

**Tätigkeitsbericht der
Zentralen Ethik-Kommission für
Stammzellenforschung (ZES)**

**Erster Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 22.07.2002 bis 30.09.2003**

Die ZES und ihre Aufgaben

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) wurde im Zusammenhang mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277) zum 01. Juli 2002 berufen.

Das StZG verbietet die Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (ES-Zellen) grundsätzlich, bestimmt aber zugleich die Voraussetzungen, unter denen Einfuhr und Verwendung dieser Zellen ausnahmsweise zu Forschungszwecken zugelassen sind. Die Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen ist demnach genehmigungspflichtig. Die zuständige Genehmigungsbehörde, das Robert Koch-Institut (RKI), überprüft und bewertet für jeden Antrag auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen das Vorliegen der durch das Gesetz festgelegten Voraussetzungen. Gleichzeitig bestimmt das Gesetz, dass die Genehmigungsbehörde zu jedem Antrag eine Stellungnahme der ZES einzuholen hat.

Grundlage für die Tätigkeit der ZES sind die §§ 5, 8 und 9 StZG, 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) sowie die Geschäftsordnung der ZES. Die ZES ist ein unabhängiges, interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das dem RKI eine Stellungnahme über die Voraussetzungen nach § 5 StZG für die Genehmigungsfähigkeit von Anträgen nach dem Stammzellgesetz vorlegt.

Die Mitglieder der ZES sowie ihre Stellvertreter wurden auf gemeinsamen Vorschlag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für die Dauer von drei Jahren von der Bundesregierung berufen. Die konstituierende Sitzung der ZES fand im Juli 2002 in Berlin statt. Die ZES setzt sich gegenwärtig aus drei Mitgliedern der Fachrichtung Medizin, zwei Mitgliedern der Fachrichtung Biologie und aus je zwei Mitgliedern der Fachrichtungen Ethik und Theologie sowie deren Stellvertretern zusammen, die ebenfalls regelmäßig an den Beratungen der ZES teilnehmen (Tabelle 1). Die Mitglieder der ZES sind ehrenamtlich tätig.

Die ZES hat die Aufgabe, Anträge auf Forschungsvorhaben, die die Arbeit mit humanen embryonalen Stammzellen zum Gegenstand haben, anhand der eingereichten Unterlagen zu prüfen und zu bewerten, ob die in § 5 StZG formulierten Voraussetzungen erfüllt und die Vorhaben in diesem Sinne ethisch vertretbar sind. Sie legt zu jedem Antrag eine Stellungnahme nach dem StZG vor. Darin fasst sie das Resultat ihrer Prüfung zusammen, ob die beantragte Verwendung von humanen ES-Zellen hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn gemäß § 5 Nr. 1 StZG dient. Sie bewertet ferner, ob die in § 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG geforderten Vorklärungen vorgenommen wurden und deren Ergebnisse die Verwendung humaner Stammzellen rechtfertigen. Schließlich erörtert die ZES gemäß § 5 Nr. 2 Buchstabe b StZG, ob für die Durchführung des Forschungsvorhabens und den darin angestrebten wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn der Einsatz von humanen ES-Zellen erforderlich ist oder ob eine Verwendung alternativer Zellen (beispielsweise humaner adulter Stammzellen oder tierischer embryonaler Stammzellen) zur Erreichung desselben Forschungszieles möglich ist.

Die ZES hat im Berichtszeitraum in regelmäßigen Abständen neun Sitzungen durchgeführt, auf denen insgesamt sieben Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen beraten und fünf Stellungnahmen zu entsprechenden Anträgen beschlossen wurden. Des Weiteren hat die ZES Kriterien für die vom Antragsteller einzureichenden Unterlagen formuliert, die in ein gemeinsames Merkblatt des RKI und der ZES zu Beleganforderungen lt. § 5 StZG bei Antragstellung auf Einfuhr und Verwendung von humanen ES-Zellen Eingang fanden (<http://www.rki.de/GESUND/STEMCELL/MBLSTZG.PDF>).

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
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 Ethik und Geschichte der Medizin Georg-August-Universität Göttingen	PD Dr. med. Giovanni Maio, Zentrum für Ethik und Recht in der Medizin Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Medizin	Prof. Dr. med. Axel Haverich Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Medizinische Hochschule Hannover	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 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Medizinische Universität zu Lübeck
	Prof. Dr. med. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin V Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. med. Ulf Rapp Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ) Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Biologie	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier (Stellvertretender Vorsitzender) Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen	Prof. Dr. rer. nat. Davor Solter Max-Planck-Institut für Immunbiologie Abteilung Entwicklungsbiologie Freiburg
	PD Dr. rer. nat. Anna M. Wobus Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Abteilung Zytogenetik Gatersleben	Prof. Dr. rer. nat. Herbert Jäckle Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie Abteilung Molekulare Entwicklungsbiologie Göttingen
Theologie	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner Institut für Systematische Theologie Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	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 Departement für Katholische Theologie Ludwig-Maximilians-Universität München

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) (Stand September 2003)

Beratung und Prüfung von Anträgen nach § 5 StZG

Im Berichtszeitraum wurden durch die ZES nach intensiver und mehrmaliger Beratung Stellungnahmen zu fünf Anträgen auf Einfuhr und Verwendung von humanen ES-Zellen abgegeben. Diese Anträge, von denen vier von Universitäten bzw. Forschungseinrichtungen und einer von einem Unternehmen gestellt worden waren, wurden von der ZES positiv bewertet. Zwei weitere Anträge befinden sich gegenwärtig in der Beratung. Gegenstand der bisher bewerteten Anträge sind Forschungsvorhaben, deren Ziele zunächst in der Bereitstellung von möglichst homogenen, aus humanen ES-Zellen differenzierten Zellpopulationen

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Kurzfassung des Vorhabens	Datum der Stellungnahme der ZES
1	Prof. O. Brüstle, Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Universität Bonn	Gewinnung neuraler Vorläuferzellen aus humanen ES-Zellen und Untersuchung von deren Entwicklungs- und Regenerationspotenzial im Tiermodell	15.10.2002
2	Prof. J. Hescheler, Institut für Neurophysiologie, Universität Köln	Differenzierung von humanen ES-Zellen in Herzmuskelzellen und deren Charakterisierung	15.10.2002
3	PD Dr. W.-M. Franz, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München	Gewinnung und Anreicherung von aus humanen ES-Zellen gewonnenen Herzmuskelzellen, deren Charakterisierung und anschließende Funktionsprüfung im Tiermodell	24.02.2003
4	ProteoSys AG, Mainz	Differenzierung von humanen ES-Zellen zu neuronalen Zellen und Charakterisierung von deren Proteom, Bestimmung des Einflusses embryo-neurotoxischer Substanzen	03.07.2003
5	Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen	Differenzierung von humanen ES-Zellen zu dopaminergen Neuronen und Charakterisierung in Tiermodellen der Parkinsonschen Krankheit	08.09.2003

Tabelle 2: Im Berichtszeitraum von der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) bewertete Anträge auf Einfuhr und Verwendung von humanen ES-Zellen

bestehen. Die Protokolle zur Differenzierung in diese Zelltypen (neurale Vorläuferzellen, neuronale Zellen, kardiovaskuläre Zellen) sollen in diesen Vorhaben etabliert und optimiert, die entstehenden (differenzierten) Zellpopulationen bezüglich ihrer Charakteristika in vitro und bei vier der Anträge gegebenenfalls nach Transplantation in geeignete Tiermodelle auch in vivo untersucht werden. Es wird erwartet, dass die Vorhaben wesentliche Aussagen über die Faktoren und Bedingungen erbringen werden, unter denen die Differenzierung von humanen ES-Zellen möglich ist, und damit zum grundlegenden Verständnis der humanen Stammzellendifferenzierung beitragen. Aus den Transplantationsexperimenten werden Aussagen über die Fähigkeit zur Migration und Integration der aus humanen ES-Zellen differenzierten Zellen in das Gewebe sowie über ihre Funktionalität in vivo erwartet. Letztlich sollen diese Transplantationsversuche auch klären helfen, ob zu einem späteren Zeitpunkt aus humanen ES-Zellen differenzierte Zellen für Zellersatztherapien Verwendung finden könnten. In einem der Projekte sollen zeitabhängig die Proteinmuster (Proteome) humaner ES-Zellen, die sich in neuronale Zellen differenzieren, untersucht werden. Veränderungen, die von potentiell neurotoxischen sowie embryo-neurotoxischen Substanzen bezüglich bestimmter Proteine in humanen embryonalen Neuronen verursacht werden, sollen im Vergleich mit unbehandelten Zellen bestimmt werden.

Alle bisher bewerteten Forschungsvorhaben, zu deren Durchführung humane ES-Zellen eingeführt und verwendet werden sollen, verfolgen in erster Linie hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn in der Grundlagenforschung. Den bisher bewerteten Anträgen ist auch gemeinsam, dass sie in ihrer weiteren Perspektive meist Ziele zur Entwicklung neuer diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren verfolgen, beispielsweise für Zellersatztherapien zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen oder von Myokard-Infarkten. Die Kommission stellt in diesem Zusammenhang fest,

dass diese Zielsetzungen einen weiten zeitlichen Horizont haben: Obwohl zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt haben, dass ES-Zellen der Maus in bestimmten Krankheitsmodellen durchaus zu einer Verbesserung der pathologischen Situation geführt haben, sind vor der Entwicklung entsprechender Ersatztherapien beim Menschen zahlreiche Fragen der Biologie humaner embryonaler Stammzellen und aus ihnen differenzierter Zellen zu beantworten. Dies schließt auch ein, die Möglichkeit der Entwicklung maligner Tumoren aus humanen Stammzellen im Tiermodell zu untersuchen. Die bisher von der ZES bewerteten Vorhaben sollen – auch unter dem Gesichtspunkt, dass mit nicht-humanen Stammzellen erzielte Ergebnisse nur bedingt auf humane Stammzellen übertragbar sind – in erster Linie zur Beantwortung solcher grundlegenden Fragen beitragen.

Gesichtspunkte zum Stammzellgesetz anhand der beratenen Anträge

Die ZES hat auf ihren Sitzungen die Kriterien und Maßstäbe diskutiert, die bei der Begutachtung von Anträgen nach dem StZG zu Grunde gelegt werden sollten. Dabei waren neben den spezifischen Voraussetzungen des StZG auch die besondere Berücksichtigung der Intentionen des Embryonenschutzgesetzes für die Entscheidungsfindung der ZES maßgeblich.

Bestimmte in § 5 StZG verwendete Begriffe wie „hochrangige Forschungsziele“ oder „so weit wie möglich ... vorgeklärt“ bedürfen einer fortschreitenden inhaltlichen Klärung im Verlauf der Kommissionsarbeit. Die Wahl dieser Begriffe durch den Gesetzgeber, bei denen es sich um unbestimmte Rechtsbegriffe handelt, öffnet der Kommission einerseits den für die Antragsbewertung nötigen Spielraum und stellt andererseits die Aufgabe, ihnen über konkrete Einzelfallentscheidungen Gehalt zu verleihen. In dieser Klärung, die im Prozess der Beratung konkreter Anträge durchgeführt wird, bestand ein wesentlicher Teil der Tätigkeit der ZES im Berichtszeitraum. Die Entwicklung eines Horizontes, der die Urteilsbildung im Einzelfall zu bestimmen vermag, kann nach den bisher gemachten Erfahrungen nicht primär als Erstellung eines Kataloges fixer allgemeiner Kriterien für die wissenschaftliche und ethische Bewertung von Anträgen erfolgen. Die Bewertung muss vielmehr – auch weil es sich bei der Forschung an humanen ES-Zellen um ein differenziertes, keineswegs gefestigtes Forschungsfeld handelt – den Besonderheiten des jeweiligen Antrags gerecht werden, wobei sich zugleich die für die Entscheidung erheblichen Aspekte bei der Antragsbewertung fortentwickeln. Die sorgfältige wissenschaftliche und ethische Antragsbewertung setzt eine umfassende und gründliche Prüfung jedes Antrags bezüglich der Erfüllung der in § 5 StZG genannten Kriterien voraus – häufig auch die Einforderung zusätzlicher für die Antragsbewertung notwendiger Informationen – und machte die mehrfache Befassung der ZES mit jedem Antrag nötig.

Zur Hochrangigkeit von Forschungszielen vertritt die Kommission den Standpunkt, dass es nicht ihre Aufgabe ist, Projekten aus dem Bereich der Grundlagenforschung oder solchen, die der Entwicklung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren zur Anwendung beim Menschen dienen, eine Priorität zu geben. Grundlagenforschung hat nach § 5 Nr. 1 des StZG einen eigenen Wert und muss folglich nicht notwendig unmittelbar auf therapeutische Ziele orientiert sein, wenngleich medizinische und entwicklungsbiologische Grundlagenforschung in aller Regel auch Bedeutung für eine spätere therapeutische Anwendung haben kann. Ein maßgebliches Kriterium für die Antragsbewertung unter dem Gesichtspunkt der Grundlagenforschung ist nach Auffassung der Kommission, dass das Vorhaben wissenschaftliche Qualität und wissenschaftliche Plausibilität haben muss und die durch Verwendung von humanen ES-Zellen zu klärenden Fragen von hoher Relevanz sind. Das muss der Antragsteller überzeugend begründen. Die Kommission bezieht in ihre Urteilsfindung über die wissenschaftliche Qualität der Vorhaben nach Möglichkeit vorausgegangene Begutachtungen der Projekte durch wissenschaftliche Institutionen des In- und Auslandes mit ein.

Die bislang bewerteten Vorhaben formulieren neben Zielen in der Grundlagenforschung mehrheitlich auch Forschungsziele im therapeutischen Bereich, jedoch ist deren zeitliche Perspektive eher langfristig. Diese vom Antragsteller formulierten Zielsetzungen sind ebenfalls in den Stellungnahmen der Kommission berücksichtigt worden. Ausschlaggebend für die Anerkennung der Hochrangigkeit durch die ZES waren jedoch in allen bisherigen Fällen die im konkreten Projekt zu klärenden Fragestellungen im Bereich der Grundlagenforschung, von deren Bearbeitung wichtige Erkenntnisse für das Verständnis der menschlichen Embryonalentwicklung und Zelldifferenzierung zu erwarten sind. Im Hinblick auf die therapeutischen Fernziele der bisherigen Anträge ist sich die ZES des Umstandes bewusst, dass die gegenwärtig verfügbaren, stichtagsgerechten humanen ES-Zell-Linien voraussichtlich für eine Anwendung zur Therapie beim Menschen nicht geeignet sein werden. Dies ergibt sich vor allem aus einer möglichen Verunreinigung mit xenogenen Viren infolge der Co-Kultivierung mit Mausfibroblasten. Die Verwendung dieser ES-Zell-Linien für die Untersuchung bestimmter Fragestellungen der humanen Stammzellbiologie sowie für die Demonstration der Eignung humaner ES-Zellen und daraus differenzierter Zellen für Therapieansätze im Tiermodell ist jedoch möglich.

Das StZG verpflichtet den Antragsteller, wissenschaftlich begründet darzulegen, dass die unter Verwendung von humanen ES-Zellen zu bearbeitenden Fragestellungen „so weit wie möglich bereits in In-vitro-Modellen mit tierischen Zellen oder in Tierversuchen vorgeklärt worden sind“ (§ 5 Nr. 2 Buchstabe a). Bei diesen Vorklärungen geht es nach Auffassung der ZES um wesentliche Fragen, deren Beantwortung einen zusätzlichen relevanten Erkenntnisgewinn durch die Verwendung der humanen ES-Zellen plausibel macht. Weitere Vorversuche werden von der ZES dann für notwendig gehalten, wenn durch sie ein wesentlicher Erkenntnisgewinn zur Beantwortung der im Projekt aufgeworfenen Fragestellungen ohne Verwendung von humanen ES-Zellen erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sah die ZES bisher keine Notwendigkeit, vom Antragsteller über Experimente mit Maus-Stammzellen hinaus die Testung embryonaler Stammzelllinien von verschiedenen Säugetieren zu verlangen, bevor Versuche mit menschlichen ES-Zellen begonnen werden können. Ein Erfordernis zur Vorklärung aller erdenklichen Detailfragen in Zusammenhang mit der Nutzung von humanen ES-Zellen besteht nach Auffassung der ZES nicht. Es ging der ZES bei der Behandlung der bisher bewerteten Anträge also um die Vorklärung der jeweils wesentlichen Punkte im Vorfeld der Arbeit mit humanen ES-Zellen durch den Antragsteller selbst oder durch veröffentlichte Ergebnisse anderer Forschungsgruppen. Alle bisherigen Antragsteller konnten auf eigene antragsbezogene In-vitro-Untersuchungen mit tierischen Stammzellen sowie auf eigene und/oder fremde Voruntersuchungen im Tiermodell verweisen, die nach Auffassung der ZES ausreichend waren, um den Übergang zur Nutzung humaner ES-Zellen zu rechtfertigen. Für alle bisherigen Antragsteller bzw. für die mit der Forschung beauftragten Personen waren darüber hinaus praktische Erfahrungen in der Kultivierung und Differenzierung von tierischen embryonalen Stammzellen sowie gegebenenfalls eine ausgewiesene Expertise im Umgang mit diesen Zellen in Tiermodellen nachgewiesen worden.

Nach dem StZG ist die Einfuhr und Verwendung von humanen ES-Zellen ferner nur dann zulässig, wenn „der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn sich voraussichtlich nur mit embryonalen Stammzellen erreichen lässt“ (§ 5 Nr. 2 Buchstabe b). Bei der Untersuchung dieser Frage prüft die ZES die Erforderlichkeit der Nutzung von humanen ES-Zellen für das beantragte Projekt anhand des aktuellen Forschungsstandes hinsichtlich der Verfügbarkeit alternativer Systeme. Die Prüfung möglicher Alternativen zu humanen ES-Zellen kann sich nur auf die konkrete wissenschaftliche Fragestellung beziehen. Die ZES kann in diesem Sinne, auch aufgrund der vom Grundgesetz in Art. 5 Abs. 3 verbürgten Forschungsfreiheit, keine Forschung zu anderen als im Projekt beantragten Fragestellungen unter Nutzung alternativer Systeme fordern. Um die Erforderlichkeit der Nutzung von humanen ES-Zellen in den jeweiligen Projekten bewerten zu

können, hat die ZES sich in verschiedenen Sitzungen intensiv mit den gegenwärtigen möglichen Alternativen zu humanen ES-Zellen beschäftigt. Dazu wurde der Sachstand auf den Gebieten „Adulte Stammzellen“, „Fötale Zellen“ und „Stammzellenentwicklung aus embryonalen Keimzellen“ recherchiert. Der aktuelle Forschungsstand auf diesen Gebieten wurde bei der Bewertung der Anträge in die Stellungnahmen der ZES jeweils einbezogen.

Das RKI wurde gebeten, in den Bescheiden darauf hinzuwirken, dass, bei Wahrung berechtigter Interessen, die Ergebnisse der Forschung mit humanen ES-Zellen der Wissenschaft und der Öffentlichkeit vom Genehmigungsinhaber zugänglich gemacht werden. Dies entspricht nach Auffassung der ZES der Intention des StZG, Stammzellforschung nur für hochrangige Forschungsziele mit wissenschaftlichem Erkenntnisgewinn im Bereich der Grundlagenforschung oder der medizinischen Forschung zu gestatten. Bei Bekanntheit der wissenschaftlichen Ergebnisse dieser Projekte können auch andere Forscher darauf aufbauen.

Die Anträge, die während des Berichtszeitraumes von der ZES bewertet wurden, machen deutlich, dass die Möglichkeit zur Bearbeitung von Fragestellungen, die unter Verwendung humaner ES-Zellen hochrangigen Forschungszielen dienen, in Deutschland durchaus wahrgenommen wird. Die bei Inkrafttreten des Gesetzes in der Öffentlichkeit geäußerten Befürchtungen, dass es entweder zu einer Antragsflut kommen könne oder dass Forschung an humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland unmöglich gemacht werde, haben sich nicht bewahrheitet. Die mit den bisherigen Anträgen verfolgten Fragestellungen machen aber auch deutlich, dass die Forschung an humanen embryonalen Stammzellen einen eigenständigen Wert hat und – zusätzlich zur Untersuchung sonstiger Systeme zur Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiestrategien – zur Klärung wichtiger zell- und entwicklungsbiologischer Fragestellungen beitragen kann.

Der erste Tätigkeitsbericht wurde auf der 10. Sitzung der ZES am 15.10.2003 einstimmig beschlossen.