

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**Vierter Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.12.2005 bis 30.11.2006**

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) ist ein Expertengremium, das interdisziplinär zusammengesetzt ist und dessen Aufgabe darin besteht, Anträge auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen zu prüfen. Das Ergebnis der Prüfung wird in einer Stellungnahme zusammengefasst und der zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut, zugeleitet. Grundlage für die Tätigkeit der ZES sind 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://217.160.60.235/BGBl/bgbl1f/BGBl102042s_2277.pdf) und die Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663) (<http://217.160.60.235/BGBl/bgbl1f/bgbl102s2663.pdf>).

Die ZES hat insgesamt neun Mitglieder (gegenwärtig zwei Mitglieder aus dem Bereich Biologie, drei Mitglieder aus dem Bereich Medizin und vier Mitglieder aus den Bereichen der philosophischen, medizinischen und theologischen Ethik) sowie neun stellvertretende Mitglieder aus den entsprechenden Fachrichtungen (Tabelle 1). Die stellvertretenden Mitglieder nehmen gemäß der ZES-Verordnung ebenfalls regelmäßig an den Beratungen der Anträge teil. Die Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der ZES sind ehrenamtlich tätig und wurden zuletzt im Juli 2005 für einen Zeitraum von drei Jahren berufen.

Aufgabe der ZES ist es, anhand der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen festzustellen, ob das beantragte Projekt den Kriterien des § 5 StZG entspricht und in diesem Sinne ethisch vertretbar ist. Dabei ist zu prüfen, ob die beantragte Verwendung humaner ES-Zellen hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn gemäß § 5 Nr. 1 StZG dient, ob die in § 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG geforderten Vorklärungen vorliegen und deren Ergebnisse die Verwendung humaner ES-Zellen rechtfertigen und ob sich der mit dem Vorhaben angestrebte Erkenntnisgewinn voraussichtlich nur mit humanen embryonalen Stammzellen erreichen lässt. Die Ergebnisse der Antragsprüfung fasst die ZES in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen, die der zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut, übermittelt wird.

Die Tätigkeit der ZES erfordert eine stete Befassung mit aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellenforschung. Dabei und bei der Beobachtung der öffentlichen Debatte um die Stammzellenforschung wird die Kommission von der Geschäftsstelle am RKI unterstützt. Mit Interesse beobachtet die ZES neue, alternative Ansätze zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen.

Die ZES hat einen jährlichen Tätigkeitsbericht zu erstellen, der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht wird (§ 14 ZESV). Die bisherigen Tätigkeitsberichte der ZES sind auf den Internetseiten des BMG (www.bmg.bund.de) einsehbar.

Beratung und Prüfung von Anträgen nach § 5 StZG im Berichtszeitraum

Die ZES hat im Berichtszeitraum vier Sitzungen durchgeführt, auf denen insgesamt fünf Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen intensiv und teils mehrfach diskutiert wurden. Alle Anträge wurden von der ZES positiv bewertet. Einzelne Anträge wurden auf Grund von Monita und Rückfragen der ZES umfangreich überarbeitet und ergänzt. Erst danach konnte ihnen durch die Kommission zugestimmt werden. Ein Antrag, zu dem die ZES bereits im vergangenen Berichtszeitraum eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hatte, wurde im aktuellen Berichtszeitraum vom Robert Koch-Institut genehmigt. Gemäß den Festlegungen in § 11 StZG über die Veröffentlichung von Daten genehmigter Anträge finden

Bereich	Mitglied	stellvertretendes Mitglied
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. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster
	Prof. Dr. rer. nat. Anna M. Wobus Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Abteilung Zytogenetik Gatersleben	Prof. Dr. rer. med. Ursula Just Biochemisches Institut Universität Kiel
Ethik	Prof. Dr. phil. Ludwig Siep (Vorsitzender) Philosophisches Seminar Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. phil. Jan Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität in Hagen
	Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann Institut Ethik und Geschichte der Medizin Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. med. Giovanni Maio, Lehrstuhl für Bioethik Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Medizin	Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie Universität Rostock	Prof. Dr. med. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. med. Marion B. Kiechle (Stellvertretende Vorsitzende) Frauenklinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar Technische Universität München	Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu
	Prof. Dr. med. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin V Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. med. Ulf Rapp Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ) Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
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 Moraltheologie Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. theol. Konrad Hilpert Lehrstuhl für Moraltheologie Department für Katholische Theologie Ludwig-Maximilians-Universität München

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand November 2006

sich Auskünfte zu diesem Antrag erst im vorliegenden Bericht. Eine zusammenfassende Übersicht über die im Berichtszeitraum vom RKI genehmigten Anträge kann Tabelle 2 entnommen werden. Alle von der ZES im Berichtszeitraum abschließend bewerteten Vorhaben erfüllten die Voraussetzungen des § 5 StZG und waren entsprechend § 9 StZG in diesem Sinne ethisch vertretbar.

Von den genehmigten Forschungsvorhaben widmen sich zwei (Vorhaben 4 und 6 in Tabelle 2) der Entwicklung verbesserter Methoden für die Kultivierung und Kryokonservierung humaner ES-Zellen. Die Forschungen erfolgen im Rahmen des EU-Projektes CRYSTAL. In einem

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Thema des Vorhabens	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1(17)	Professor Dr. Francis Stewart Biotechnologisches Zentrum Technische Universität Dresden	Entwicklung und Optimierung von Methoden zur genetischen Manipulation humaner embryonaler Stammzellen	30.09.2005
2 (15)	Professor Dr. Heinrich Sauer Physiologisches Institut der Universität Gießen	Tumor-induzierte Angiogenese in Konfrontationskulturen von Tumoren mit Stammzellen	14.12.2005
3 (16)	Professor Dr. Sigurd Lenzen Institut für Klinische Biochemie der Medizinischen Hochschule Hannover	Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen zu insulinproduzierenden Zellen mit Charakteristika pankreatischer Beta-Zellen	02.03.2006
4 (18)	Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik (IBMT), St. Ingbert	Etablierung und Optimierung von Verfahren zur Kryokonservierung therapeutisch relevanter humaner Stammzellen	14.06.2005
5 (19)	Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik (IBMT), St. Ingbert	Bewertung der Knochenzellendifferenzierung humaner embryonaler Stammzellen unter Nutzung impedanzspektroskopischer Methoden	14.06.2006
6 (20)	Professor Dr. Jürgen Hescheler Institut für Neurophysiologie Universität Köln	Entwicklung von verbesserten Kultivierungsmethoden und neuen Kryokonservierungsprotokollen für humane embryonale Stammzellen	11.08.2006

Tabelle 2: Übersicht über Vorhaben, die während des Berichtszeitraumes nach abschließend positiver Bewertung durch die ZES vom RKI genehmigt wurden. Die in der linken Spalte in Klammern gesetzten Nummern entsprechen der Genehmigungsnummer, wie sie dem Stammzellregister des RKI zu entnehmen sind.

weiteren Projekt (Vorhaben 1) sollen Methoden entwickelt werden, mit denen eine effektivere genetische Veränderung humaner ES-Zellen möglich ist. Dieses Vorhaben wird – wie bereits ein im letzten Berichtszeitraum genehmigtes Vorhaben – im Rahmen eines EU-Verbundprojektes (ESTOOLS) durchgeführt. Die genannten drei Vorhaben sind insgesamt auf die Schaffung optimierter experimenteller Bedingungen gerichtet, unter denen an humanen ES-Zellen geforscht werden kann. So ist eine schonende Kryokonservierung Voraussetzung dafür, dass Zellpräparationen gleichbleibender Qualität in der Forschung zur Anwendung kommen können. Methoden zur zielgerichteten Insertion von genetischem Material in humane ES-Zellen könnten beispielsweise die Effektivität von Selektionsverfahren bei der Differenzierung humaner ES-Zellen deutlich erhöhen. Die Vorhaben sollen dazu beitragen, grundlegende und bislang unzureichend verstandene Probleme bei der Erforschung humaner ES-Zellen zu lösen. Überdies sind beispielsweise die reproduzierbare Gefrierlagerung humaner ES-Zellen, ihre Kultivierung ohne Verwendung tierischer *feeder*-Zellen oder tierischen Serums sowie ihre von Einzelzellen ausgehende (klonale) Kultivierung Voraussetzung für einen künftigen potentiellen Einsatz dieser Zellen und ihrer Derivate für Therapien am Menschen. Insofern formulieren diese Projekte teils auch mittelfristige Zielsetzungen, die entsprechend § 5 Nr.1 StZG auf eine „Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung (...) therapeutischer Verfahren zur Anwendung am Menschen“ gerichtet sind.

Zwei der im Berichtszeitraum bewerteten Vorhaben beschäftigen sich mit der Differenzierung humaner ES-Zellen zu therapeutisch relevanten, definierten Zell- und Gewebetypen. Vorhaben 3 ist auf die Etablierung verbesserter Protokolle für die Differenzierung von ES-Zellen zu

Insulin-produzierenden Zellen gerichtet, wobei neuartige, vom Antragsteller im Mausmodell etablierte Differenzierungsprotokolle auf humane ES-Zellen übertragen werden sollen. In Vorhaben 5 soll die Impedanzspektroskopie zur Beobachtung der Differenzierung von humanen ES-Zellen zu Knochengewebe eingesetzt werden. Diese Methode könnte künftig ein nicht-invasives *monitoring* dieses Differenzierungsprozesses ermöglichen. Auch letzteres Projekt erfolgt im Rahmen eines von der EU geförderten Verbund-Projektes (OSTEOCORD).

In einem weiteren im Berichtszeitraum positiv bewerteten Vorhaben (Vorhaben 2) sollen die Mechanismen der Bildung von Blutgefäßen aus humanen ES-Zellen untersucht werden, wobei ein Schwerpunkt auf der Modellierung der Induktion von Gefäßbildung durch Tumore liegen soll. Die Forschungen sollen u.a. Erkenntnisse darüber erbringen, ob und wie sich in Konfrontationsmodellen von Sphäroiden humaner ES-Zellen mit Tumoren das vom Tumor induzierte Gefäßwachstum hemmen lässt. Dies könnte eine bessere Abschätzung des Anti-Angiogenese-Potentials von Pharmaka in der Tumorthherapie ermöglichen. Bei erfolgreicher Durchführung hätte dieses Projekt einen absehbaren Anwendungshorizont.

Weitere Informationen zu diesen von der ZES befürworteten und vom RKI genehmigten Vorhaben können dem Register des RKI entnommen werden (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register__node.html). Die wesentlichen Argumente der ZES zur Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, zu ihrer ausreichenden Vorklärung sowie zur Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen haben angesichts der bislang in allen Fällen übereinstimmenden Bewertung der Anträge durch die ZES und das RKI Eingang in die Registertexte gefunden.

Abschließende Bemerkungen

In ihrer mehr als vierjährigen Tätigkeit hat die ZES nunmehr insgesamt 22 Anträge auf Einfuhr und/oder Verwendung von humanen ES-Zellen beraten. Zu insgesamt 20 Anträgen wurden befürwortende Stellungnahmen abgegeben, teilweise erst nach mehrfachen Rückfragen und entsprechender Modifikation der Projekte. Alle von der ZES befürworteten Vorhaben sind vom RKI genehmigt worden. Im Spiegel der im Berichtszeitraum beratenen Anträge werden insgesamt erneut das Potential für die Grundlagenforschung sowie die teils bereits therapieorientierte Ausrichtung der Forschung an humanen ES-Zellen in Deutschland sichtbar. Gegenwärtig arbeiten 14 deutsche Forschungsgruppen in 20 Projekten an humanen ES-Zellen, wobei experimentelle Ergebnisse von 4 Gruppen mittlerweile Eingang in 11 wissenschaftliche Publikationen in englischsprachigen Fachzeitschriften gefunden haben.

In der zweiten Jahreshälfte 2006 ist jedoch lediglich ein bereits in der Diskussion befindlicher Antrag auf Verwendung humaner ES-Zellen in der ZES beraten worden, neue Anträge wurden in diesem Zeitraum nicht gestellt. Diese Stagnation der Antragstellung in Deutschland ist unverkennbar und steht in Kontrast zur starken Expansion und äußerst rasanten Entwicklung der Forschung an humanen ES-Zellen im internationalen Maßstab. Die Ursachen dafür sind vielfältig und bedürfen dringend einer weitergehenden eigenständigen Analyse. Die ZES hatte bereits in ihrem letzten Tätigkeitsbericht auf Probleme hingewiesen, denen sich deutsche hES-Zell-Forscher ausgesetzt sehen und die teils in den Festlegungen des deutschen Stammzellgesetzes begründet sind. Diese Probleme bestehen fort. Sie ergeben sich zum Teil aus der derzeitigen Stichtagsregelung des StZG, in Folge derer eine Verwendung von nur wenigen Zell-Linien in Deutschland zulässig ist. Von den Ende 2005 weltweit ca. 400 etablierten humanen ES-Zell-Linien sind 73 im Stammzell-Register des NIH aufgeführt. Von diesen 73 Linien war bei der Verabschiedung des StZG angenommen worden, dass sie für deutsche Forscher zur Verfügung stünden. Die Mehrzahl (52) der ursprünglich im NIH-Register eingetragenen Zell-Linien ist jedoch entweder nicht lieferbar, konnte in Kultur nicht vermehrt werden oder wurde aus nicht angegebenen Gründen von den Deponenten zurückgezogen. Tatsächlich sind gegenwärtig also maximal 21 humane ES-Zell-Linien des NIH-Regi-

sters für die deutsche Forschung verfügbar. Hinzu kommt, dass seit kurzem bei einigen dieser 21 Zell-Linien Zweifel hinsichtlich ihrer genetischen und epigenetischen Stabilität bestehen. Neuere Zell-Linien, die beispielsweise ohne Kultivierung mit tierischen *feeder*-Zellen angelegt wurden und somit zukünftig therapeutisch nutzbar sein könnten, sind nach dem Stammzellgesetz vom Import nach Deutschland ausgeschlossen. Gleiches gilt für humane ES-Zell-Linien, die natürlicherweise bestimmte erblich bedingte Krankheitsmerkmale tragen und somit als geeignete Untersuchungsmodelle für zelluläre Veränderungen bei schweren genetischen Erkrankungen dienen können. Es lassen sich also gegenwärtig nicht alle Fragestellungen der Grundlagenforschung mit den in Deutschland zulässigen humanen ES-Zell-Linien bearbeiten. Zudem ist fraglich, ob – insbesondere angesichts des erwarteten Übergangs der internationalen Forschung auf neuere Zell-Linien, aber auch in Hinblick auf die restriktiven Bedingungen einiger Lieferanten stichtagsgerechter Zell-Linien – Forschung mit in Deutschland zulässigen Zell-Linien als genügend aussichtsreich wahrgenommen wird. Dies dürfte insbesondere für Forschung gelten, die perspektivisch auf klinische Anwendungen zielt. Es ist derzeit noch offen, ob und in wie weit Forschungsarbeiten später bzw. andernorts mit neueren Stammzell-Linien wiederholt werden müssen, weil die Eigenschaften der (klinisch vermutlich nicht verwendbaren) stichtagsgerechten und der eventuell später klinisch einsetzbaren Zell-Linien differieren. Die Kommission ist auch in Ihren Antragsberatungen mit der Forderung der Forschung konfrontiert worden, den Stichtag zu ändern. Dies sollte aber in einer Form erfolgen, die dem ethisch-rechtlichen Anliegen des StZG Rechnung trägt, von deutscher Seite keine zusätzlichen Anreize für einen verstärkten Embryonenverbrauch in anderen Ländern zu erzeugen.

Aus den Anträgen ist ferner klar erkennbar, dass die Vernetzung der ES-Zell-Forschung, beispielsweise innerhalb der EU, stark zunimmt. Zwei Drittel der im Berichtszeitraum genehmigten Vorhaben sind in EU-Projekte eingebunden. In einem Teil dieser Vorhaben, die in Deutschland an stichtagsgerechten Zellen erfolgen, sind ausdrücklich auch Arbeiten geplant, bei denen im europäischen Ausland nicht stichtagsgerechte humane ES-Zell-Linien verwendet werden sollen. Deutsche Forscher sind somit von vornherein von der Bearbeitung bestimmter Fragestellungen innerhalb dieser Projekte ausgeschlossen. Ferner hat die gegenwärtige deutsche Rechtslage zur Folge, dass deutsche Forscher im Rahmen von EU-Projekten hierzulande innovative Techniken und Methoden an stichtagsgerechten Zellen etablieren, die dann im Ausland von Kooperationspartnern auf bessere und gegebenenfalls medizinisch bzw. pharmakologisch und toxikologisch nutzbare (in Deutschland jedoch nicht zulässige) Zell-Linien übertragen werden. Diese hES-Zellen könnten dann in keinem Fall nach Deutschland importiert und hier beispielsweise zur Entwicklung stammzellbasierter Anwendungen genutzt werden. Die ZES erwartet angesichts der wissenschaftlichen Entwicklungen, denen auch das 7. Forschungsrahmenprogramm der EU (2007-2013) bezüglich der Forschung an humanen ES-Zellen Rechnung trägt, eine weitere Verschärfung dieser Probleme.

Die aus den beratenen Anträgen erkennbare starke Kopplung der deutschen Forschung an EU-Verbundprojekte, an denen Wissenschaftler aus Ländern mit sehr unterschiedlichen ethisch-rechtlichen Bedingungen für die humane ES-Zell-Forschung beteiligt sind, führt gegenwärtig zu einer erheblichen Rechtsunsicherheit für die deutschen Forscher. Dies gilt im besonderen für solche Projekte, in denen außerhalb Deutschlands nicht-stichtagsgerechte Zellen verwendet werden sollen. Unsicherheit besteht vor allem darüber, ob und in welchem Umfang eine solche Beteiligung strafbar ist. Die Kommission hält eine Beseitigung dieser Rechtsunsicherheit für Arbeiten, die von deutschen Forschern im Ausland im Rahmen der dort geltenden rechtlichen und ethisch-rechtlichen Bestimmungen durchgeführt werden, für dringend erforderlich.

Der vierte Tätigkeitsbericht wurde auf der 27. ordentlichen Sitzung der ZES einstimmig (9 Ja-Stimmen) angenommen.