

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für
Stammzellenforschung (ZES)

Neunter Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2011

1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Aufgabe der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) ist die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach dem Stammzellgesetz. 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://www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.html>), geändert durch das Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14. August 2008 (BGBl. I S. 1708, http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=/*%5B@attr_id=%27bgbl108s1708.pdf%27%5D), 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://bundesrecht.juris.de/zesv/index.html>) regeln die Tätigkeit der Kommission. Die ZES gibt Empfehlungen zu den Anträgen gegenüber der nach StZG zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), ab.

Das aus 18 Experten bestehende Gremium ist interdisziplinär zusammengesetzt (siehe Tabelle 1). Die Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der Kommission sind ehrenamtlich tätig. Entsprechend § 8 StZG vertreten fünf Mitglieder die Fachrichtungen Biologie und Medizin und vier Mitglieder die Fachgebiete der philosophischen, medizinischen und theologischen Ethik, wobei für jedes Mitglied ein stellvertretendes Mitglied berufen ist. Die ZES wurde erstmalig mit dem Inkrafttreten des StZG im Jahr 2002 durch die Bundesregierung eingesetzt. Der Berufungszeitraum beträgt drei Jahre. Für die nunmehr vierte Berufungsperiode wurden im Juli 2011 14 Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder wiederberufen sowie vier Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder erstmalig in die ZES berufen. Die stellvertretenden Mitglieder der Kommission nehmen gemäß der ZES-Verordnung ebenfalls regelmäßig an den Beratungen der Anträge teil.

Entsprechend § 9 StZG stellt die ZES anhand der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen fest, ob ein beantragtes Forschungsvorhaben, für das hES-Zellen genutzt werden sollen, den Kriterien des § 5 StZG entspricht und in diesem Sinne ethisch vertretbar ist. Im Rahmen eines Antrags muss wissenschaftlich begründet dargelegt worden sein, dass mit dem Vorhaben hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verfolgt werden (§ 5 Nr. 1 StZG), dass die wissenschaftlichen Fragestellungen in anderen Systemen, einschließlich in tierischen Modellen, vorgeklärt wurden (§ 5 Nr. 2a StZG) und dass der angestrebte Erkenntnisgewinn die Verwendung von hES-Zellen erfordert (§ 5 Nr. 2b StZG). Die Ergebnisse der Antragsprüfung fasst die ZES in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen, die dem Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt wird.

Die jährlichen Tätigkeitsberichte der ZES werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht (§ 14 ZESV) und sind auf den Internetseiten des BMG (www.bmg.bund.de) und des RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html) 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
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. rer. nat. Maria Wartenberg Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung Universitätsklinikum Jena
Ethik	Prof. Dr. phil. Jan P. Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität in Hagen	Prof. Dr. phil. Ralf Stoecker Philosophische Fakultät Universität Potsdam
	Prof. Dr. mult. Nikolaus Knoepffler Lehrstuhl für Angewandte Ethik Universität Jena	Priv. Doz. Dr. med. Tanja Krones Klinische Ethik Universitätsspital Zürich
Theologie	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner (Vorsitzender) 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 Moralthologie Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. theol. Konrad Hilpert Lehrstuhl für Moralthologie Katholisch-theologische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand Dezember 2011

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

Im Jahr 2011 wurden sieben Sitzungen der ZES durchgeführt und insgesamt zehn Anträge auf Einfuhr und/oder Verwendung humaner ES-Zellen sowie zwei Anträge auf Erweiterung bereits genehmigter Forschungsvorhaben beraten. Zu neun Anträgen und den Erweiterungsanträgen hat die ZES positive Stellungnahmen abgegeben. Diese Vorhaben erfüllen die Voraussetzungen des § 5 StZG und sind in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG). Für einen Antrag, zu dem Nachfragen bestanden, wurde vom Antragsteller um Aussetzung des Antragsverfahrens gebeten. Zwei Anträge, zu denen die ZES bereits im vergangenen Berichtszeitraum befürwortende Stellungnahmen abgegeben hatte, wurden im aktuellen Berichtszeitraum vom Robert Koch-Institut genehmigt. Diese beiden Anträge sind ebenfalls Gegenstand des vorliegenden Berichtes. Eine zusammenfassende Übersicht über die vom RKI im Berichtszeitraum genehmigten Anträge nach dem StZG, zu denen die ZES jeweils eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat, findet sich in Tabelle 2.

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Thema des Vorhabens	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (59)	Dr. Jan Pruszk Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Untersuchungen zu neuronalen Entwicklungsprozessen beim Menschen unter Nutzung humaner pluripotenter Stammzellen	15.11.2010
2 (60)	Max-Planck-Gesellschaft Institut für Infektionsbiologie, Berlin	Generierung neutrophiler Granulozyten aus humanen embryonalen Stammzellen	08.12.2010
3 (61)	Dr. Alexander Kleger Universitätsklinikum Ulm	Molekulare Charakterisierung der Funktion Kalzium-aktivierbarer Kaliumkanäle während der Kardiogenese aus murinen und humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen	17.01.2011
4 (62)	Evotec AG Hamburg	Entwicklung eines Zellmodells unter Nutzung humaner embryonaler Stammzellen zur Aufklärung zellulärer und molekularer Prozesse, die an der Pathogenese der Huntingtonschen Krankheit beteiligt sind	17.01.2011
5 (63)	PD Dr. Beate Winner Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Entwicklung und Charakterisierung von humanen Modellsystemen für neurodegenerative Erkrankungen unter Einbeziehung von humanen embryonalen Stammzellen	14.03.2011
6 (64)	Max-Planck-Gesellschaft Institut für molekulare Biomedizin, Münster	Molekularbiologische Untersuchungen zur Keimzeldifferenzierbarkeit humaner induzierter pluripotenter und embryonaler Stammzellen	13.04.2011
7 (65)	GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH Darmstadt	Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Arten ionisierender Strahlung auf humane embryonale Stammzellen und auf deren <i>in vitro</i> Differenzierung	16.05.2011

8 (66)	Prof. Dr. Ezio Bonifacio Technische Universität Dresden	Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen und induzierten pluripotenten Stammzellen in Insulin-produzierende beta-Zellen	16.05.2011
9 (67)	Lonza Cologne GmbH Köln	Entwicklung von Testsystemen für die Identifizierung und Analyse von Wirkstoffen unter Nutzung von genetisch modifizierten humanen embryonalen Stammzellen	15.06.2011
10 (68)	Medizinische Hochschule Hannover	Untersuchungen zur genomischen Integrität humaner embryonaler und induzierter pluripotenter Stammzellen bei Langzeitkultivierung	14.09.2011
11 (69)	CellGenix GmbH Freiburg	Entwicklung von Medien und Zytokinen für die Kultivierung und hepatische Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen unter GMP-Bedingungen	14.09.2011
Erweiterungen bereits genehmigter Anträge			
12 Erweiterung der Genehmigung (39)	Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH, Kiel	Untersuchungen zur Pluripotenz von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen und embryonalen Stammzellen unter Nutzung gesamtgenomischer und proteomischer Ansätze. Entwicklung von Algorithmen zur Beurteilung des Vorliegens von zellulärer Pluripotenz	16.05.2011
13 Erweiterung der Genehmigung (02)	Prof. Dr. Jürgen Hescheler Institut für Neurophysiologie Universität Köln	Untersuchung zur Expression und Funktion olfaktorischer Rezeptoren während der Kardiomyogenese aus humanen ES-Zellen	16.11.2011

Tabelle 2: Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2011 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.html)

Das erste Forschungsvorhaben (59. Genehmigung) soll einen Beitrag zum Verständnis der Neurogenese beim Menschen leisten. Ziel ist es, jene Prozesse besser zu verstehen, die für die Entwicklung neuraler (Vorläufer)Zellen aus hES-Zellen von Bedeutung sind und die das Zusammenspiel der Zellen während der neuronalen Entwicklung steuern. Durch die Identifizierung spezifischer Kombinationen von Oberflächenmarkern auf neuronalen Vorläuferzellen soll die Charakterisierung bestimmter neuraler Vorläuferzellen ermöglicht, ggf. neue Typen neuraler Vorläuferzelltypen identifiziert und die wechselseitige Beeinflussung verschiedener neuraler Vorläuferzellpopulationen während der neuronalen Differenzierung analysiert werden. Ferner sollen lösliche Faktoren identifiziert werden, welche die in die neurale Linie differenzierenden Zellen beeinflussen, beispielsweise auf den Ebenen der Signaltransduktion und der Transkription. Die im Projekt gewonnenen Erkenntnisse sollen schließlich dazu dienen, mittels verbesserter Differenzierungsprotokolle verschiedene Typen humaner neuronaler Zellen zu gewinnen und diese nach Transplantation in Tiermodelle bezüglich ihrer Reifung und Integration in das Nervengewebe

zu untersuchen. Zusätzlich sollen vergleichende Untersuchungen zwischen hES-Zellen und humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) klären, ob und inwieweit sich beide Zelltypen bezüglich des Entwicklungspotentials für bestimmte neurale Zelltypen gleichen oder voneinander unterscheiden.

Gegenstand des zweiten Projektes (60. Genehmigung) ist die Untersuchung von zellulären und molekularen Vorgängen eines erst kürzlich identifizierten Mechanismus der zellulären Immunantwort, der sog. extrazellulären Fallen, die von neutrophilen Granulozyten gebildet werden (*Neutrophile Extracellular Traps*, NETs). Da primäre Neutrophile aufgrund ihrer kurzen Lebensdauer und ihrer Instabilität *in vitro* nicht verfügbar sind, sollen humane neutrophile Granulozyten aus hES-Zellen gewonnen und umfassend charakterisiert werden. Ziel des Projektes ist es, Einblicke in die molekularen Grundlagen der Entwicklung neutrophiler Granulozyten zu erhalten und potentielle Subpopulationen dieser Zellen zu identifizieren und zu charakterisieren. Um die molekularen Mechanismen der NETs-Bildung besser zu verstehen, sollen durch Screening einer auf lentiviralen Vektoren basierenden siRNA-Bibliothek jene Gene identifiziert werden, deren Expression bei der Bildung von funktionsfähigen NETs eine Rolle spielt.

Die Entwicklung einer neuartigen Vorgehensweise für die kardiale Differenzierung von hES-Zellen sowie deren Optimierung und Validierung stehen im Mittelpunkt des dritten Projektes (61. Genehmigung). Die Vorgehensweise, die auf der Modulation der Aktivität Kalzium-aktivierbarer Kaliumkanäle (SK-Kanäle) beruht, führte im Mausmodell zur Stimulierung der kardialen Differenzierung, wobei insbesondere kardiale Schrittmacherzellen angereichert wurden. Mit dem neuen Verfahren sollen kardiale Schrittmacherzellen von hoher Reinheit und gleichbleibender Qualität gewonnen werden. Darüber hinaus sollen die Untersuchungen Aufschluss darüber erbringen, ob und inwieweit SK-Kanäle an der Herzzelldifferenzierung des Menschen beteiligt sind, welche Isoformen der SK-Kanal-Proteine hierbei eine Rolle spielen und welche intrazellulären Signalwege an dem Differenzierungsprozess beteiligt sind. Zudem sollen auch aus Keratinozyten gewonnene hiPS-Zellen hinsichtlich der Präsenz von SK-Kanälen und deren Rolle bei der Auslösung von Differenzierungsvorgängen untersucht und mit hES-Zellen verglichen werden.

Das vierte Projekt (62. Genehmigung) befasst sich mit Untersuchungen zur Aufklärung zellulärer und molekularer Prozesse, die an der Pathogenese der Huntingtonschen Krankheit (Chorea Huntington) beteiligt sind. Zu diesem Zweck sollen aus hES-Zellen diejenigen neuronalen Zellen gewonnen werden, die den mit der Huntingtonschen Krankheit verbundenen zellulären Phänotyp am stärksten ausprägen (sog. *Medium-Spiny-Neuronen*, MSN). Durch Übertragung des Gens für mutiertes Huntingtin (mHtt) in aus hES-Zellen differenzierte neurale Vorläuferzellen und anschließende Differenzierung zu MSN soll ein Zellmodell für Chorea Huntington etabliert werden. Dieses soll zunächst zur Untersuchung bekannter Substanzen, die Wirkung auf den Chorea Huntington Phänotyp zeigen, genutzt werden. In der Folge sollen dann potentielle Wirkstoffe identifiziert werden, die Auswirkungen auf die Ausprägung der für die Huntingtonschen Krankheit typischen zellulären Eigenschaften haben.

Das fünfte Forschungsprojekt (63. Genehmigung) ist zunächst auf die Etablierung von Protokollen für die Differenzierung von hES-Zellen zu kortikospinalen Motoneuronen gerichtet, wobei auch Vorläuferzellen dieser Motoneuronen identifiziert und charakterisiert werden sollen. Ziel ist die Bereitstellung humaner *In-vitro*-Modellsysteme für die Analyse verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen, die mit diesem Zelltyp in Zusammenhang stehen. Diese sind beispielsweise die amyotrophe Lateralsklerose (ALS), die hereditäre spastische Paraplegie (HSP) und die primäre Lateralsklerose (PLS). Auf Grundlage der Zellmodelle sollen neue therapeutische Strategien zur Behandlung dieser Erkrankungen entwickelt werden. Im weiteren Verlauf der Arbeiten sollen, parallel zu hES-Zellen, auch hiPS-Zellen hinsichtlich ihrer Differenzierungsfähigkeit in verschiedene Typen neuraler Zellen

analysiert werden, um Aufschluss über das spezifische Differenzierungspotential von hiPS-Zellen zu gewinnen. Dies wird als eine Voraussetzung für die Nutzung patientenspezifischer hiPS-Zellen als Ausgangsmaterial für die Gewinnung krankheitsspezifischer neuronaler Zellen gesehen.

Die Aufklärung der molekularen Prozesse, die während der Differenzierung zu weiblichen Keimzellen des Menschen eine Rolle spielen, ist Gegenstand des sechsten Projektes (64. Genehmigung). Dazu sollen Protokolle für die Differenzierung von hES-Zellen zu primordialen Keimzellen (*primordial germ cells*, PGCs) entwickelt und optimiert werden. Die weitergehende Entwicklung zu weiblichen humanen Keimzellen soll durch die Kokultivierung der PGCs mit somatischen Zellen aus follikulärem oder ovariellen Stromagewebe sowie durch Transplantation von Aggregaten, bestehend aus humanen PGCs und beispielsweise murinen ovariellen Stromazellen, unter die Nierenkapsel weiblicher immundefizienter Mäuse erreicht werden. Aus den Ergebnissen dieser Experimente werden u. a. Erkenntnisse über den möglichen Einfluss der Nische, in der sich Keimzellen *in vivo* entwickeln, auf die Prozesse der Follikelbildung und auf die Einleitung und das Durchlaufen der Meiose erwartet. Ferner sollen hES-Zellen für vergleichende Untersuchungen zur Differenzierungsfähigkeit von hiPS-Zellen zu Keimzellen genutzt werden. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen sollen dann die Grundlage für weitere Analysen sein, mit denen molekulare und zellbiologische Ursachen für Defekte bei der Keimzellentwicklung mit Hilfe von hiPS-Zellen von Patientinnen, z.B. mit primärer ovarieller Insuffizienz, aufgeklärt werden sollen. Im Zuge der Bewertung der hier geplanten Arbeiten, in deren Rahmen auch genetische Veränderungen an sich zu Keimzellen differenzierenden hES-Zellen vorgenommen werden sollen, war in besonderer Weise die Frage zu erörtern, ob und wie weit das ESchG der Genehmigungsfähigkeit der hier geplanten Arbeiten mit hES-Zellen entgegensteht. Dies wurde nach ausführlicher Beratung unter Hinzuziehung externer Expertise verneint.

Die im siebenten Projekt (65. Genehmigung) geplanten Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Arten ionisierender Strahlung auf hES-Zellen und auf deren Differenzierung haben zum Ziel, das Verständnis über den Einfluss dieser Strahlung auf die frühe Embryonalentwicklung des Menschen zu verbessern. Es soll geklärt werden, welche DNA-Schäden durch ionisierende Strahlung in hES-Zellen verursacht werden, welche DNA-Reparatursysteme zur Behebung der jeweiligen DNA-Schäden in hES-Zellen genutzt werden und welche Folgen die Strahlenexposition auf den Zellzyklus von hES-Zellen hat. Der Einfluss ionisierender Strahlung auf frühe zelluläre Differenzierungsvorgänge soll an *embryoid bodies* (EBs) bestimmt werden, die aus bestrahlten und unbestrahlten hES-Zellen differenziert oder die erst nach Differenzierungsinduktion bestrahlt wurden. In diesem Rahmen soll auch der Einfluss ionisierender Strahlung auf die Prozesse der Differenzierung in kardiale Zellen und neurale Vorläuferzellen untersucht werden.

Im achten Forschungsprojekt (66. Genehmigung) geht es um die Entwicklung effizienter Methoden für die Differenzierung von hES-Zellen zu funktionsfähigen und vitalen Insulinproduzierenden pankreatischen β -Zellen. In Weiterentwicklung etablierter Differenzierungsprotokolle sollen hES-Zellen innerhalb eines dreidimensionalen Kultursystems zu Insulinproduzierenden Inselzell-artigen Strukturen differenziert und dabei entstehende pankreatische Vorläuferzelltypen untersucht werden. Die *in vitro* hergestellten Inselzell-artigen Strukturen sollen dann in diabetische Mäuse transplantiert und ihre weitere Reifung und ihre Funktionsfähigkeit *in vivo* analysiert werden. Hierbei soll insbesondere der Einfluss der Kotransplantation humaner mesenchymaler Stammzellen des Knochenmarks auf die Überlebensfähigkeit und die Funktionalität des transplantierten pankreatischen Gewebes analysiert werden. Neben hES-Zellen sollen auch hiPS-Zellen in den Untersuchungen eingesetzt werden, um zu klären, ob beide Zelltypen ein vergleichbares pankreatisches Differenzierungspotential aufweisen. Das Vorhaben zielt in seiner weiteren Perspektive auf die Schaffung von Grundlagen für Gewebeersatztherapien des Diabetes mellitus.

Die Etablierung humanspezifischer und aussagekräftiger Testsysteme, die auf pluripotenten Zellen basieren und zur Entwicklung verbesserter Arzneimittel beitragen sowie die Patientensicherheit erhöhen sollen, ist Ziel des neunten Projektes (67. Genehmigung). Schwerpunkt des Vorhabens ist die Übertragung zellbasierter Testsysteme auf hES-Zellen. Durch die Etablierung entsprechend veränderter hES-Zell-Linien und durch ihre gerichtete Differenzierung sollen Populationen menschlicher Zellen gewonnen werden, mit denen die Wirkung von Wirkstoffen auf spezifische intrazelluläre Vorgänge einfach, effizient und im Hochdurchsatzverfahren bestimmt werden kann. Ferner ist die Entwicklung von Kulturverfahren im Bioreaktor mit möglichst synthetischen Kulturmedien und im größeren Maßstab vorgesehen. Dies ist eine Voraussetzung für die Gewinnung von hES-Zellen in großer Menge und gleichbleibend hoher Qualität. Auch die geplante Differenzierung von hES-Zellen in Kardiomyozyten, neurale Zellen, Hepatozyten und Immunzellen soll in Bioreaktoren etabliert werden. Diese Zellen, die mit den entsprechenden Markergensystemen und zellbasierten Assays ausgestattet sind, sollen bisherige Testsysteme ersetzen, die meist auf primären humanen Zellen und *In-vivo*-Testsystemen tierischen Ursprungs beruhen und deren Aussagekraft oft nicht ausreichend ist. Alle Untersuchungen sollen im Vergleich zwischen hES- und hiPS-Zellen durchgeführt werden.

Im Mittelpunkt des zehnten Forschungsprojektes (68. Genehmigung) stehen umfangreiche Untersuchungen zur genetischen Stabilität humaner pluripotenter Zellen unter verschiedenen Kulturbedingungen, insbesondere während der Langzeitkultivierung in Suspensionskultur. Dabei soll die Frage geklärt werden, ob sich die Langzeitkultivierung auf die genetische Stabilität von hES-Zellen und hiPS-Zellen in unterschiedlichem Maße auswirkt. Seit längerem ist bekannt, dass Langzeitkultivierung Änderungen im Genom von pluripotenten Stammzellen auslöst. Deshalb ist beabsichtigt, die Bedingungen für die Kultivierung von pluripotenten Zellen so zu optimieren, dass die Zellen während der Langzeitkultur genetisch möglichst stabil bleiben. Ferner sollen Strategien entwickelt werden, mit denen mögliche genetische Veränderungen unterdrückt werden können, z. B. durch den Einsatz von Substanzen, die zum Absterben aneuploider Zellen führen oder die auf zelluläre DNA-Reparaturmechanismen einwirken. Zudem soll das Mutationsgeschehen auf chromosomaler, subchromosomaler und auf DNA Ebene verfolgt und die Mutationsrate quantitativ bestimmt werden. Die im Projekt gewonnenen Erkenntnisse sollen anschließend dazu genutzt werden, um Protokolle für die Kultivierung von hES-Zellen in größeren als im Labormaßstab üblichen Mengen, insbesondere in Bioreaktoren, zu etablieren.

Das elfte Vorhaben (69. Genehmigung), das im Rahmen des Projektes „InnovaLiv“ („*Innovative strategies to generate hepatocytes for treatment of metabolic liver diseases: Tools for personalized cell therapy*“) von der Europäischen Union gefördert wird, zielt auf die Entwicklung von Medien, Medienzusätzen und Wachstumsfaktoren unter GMP-Bedingungen für die Kultivierung von hES-Zellen sowie für deren Differenzierung in Leberzellen (Hepatozyten). Dazu sollen die Komponenten der für die hES-Zell-Kultivierung verwendeten Medien schrittweise gegen unter GMP-Bedingungen hergestellte Komponenten ausgetauscht und anschließend die hES-Zellen in Richtung menschlicher Hepatozyten differenziert werden, wobei die dafür benötigten Wachstumsfaktoren ebenfalls schrittweise gegen die entsprechenden GMP-konformen Substanzen ausgetauscht werden sollen. Die Verfügbarkeit ausreichender Mengen transplantierbarer Hepatozyten in GMP-Qualität ist Voraussetzung für die künftige klinische Anwendung dieser Zellen. Weiterhin ist geplant, die während des Forschungsvorhabens entwickelten Medien und Medienzusätze auch für die Etablierung und Kultivierung von GMP-konformen hiPS-Zellen und deren hepatische Differenzierung zu nutzen.

Für die Durchführung von Forschungsarbeiten mit hES-Zellen im Rahmen des 39. nach dem StZG genehmigten Vorhabens wurden im Berichtszeitraum weitere Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen beantragt (zwölftes Projekt), die eine Erweiterung der Genehmigung durch das RKI und eine erneute Diskussion in der ZES erforderlich machten.

Aufgrund der bisherigen Untersuchungen des Antragstellers zu den molekularen Ursachen der Pluripotenz von hES- und hiPS-Zellen ist davon auszugehen, dass Pluripotenz ein relativ stabiler Phänotyp einer Zelle ist, der jedoch in verschiedenen ineinander übergehenden Zuständen zu existieren scheint. Deshalb ist geplant, die verschiedenen Zustände von Pluripotenz in ausgewählten hES- und hiPS-Zell-Linien zunächst auf Ebenen des Transkriptoms, Epigenoms und Proteoms näher zu charakterisieren, um anschließend ein Modell zur Vorhersage jener zellulären Zustände zu etablieren, in denen natürlicherweise eine irreversible Determinierung der Zelle für die Differenzierung erfolgt ist. Auch das im ursprünglichen Antrag formulierte Forschungsziel, einen Algorithmus zu entwickeln, mit dem abgeschätzt werden kann, ob ein gegebener Zelltyp pluripotent ist oder nicht, wird weiterverfolgt und soll durch weitere Forschungsarbeiten an hES-Zellen untermauert werden.

Auch für das zweite nach dem StZG genehmigte Vorhaben wurden im Berichtszeitraum weitere Forschungsarbeiten unter Nutzung von hES-Zellen beantragt (13. Projekt). Das Forschungsvorhaben, das zum Ziel hat, Vorgänge, die sich im kardialen Differenzierungsprozess auf zellulärer Ebene abspielen, besser zu verstehen, soll um Untersuchungen erweitert werden, die sich mit Rezeptoren im menschlichen Herzen, die zur Familie der olfaktorischen Rezeptoren gehören und deren Gene während der Entwicklung von kardialen Zellen aus hES-Zellen exprimiert werden, befassen. Liganden, die an diese Rezeptoren binden, sollen identifiziert und bezüglich ihrer Wirkung auf sich entwickelnde Herzzellen charakterisiert werden. Ferner sollen zelluläre Signalübertragungswege, die infolge der Liganden-Bindung in diesen Zellen moduliert werden, identifiziert und näher charakterisiert werden. Die Untersuchung der Eigenschaften hES-Zell-abgeleiteter kardialer Zellen soll im Vergleich mit aus hiPS-Zellen abgeleiteten kardialen Zellen erfolgen.

Weitere Informationen zum Inhalt der genehmigten Vorhaben, die im Vorfeld ihrer Genehmigung 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 Berichtszeitraum wurden neun Anträge von Forschergruppen, die bisher nicht mit hES-Zellen arbeiteten, sowie drei Anträge von Gruppen, die bereits in der Vergangenheit eine entsprechende Genehmigung erhalten hatten, nach Prüfung durch die ZES vom RKI genehmigt. Zusammenfassend hat die ZES in ihrer nunmehr neunjährigen Tätigkeit 72 *Anträge* auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen beraten, zusätzlich sind *fünf Anträge auf Erweiterungen* bereits genehmigter Projekte begutachtet worden. Damit wurden insgesamt 77 *Stellungnahmen* an das RKI abgegeben, wobei für 70 Anträge und fünf Erweiterungsanträge eine Genehmigung der beantragten Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen empfohlen wurde. Zwei Anträge sind zurückgestellt worden. Das RKI ist in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt.

Zur Zeit haben 53 Gruppen an 39 Forschungseinrichtungen Genehmigungen für Arbeiten mit hES-Zellen. Mittlerweile haben, nach Kenntnis der ZES, die aus genehmigten Forschungsvorhaben hervorgegangenen Ergebnisse von 16 Arbeitsgruppen Eingang in 55 wissenschaftliche Originalpublikationen gefunden, in denen Inhaber von Genehmigungen nach dem StZG als verantwortliche Autoren benannt sind. Weitere Originalpublikationen entstanden im Ergebnis von Kooperationsprojekten auf europäischer und internationaler Ebene, an denen Inhaber von Genehmigungen nach dem StZG beteiligt waren.

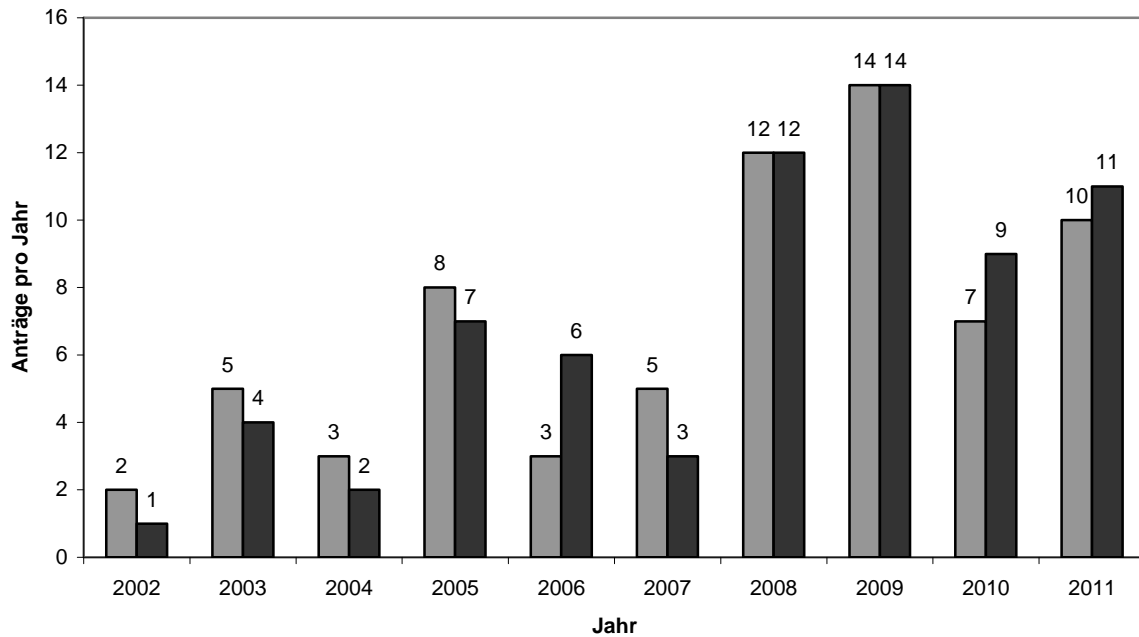


Abbildung 1: Zahl der von der ZES bewerteten Anträge (hellgraue Balken) und durch das RKI genehmigten (schwarze Balken) Anträge nach dem StZG im jeweiligen Kalenderjahr. Antragserweiterungen, zu denen die ZES ebenfalls Stellungnahmen abgegeben hat, sind nicht berücksichtigt.

Entwicklungen und Tendenzen der Stammzellforschung

1. Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Zahl der Anträge nach dem StZG seit 2002. Erkennbar ist, dass die Zahl der im Berichtszeitraum von der ZES bewerteten und vom RKI genehmigten Anträge auf dem Stand des Durchschnitts der letzten Jahre verbleibt. Hervorzuheben ist, dass in acht von insgesamt elf der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben Zell-Linien verwendet werden, deren Einfuhr und Verwendung erst durch die Änderung des StZG im Jahr 2008 möglich wurde. Daneben wurden für die Durchführung von zehn der im Berichtszeitraum bewerteten Projekte auch die Einfuhr und Verwendung von hES-Zell-Linien genehmigt, deren Einfuhr und Verwendung bereits vor der mit der Novellierung des StZG festgelegten Stichtagsänderung möglich war. Dies könnte auch mit dem Referenzcharakter bestimmter „alter“ Zell-Linien in Zusammenhang stehen, der in der Literatur diskutiert wird.

2. Im Rahmen der Beratung von Anträgen nach dem StZG wurde deutlich, dass es auch in Deutschland ein großes Interesse an der Erforschung von Pathogenesemechanismen von genetisch bedingten Erkrankungen gibt. Im Ausland kann bei solchen Fragestellungen auf hES-Zellen zurückgegriffen werden, die aus Embryonen stammen, deren für eine Krankheit ursächlicher genetischer Defekt im Rahmen einer PID diagnostiziert wurde. Nach Kenntnis der ZES existieren derzeit international rund 200 hES-Zell-Linien mit für wenigstens 50 Erbkrankheiten spezifischen genetischen Veränderungen. Bei der Antragsbewertung im Berichtszeitraum wurde ersichtlich, dass auch in Deutschland, parallel zu der Möglichkeit der Pathogeneseforschung an hiPS-Zellen, ein Bedarf an der Nutzung von hES-Zell-Linien für Forschungszwecke besteht, die nach Durchführung einer PID etabliert wurden. Da derartige Zell-Linien jedoch entsprechend § 4 Abs. 2 StZG nicht nach Deutschland importiert und hier verwendet werden dürfen, muss die Bereitstellung krankheitsspezifischer hES-Zellen über den Umweg der genetischen Veränderung genetisch normaler hES-Zellen erfolgen, statt international bereits verfügbare Zellen nutzen zu können. Insbesondere im Hinblick auf die

jüngsten Entscheidungen zur Zulässigkeit der PID in Deutschland besteht aus Sicht der Kommission erneuter Diskussionsbedarf zur Frage, ob das gegenwärtig bestehende Verbot der Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen aus Embryonen, die im Ergebnis einer PID nicht länger für reproduktive Zwecke verwendet und für die Forschung gespendet wurden, so noch stimmig ist.

3. Die Vorklärung der im Forschungsvorhaben vorgesehenen Fragestellungen an *In-vitro*-Modellen mit tierischen Zellen oder in Tiermodellen ist gemäß § 5 StZG vom Antragsteller darzulegen und stellt eine Voraussetzung für die Genehmigungsfähigkeit eines Antrags dar. Das Vorliegen dieser Voraussetzung hat die ZES in jedem Antragsverfahren erneut zu prüfen. Bedingt durch die inzwischen mehr als 10-jährigen internationalen Forschungstätigkeiten mit pluripotenten Stammzellen des Menschen haben sich die Kenntnisse über die Eigenschaften dieser Zellen, insbesondere auch über hES-Zellen, beträchtlich erweitert. Fragestellungen, beispielsweise zur Differenzierungsfähigkeit in einen bestimmten Zelltyp, sind mittlerweile mehrfach an hES-Zellen grundsätzlich geklärt worden, so dass ein *proof-of-concept* an Zellen anderer Spezies zur Vorklärung der jeweils interessierenden grundsätzlichen Fragestellung häufig nicht mehr notwendig ist. Gleichzeitig hat sich wiederholt ergeben, dass auch eine Vorklärung bestimmter vertiefender Fragestellungen bezüglich des Menschen aufgrund spezies-spezifischer Unterschiede in der Maus oder anderen Modellsystemen aller Voraussicht nach keinen für das Forschungsvorhaben relevanten Erkenntnisgewinn ergeben und somit nicht zur weiteren Plausibilisierung des Vorhabens beitragen würde. Aus diesem Grund hat die ZES bei der Bewertung verschiedener Vorhaben eine Vorklärung bestimmter Forschungsfragen für nicht zielführend und folglich für nicht erforderlich gehalten.

4. Im Hinblick auf die Erforderlichkeit der Verwendung von hES-Zellen rückt zunehmend die Frage in den Blick, ob und inwieweit hiPS-Zellen hES-Zellen in Forschungsvorhaben ersetzen können. Zum einen sind viele Forschungsfragen an hiPS-Zellen noch nicht untersucht worden. Zum anderen existieren in der Literatur teils uneinheitliche Befunde zur Gleichartigkeit von hES- und hiPS-Zellen, beispielsweise hinsichtlich von epigenetischen Eigenschaften oder bezüglich ihres Differenzierungsvermögens. Allein die abstrakte Vermutung, dass Forschungsfragen, die unter Nutzung von hES-Zellen geklärt werden sollen, ggf. auch durch Untersuchungen an hiPS-Zellen beantwortet werden könnten, ist nach Auffassung der ZES nicht ausreichend, um einen Forscher auf die Nutzung von hiPS-Zellen zu verweisen. Bislang hat die ZES die Nutzung von hES-Zellen stets dann für erforderlich angesehen, wenn nach dem Stand der Wissenschaft die vergleichbare Eignung anderer Zellen als hES-Zellen für die Erreichung der Forschungsziele nicht positiv belegt ist.

5- In den im Berichtszeitraum bewerteten Anträgen werden deutlicher als bislang auch Bezüge zur künftigen Anwendung der Forschung mit hES-Zellen sichtbar. Dies betrifft sowohl Zielstellungen im therapeutischen Bereich als auch künftige Möglichkeiten der Nutzung von hES-Zellen zur Entwicklung und Testung von Arzneimitteln. Forschungsarbeiten zur Entwicklung von auf hES-Zellen basierenden Verfahren zur Identifizierung, Validierung und Prüfung neuer Wirkstoffe sind nach Auffassung der ZES nach dem StZG ethisch dann vertretbar, wenn damit hochrangige Forschungsziele im Sinne des § 5 Nr. 1 StZG verfolgt werden und die übrigen Voraussetzungen des § 5 StZG erfüllt sind. Es besteht ein hohes Interesse daran, möglichst risikoarme Arzneimittel zu entwickeln. Dazu kann ggf. der Einsatz humanspezifischer, von hES-Zellen abgeleiteter Testsysteme beitragen. Auf diese Weise könnten z. B. potentielle Nebenwirkungen sehr früh in der Arzneimittelentwicklung erkannt werden. In der internationalen Forschung zeichnet sich ab, dass solche Testsysteme nicht nur in der Pharmaforschung, sondern auch für die Bestimmung der Toxizität, beispielsweise der Embryotoxizität, von Umweltchemikalien von Nutzen sind. Dies kann dem umweltbezogenen Gesundheitsschutz zugute kommen und ggf. von medizinischem Nutzen sein.

6. Die ZES hat sich auf einer Sitzung mit dem Urteil des EuGH vom 18.10.2011 in Bezug auf die Rechtssache C-34/10 befasst. Durch dieses Urteil sind Erfindungen von einer Patentierung ausgeschlossen, „...wenn sie die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordern“. Sofern sich der Bundesgerichtshof der Entscheidung anschließt, könnte damit ein von Prof. Brüstle angemeldetes Patent für nichtig erklärt werden, das die Differenzierung von neuronalen (Vorläufer)Zellen aus hES-Zellen beschreibt. Die Entscheidung des EuGH, die sich ausschließlich auf patentrechtliche Fragen bezieht, hat möglicherweise Auswirkungen auf die Wahl von Forschungsvorhaben in Deutschland, berührt aber die Tätigkeit der ZES im Rahmen der Genehmigung von Forschungsvorhaben nach dem StZG nicht direkt.

Der neunte Tätigkeitsbericht wurde auf der 63. ordentlichen Sitzung der ZES am 18. Januar 2012 einstimmig angenommen.