Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

Achter Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.12.2009 bis 31.12.2010

1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) ist ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, dessen Aufgabe die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach dem Stammzellgesetz ist. Dieses Gesetz („Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG)“ vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277, http://217.160.60.235/BGBL/bgbl1f/BGBl102042s 2277.pdf), geändert durch das Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14. August 2008 (BGBl. I S. 1708, http://www.bgblportal.de/BGBL/bgbl1f/bgbl108s1708.pdf), 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) (http://217.160.60.235/BGBL/bgbl1f/ bgbl102s2663.pdf) regeln die Tätigkeit der Kommission.

Die ZES wurde erstmalig mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes zum 1. Juli 2002 für drei Jahre durch die Bundesregierung berufen und arbeitet inzwischen in ihrer dritten Berufungsperiode. Die insgesamt 18 Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der Kommission nehmen die Tätigkeit in der ZES ehrenamtlich wahr. Sie vertreten die Bereiche Biologie, Medizin sowie philosophische, medizinische und theologische Ethik (siehe Tabelle 1). Gemäß ZES-Verordnung nehmen die stellvertretenden Mitglieder ebenso wie die Mitglieder regelmäßig an den Beratungen der Anträge teil.

§ 9 StZG legt die Aufgabe der ZES fest, anhand der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen festzustellen, ob das beantragte Projekt den Kriterien des § 5 StZG entspricht und in diesem Sinne ethisch vertretbar ist. Dabei ist zu prüfen, ob die beantragte Verwendung humaner ES-Zellen hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn dient (§ 5 Nr. 1 StZG), ob für die in Blick genommenen wissenschaftlichen Fragestellungen die geforderten Vorklärungen vorliegen (§ 5 Nr. 2 a StZG) und ob sich der mit dem Vorhaben angestrebte Erkenntnisgewinn voraussichtlich nur unter Verwendung humaner embryonaler Stammzellen erreichen lässt (§ 5 Nr. 2b StZG). Auf der Grundlage von vier Voten, die aus dem Kreis der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder vorbereitet werden, fasst die ZES die Ergebnisse der Antragsprüfung in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen. Die Stellungnahme wird anschließend der nach dem StZG zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), übermittelt.

Die Tätigkeit der ZES erfordert für die Bewertung von Anträgen auch die Beobachtung und Erfassung der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellenforschung. Derzeit zeichnen sich neue Entwicklungen in der Grundlagen-forschung wie auch in der anwendungsorientierten Forschung ab. Auf der Grundlage von hES-Zellen werden Anwendungsoptionen für bestimmte therapeutische Indikationen erkennbar, und die Entwicklung von Wirkstoff- und Toxizitätstestsystemen, namentlich Testsystemen für Embryotoxizität, auf der Basis von humanen pluripotenten Stammzellen nimmt weltweit zu.

Die jährlichen Tätigkeitsberichte der ZES, die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht werden (§ 14 ZESV) sind auf den Internetseiten des BMG (www.bmg.bund.de) und des RKI (http://www.rki.de/cln_160/nn_207092/DE/Content/Gesund/Stammzellen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht__node.html?__nnn=true) einsehbar.

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
Biologie	Prof. Dr. rer. nat. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster	Prof. Dr. rer. nat. Martin Zenke Institut für Biomedizinische Technologien Abt. Zellbiologie RWTH Aachen
	Prof. Dr. rer. nat. Anna M. Wobus **(Stellvertretende Vorsitzende)** Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Abteilung Zytogenetik Gatersleben	Prof. Dr. med. Ursula Just Biochemisches Institut Christian-Albrechts-Universität Kiel
Ethik	Prof. Dr. phil. Ludwig Siep **(Vorsitzender)** Philosophisches Seminar Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. phil. Jan Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität in Hagen
	Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. med. Giovanni Maio, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Medizin	Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie Universität Rostock	Prof. Dr. med. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. med. Marion B. Kiechle **(Stellvertretende Vorsitzende)** Frauenklinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar Technische Universität München	Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu
	Prof. Dr. med. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin V Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. med. Ulf Rapp Max-Planck-Institut für Biochemie Abt. Molekularbiologie München
Theologie	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner Wissenschaftlich-Theologisches Seminar Lehrstuhl Systematische Theologie/Ethik Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. theol. Hartmut Kreß Evangelisch-Theologische Fakultät Abteilung für Sozialethik und Systematische Theologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	Prof. Dr. theol. Dr. phil. Antonio Autiero Seminar für Moraltheologie Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. theol. Konrad Hilpert Lehrstuhl für Moraltheologie Katholisch-theologische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand Dezember 2010

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

Im Berichtszeitraum wurden sieben Sitzungen der ZES durchgeführt und insgesamt neun Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen sowie ein Antrag auf Erweiterung eines bereits genehmigten Projekts beraten. Zu sieben Anträgen und dem Erweiterungsantrag hat die ZES positive Stellungnahmen abgegeben. Diese Vorhaben erfüllen die Voraussetzungen des § 5 StZG und sind in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG). Ein Antrag (51. Genehmigung nach dem StZG) wurde bereits 2008 beraten und positiv bewertet; auf Ersuchen des Antragstellers war das Verfahren aber ausgesetzt und erst im Januar 2010 wieder aufgenommen worden; die positive Antragsbewertung durch die ZES wurde aufrechterhalten. Zwei weitere Anträge sind von der ZES bereits positiv bewertet worden, befinden sich aber noch im Genehmigungsverfahren. Eine zusammenfassende Übersicht über die von der ZES positiv bewerteten und vom RKI im Berichtszeitraum genehmigten Anträge findet sich in Tabelle 2.

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Thema des Vorhabens	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (50)	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Zentrum für Biologische Signalstudien (bioss)	Untersuchungen zur Chromatin-Dynamik in induzierten pluripotenten und embryonalen Stammzellen des Menschen	14.12.2009
2 (51)	Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Untersuchungen zur endothelialen Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen und humaner induzierter pluripotenter Stammzellen	19.05.2008
3 (52)	Max-Planck-Gesellschaft, Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin, Münster	Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in Herzmuskel- und Nervenzellen	22.02.2010
4 (53)	Dr. Hans-Jörg Bühring, Universitätsklinikum Tübingen	Arbeiten zur vergleichenden Untersuchung humaner spermatogonialer und humaner embryonaler Stammzellen	14.04.2010
5 (54)	Dr. Dr. Tomo Šarić, Institut für Neurophysiologie der Universität Köln	Untersuchung von Zellalterungs-Prozessen bei humanen mesenchymalen Stammzellen unter vergleichender Verwendung humaner embryonaler Stammzellen.	19.05.2010
6 (55)	Medizinische Hochschule Hannover	Vergleichende Untersuchung der Glykosylierungsmuster in humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen	13.10.2010

7 (56) (57)	Prof. Dr. Albrecht Müller, Institut für Med. Strahlenkunde und Zellforschung im Zentrum Experimentelle Molekulare Medizin, und Frau Prof Dr. Anna-Leena Sirén Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Universität Würzburg	Vergleichende Untersuchung der Neurogenese aus humanen parthenogenetisch erzeugten pluripotenten Stammzellen und humanen embryonalen Stammzellen	15.11.2010
8 (58)	Prof. Dr. Dr. Bernd Fischer, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Analyse des Einflusses von metabolischen Determinanten und Umweltkontaminanten auf die adipogene Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen	15.11.2010

Erweiterung eines genehmigten Antrags			
9 Erweite-rung der Genehmi-gung (16)	Prof. Dr. Sigurd Lenzen, Medizinische Hochschule Hannover, Institut für klinische Biochemie	Gezielte Zerstörung undifferenzierter embryonaler Stammzellen in pankreatischen Differenzierungskulturen	22.02.2010

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

In den der ZES im Berichtszeitraum vorgelegten Forschungsvorhaben stehen grundlegende Fragen zu entwicklungsbiologischen Prozessen beim Menschen im Vordergrund. Daneben dienen hES-Zellen in mehreren Fällen Vergleichszwecken bei der Charakterisierung und Differenzierung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen; Vorhaben 1, 2, 6) oder von pluripotenten Zellen anderer Herkunft (Vorhaben 4, 5, 7).

Gegenstand des ersten Projektes (50. Genehmigung) ist die Untersuchung dynamischer Prozesse des Chromatins, die für die Aufrechterhaltung der für pluripotente Zellen wesentlichen Eigenschaften humaner ES- und iPS-Zellen verantwortlich sind. Ferner soll die Fragestellung untersucht werden, ob und inwieweit es messbare Unterschiede in der Dynamik und Mobilität bestimmter Chromatin-assoziierter Proteine zwischen hES- und hiPS-Zellen bzw. zwischen auf verschiedenen Wegen hergestellten hiPS-Zellen gibt. Schließlich soll der Reprogrammierungsprozess somatischer Zellen auf Ebene des Chromatins verfolgt werden.

Die Gewinnung endothelialer Vorläuferzellen aus hES-Zellen, deren Vergleich mit Vorläuferzellen, die aus hiPS-Zellen gewonnen wurden, und die eingehende Analyse ihres *In-vitro*-Potentials zur endothelialen Differenzierung sind Inhalt des zweiten Projektes (51. Genehmigung). Die Eignung der aus beiden Stammzelltypen gewonnenen endothelialen Vorläuferzellen zur Therapie ischämischer Erkrankungen soll dann vergleichend in verschiedenen Mausmodellen untersucht werden, insbesondere hinsichtlich der Gefäßneubildung sowie der Integration der transplantierten Zellen in murine Endothelien. Ferner befasst sich das Projekt mit der Fragestellung, ob endotheliale Zellen, die aus hiPS-

Zellen von Patienten mit ischämischen Erkrankungen gewonnen werden, im Vergleich zu endothelialen Zellen, die aus hES-Zellen und hiPS-Zellen gesunder Probanden differenziert wurden, veränderte Eigenschaften aufweisen.

Die Entwicklung neuer methodischer Ansätze für die Bereitstellung hoch angereicherter Populationen funktionsfähiger menschlicher Neuronen und Kardiomyozyten steht im Mittelpunkt des dritten Projektes (52. Genehmigung). Dabei sollen durch Transfer entsprechender Reporter- und Markergen-Expressionskassetten in hES-Zellen die Prozesse der *In-vitro*-Differenzierung von der undifferenzierten Stammzelle bis hin zu reifen Herzmuskelzellen bzw. bis hin zu terminal differenzierten dopaminergen Neuronen und Motoneuronen analysiert und optimiert werden. Ferner ist vorgesehen, durch Überexpression bzw. durch Hemmung der Expression von Genen, deren Produkte bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen eine Rolle spielen, Zellmodelle für diese Erkrankungen auf der Basis von hES-Zellen bereitzustellen. In einem weiteren Schritt ist geplant, diese aus hES-Zellen gewonnenen neuronalen Zellen mit entsprechenden Zellen zu vergleichen, die aus hiPS-Zellen von Patienten mit der jeweiligen neurodegenerativen Erkrankung differenziert wurden. Weiterhin sind Untersuchungen zum kardialen Differenzierungspotential humaner iPS-Zellen und die Herstellung von hiPS-Zellen aus Patienten mit spezifischen koronaren Erkrankungen geplant. Im Rahmen von *proof-of-principle*-Studien ist die Entwicklung eines *In-vitro*-Testsystems für pharmakologisch wirksame Substanzen beabsichtigt, das auf von hES-Zellen abgeleiteten Kardiomyozyten basieren soll.

Projekt 4 (53. Genehmigung) befasst sich mit vergleichenden Untersuchungen von hES-Zellen mit Stammzellen aus humanem Hodengewebe (*human adult germline stem cells*, haGSCs). Das Vorhaben bezieht sich auf einen Teilaspekt eines Vorhabens, dem bereits im vergangenen Berichtszeitraum eine Genehmigung erteilt worden war (35. Genehmigung). Durch vergleichende Untersuchungen an hES-Zellen soll geklärt werden, ob auf haGSCs identifizierte Oberflächenmoleküle auch auf hES-Zellen vorhanden sind und ob sich haGSCs und hES-Zellen bezüglich der Präsenz und Eigenschaften dieser Oberflächenmoleküle unterscheiden.

In einem weiteren Vorhaben werden hES-Zellen zu Vergleichszwecken zum Verständnis von Zellalterungsprozessen benötigt (54. Genehmigung). Schwerpunkt sind Untersuchungen von Zellalterungsvorgängen bei multipotenten mesenchymalen Stammzellen (MSCs), die im Laufe ihrer Kultivierung das Wachstum einstellen (replikative Seneszenz). Für die Identifizierung von Faktoren und Signalwegen, die bei der Alterung von MSCs von Bedeutung sind, sollen MSCs geringer und hoher Passagenzahl hinsichtlich ihrer Genexpressionsprofile und der DNA-Methylierungsmuster sowie mit hES-Zellen, die einen nicht-seneszenten Zelltyp darstellen, verglichen werden. Prozesse der Zellalterung sollen auch an hiPS-Zellen untersucht werden, die aus verschieden lang kultivierten MSCs gewonnen wurden. Zur Klärung der Frage, ob die aus MSCs gewonnenen hiPS-Zellen für pluripotente Stammzellen typische Eigenschaften aufweisen, sind hES-Zellen ebenfalls zu Vergleichszwecken vorgesehen.

Im sechsten Vorhaben (55. Genehmigung) sollen hiPS-Zellen im Vergleich mit hES-Zellen hinsichtlich ihres Glykosylierungsmusters untersucht werden. Ziel des Vorhabens ist es, den Einfluss unterschiedlicher Kulturbedingungen auf die Glykosylierung pluripotenter Stammzellen zu verstehen und Informationen darüber zu erhalten, welchen Veränderungen das Glykom, das Proteoglykom und das Proteom beider Typen pluripotenter Zellen im Verlauf der Differenzierung zu Kardiomyozyten unterliegen. Langfristig sollen die in diesem Forschungsvorhaben gewonnenen Erkenntnisse zur Entwicklung geeigneter *large-scale*-Kultivierungsverfahren und zur Optimierung von Aufreinigungsprotokollen für aus pluripotenten Stammzellen differenzierte Kardiomyozyten für zelltherapeutische Anwendungen beitragen.

Da für das siebte Vorhaben ein gemeinsamer Antrag mit identischen Forschungsarbeiten gestellt wurde, beide Antragsteller aber an unterschiedlichen Forschungseinrichtungen tätig sind, wurden zwei Genehmigungen (56. und 57. Genehmigung) durch das RKI erteilt. Das Vorhaben befasst sich zunächst mit der Fragestellung, ob sich humane parthenogenetisch erzeugte pluripotente Stammzellen (hpPS-Zellen) in gleicher Weise wie hES-Zellen neuronal differenzieren lassen. Dadurch soll geklärt werden, ob das Fehlen eines paternalen Genoms in hpPS-Zellen die neuronale Differenzierung dieser Zellen beeinträchtigt bzw. die Eigenschaften der aus ihnen abgeleiteten neuralen Vorläuferzellen beeinflusst. Neben einer umfassenden *In-vitro*-Charakterisierung der aus beiden Zelltypen abgeleiteten neuralen Zellen soll die Überlebensfähigkeit der Zellen und ihre Integration in das neurale Netzwerk nach Transplantation in das experimentell geschädigte Gehirn von immunsupprimierten Mäusen überprüft werden. In diesem Zusammenhang soll die Bedeutung von Erythropoietin bei der neuralen Differenzierung humaner Stammzellen untersucht werden. Ein Schwerpunkt des Vorhabens ist die Untersuchung des *Imprinting* (der „genomischen Prägung“) von Genen, die bei der neuralen Entwicklung eine Rolle spielen.

Im achten Forschungsvorhaben (58. Genehmigung) geht es um die Fragestellung, ob und inwieweit Glukose und Umweltkontaminanten, wie die Weichmacher Di-Ethylhexylphtalat (DEHP) und Bisphenol A (BPA), die als Auslöser bzw. Förderer der Adipositas vermutet werden, Effekte auf die frühe menschliche embryonale Entwicklung und hier insbesondere auf die Differenzierung in Fettzellen haben. In einem auf hES-Zellen basierenden Modell für die adipogene Differenzierung soll die obesogene Wirkung von Substanzen mit bekannter und vermuteter obesogener Wirkung zu verschiedenen Zeitpunkten der Differenzierung untersucht werden. Ferner ist die Entwicklung von Methoden zur Gewinnung möglichst reiner Populationen von Adipozyten bzw. deren Vorläuferzellen vorgesehen. Die Forschungen werden voraussichtlich die Kenntnisse über Mechanismen vertiefen, die die Fettzelldifferenzierung im Menschen beeinflussen. Im Fall einer Weiterentwicklung des Vorhabens könnten neue *In-vitro*-Testsysteme geschaffen werden, mit denen chemische Substanzen im Vorfeld ihres Inverkehrbringens auf mögliche gesundheitsschädliche, insbesondere obesogene Wirkungen untersucht werden können.

Im Rahmen einer geplanten Erweiterung der im Jahr 2006 erteilten 16. Genehmigung nach dem StZG wurden Forschungsarbeiten beantragt, die eine erneute Diskussion in der Kommission über das Vorliegen der Voraussetzungen des § 5 StZG erforderlich machten. Im Rahmen von Arbeiten zur Differenzierung humaner ES-Zellen zu Insulin-produzierenden pankreatischen Beta-Zellen ist die Entwicklung eines experimentellen Ansatzes vorgesehen, mit dem undifferenzierte hES-Zellen aus einer Population differenzierter Zellen eliminiert werden können. Dazu soll ein sogenanntes Suizid-Gen (hier das Gen für die Thymidin-Kinase des Herpes Simplex-Virus) unter Kontrolle des nur in pluripotenten Stammzellen exprimierten Gens für den Transkriptionsfaktor Oct4 in Verbindung mit einem Reportergen in hES-Zellen eingeschleust werden. Nach Selektion, Anreicherung und Differenzierung zu pankreatischen Beta-Zellen sollen undifferenzierte Zellen durch Behandlung mit dem Guanin-Analog Ganciclovir (GCV) selektiv entfernt und so das Risiko der Ausbildung von unerwünschten Teratomen nach Zelltransplantation vermindert werden. Der experimentelle Ansatz soll auch auf die pankreatische Differenzierung von hiPS-Zellen übertragen werden.

Informationen zum Inhalt der genehmigten Vorhaben, die eine positive Bewertung durch die ZES erfahren haben, können dem Register des RKI entnommen werden (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html). Die zentralen Argumente der ZES zur Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, zu ihrer ausreichenden Vorklärung sowie zur Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen haben Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

Im Jahr 2010 wurden sieben Anträge von Forschergruppen, die bisher nicht mit hES-Zellen arbeiteten, sowie zwei Anträge von Gruppen, die bereits in der Vergangenheit eine entsprechende Genehmigung erhalten hatten, durch die Kommission geprüft und

abschließend bewertet. Damit führen in Deutschland zur Zeit 44 Gruppen an 32 Forschungseinrichtungen Arbeiten mit hES-Zellen durch. Überdies haben Ergebnisse aus genehmigten Forschungsvorhaben mittlerweile Eingang in 37 wissenschaftliche Originalpublikationen von 11 Forschungsgruppen gefunden.

In ihrer nunmehr siebenjährigen Tätigkeit hat die ZES insgesamt *61 Anträge* auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen beraten. Zusätzlich sind *vier Anträge auf Erweiterungen* bereits genehmigter Projekte begutachtet worden. Damit wurden insgesamt *65 Stellungnahmen* an das RKI abgegeben, von denen *63 befürwortende Voten* enthielten. Alle im Berichtszeitraum von der ZES befürworteten Anträge sind vom RKI genehmigt worden.

Der wissenschaftliche Kenntnisstand, der für die Prüfung der geforderten Vorklärungen gemäß § 5 StZG zu berücksichtigen ist und im Rahmen der Antragsverfahren dargelegt wird, hat sich in den letzten Jahren maßgeblich verändert. Im Rahmen der nach dem StZG erforderlichen Darlegungen zur Vorklärung beziehen sich die Antragsteller zunehmend auf die in der internationalen Forschung etablierten Kenntnisse über humane ES-Zellen. Zudem weisen menschliche Zellen im Vergleich zu tierischen Zellen im Rahmen verschiedener wissenschaftlicher Fragestellungen deutliche speziesspezifische Unterschiede auf. Es ist daher weiterhin in jedem Einzelfall zu prüfen, ob und inwieweit durch Untersuchungen an tierischen Zellen ein für die Hypothesenbildung bzw. für die im Projekt geplanten experimentellen Vorgehensweisen relevanter Erkenntnisgewinn erzielt werden kann und spezifische Vorklärungen der Projektfragen in *In-vivo*- oder *In-vitro*-Tiermodellen sinnvoll verlangt werden können

Entwicklungen und Tendenzen der Stammzellforschung

Ein Teil der im Berichtszeitraum bewerteten Anträge befasste sich mit Vergleichen zwischen hES- und hiPS-Zellen in Bezug auf die Differenzierung in bestimmte Zelltypen. Darunter streben einige Projekte auf der Basis von hiPS-Zellen die Etablierung von Zellmodellen für humane Erkrankungen an, um beispielsweise Pathomechanismen menschlicher Krankheiten *in vitro* analysieren zu können. Daher ergaben sich bei der Antragsbewertung der ZES häufig Berührungspunkte mit ethischen Fragen, die bei der Gewinnung und Nutzung auch von hiPS-Zellen auftreten können. In Stellungnahmen zu Projekten, in denen die gleichzeitige Verwendung von hES- und hiPS-Zellen geplant ist, weist die ZES vorsorglich darauf hin, dass vor Entnahme von Spendermaterial zur Etablierung von hiPS-Zellen ein Votum der zuständigen Ethik-Kommission einzuholen ist.

Die in der Öffentlichkeit oft geäußerte Annahme, dass hES-Zellen lediglich für eine Übergangszeit und als bloßes Vergleichsmaterial für andere pluripotente Zelltypen benötigt würden, wird weder durch die aus den Anträgen ersichtliche Entwicklung der Forschungsaktivitäten in Deutschland noch durch die internationale wissenschaftliche Entwicklung bestätigt. hES-Zellen sind nach wie vor ein eigenständiger Forschungsgegenstand, an dem unabhängig von der Forschung an hiPS-Zellen wesentliche wissenschaftliche Fragestellungen untersucht werden. Im Gegensatz zu hiPS-Zellen handelt es sich bei hES-Zellen um native, epigenetisch ursprüngliche Zellen. Daneben werden beide Zelltypen auch in Kombination verwendet, beispielsweise um generelle Eigenschaften menschlicher pluripotenter Zellen besser zu verstehen. Überdies wird zunehmend deutlich, dass beide Typen pluripotenter Zellen künftig spezifische Anwendungsgebiete haben können: So gibt es in der internationalen Forschung einerseits zahlreiche Aktivitäten, die auf die Identifizierung neuer Wirkstoffe mit Hilfe krankheitsspezifischer hiPS-Zell-Linien zielen. Andererseits weisen jüngere Publikationen auf Bestrebungen hin, hES-Zell-Linien als Zellmodell für die frühe menschliche Embryogenese im Rahmen reproduktions-

toxikologischer Untersuchungen zu verwenden. Inwieweit auch hiPS-Zellen ein Modell für die menschliche Embryonalentwicklung darstellen können, ist derzeit offen.

Insgesamt wird bei der Antragsberatung der Anwendungsbezug der Forschung mit hES- und hiPS-Zellen zunehmend deutlich. Nach dem StZG sind Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen auch mit Bezug auf Diagnose, Prävention und Therapie, also im Hinblick auf künftige Anwendungen, statthaft. Zahlreiche der der ZES vorgelegten Anträge verbinden Grundlagenforschung mit der Entwicklung neuer Verfahren, beispielsweise für die *In-vitro*-Testung von Wirkstoffen. Den Anträgen ist zu entnehmen, dass derartige Testsysteme relativ zeitnah zur Verfügung stehen könnten. Auch auf diese Weise könnte - früher als bei klinischen Anwendungen - die hES-Zell-Forschung einen Beitrag zum Schutz der menschlichen Gesundheit leisten. Die Entwicklung solcher hES-Zell-basierter Testsysteme, beispielsweise in der Arzneimittelforschung, ist nach Auffassung der ZES nach dem StZG ethisch vertretbar, wenn damit hochrangige Ziele verfolgt werden und die anderen Erfordernisse des StZG erfüllt sind. Ob mit der künftigen Verwendung von auf hES-Zellen basierenden Testsystemen für die Arzneimittelentwicklung auch ein wirtschaftlicher Nutzen für den Antragsteller verbunden sein kann, ist für die Antragsbewertung nach dem StZG nicht relevant.

In Anträgen, die der ZES vorlagen, wurde von den Antragstellern verschiedentlich auch dargelegt, dass im Ergebnis der beantragten Arbeiten möglicherweise Tierversuche eingespart werden könnten. Das Ziel einer potentiellen Einsparung von Versuchstieren konnte bei der Bewertung der Anträge nach dem StZG nicht entscheidungserheblich sein. Die Entwicklung von hES-Zell-basierten alternativen Testsystemen mit dem Ziel der Reduzierung von Tierversuchen, wie sie auch von EU-Richtlinien gefordert ist, wird jedoch grundsätzlich als ethisch bedeutsames Anliegen angesehen.

Im Zusammenhang mit der Forschung an pluripotenten Stammzellen werden auch die Konsequenzen einer möglichen Differenzierung dieser Zellen in Vorläuferzellen von Keimzellen diskutiert. Die Differenzierung von pluripotenten humanen Stammzellen in Keimzellvorläuferzellen *in vitro* ist vermutlich die einzige Möglichkeit, die frühe menschliche Keimzelldifferenzierung zu analysieren. Die Gewinnung von hiPS-Zellen von Patienten mit Fertilitätsstörungen und ihre Differenzierung zu Keimbahnzellen böte zudem die Möglichkeit, Fehlentwicklungen bei der Keimzelldifferenzierung zu untersuchen. Die ZES hat auch zur Kenntnis genommen, dass sich durch die neuen Reprogrammierungstechniken neue Aspekte im Hinblick auf das Verständnis des Totipotenzkriteriums ergeben haben (siehe Stellungnahme der Leopoldina vom Oktober 2009).

Der ZES ist bewußt, dass hES-Zellen im Rahmen internationaler Entwicklungen bereits klinisch erprobt werden. Im Berichtszeitraum hat die amerikanische Firma Geron in den USA die weltweit erste Phase-I-Studie mit von hES-Zellen abgeleiteten neuralen Vorläuferzellen begonnen. In dieser Studie, die auf zwei Jahre angelegt ist, werden aus hES-Zellen abgeleitete neurale Vorläuferzellen in Patienten mit subakuten Rückenverletzungen transplantiert. Es geht dabei vorrangig um die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie, die Wirksamkeit der Behandlung ist erst Gegenstand später vorgesehener Untersuchungen. Eine zweite amerikanische Firma (Advanced Cell Technology, ACT) hat im November 2010 die Erlaubnis der US-Arzneimittelbehörde FDA erhalten, aus hES-Zellen differenzierte Zellen klinisch zu erproben. In diesem Fall handelt es sich um retinale Pigmentepithelzellen, die zur Behandlung von an Morbus Stargardt erkrankten Menschen im Rahmen einer Phase-I-Studie genutzt werden sollen. Die Firma hat zwischenzeitlich eine weitere Phase-I-Studie zur Therapie der altersbedingten Makula-Degeneration angemeldet. Für den Fall, dass sich deutsche Kliniken an solchen Studien zur Transplantation im Ausland differenzierter Zellen beteiligen sollten, bedürfte dies keiner Genehmigung nach dem StZG, weil das StZG den Import und die Verwendung von hES-Zellen regelt, nicht aber den Umgang von aus diesen differenzierten Zellen. Andere Gesetze wären aber zu beachten, z.B. das AMG für die Genehmigung klinischer Prüfungen durch das Paul-Ehrlich-Institut oder Vorschriften des

Gewebegesetzes. Würde dagegen in Deutschland die Differenzierung von hES-Zellen zu Vorläuferzellen und der anschließende Transfer in Patienten geplant, wäre zusätzlich der Genehmigungsvorbehalt des StZG zu berücksichtigen.

Der achte Tätigkeitsbericht wurde auf der 56. ordentlichen Sitzung der ZES am 17. Januar 2011 einstimmig angenommen.