

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**14. Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2016**

1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) wurde erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen. Das unabhängige und interdisziplinär zusammengesetzte Expertengremium prüft und bewertet Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des Stammzellgesetzes und gibt zu jedem Antrag eine Stellungnahme gegenüber der nach dem StZG zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), ab. Die Tätigkeit der Kommission wird durch das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277, <http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.html>), geändert durch das Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14. August 2008 (BGBl. I S. 1708, [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//\[*\]@attr_id=%27bgbl108s1708.pdf%27](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//[*]@attr_id=%27bgbl108s1708.pdf%27)), sowie durch die Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663) (<http://bundesrecht.juris.de/zesv/index.html>) geregelt.

Die interdisziplinär zusammengesetzte Kommission ist ehrenamtlich tätig. Sie besteht aus neun Mitgliedern und neun stellvertretenden Mitgliedern, die nach § 8 StZG die Fachrichtungen Biologie und Medizin (fünf Mitglieder) und die Fachgebiete der Ethik und Theologie (vier Mitglieder) vertreten (siehe Tabelle 1). Die stellvertretenden Mitglieder nehmen ebenso wie die Mitglieder gemäß ZES-Verordnung regelmäßig an den Sitzungen und an der Beratung der Anträge teil.

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

Ihre Tätigkeitsberichte erstellt die ZES jährlich (§ 14 ZESV). Sie werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht und sind auf den Internetseiten des BMG (www.bmg.bund.de) und des RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_nod_e.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) Gatersleben	Prof. Dr. rer. nat. Maria Wartenberg Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung Universitätsklinikum Jena
Medizin	Prof. Dr. med. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. med. Wolfram H. Zimmermann Institut für Pharmakologie 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. Ursula Just Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
Ethik	Prof. Dr. phil. Dr. med. h.c. Jan P. Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität Hagen	Prof. Dr. phil. Ralf Stoecker Professur für Praktische Philosophie Universität Bielefeld
	Prof. Dr. mult. Nikolaus Knoepffler Lehrstuhl für Angewandte Ethik Universität Jena	Prof. Dr. phil. Christine Hauskeller Department of Sociology, Philosophy and Anthropology University of Exeter England
Theologie	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner (Vorsitzender) Wissenschaftlich-Theologisches Seminar 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 2016.

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

Die ZES hat im Jahr 2016 sechs Sitzungen durchgeführt und insgesamt 10 Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen beraten. Zu allen Anträgen hat die ZES positive Stellungnahmen abgegeben. Zusätzlich wurden 7 Anträge auf Erweiterung bereits genehmigter Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen im schriftlichen Verfahren bewertet und abgestimmt.

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

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Thema des Vorhabens	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (106)	Prof. Dr. Christian Rosenmund, Charité – Universitätsmedizin Berlin	Ultrastrukturelle Untersuchungen der Synapsen von hES-Zell-abgeleiteten Synapsin-1-defizienten Neuronen	17.02.2016
2 (107)	Prof. Dr. Katja Schenke-Layland, Universitätsklinikum Tübingen	Untersuchungen zum Einfluss biophysikalischer Stimuli auf die Differenzierung und Reifung von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten Kardiomyozyten	29.02.2016
3 (108)	Medizinische Hochschule Hannover	Etablierung von Zellmodellen für kardiale Hypertrophie. Untersuchung der Effekte von small open reading frame encoded polypeptides	14.03.2016
4 (109,110)	TWINCORE – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	Etablierung von Zellmodellen für die Infektion mit Hepatitis-C-Virus und humanem respiratorischem Synzytial-Virus (hRSV)	14.03.2016
5 (111)	Dr. Micha Drukker, Helmholtz Zentrum München	Untersuchung des Einflusses von bestimmten <i>Polycomb group</i> - und <i>Trithorax group</i> -assoziierten Proteinen auf Pluripotenz und Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen	18.05.2016
6 (112)	Medizinische Hochschule Hannover	Stammzellbasierte Myokard-Rekonstruktion im Tiermodell	18.05.2016
7 (113)	Medizinische Hochschule Hannover	Gewinnung von humanen pulmonalen Zellen aus pluripotenten Stammzellen und deren funktionelle Analyse <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i>	13.06.2016
8 (114)	Prof. Dr. Michael Schäfer, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	Untersuchung hES-Zell-abgeleiteter L1-defizienter humaner Neurone zur Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen	17.10.2016
9 (115, 116)	Prof. Dr. Wieland Huttner, Max Planck Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden Prof. Dr. Svante Pääbo, Max Planck Institut für evolutionäre Anthropologie, Leipzig	Untersuchungen zur Evolution des menschlichen Gehirns an aus hES-Zellen abgeleiteten zerebralen Organoiden	17.10.2016

10 (117)	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Genom-Editierung und neurale Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen zur Erforschung psychiatrischer Erkrankungen	16.11.2016
Erweiterungen bereits genehmigter Anträge			
11 Erweiterung der Genehmigung (62)	Evotec AG Hamburg	Etablierung eines Zellmodells für Chorea Huntington unter Nutzung humaner embryonaler Stammzellen: Charakterisierung neuronaler Dysfunktionen und Screening potentieller Wirkstoffe im Hochdurchsatzverfahren	03.02.2016
12 Erweiterung der Genehmigung (90)	Dr. Anthony Gavalas, Technische Universität Dresden	Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in pankreatische Beta-Zellen und Motoneuronen sowie deren funktionelle Charakterisierung	27.04.2016
13 Erweiterung der Genehmigung (55)	Medizinische Hochschule Hannover	Vergleichende Untersuchung der Glykosylierungsmuster in humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen	01.08.2016
14 Erweiterung der Genehmigung (105)	Medizinische Hochschule Hannover	Aus hES-Zellen abgeleitete pankreatische Beta-Zellen: Entwicklung verbesserter Methoden zu ihrer Herstellung, Analyse ihrer molekularen Eigenschaften und Untersuchung toxischer Wirkungen proinflammatorischer Zytokine	03.08.2016
15 Erweiterung der Genehmigung (63)	Prof. Dr. Beate Winner Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Entwicklung und Charakterisierung von Zellmodellen für neurodegenerative Erkrankungen des Menschen unter Nutzung humaner embryonaler Stammzellen	16.08.2016
16 Erweiterung der Genehmigung (8)	Dr. Katrin Zeilinger Bioreactor Group Berlin Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin	Entwicklung eines 3D-Kultursystems für die Expansion humaner embryonaler Stammzellen und deren Differenzierung in Leberzellen	06.09.2016
17 Erweiterung der Genehmigung (74)	Medizinische Hochschule Hannover	Vergleichende Untersuchung der Glykosylierung während der neuroektodermalen Differenzierung in humanen pluripotenten Stammzellen	25.10.2016

Tabelle 2. Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2016 nach positiver Bewertung durch die ZES vom RKI genehmigt wurden. Die in der linken Spalte in Klammern gesetzten Nummern entsprechen den Genehmigungsnummern, wie sie dem Register des RKI zu entnehmen sind (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html).

Das erste in Tabelle 2 aufgeführte Forschungsvorhaben (106. Genehmigung nach dem StZG) beschäftigt sich mit der Etablierung eines auf hES-Zellen basierenden Nervenzellmodells, mit dem molekulare und zellbiologische Auswirkungen genetischer Veränderungen im Synapsin-1-Gen (*SYN1*), das beim Menschen mit Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) und Epilepsien in Zusammenhang steht, untersucht werden können. Dazu sollen Wildtyp- und im *SYN1*-Gen mutierte hES-Zellen in Neurone differenziert und nach Aktivierung hinsichtlich ihrer synaptischen Aktivität auf ultrastruktureller Ebene elektronenmikroskopisch umfassend charakterisiert werden. Das Modellsystem soll zudem für die Testung ausgewählter Pharmaka eingesetzt und deren Einfluss auf die Struktur und Aktivitäten der Synapsen bestimmt werden. Das Vorhaben wird voraussichtlich einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Struktur und Funktionsweise menschlicher Synapsen, insbesondere hinsichtlich der Art der Vesikelfreisetzung und der synaptischen Transmission, leisten und auf diesem Wege zum Verständnis der molekularen Grundlagen der genannten

Erkrankungen beitragen. Es könnte zudem wichtige Voraussetzungen für die systematische Suche nach Wirkstoffen und therapeutischen Verfahren schaffen, durch die Erkrankungen wie bestimmte Formen des Autismus und der Epilepsie symptomatisch überwunden bzw. gelindert werden könnten.

Im Mittelpunkt des zweiten Vorhabens (107. Genehmigung) steht die Untersuchung des Einflusses biophysikalischer Signale auf die Differenzierung von hES-Zellen zu reifen und funktionsfähigen Kardiomyozyten, die bislang *in vitro* nur unzureichend gelungen ist. Insbesondere sollen Bedingungen *in vitro* nachgebildet werden, denen humane Herzzellen während ihrer Reifung *in vivo* ausgesetzt sind. Dazu sollen hES-Zellen unter 3D-Bedingungen auf optimierten Trägermaterialien in einem Bioreaktor in Richtung kardialer Zellen differenziert und nach mechanischer Belastung sowie elektrischer Stimulation umfassend bezüglich der Präsenz reifer kardialer Zellen untersucht werden. Insbesondere soll der Einfluss der biomechanischen Stimulation auf die Differenzierung von hES-Zellen in spezifische kardiomuskuläre Zelltypen (ventrikulär, atrial, nodal) bestimmt werden. Das Vorhaben kann voraussichtlich dazu beitragen, das Verständnis über kardiale Differenzierungsprozesse beim Menschen zu erweitern. Es kann zudem wichtige Grundlagen für die Entwicklung effizienter *In-vitro*-Differenzierungsprotokolle schaffen, mit denen zukünftig reife Herzmuskelzellen in ausreichend großer Menge bereitgestellt werden könnten. Dies ist sowohl für die pharmakologisch-toxikologische Forschung, die Krankheitsforschung als auch für die Entwicklung regenerativer Therapieansätze von hoher Relevanz.

Im Rahmen des dritten Forschungsprojektes (108. Genehmigung) soll ein Zellmodell für die kardiomyozytäre Hypertrophie des Menschen zur Identifizierung pro- und anti-hypertroph wirkender Substanzen im Hochdurchsatzverfahren etabliert werden. Pathologische kardiale Hypertrophie ist eine der wesentlichen Ursachen für Herzversagen und plötzlichen Herztod vor allem bei jüngeren Patienten. Zunächst sollen die Methoden für die Differenzierung von hES-Zellen zu Kardiomyozyten weiterentwickelt und optimiert werden und darauf aufbauend Effekte von anti-hypertrophen Substanzen auf zellulärer und molekularer Ebene unter Nutzung von hES-Reporterzell-Linien analysiert werden. Dabei sollen auch verschiedene Substanz-Bibliotheken hinsichtlich der Präsenz pro- und anti-hypertroph wirksamer Moleküle überprüft sowie verschiedene Aspekte der Wirkung pro- bzw. anti-hypertroph wirksamer Polypeptide untersucht werden. Schließlich sollen die genannten Untersuchungen auf artifizielles Herzgewebe (*bioartificial cardiac tissue*, BCT), das aus hES-Zellen abgeleitet wird und neben Kardiomyozyten auch andere kardiale Zellen wie Endothelzellen oder kardiale Fibroblasten enthält, ausgedehnt werden. Alle Untersuchungen sollen auch unter Nutzung von humanen induzierten Stammzellen (hiPS-Zellen) durchgeführt werden. Das Vorhaben kann dazu beitragen, die Grundlagen der Herzmuskelhypertrophie besser zu verstehen und neue Wirkstoffe zur Behandlung des hypertrophen Herzens zu identifizieren.

Gegenstand des vierten Forschungsvorhabens (109. und 110. Genehmigung) ist die Etablierung zellulärer Modelle aus hES-Zellen als maßgeschneiderte Systeme zur Untersuchung viraler Infektionen (Hepatitis-C-Virus (HCV) und respiratorischer Synzytial-Virus (hRSV)). Zur Untersuchung dieser Virusinfektionen auf zellulärer Ebene werden humane Zellen (Leber- bzw. Lungenzellen) benötigt, die derzeit in der erforderlichen Qualität nur aus pluripotenten Stammzellen des Menschen gewonnen werden können. Im ersten Teil des Projektes soll der Zusammenhang zwischen HCV-assoziierten zellulären Lipoproteinen und der Viruspersistenz untersucht werden. Dabei soll analysiert werden, mit welchen zellulären Lipoproteinen HCV Wechselwirkungen eingeht und wie die Inkorporation bestimmter Lipide und Lipoproteine in das HCV-Kapsid die Bindung des Virus an Zelloberflächen-Rezeptoren sowie die Wirksamkeit von Antikörpern gegen HCV moduliert. Dazu sollen hES-Zellen zunächst in leberzellartige Zellen (hepatocyte like cells, HLC) differenziert werden. Die differenzierten Zellen sollen umfassend charakterisiert werden, wobei insbesondere Komponenten des Fettstoffwechsels in quantitativer und qualitativer Hinsicht untersucht werden sollen. Im zweiten Teil des Projektes sollen frühe Ereignisse der hRSV-Infektion analysiert werden. Dazu sollen hES-Zellen in Lungenepithelzellen

differenziert und die hRSV-Infektion auf molekularer Ebene analysiert werden, insbesondere hinsichtlich der Interaktion des Virus mit potentiellen Rezeptoren sowie der Zelleintritt des Virus. Alle Forschungsarbeiten sollen auch vergleichend mit hiPS-Zellen durchgeführt werden. Das Vorhaben wird voraussichtlich dazu beitragen, die Kenntnisse und das Verständnis über die Wechselwirkungen zwischen den untersuchten Viren und ihren Wirtszellen zu erweitern und ist damit für die Aufklärung der Pathogenese der durch diese Viren bedingten Erkrankungen von Bedeutung. Dies kann zur Schaffung von Grundlagen für neue therapeutische Verfahren zur Anwendung beim Menschen beitragen, wie beispielsweise zur Entwicklung einer prophylaktischen Vakzine gegen HCV und darüber hinaus zur Validierung von Substanzen, die die hRSV-Infektion unterbinden.

Der Schwerpunkt des fünften Forschungsvorhabens (111. Genehmigung) liegt auf der Untersuchung der Funktion bestimmter Chromatin-modifizierender Proteine, die mit *Polycomb group* (PcG)- und *Trithorax group* (TrxG)- Proteinen assoziiert sind, während früher Differenzierungsprozesse menschlicher Zellen. Mutationen in den betroffenen Genen gehen beim Menschen teils mit folgenschweren Krankheiten einher. Diese beinhalten u. a. verschiedene Leukämien und andere Tumore sowie schwere embryonale und kindliche Entwicklungsstörungen. Bislang ist nicht umfassend geklärt, welche Rolle diese Proteine bei der epigenetischen Steuerung von Pluripotenz und Differenzierungsvorgängen spielen. Daher sollen die jeweiligen Gene in hES-Zellen so verändert werden, dass in ihrer Funktion modifizierte oder keine funktionellen Proteine mehr gebildet werden und die Auswirkungen, insbesondere auf das Vermögen der modifizierten hES-Zellen, in neurale und kardiale Zellen sowie in mesenchymale Vorläuferzellen zu differenzieren, umfassend untersucht werden. Zudem sollen weitere Gene identifiziert und analysiert werden, die mit den untersuchten Genen in Zusammenhang stehen. Alle Untersuchungen sollen auch unter Nutzung von hiPS-Zellen durchgeführt werden, die von entsprechenden Patienten sowie gesunden Probanden abgeleitet worden sind. Die Forschungsarbeiten können dazu beitragen, neue Erkenntnisse über die bislang nur ungenügend erforschte Rolle Chromatin-modifizierender Proteine, die mit *Polycomb group* (PcG)- und *Trithorax group* (TrxG)- Proteinen assoziiert sind, in frühen Entwicklungsstadien des Menschen zu gewinnen. Darüber hinaus kann das Vorhaben einen Beitrag zur Aufklärung der Pathogenese der assoziierten Krankheiten leisten.

Im Mittelpunkt des sechsten Forschungsvorhabens (112. Genehmigung) steht die Etablierung neuer Strategien zur stammzellbasierten Regeneration geschädigten Herzwebes und deren Testung in verschiedenen Tiermodellen. Kardiovaskuläre Erkrankungen gehen oft mit einem massiven Verlust an Herzmuskelzellen einher und gehören zu den häufigsten Todesursachen. Zunächst sollen aus hES-Zellen kardiale Zellen und kardiales Gewebe hergestellt werden. Diese sollen dann in verschiedene Tiermodelle appliziert werden, um u. a. zu erforschen, welche die beste Darreichungsform zur Wiederherstellung der Herzfunktion ist. Zudem sollen hES-Zellen mit Reportergenen versehen werden, um die *In-vitro*-Anreicherung verschiedener kardialer Zelltypen zu erleichtern, die weitere Entwicklung und Reifung der verschiedenen Zelltypen im Rahmen der dreidimensionalen, *in vitro* hergestellten Gewebe zu analysieren und das Schicksal spezifischer Zelltypen nach Transplantation nachverfolgen zu können. Die genannten Arbeiten sollen auch unter Verwendung von hiPS-Zellen durchgeführt werden. Diese Forschungsarbeiten lassen neue grundlegende Erkenntnisse erwarten, u. a. über die reproduzierbare Gewinnung transplantierbaren menschlichen Herzwebes und die am besten geeignete zelluläre Ausgangsquelle für die Herstellung des kardialen Ersatzgewebes.

Das siebente Forschungsvorhaben (113. Genehmigung) zielt langfristig auf die Entwicklung neuer stammzellbasierter Therapien bei Erkrankungen der Lunge und auf die Entwicklung von *In-vitro*-Testsystemen für den Einsatz in pharmakologisch/toxikologischen Screening-Systemen. Mit Hilfe von spezifischen Differenzierungsprotokollen und unter Einwirkung von extrazellulären Matrixfaktoren sollen möglichst reife pulmonale Zelltypen aus hES-Zellen generiert werden, was bisher nur unzureichend gelungen ist. Zunächst sollen dazu Reporter-Zell-Linien für verschiedene Zelltypen der Lunge etabliert und darauf aufbauend ein *In-vitro*-Modellsystem zur weiteren Reifung der Vorläuferzellen entwickelt werden. Die entsprechend

modifizierten hES-Zellen sollen zudem zur Durchsuchung niedermolekularer Substanzbibliotheken eingesetzt werden, um bisher unbekannte Faktoren zu identifizieren, die die pulmonale Differenzierung fördern. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeiten liegt darin, eine funktionelle Reifung hES-Zell-abgeleiteter Lungen(vorläufer)zellen *in vitro* unter Einsatz dezellularisierter Lungengewebe zu erreichen. Das so gewonnene artifizielle pulmonale Gewebe soll zudem auf seine Eignung für eine Nutzung in pharmakologisch/toxikologischen Screening-Verfahren hin untersucht werden. Schließlich sollen Untersuchungen zur weiteren Reifung und zum Engraftment der hES-Zell-abgeleiteten Lungen(vorläufer)zellen *in vivo* durch Transplantation in Nagermodelle für Lungenschädigung erfolgen. Die Arbeiten sollen auch mit hiPS-Zellen durchgeführt werden, um u. a. zu untersuchen, ob sich hES- und hiPS-Zellen in gleicher Weise für die Differenzierung in pulmonale Zellen eignen. Das Forschungsvorhaben wird voraussichtlich dazu beitragen, das Verständnis für die pulmonalen Differenzierungsvorgänge beim Menschen zu erweitern und Erkenntnisse zu gewinnen, die für eine künftig angestrebte Gewebeersatztherapie bei Erkrankungen der Lunge von erheblicher Bedeutung sein können.

Der Schwerpunkt des achten Forschungsvorhabens (114. Genehmigung) liegt auf der Untersuchung der Funktionen des Zelladhäsions- und Zellerkennungsmoleküls L1, dessen funktioneller *knockout* im Menschen schwerwiegende Entwicklungsdefekte im Nervensystem verursacht und zur Ausbildung des X-chromosomal rezessiv vererbten L1-Syndroms führen kann. Ein erster Teil der Arbeiten dient der Charakterisierung der zellulären Pathogenität von L1-Syndrom-assoziierten Punktmutationen im *L1*-Gen. Dazu soll zunächst unter Verwendung von hES-abgeleiteten L1-defizienten Neuronen ein humanes *In-vitro*-Modell entwickelt werden, mit dem die Pathogenität von *L1*-Genvarianten bewertet werden kann. Zudem soll untersucht werden, inwieweit L1 z. B. durch Vermittlung der Wechselwirkungen zwischen Neuronen und T-Lymphozyten in neurodegenerative Prozesse involviert ist und welche Rolle L1 für die Integrität und das Überleben von Neuronen unter ischämischen Bedingungen spielt, wie sie beispielsweise infolge eines Schlaganfalls oder Schädel-Hirn-Traumas vorliegen. Aus den Ergebnissen der Arbeiten können sich neue Erkenntnisse darüber ergeben, inwieweit Zelladhäsionsmoleküle für Protektions- und Regenerationsvorgänge im Nervensystem relevant sind. Zudem könnten molekulare Grundlagen entwicklungsabhängiger Defizite, die beim L1-Syndrom entstehen, aufgeklärt werden.

Das übergeordnete Ziel des neunten Forschungsvorhabens (115. und 116. Genehmigung) ist es, die evolutionären, entwicklungsbiologischen und funktionellen Veränderungen zu identifizieren, die im Laufe der menschlichen Evolution zu einer Differenzierung des menschlichen Gehirns und zu neurobiologischen Grundlagen der kognitiven Fähigkeiten des *Homo sapiens sapiens* führten. Der Schwerpunkt der Arbeiten liegt dabei insbesondere auf der funktionellen Analyse human-spezifischer Gene, die eine starke Expression in den kortikalen Keimzonen aufweisen und somit eine Rolle bei der humanen Neokortexentwicklung spielen könnten. Dazu sollen entsprechende Gene funktional deletiert und die Effekte dieser genetischen Veränderungen in einem stammzellbasierten zerebralen Organoid-System *in vitro* untersucht werden. Dabei sollen Gene mit Relevanz für die Kortextentwicklung auch so verändert werden, dass ihre Sequenz jener der entsprechenden Gene im Neandertaler oder in Menschenaffen entsprechen. Die Forschungsarbeiten werden voraussichtlich einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der zellbiologischen und genetischen Grundlagen leisten können, die aus evolutionärer Sicht zu neuen Funktionen und spezifisch menschlichen Fähigkeiten wie Sprache und komplexer Sozialität führten. Sie können ggf. auch zu neuen Erkenntnissen in Bezug auf Krankheiten führen, die diese Fähigkeiten beeinträchtigen.

Das zehnte Forschungsvorhaben (117. Genehmigung) soll das Verständnis für die Prozesse verbessern, die auf molekularer und zellulärer Ebene bei der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen ablaufen. Hierfür sollen in hES-Zellen zunächst Mutationen erzeugt werden, die (potentiell) mit psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Autismus-Spektrum-Erkrankungen einhergehen. Die gentechnisch veränderten hES-Zellen sollen in

verschiedene Typen neuraler Zellen differenziert und diese – im Vergleich mit aus Wildtyp-hES-Zellen differenzierten neuralen Zellen – umfassend auf den Ebenen des Transkriptoms, des Epigenoms und des (Phospho)Proteoms sowie in Bezug auf ihre morphologischen, biochemischen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Eigenschaften charakterisiert werden. Aus hES-Zellen differenzierte Neurone sollen schließlich in Nager transplantiert und die Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation umfassend charakterisiert werden. Die Versuche sollen auch vergleichend mit (krankheitsspezifischen) hiPS-Zellen durchgeführt werden. Bei erfolgreicher Durchführung können sich aus den Ergebnissen neue Erkenntnisse zu den molekularen und zellulären Pathogenesemechanismen psychiatrischer Erkrankungen ergeben, die dann auch die Grundlage für die Entwicklung von Therapeutika bilden.

Für sieben erteilte Genehmigungen wurden im Berichtszeitraum erweiternde Forschungsarbeiten beantragt, zu denen sich die ZES äußerte (siehe Nr. 11 bis 17 in Tabelle 2).

Das Ziel des unter Nr. 11 genannten Forschungsvorhabens besteht darin, molekulare und zelluläre Prozesse der Entstehung der Chorea Huntington aufzuklären und ggf. Substanzen zu identifizieren, die die Ausprägung der Erkrankung beeinflussen können. Die genehmigten Arbeiten sollten ursprünglich nur an Zellen der von der Chorea Huntington am stärksten betroffenen Zellpopulation, den sog. Medium-Spiny-Neuronen (MSN), durchgeführt werden. Sie sollen nunmehr aber auch auf andere neurale Zelltypen ausgeweitet werden, die ebenfalls von der Chorea Huntington betroffen sind. Zudem sollen hES-Zellen zum Einsatz kommen, in denen das Huntington-Gen (HTT) CAG-Trinukleotid-repeats verschiedener Längen enthält („HTT-Allel-Serie“) und von denen angenommen wird, dass diese bei neuraler Differenzierung den zellulären Phänotyp der Chorea Huntington auf zellulärer Ebene gut abbilden können. Das Forschungsvorhaben wird voraussichtlich dazu beitragen, die Pathogenesemechanismen bei der Entstehung der Chorea Huntington besser zu verstehen.

Bei der Durchführung des unter Nr. 12 aufgeführten Forschungsvorhabens, das u. a. die Gewinnung von pankreatischen Beta-Zellen aus hES-Zellen anstrebt, haben sich weitere Arbeiten im Zusammenhang mit der Generierung pankreatischer Beta-Zellen aus hES-Zellen ergeben. Diese beinhalten vor allem den Transfer von Reportergenen in die Loci von Genen, deren Produkte als Indikatoren für eine erfolgreiche Differenzierung in Richtung Beta-Zellen bzw. andere pankreatische Zelltypen dienen können sowie zusätzliche Transplantationsexperimente in die Augenkammern von Mäusen, um die Reifung pankreatischer Vorläuferzellen *in vivo* analysieren zu können. Die Forschungsarbeiten werden voraussichtlich dazu beitragen, die molekularen Grundlagen jener Prozesse besser als bisher zu verstehen, die bei der Ausreifung pankreatischer Vorläuferzellen zu funktionsfähigen Zellen des Pankreas ablaufen.

In dem unter Nr. 13 genannten Vorhaben, in dem vergleichende Untersuchungen der Glykosylierungsmuster in hiPS- und hES-Zellen sowie aus diesen abgeleiteten kardialen Zellen durchgeführt werden, sollen verschiedene Kardiomyozyten-Subtypen (ventrikuläre, atriale und nodale Kardiomyozyten) einbezogen werden. Ferner sollen die Analysen auf das Sekretom sich kardial differenzierender Zellen ausgedehnt und Zelltyp-spezifische (glykosylierte) Oberflächenproteine, die als Marker für spezifische kardiale Zelltypen sowie Differenzierungszustände während der kardialen Differenzierung eingesetzt werden könnten, identifiziert und umfassend charakterisiert werden. Die Forschungsarbeiten können voraussichtlich zu einem vertieften Verständnis von Glykosylierungsvorgängen bei der kardialen Differenzierung sowie ggf. zu verbesserten kardialen Differenzierungsprotokollen führen, die für eine künftige Verwendung humaner pluripotenter Stammzellen in der Gewebeersatztherapie benötigt werden.

Im Rahmen des unter Nr. 14 erwähnten Vorhabens, das sich mit der Differenzierung von hES-Zellen zu pankreatischen Zellen beschäftigt, soll nunmehr auch die *In-vivo*-Reifung der differenzierten Zellen nach Transplantation in Maus- und Rattenmodelle des Diabetes

mellitus Typ I untersucht werden. In diesem Zusammenhang sollen verschiedene Materialien zur Verkapselung der differenzierten Zellen vor Transplantation getestet werden. Die Forschungsarbeiten lassen neue Erkenntnisse über die Eigenschaften aus hES-Zellen abgeleiteter pankreatischer Zellen erwarten und können gegebenenfalls zu neuen therapeutischen Verfahren zur Behandlung des Diabetes mellitus führen.

Das unter Nr. 15 aufgeführte Vorhaben dient der Etablierung und Charakterisierung eines auf hES-Zellen basierenden Nervenzellmodells, anhand dessen degenerative Motoneuronenerkrankungen, wie beispielsweise die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder die hereditäre spastische Spinalparalyse (HS), untersucht werden können. In Erweiterung der bislang genehmigten Arbeiten sollen nun ergänzend weitere Gene untersucht werden, deren Produkte in Prozessen neuraler Entwicklung und Neurodegeneration involviert sind. Die Arbeiten des Vorhabens werden voraussichtlich einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Pathogenesemechanismen bei der Entstehung von Motoneuronenerkrankungen beim Menschen leisten, für die es derzeit keine therapeutischen Ansatzpunkte gibt.

In dem unter Nr. 16 angegebenen Vorhaben, das die Entwicklung und Etablierung eines dreidimensionalen Kultursystems für die Kultivierung von hES-Zellen und deren Differenzierung in leberzellähnliche Zellen anstrebt, sollen ergänzend Analysen der Glykosylierungsmuster von hES-Zellen und aus hES-Zellen differenzierten leberzellähnlichen Zellen, auch im Vergleich zu primären menschlichen Hepatozyten, durchgeführt werden. Durch diese Untersuchungen könnten Erkenntnisse darüber entstehen, warum bisherige *In-vitro*-Differenzierungsstrategien nicht zu reifen menschlichen Hepatozyten führten und wie die entsprechenden Vorgehensweisen modifiziert werden müssen, um zu solchen Zellen zu gelangen. Zudem könnte die Identifizierung spezifischer Glykosylierungsmuster hepatischer Zellen zur Etablierung von Qualitätsmarkern für eine erfolgreiche hepatische Differenzierung menschlicher pluripotenter Stammzellen führen.

Das unter Nr. 17 aufgeführte Forschungsvorhaben befasst sich mit vergleichenden Untersuchungen zum Glykosylierungsmuster von hiPS- und hES-Zellen, um mögliche Unterschiede zwischen den beiden Zelltypen zu ermitteln. Dabei soll untersucht werden, auf welche Weise sich das Glykom, Transkriptom und Proteom beider Zelltypen im Verlauf der neuroektodermalen Differenzierung verändern. Im Fokus der Untersuchung stehen dabei hiPS-Zellen von Patienten, die an einem vererbaren Glykosylierungsdefekt (congenital disorder of glycosylation Ia, CDG-Ia) leiden. Diese Erkrankung kann sich in schweren neuromentalen Störungen äußern. Die entsprechenden Forschungsarbeiten sollen nun im Rahmen einer Erweiterung vertieft werden. Zusätzlich zur neuronalen Differenzierung soll die hepatische Differenzierung mit in die Untersuchungen einbezogen werden, da die Krankheit CDG-Ia auch zu Störungen des Leberstoffwechsels führt. Zum anderen sollen Fragen zur Rolle der C-Mannosylierung in humanen pluripotenten Stammzellen und daraus abgeleiteter neuraler und hepatischer Zellen näher untersucht werden. Im Ergebnis können diese Arbeiten zum Verständnis der Rolle spezifischer Glykosylierungen in pluripotenten und sich differenzierenden Zellen beitragen und das Verständnis einer veränderten Glykosylierung in pathologischen Situationen vertiefen helfen.

Weitere Informationen zum Inhalt der Forschungsvorhaben können dem Register des RKI (<http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register-inhalt.html>) entnommen werden.

Die wesentlichen Argumente der ZES, die die Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, deren ausreichende Vorklärung sowie die Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen begründen, haben jeweils auch Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

Von den im Berichtszeitraum beratenen Neuanträgen wurden fünf von Forschern bzw. Institutionen eingereicht, die bislang nicht im Besitz einer Genehmigung nach dem StZG waren. Fünf Anträge wurden von Arbeitsgruppen an einer Institution gestellt, die bereits in der Vergangenheit Genehmigungen nach dem StZG erhalten hatten. Alle Anträge wurden nach Prüfung durch die ZES vom RKI genehmigt. In ihrer nunmehr 14 Jahre währenden

Tätigkeit hat die ZES zu insgesamt 117 Anträgen auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen Stellungnahmen gegenüber dem RKI abgegeben. Zusätzlich sind bislang insgesamt 34 Anträge auf Erweiterungen bereits genehmigter Projekte vom RKI genehmigt worden, wobei die ZES jeweils eine Stellungnahme abgegeben hat. Das RKI ist bei der Entscheidung über die Genehmigungsfähigkeit von Anträgen bislang in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt.

Das RKI hat seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes 117 Genehmigungen erteilt, die zum Teil erweitert wurden. Achtzehn dieser Genehmigungen sind bislang erloschen. Gegenwärtig führen in Deutschland 72 Gruppen an 48 Forschungseinrichtungen genehmigte Forschungsarbeiten mit hES-Zellen durch.

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

1. Die im Berichtszeitraum beantragten Forschungsvorhaben beschäftigen sich zum einen mit der Optimierung der Differenzierung von hES-Zellen in spezifische Zelltypen und deren funktioneller Analyse *in vitro* und *in vivo*. Aufgeklärt werden sollen grundlegende molekulare Mechanismen, die beispielsweise zur Reifung und Funktionalität der *in vitro* generierten kardialen und pulmonalen Zelltypen beitragen. Dabei sollen auch der Einfluss biophysikalischer Stimuli, der Matrix oder bestimmter Trägermaterialien untersucht und im Hochdurchsatzverfahren in Substanzbibliotheken neue niedermolekulare Substanzen identifiziert werden, die einen differenzierungsfördernden Effekt aufweisen. Dies ist Voraussetzung sowohl für die Entwicklung von effizienten pharmakologisch/toxikologischen *In-vitro*-Testsystemen mit humanen Zellen als auch für künftige Zellersatztherapien beim Menschen. Zum anderen sollen Zellmodelle aus hES-Zellen für genetisch bedingte Erkrankungen etabliert werden, um auf diesem Wege zum Verständnis der molekularen Grundlagen der jeweiligen Erkrankung beizutragen und langfristig neue therapeutische Verfahren entwickeln zu können. Zusätzlich beschäftigen sich die im Berichtszeitraum bewerteten Vorhaben mit der Etablierung von Zellmodellen für kardiale Hypertrophie als auch mit der Etablierung zellulärer Modelle aus hES-Zellen für die Untersuchung viraler Infektionen (Hepatitis-C-Virus und respiratorischer Synzytial-Virus (hRSV)). Solche auf hES-Zellen basierenden Zellmodelle sollen auch zum Screening von Wirkstoffbibliotheken genutzt werden. Sie können zur Identifizierung potentieller Wirkstoffe und damit letztlich zur Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren zur Behandlung von bestimmten Formen des Autismus und der Epilepsie, der kardiomyozytären Hypertrophie und viralen Infektionen beitragen. Ferner geht es in den bewerteten Forschungsvorhaben darum, neue Erkenntnisse über die epigenetische Steuerung von Pluripotenz und Differenzierungsvorgängen zu erlangen sowie die evolutionären, entwicklungsbiologischen und funktionellen Veränderungen zu identifizieren, die im Laufe der menschlichen Evolution zu einer Differenzierung des menschlichen Gehirns und zu neurobiologischen Grundlagen der kognitiven Fähigkeiten des *Homo sapiens sapiens* führten.
2. Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen sind auch im Jahr 2016 weiterhin Gegenstand zahlreicher Forschungsvorhaben. In 7 der 12 neu genehmigten Forschungsvorhaben werden hiPS-Zellen und hES-Zellen parallel untersucht (Abb. 1). Dabei werden hES-Zellen in einigen Vorhaben als Referenzmaterial eingesetzt, um das Differenzierungspotential von hiPS-Zellen einschätzen zu können. Es bestehen zwischen verschiedenen hiPS-Zell-Linien erhebliche Unterschiede in ihrer Differenzierbarkeit. Dies kann durch die genetischen Hintergründe der Spender, die Eigenschaften der für die Reprogrammierung genutzten somatischen Zellen, die Reprogrammierungsmethode (z. B. retro- bzw. lentivirale Vektoren), die für die Reprogrammierung verwendeten Faktoren sowie mit einem möglichen epigenetischen Gedächtnis der Zellen begründet sein. Im Zuge dieser Untersuchungen soll u. a. auch geklärt werden, welche humanen pluripotenten Stammzell-Linien zukünftig am besten für potentielle Zell- und

Gewebetherapien geeignet sind. In anderen Vorhaben, bei denen es darum geht, Krankheiten *in vitro* zu modellieren und Pathogenesemechanismen auf zellulärer Ebene aufzuklären, werden hiPS-Zellen von Zellen erkrankter Personen abgeleitet und mit hES-Zellen, in denen die für die Erkrankung ursächliche Mutation erzeugt wurde, sowie mit nicht-modifizierten hES-Zellen verglichen. Insbesondere bei Erkrankungen, die durch singuläre genetische Veränderungen bedingt werden, stellen hES-Zellen ein wertvolles Referenzmaterial dar, da so die Auswirkungen der jeweiligen genetischen Veränderung vergleichend mit nicht-modifizierten hES-Zellen vor einem ansonsten identischen genomischen Hintergrund untersucht werden können. Diese Untersuchungen können einen Beitrag zum Verständnis der molekularen Ursachen dieser Erkrankungen und zur Identifizierung von Angriffspunkten für die Entwicklung von Therapeutika leisten.

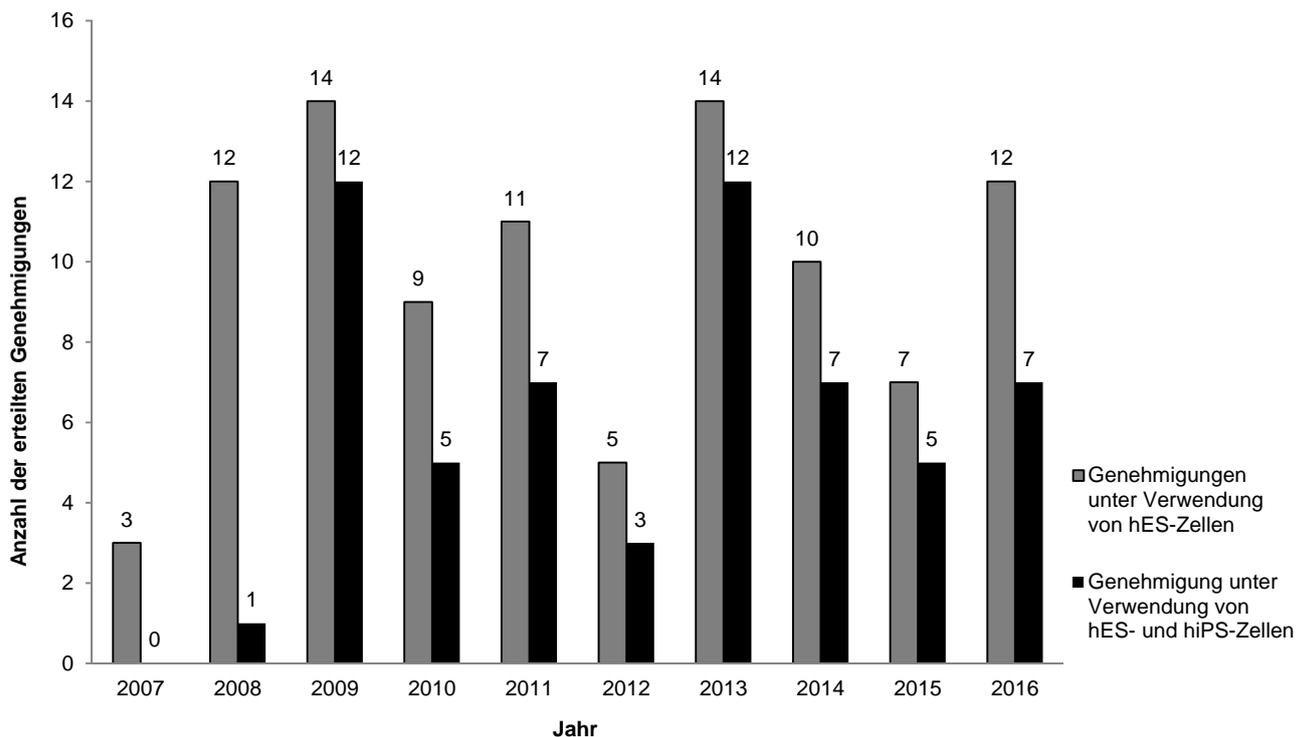


Abbildung 1. Verwendung von hES- und hiPS-Zellen in genehmigten Forschungsvorhaben 2007-2016. Gezeigt sind die Gesamtzahl der genehmigten Forschungsvorhaben (grau) sowie die Zahl der Forschungsvorhaben, in denen außer hES- auch hiPS-Zellen verwendet werden (schwarz).

- Die ZES hat sich auf ihrer 86. Sitzung am 13. Juni 2016 über neuartige Verfahren zur Herstellung zellulärer Organoiden informiert, die auch Gegenstand der Forschung mit hES-Zellen in Deutschland sind. In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer Verfahren zur Herstellung organähnlicher Mikrostrukturen, sogenannter Organoiden entwickelt worden, die den Aufbau verschiedener Organe des menschlichen Körpers nachahmen. Ihre Größe ist in der Regel auf wenige Millimeter begrenzt, da ihnen das unterstützende Stroma (z.B. Blutgefäße) fehlt. Die Modellsysteme werden unter Einfluss von passenden Wachstumsfaktoren in der Zellkultur aus pluripotenten Stammzellen hergestellt. Pluripotente Stammzellen besitzen die Fähigkeit, in jede Zelle des Körpers zu differenzieren und verfügen zudem, ihrem natürlichen Entwicklungsprogramm folgend, über ein hohes Potential zur Selbstorganisation. Beides sind Eigenschaften, die bei der Organoidbildung genutzt werden. Ebenso kommen adulte Stammzellen zum Einsatz. So

konnte bereits eine Vielzahl von Organoiden, die verschiedene Gewebe des Menschen repräsentieren, in der Zellkulturschale nachgebildet werden. Insbesondere sind hier Organoide des Darms, der Niere, des Hirns, der Retina, der Leber und des Herzens zu nennen. Allen gemeinsam ist, dass sie eine dreidimensionale Struktur aufweisen und damit eine umfassende Komplexität besitzen, die in einer zweidimensionalen Kultur nicht erreicht werden kann. Mit Hilfe dieser stammzellbasierten Technologie eröffnen sich neue Möglichkeiten für die Erforschung von Erkrankungen sowie für die Entwicklung von Wirkstoffen und neuen Behandlungskonzepten, beispielsweise im Bereich der Gewebeersatz- und Krebstherapie. Versuche mit Mäusen haben z. B. gezeigt, dass Organoide, die aus einzelnen Stammzellen des Darms generiert wurden, sich in lebendes Gewebe integrieren und geschädigte Darmschleimhaut reparieren können. Ähnliche Erfolge konnten mit Leber-Organoiden erzielt werden. Eine erste praktische Anwendung der Organoide ist bereits im Rahmen der personalisierten Krebstherapie erfolgt. So gelang es Forschern um Hans Clevers, der 2016 mit dem Körber-Preis ausgezeichnet wurde, patientenspezifische Darmkrebs-Organoide zu erzeugen. Mit Hilfe eines automatisierten Systems konnte untersucht werden, wie pharmakologisch wirksame Substanzen das Wachstum der Krebs-Organoide beeinflussten. In den letzten Jahren fanden Organoide auch immer häufiger Anwendung im Chip-basierten Multi-Mikro-Organoid-Kultursystem, bei dem organähnliche Gewebe kombiniert werden können, die ähnlich wie im menschlichen oder tierischen Körper durch einen Kreislauf versorgt werden und miteinander in Verbindung stehen.

4. Auf ihrer 88. Sitzung am 16. November 2016 hat sich die ZES mit dem Rechtsgutachten zu Embryonenbegriffen im deutschen und europäischen Recht von Herrn Prof. Dr. Ralf Müller-Terpitz beschäftigt, das von der Ethisch-Rechtlich-Sozialwissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft des Kompetenznetzwerks Stammzellforschung NRW in Auftrag gegeben wurde. Einige zentrale Auslegungsfragen waren für die ZES bereits in der Vergangenheit aus Anlass von konkreten Anfragen bzw. Anträgen Gegenstand ausführlicher Diskussionen.

Dies betrifft insbesondere

- die Bedeutung unterschiedlicher Legaldefinitionen des Embryos in verschiedenen Regelungskontexten, insbesondere im verwaltungsrechtlichen Stammzellgesetz (StZG, 2002) und im Embryonenschutzgesetz (ESchG, 1990) als Strafrecht,
- die Bewertung, ob es sich bei Parthenoten um Embryonen im Sinne des StZG handelt sowie
- die Implikationen der Ausführungen des EuGH zum patentrechtlichen Embryobegriff in der Entscheidung vom 18.10.2011, Rs.C-34/10 (sog. „Brüstle-Patent“) einschließlich der Grenzen europäischer und nationaler Rechtsregime (harmonisiertes Patentrecht vs. nationalstaatlich spezifischer Regelungen z. B. im ESchG und über Forschungsvorbehalte etwa im StZG).

Die ZES teilt die Auffassung des Gutachters zur Relevanz der Entwicklungsfähigkeit bei der Bewertung der Frage, ob es sich bei einer Entität um einen Embryo i. S. d. ESchG bzw. des StZG handelt, sowie zur historisch bedingten Regulierung der Reproduktionsmedizin im Rahmen eines Strafgesetzes, die bestimmte Implikationen und Limitationen zur Folge hat. Ferner bewertet die ZES positiv, dass im Gutachten die jeweiligen Geltungsbereiche der Embryonenbegriffe definiert und gegeneinander abgegrenzt, etwaige Konfliktfelder herausgearbeitet und rechtliche Auswirkungen verdeutlicht wurden. Als wichtig erachtet sie auch den Hinweis des Gutachters, dass angesichts neuer wissenschaftlich-technischer Möglichkeiten Klarstellungs- und ggf. Anpassungsbedarf im Hinblick auf das Klonverbot des § 6 ESchG besteht.

5. Seit dem Jahr 2010 betrifft die Forschung an pluripotenten Stammzellen nicht nur die Grundlagenforschung, sondern sie bewegt sich auf internationaler Ebene auch weiterhin

immer mehr in Richtung einer klinischen Anwendung. Eine Übersicht der im Zeitraum 2010 bis 2016 weltweit durchgeführten klinischen Studien mit pluripotenten Stammzellen ist in Tabelle 3 dargestellt. Im Rahmen der genehmigten Studien werden aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Zellen auf ihre Eignung für die Behandlung von Erkrankungen getestet, für die derzeit keine adäquaten Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Insbesondere wird ihre Sicherheit und Verträglichkeit geprüft. Die Mehrzahl der klinischen Studien wird im Zeitraum 2010 bis 2016 unter Verwendung von aus hES Zellen differenzierten Zelltypen durchgeführt (23 Studien), gefolgt von aus hiPS-Zellen (3) und aus parthenogenetischen Stammzellen differenzierten Zelltypen (1). Bei den Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen überwiegt die Behandlung verschiedener Formen der Makula-Degeneration (15). Weitere Studien zielen auf die Behandlung anderer Erkrankungen des Auges (4) des Diabetes mellitus Typ I (1), ischämischer Herzkrankheiten (1) sowie Verletzungen des Rückenmarks (2). Bei den erst kürzlich begonnenen Studien unter Nutzung von hiPS-Zellen steht die Behandlung der altersbedingten Makula-Degeneration ((2), eine davon wurde in 2015 aufgrund genetischer Veränderungen in den hiPS-Zellen ausgesetzt) bzw. die Graft-versus-Host Erkrankung (1) im Fokus der Untersuchungen. Die bislang einzige Studie unter Nutzung von parthenogenetischen Stammzellen, bei der parthenogenetische neurale Stammzellen transplantiert werden, soll der Behandlung der Parkinson-Krankheit dienen.

Übersicht klinischer Studien mit pluripotenten Stammzellen (2010 -2016)

	Krankheit	Anzahl Studien	Teilnehmer
hES-Zellen	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	19	295
	Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	9	166
	Morbus Stargardt (erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration)	5	59
	Myopische Makuladegeneration	1	12
	Retinitis Pigmentosa	1	10
	Sonstige Erkrankungen des Auges	3	48
	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	1	40
	Diabetes mellitus Typ I	1	40
	Krankheiten des Kreislaufsystems	1	6
	Ischämische Herzkrankheiten	1	6
Krankheiten des Nervensystems		2	40
	Verletzungen des Rückenmarks	2	40
hiPS-Zellen	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	2	16
	Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	2	16
	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	1	16
	Graft-versus-Host Erkrankung	1	16
hpPS-Zellen	Krankheiten des Nervensystems	1	12
	Parkinson-Krankheit	1	12
Insgesamt		27	425

Tabelle 3. Klinische Prüfungen der Phase I/II mit aus pluripotenten Stammzellen entwickelten Zellen, Quellen: 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: 31.12.2016.

Eine Übersicht der Länder, in denen die Studien durchgeführt werden, kann der Tabelle 4 entnommen werden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Zeitraum 2010 bis 2016 die USA mit insgesamt 10 klinischen Studien unter Nutzung von hES-Zellen führend ist; gefolgt von China mit insgesamt 5 klinischen Studien ebenfalls unter Nutzung von hES-Zellen.

Übersicht der Länder in denen klinische Studien mit pluripotenten Stammzellen durchgeführt werden (2010 -2016)

	Land	Anzahl Studien
hES-Zellen	USA	10
	China	5
	UK	3
	Korea	2
	Brasilien	1
	Frankreich	1
	Israel	1
	Kanada	(1)*
hiPS-Zellen	Australien	1
	UK	1
	Japan	1
hpPS-Zellen	Australien	1
Insgesamt		27

Tabelle 4. Übersicht der an klinischen Studien beteiligten Länder. 1* Kanada zusammen mit USA. Stand: 31.12.2016.

Der 14. Tätigkeitsbericht wurde auf der 89. ordentlichen Sitzung der ZES am 13. Februar 2017 beschlossen.