblastische Leukämie [AML]	10	254
Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	1	7
Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane	1	3
Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet	1	10
Carcinoma in situ sonstiger und nicht näher bezeichneter Genitalorgane	1	18
Multiples Myelom	1	31
B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	3	616
Bösartige Neubildung des Ovars	1	33
Bösartige Neubildung des Gehirns - Gehirn nicht näher bezeichnet	1	30
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	5	88
Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen und Graft-versus-Host-Krankheit	2	76
Riss des Kniegelenkknorpels, akut	1	4
Verletzung des Rückenmarkes, Höhe nicht näher bezeichnet	2	8
Vorläufige Zuordnungen für Krankheiten mit unklarer Ätiologie und nicht belegte Schlüsselnummern	2	19
COVID-19	2	19
Krankheiten der Haut und der Unterhaut	1	20
Atopisches [endogenes] Ekzem	1	20
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	1	15
Mononukleose durch Gamma-Herpesviren	1	15
Krankheiten des Urogenitalsystems	1	16
Niereninsuffizienz	1	16
Gesamtergebnis	104	3278