

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**Siebenter Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.12.2008 bis 30.11.2009**

1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, prüft und bewertet Anträge 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://217.160.60.235/BGBl/bgbl1f/BGBl102042s_2277.pdf), geändert durch das Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14. August 2008 (BGBl. I S. 1708, <http://www.bgblportal.de/BGBl/bgbl1f/bgbl108s1708.pdf>), 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>) regeln die Tätigkeit der Kommission.

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

Die Aufgabe der ZES, Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen nach § 5 StZG wissenschaftlich zu bewerten und hinsichtlich ihrer ethischen Vertretbarkeit zu prüfen, wird durch § 9 StZG festgelegt. Dabei ist jeweils zu beurteilen, ob die beantragte Verwendung humaner ES-Zellen hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn dient (§ 5 Nr. 1 StZG), ob für die wissenschaftlichen Fragestellungen die geforderten Vorprüfungen vorliegen (§ 5 Nr. 2a StZG) und ob sich der angestrebte Erkenntnisgewinn voraussichtlich nur mit hES-Zellen erreichen lässt (§ 5 Nr. 2b StZG). Auf der Grundlage von vier Voten, die aus dem Kreis der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder zu jedem Antrag abgegeben werden, fasst die ZES die Ergebnisse der Bewertung in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen. Die Stellungnahme wird der nach dem StZG zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), übermittelt.

Da für die Prüfung und Bewertung eingereicherter Anträge neben den ethischen auch neueste naturwissenschaftliche Aspekte in Betracht zu ziehen sind, erfordert die Arbeit der ZES die kontinuierliche Beobachtung und Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellenforschung. Die Kommission hat sich im Berichtszeitraum erneut intensiv mit internationalen Standards der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen befasst und besonders die Entwicklung der Forschung an humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) verfolgt. Diese werden hinsichtlich ihrer Eigenschaften und ihres Differenzierungspotentials häufig im Vergleich mit hES-Zellen untersucht.

Die ZES erstellt einen jährlichen Tätigkeitsbericht, der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht wird (§ 14 ZESV). Bisherige Tätigkeitsberichte der ZES sind auf den Internetseiten des BMG (www.bmg.bund.de) sowie des RKI (http://www.rki.de/cln_160/nn_207092/DE/Content/Gesund/Stammzellen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html?nnn=true) einsehbar.

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
Biologie	Prof. Dr. rer. nat. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster	Prof. Dr. rer. nat. Martin Zenke Institut für Biomedizinische Technologien Abt. Zellbiologie RWTH Aachen
	Prof. Dr. rer. nat. Anna M. Wobus (Stellvertretende Vorsitzende) Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Abteilung Zytogenetik Gatersleben	Prof. Dr. med. Ursula Just Biochemisches Institut Christian-Albrechts-Universität Kiel
Ethik	Prof. Dr. phil. Ludwig Siep (Vorsitzender) Philosophisches Seminar Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. phil. Jan Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität in Hagen
	Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. med. Giovanni Maio, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Medizin	Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie Universität Rostock	Prof. Dr. med. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. med. Marion B. Kiechle (Stellvertretende Vorsitzende) Frauenklinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar Technische Universität München	Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu
	Prof. Dr. med. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin V Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. med. Ulf Rapp Max-Planck-Institut für Biochemie Abt. Molekularbiologie München
Theologie	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner Wissenschaftlich-Theologisches Seminar Lehrstuhl Systematische Theologie/Ethik Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. theol. Hartmut Kreß Evangelisch-Theologische Fakultät Abteilung für Sozialethik und Systematische Theologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	Prof. Dr. theol. Dr. phil. Antonio Autiero Seminar für 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 November 2009

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

Im Berichtszeitraum wurden sieben Sitzungen der ZES durchgeführt, auf denen insgesamt fünfzehn Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen intensiv beraten wurden. Zu vierzehn Anträgen hat die ZES bereits positive Stellungnahmen abgegeben. Diese abschließend bewerteten Vorhaben erfüllen die Voraussetzungen des § 5 StZG und sind in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG). Ein Antrag befindet sich noch in der Beratung. Ein weiterer von der ZES im letzten Berichtszeitraum positiv bewerteter Antrag wurde zu Beginn des neuen Berichtszeitraums (im Dezember 2008) vom RKI genehmigt. Da nach § 11 StZG die Veröffentlichung von Daten zu einem Antrag erst nach dessen Genehmigung möglich ist, finden sich im vorliegenden Bericht nur Informationen zu im Berichtszeitraum vom RKI genehmigten Anträgen. Eine Übersicht über die im Berichtszeitraum von der ZES positiv bewerteten und vom RKI genehmigten Anträge kann Tabelle 2 entnommen werden.

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Thema des Vorhabens	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (35)	Prof. Dr. Thomas Skutella Anatomisches Institut, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen	Vergleichende Charakterisierung von humanen adulten Keimbahnstammzellen und embryonalen Stammzellen des Menschen	17.11.2008
2 (36)	Prof. Dr. Thomas Eschenhagen Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Untersuchungen zur Schaffung von künstlichem Herzgewebe aus humanen embryonalen Stammzellen	15.12.2008
3 (37)	Max-Planck-Gesellschaft Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin, Münster	Reprogrammierung von somatischen Zellen des Menschen durch definierte Faktoren sowie vergleichende Untersuchungen von induzierten pluripotenten Stammzellen des Menschen und humanen embryonalen Stammzellen	15.12.2008
4 (38)	Medizinische Hochschule Hannover	Kultivierung, Charakterisierung und Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen des Menschen im Vergleich mit humanen embryonalen Stammzellen	21.01.2009
5 (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	23.02.2009
6 (40)	Max-Planck-Gesellschaft Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin	Vergleichende Untersuchungen zu molekularen Grundlagen von Pluripotenz sowie zur gerichteten Differenzierung von induzierten pluripotenten und embryonalen Stammzellen des Menschen	23.02.2009

7 (41)	Frau PD Dr. med. Sonja Schrepfer Universitäres Herzzentrum Hamburg	Untersuchung der immunologischen Eigenschaften humaner embryonaler Stammzellen	22.04.2009
8 (42)	Prof. Dr. Agapios Sachinidis Institut für Neurophysiologie, Universität Köln	Optimierung der Kultivierung und kardialen Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen	22.04.2009
9 (43)	Paul-Ehrlich-Institut, Langen	Untersuchungen zur Biologie von Retrotransposons von humanen embryonalen Stammzellen	18.05.2009
10 (44)	Fraunhofer-Gesellschaft e.V. Fraunhofer-Institut für Bio- medizinische Technik (IBMT), St. Ingbert	Optimierung der Kultivierung und Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen	18.05.2009
11 (45)	Universitätsklinikum Essen	Gerichtete Differenzierung von pluripotenten humanen ES- und iPS-Zellen zu hämatopoetischen Stammzellen	16.09.2009
12 (46)	Frau Dr. Insa Schroeder Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg	Analyse der pankreatischen Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen und von induzierten pluripotenten Zellen zur Untersuchung von Pathogenesemechanismen des Diabetes mellitus	16.09.2009
13 (47)	Prof. Dr. Jürgen Hescheler, Institut für Neurophysiologie, Universität Köln	Charakterisierung des humanen <i>T-cell leukemia 1 (Tcl1a)</i> Onkogens in humanen embryonalen Stammzellen	14.10.2009
14 (48)	Max-Delbrück-Centrum (MDC), Berlin	Gezielte Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen in somatosensorische Neuronen der Schmerzempfindung	14.10.2009
15 (49)	Frau Prof. Dr. Elly Tanaka, Technische Universität Dresden	Rekonstruktion der humanen Netzhautbildung <i>in vitro</i> ausgehend von humanen embryonalen Stammzellen und deren Gebrauch für die Transplantation von Fotorezeptor-Vorläuferzellen in Tiermodelle der Retinadegeneration	14.10.2009

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 den Genehmigungsnummern, wie sie dem Register des RKI (http://www.rki.de/clin_160/nn_196928/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html?nnn=true) zu entnehmen sind.

Humane embryonale Stammzellen dienen in mehreren im Berichtszeitraum von der ZES bewerteten Forschungsvorhaben (Genehmigung 35, 37, 38, 39, 40) vorrangig Vergleichszwecken bei der Charakterisierung und Differenzierung pluripotenter Zellen verschiedener Herkunft. So sollen im ersten Projekt (Genehmigung 35) hES-Zellen mit neuartigen Stammzellen aus humanem Hodengewebe (*human adult germline stem cells*, haGSCs) vergleichend untersucht werden. Es sollen die Fragen beantwortet werden, ob und

inwiefern haGSCs und hES-Zellen identische Eigenschaften haben, in welchen Charakteristika sie sich unterscheiden und welche Ursachen mögliche Unterschiede haben könnten.

Das dritte Projekt (Genehmigung 37) beschäftigt sich mit neuen und verbesserten Strategien für die Induktion von Pluripotenz in somatischen Zellen. hES-Zellen dienen dabei einerseits zum direkten Vergleich der Eigenschaften von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen). Andererseits sollen aus hES-Zellen verschieden weit differenzierte Zellen unterschiedlichen Zelltyps selbst Gegenstand der Reprogrammierung sein, wobei das Ziel verfolgt wird, molekulare Vorgänge bei der Reprogrammierung besser zu verstehen.

Vergleichende Untersuchungen von humanen ES-Zellen mit humanen iPS-Zellen, die mit verschiedenen Methoden hergestellt wurden, dienen im vierten Projekt (Genehmigung 38) der Charakterisierung der Eigenschaften beider Zelltypen auf den Ebenen des Transkriptoms, des Epigenoms sowie während der frühen Differenzierung im Rahmen von *embryoid bodies* und Teratomen. Dabei soll die Kultivierung dieser Zellen und deren Differenzierung in größeren Volumina als im Labormaßstab erprobt und etabliert werden. Die Studien sollen auch zur Klärung bezüglich funktioneller Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede hinsichtlich des Differenzierungspotentials beider pluripotenter Zelltypen in Herz-, Lungen-, Leberzellen und Zellen der hämatopoetischen Linie beitragen. Die Herstellung krankheits-spezifischer humaner iPS-Zellen von Patienten, die an seltenen genetisch bedingten Lungenkrankheiten leiden, ist längerfristig geplant.

Die Klassifizierung von hiPS- und hES-Zellen sowie von deren differenzierten Derivaten hinsichtlich der spezifischen Ausprägung eines für pluripotente Zellen charakteristischen Phänotyps unter Nutzung gesamtgenomischer und proteomischer Methoden ist Anliegen des fünften Vorhabens (Genehmigung 39). Dabei sollen Vergleiche zwischen beiden Typen von Stammzellen (hES-Zellen vs. hiPS-Zellen) innerhalb verschiedener Linien desselben pluripotenten Zelltyps, innerhalb derselben Stammzell-Linie (z. B. nach längerer *In-vitro*-Kultivierung) und zwischen verschiedenen hiPS-Zellen aus derselben Zellquelle (z. B. hiPS-Zellen desselben Patienten, die unabhängig voneinander hergestellt worden sind) vorgenommen werden. Zusätzlich sollen nach der Differenzierung von hES-Zellen zu Fibroblasten, neuralen Zellen und Blutzellen differenzierte Zellen aus verschiedenen Zellquellen untereinander sowie differenzierte und nicht-differenzierte Zellen vergleichend untersucht werden.

Die vergleichende Verwendung von hES-Zellen und hiPS-Zellen für die Analyse molekularer Prozesse, die für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz, für die Auslösung von spezifischen Differenzierungsprozessen sowie bei Langzeitkultivierung eine Rolle spielen, ist Gegenstand des sechsten Vorhabens (Genehmigung 40), das eine Ergänzung der neunten Genehmigung aus dem Jahr 2005 darstellt. Der geplante Vergleich von Neuronen, die aus verschiedenen Zellquellen (aus hiPS-Zellen von Parkinson-Patienten, gesunden Menschen und hES-Zellen) differenziert wurden, soll die Charakterisierung und das Verständnis neurodegenerativer Krankheiten verbessern.

Bei der 36. Genehmigung (zweites Projekt) handelt es sich um die Fortführung und Vertiefung von Arbeiten, die seit 2005 mit Genehmigung des RKI durchgeführt werden. Ziel ist die Etablierung effektiver Protokolle zur *In-vitro*-Herstellung humanen Herzgewebes (*Engineered Heart Tissue*, EHT) aus hES-Zellen, die als *In-vitro*-Herzmuskelmodell und als kardialer Gewebeersatz zur Anwendung kommen könnten. Es sollen auch Grundlagen für ein *In-vitro*-Testsystem geschaffen werden, mit dem die Wirkungen von Arzneimitteln auf Herzzellen möglichst zuverlässig vorherzusagen sind. Zu diesem Zweck sollen die entstehenden kardialen Zellen hinsichtlich ihres Transkriptoms und ihres Proteoms mit hES-Zellen verglichen werden. Ferner sollen an der kardialen Differenzierung beteiligte Faktoren identifiziert und analysiert werden - wobei ein Schwerpunkt auf der Analyse der Expression

der Gene für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren liegt - sowie Strategien zur Anreicherung kardial differenzierter Zellen erarbeitet werden.

Zwei weitere, im Berichtszeitraum bewertete Projekte (Genehmigung 41 und 45) befassen sich mit den immunologischen Eigenschaften von hES-Zellen und aus diesen abgeleiteten Zellen. Da die Nutzung von aus hES-Zellen differenzierten Zellen oder Geweben für die allogene Transplantation in Patienten mit degenerativen Erkrankungen langfristig von Bedeutung sein kann, sind Untersuchungen zum Immunstatus humaner ES-Zellen und zu der Frage, ob und inwieweit sich ihre Immunogenität durch Differenzierung verändert, ein wichtiges Forschungsziel.

Das siebente Projekt (Genehmigung 41) beschäftigt sich mit der Expression von Genen in hES-Zellen, deren Produkte immunologisch relevant sind und die eine mögliche Veränderung ihrer Expression während der kardialen Differenzierung von hES-Zellen erfahren. Auch ist geplant, Strategien zur Beeinflussung der Immunantwort auf hES-Zellen und auf aus ihnen abgeleitete kardiale Zellen zu entwickeln. Die Immunantwort, die von hES-Zellen und aus ihnen differenzierten kardialen Zellen nach allogener Transplantation ausgelöst wird, soll im Tiermodell umfassend analysiert werden.

Untersuchungen mit einem ähnlichen Ziel sind im 11. Projekt vorgesehen (Genehmigung 45). Hier steht zunächst die gerichtete Differenzierung von hES-Zellen zu blutbildenden Stammzellen des Menschen und die Charakterisierung ihrer Eigenschaften, Funktionsfähigkeit und Immunogenität im Vordergrund. Die Entwicklung von Methoden zur Verminderung der Immunogenität von hES-Zellen und aus ihnen hergestellten hämatopoetischen Stammzellen sowie die Analyse ihres Abstoßungsverhaltens nach Transplantation in geeignete Mausmodelle sind weitere Ziele des Vorhabens. Alle Studien an hES-Zellen sollen auch an humanen iPS-Zellen vergleichend durchgeführt werden.

Das achte Projekt (Genehmigung 42) zielt auf die Optimierung von Protokollen für die Kultivierung und effektive kardiale Differenzierung von humanen ES-Zellen. Insbesondere soll der Einfluss von Wachstumsfaktoren und spezifischen Molekülen auf die kardiale Differenzierung von hES-Zellen verfolgt und quantifiziert werden. Zudem ist geplant, die Differenzierung im Rahmen miniaturisierter Bioreaktoren unter Einfluss kleiner Moleküle zu etablieren und zu optimieren. Die Arbeiten haben auch vergleichende Untersuchungen zur kardialen Differenzierung von hES-Zellen und hiPS-Zellen zum Inhalt.

Projekt 9 (Genehmigung 43) beschäftigt sich mit dem möglichen Einfluss bestimmter transponierbarer Elemente (*long interspersed nuclear element-1*, Line-1, L1) auf die genetische Stabilität verschiedener humaner ES-Zell-Linien. Dabei soll geklärt werden, ob und in welchem Maße hES-Zellen die für die Retrotransposition notwendigen Genprodukte produzieren und ob sich die Retrotranspositionsrate von L1-Elementen in hES-Zellen im Laufe der Differenzierung in Leber-, Lungen- Herz- und Blutzellen ändert. Ferner soll untersucht werden, ob sich die Häufigkeit von Retrotranspositionseignissen während der Langzeitkultivierung von hES-Zellen erhöht und ob die Integration von mobilisierten Retrotransposons an bestimmten Stellen des Genoms von hES-Zellen bevorzugt auftritt. Die Untersuchungen werden im Vergleich zu humanen iPS-Zellen durchgeführt.

Die Anwendung und Optimierung neuartiger Techniken, sogenannter mikrofluidischer Systeme, für die Kultivierung und Differenzierung von hES-Zellen sind Schwerpunkt des 10. Projektes (Genehmigung 44). Dabei sollen auch verschiedene Trägermaterialien, Medien und sogenannte *kleine Moleküle* hinsichtlich ihres Einflusses auf das Wachstum und die Eigenschaften von hES-Zellen sowie auf deren Differenzierung in kardiale und hepatische Zellen untersucht werden. Durch die Evaluierung miniaturisierter Kultursysteme, automatisierter Kultivierungsmethoden sowie Verkapselungsbedingungen für die Kultivierung und Differenzierung von hES-Zellen sollen reproduzierbare, standardisierbare und gegebenenfalls Xenogen-freie Kultivierungsverfahren entwickelt werden, die auch auf

humane iPS-Zellen angewandt werden sollen. Die Arbeiten sind Bestandteil des EU-Projektes „High Yield and Performance Stem Cell Lab“ (HYPERLAB). Sie werden in Kooperation mit weiteren Partnern im Ausland sowie der Universität Köln (siehe Genehmigung 42) durchgeführt.

Kultivierungsverfahren in Bioreaktoren spielen auch eine Rolle in Projekt 12 (Genehmigung 46). Hier ist das Ziel die Entwicklung eines pankreatischen Differenzierungsmodells zur *In-Vitro*-Rekonstruktion der Langerhans'schen Insel mit ihren Insulin-produzierenden Zellen. Dabei sollen hES-Zellen über Zellen des definitiven Entoderms und in Ko-Kultur mit verschiedenen menschlichen Zelltypen zu reifen pankreatischen Beta-Zellen differenziert werden. Zu diesem Zweck sollen dreidimensionale Ko-Kultursysteme und miniaturisierte Bioreaktoren zum Einsatz kommen. Die Funktionalität der differenzierten Zellen soll sowohl *in vitro* als auch durch Transplantation in diabetische Mausmodelle geprüft werden. Ferner sind Untersuchungen der Wirkung verschiedener Wirkstoffe, die zur Behandlung des Diabetes mellitus verwendet werden, an den aus hES-Zellen abgeleiteten pankreatischen Zellen geplant. Ein wesentlicher Bestandteil der Arbeiten ist der direkte Vergleich von hiPS-Zellen mit hES-Zellen bei der Differenzierung in funktionale pankreatische Zellen, wobei auch iPS-Zellen von Patienten mit verschiedenen Formen des Diabetes mellitus mit dem Ziel generiert werden sollen, an ihnen Mechanismen der Krankheitsentstehung zu analysieren.

Das 13. Projekt (Genehmigung 47) beschäftigt sich mit der Fragestellung, welche Rolle das humane T-Zell-Leukämie-1a-Onkogen (*T-cell leukemia/lymphoma 1a*, *Tcl1a*) bei der Aufrechterhaltung der Pluripotenz humaner ES-Zellen hat. Nach Hemmung der Expression und nach Überexpression des *Tcl1a*-Gens in hES-Zellen sollen die resultierenden Zellen hinsichtlich ihres Phänotyps umfassend untersucht werden. Geplant ist auch, Wechselwirkungspartner des *Tcl1a*-Proteins in undifferenzierten hES-Zellen zu identifizieren und zu charakterisieren.

Das 14. Vorhaben (Genehmigung 48) soll dazu beitragen, das Verständnis über die neuronale Differenzierung von hES-Zellen in Zelltypen des peripheren Nervensystems, die für die Wahrnehmung und Weiterleitung von Schmerzreizen verantwortlich sind, zu verbessern. Im Mittelpunkt steht die Etablierung von Bedingungen, unter denen aus hES-Zellen differenzierte Sub-Populationen somatosensorischer Neuronen in möglichst reiner Form gewonnen, kultiviert und propagiert werden können. Die Arbeiten sollen auch dazu beitragen, Grundlagen für neue *In-vitro*-Zellkulturmodelle zu schaffen, um zelluläre Prozesse bei der Schmerzrezeption und -transduktion zu untersuchen, die Wirkung analgetischer Substanzen auf neuronale Zellen zu analysieren und gegebenenfalls neue analgetisch wirksame Substanzen zu identifizieren. Die im Projekt entwickelten Methoden sollen auch auf humane iPS-Zellen übertragen werden.

Im 15. Vorhaben (Genehmigung 49) sollen Zellen der humanen Netzhaut gewonnen werden. Mittels dreidimensionaler Kultursysteme sollen Protokolle entwickelt und optimiert werden, die die Differenzierung von hES-Zellen in Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) und der neuralen Retina ermöglichen. Durch Kombination beider retinaler Zelltypen sollen Wechselwirkungen der Zellen bei der Netzhautdifferenzierung *in vitro* untersucht werden. Zur Überprüfung ihres Überlebens, ihrer Integration ins Empfängergewebe und ihrer Funktionalität ist die Transplantation in den subretinalen Raum von Mäusen bzw. von Mausmodellen für die Retina-Degeneration beabsichtigt. Untersuchungen zu der Frage, ob hiPS-Zellen und hES-Zellen ein vergleichbares Potential zur Differenzierung in Zellen der Netzhaut haben, sind ebenfalls geplant.

Informationen zum Inhalt der genehmigten Vorhaben, die eine positive Bewertung durch die ZES erfahren haben, können dem Register des RKI entnommen werden (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html). Die zentralen Argumente der ZES zur Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, zu ihrer

ausreichenden Vorklärung sowie zur Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen haben Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

Die ZES hat in ihrer nunmehr siebenjährigen Tätigkeit insgesamt *52 Anträge* auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen beraten. Zusätzlich sind *drei Anträge auf Erweiterungen* bereits genehmigter Projekte begutachtet worden. Damit wurden insgesamt *55 Stellungnahmen* an das RKI abgegeben, von denen *53 befürwortende Voten* enthielten. Alle von der ZES befürworteten Vorhaben sind bis auf ein Vorhaben vom RKI genehmigt worden. Für das bislang nicht genehmigte Vorhaben ist seitens des Antragstellers um vorläufige Aussetzung des Verfahrens gebeten worden. Zurzeit führen in Deutschland 36 Forschungsgruppen an 32 Institutionen Arbeiten mit hES-Zellen durch, wobei experimentelle Ergebnisse aus den genehmigten Forschungsvorhaben von acht Gruppen Eingang in 25 wissenschaftliche Publikationen gefunden haben.

Im Berichtszeitraum wurden zehn Anträge von Forschergruppen, die bisher nicht mit hES-Zellen arbeiteten, sowie fünf Anträge von Gruppen, die bereits in der Vergangenheit eine entsprechende Genehmigung erhalten hatten, durch die Kommission geprüft und abschließend bewertet. Im Vorfeld der Entscheidung über all diese Anträge, zu denen teils Rückfragen der ZES an die Antragsteller bestanden, war eine intensive Beratungstätigkeit der ZES erforderlich.

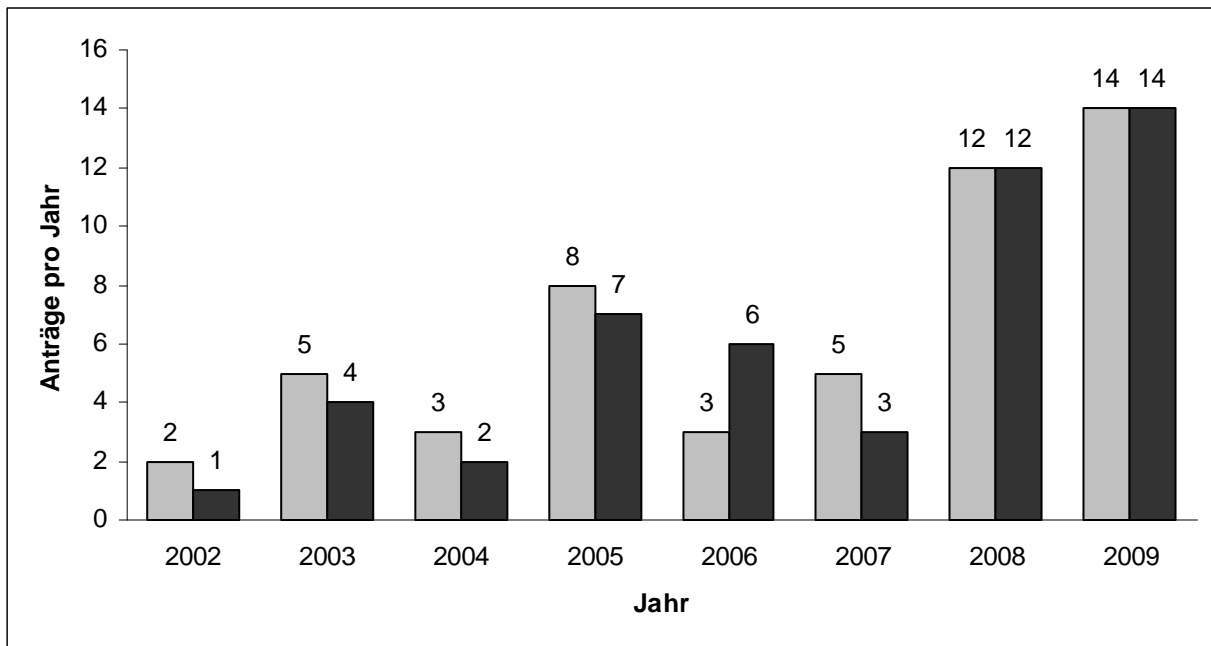


Abbildung 1: Zahl der von der ZES bewerteten Anträge (hellgraue Balken) und durch das RKI genehmigten (schwarze Balken) Anträge nach dem StZG im jeweiligen Kalenderjahr. Antragserweiterungen, zu denen die ZES ebenfalls Stellungnahmen abgegeben hat, sind nicht berücksichtigt.

Ausblicke und abschließende Bemerkungen

Die Zahl der Anträge auf Import und/oder Verwendung von hES-Zellen ist seit 2008 deutlich angestiegen. In den Jahren 2008 und 2009 wurden von der ZES genauso viele Anträge geprüft und bewertet wie in den vorangegangenen ca. fünf Jahren nach Inkrafttreten des StZG (siehe Abbildung 1). Dies ist u. a. auch auf die Forschung an hiPS-Zellen

zurückzuführen, die erst mit der Beschreibung dieser Zellen Ende 2007 begann und für deren Durchführung hES-Zellen vielfach zu Vergleichszwecken benötigt werden.

Im Berichtszeitraum hat auch die Zahl der hES-Zell-Linien zugenommen, für deren Einfuhr und Verwendung eine Genehmigung durch das RKI erteilt wurde. Während von 2002 bis Ende 2008 Genehmigungen für die Einfuhr und Verwendung von 20 der damals 21 verfügbaren Linien des NIH-Registers erteilt worden waren, wurden mittlerweile Genehmigungen zur Einfuhr und Verwendung von 23 „neuen“ hES-Zell-Linien erteilt, die zwischen dem 01.01.2002 und 01.05.2007 gewonnen wurden. Es handelt sich dabei um die Linien HUES1, HUES2, HUES4, HUES6, HUES7, HUES8 und HUES10 der *Harvard University* (USA), die Linien Shef-1, Shef-2 und Shef-3 der Universität Sheffield (England), die Linien HS181, HS401 und HS415 des Karolinska-Instituts (Schweden), die Linien NCL3 und NCL4 des *Newcastle Fertility Centre* (England), die Linien SA121, SA167, SA181, SA348 und SA461 der Firma Cellartis AB (Schweden) sowie um die Linien KhES-1, KhES-2 und KhES-3 der Universität Kyoto (Japan). Dass für die Durchführung verschiedener Projekte mehrere hES-Zell-Linien beantragt wurden, kann u. a. darauf zurückgeführt werden, dass sich verschiedene hES-Zell-Linien bezüglich ihrer Eigenschaften nicht vollständig gleichen. Vielfach kann erst während der Durchführung des Vorhabens abgeschätzt werden, welche Linien für bestimmte Zwecke, wie z.B. für die Differenzierung in einen spezifischen Zelltyp, geeignet sind.

Es ist festzuhalten, dass in verschiedenen Anträgen der Hinweis darauf gegeben worden ist, dass Untersuchungen an tierischen Zellen im Vorfeld von Arbeiten mit hES-Zellen nur eine begrenzte Aussagekraft hinsichtlich der zu untersuchenden Fragestellung haben. So unterscheiden sich insbesondere murine embryonale Stammzellen teilweise sehr deutlich von hES-Zellen, z. B. hinsichtlich der molekularen Mechanismen ihrer Pluripotenz oder ihrer immunologischen Eigenschaften. Insofern sind konkrete Projektinhalte, die mit hES-Zellen geklärt werden sollen, vielfach nicht unter Nutzung tierischer ES-Zellen vorzuklären. Zudem expandiert die Forschung an humanen embryonalen Stammzellen international stärker denn je (im Jahr 2009 allein mehr als 400 Originalpublikationen). Deshalb sind geplante Fragestellungen, einschließlich bestimmter methodischer Vorgehensweisen, mitunter im Ausland bereits an hES-Zellen untersucht worden, was eine weitere Vorklärung an tierischen Zellen nicht immer sinnvoll erscheinen lässt.

Bemerkenswert ist, dass in jüngerer Zeit verstärkt Projekte durchgeführt werden, in denen parallele Untersuchungen mit humanen iPS-Zellen und hES-Zellen stattfinden. hiPS-Zellen wird ein hohes Potential in der Grundlagenforschung, der Krankheitsursachenforschung (als Zellmodell), der Wirkstoff- und Toxizitätsforschung sowie auf längere Sicht in der regenerativen Medizin zugesprochen. Ein Ziel der Mehrzahl der im Berichtszeitraum begutachteten wissenschaftlichen Vorhaben ist die Überprüfung der Fragestellung, ob und inwieweit humane iPS-Zellen und humane ES-Zellen sich tatsächlich gleichen. Bislang sind die Mechanismen der Reprogrammierung noch weitgehend unverstanden. Unklar ist, ob die Reprogrammierung verschiedener humaner somatischer Zellen, (z.B. Fibroblasten, Zellen des Nabelschnurbluts, neuronale Vorläuferzellen, Zellen von Patienten) mit verschiedenen Verfahren (beispielsweise Übertragung der Gene für verschiedene Transkriptionsfaktoren mit Hilfe verschiedener Vektoren, Nutzung bestimmter kleiner Moleküle, Behandlung mit einem Proteincocktail verschiedener Transkriptionsfaktoren) zu pluripotenten Zellen führt, die jeweils zu hES-Zellen vergleichbare Eigenschaften haben. Dies macht bei Forschungen mit hiPS-Zellen auch weiterhin den Vergleich mit hES-Zellen erforderlich. Insofern bedingt die zunehmende Forschung mit hiPS-Zellen eine verstärkte Verwendung von hES-Zellen, denn ohne vergleichende Studien können originäre Eigenschaften humaner ES-Zellen, wie Pluripotenz und Differenzierbarkeit, nicht mit entsprechenden experimentell induzierten Eigenschaften somatischer Zellen verglichen werden. In einer nicht unerheblichen Zahl von Projekten steht jedoch nach wie vor die Untersuchung einer wissenschaftlichen Fragestellung an hES-Zellen im Vordergrund, die – erst nach erfolgreicher Überprüfung an hES-Zellen – dann auch teils auf hiPS-Zellen übertragen werden soll. Nach den Erfahrungen

der ZES im zurückliegenden Berichtszeitraum dienen hES-Zellen daher nicht nur – wie in der öffentlichen Diskussion häufig betont wird – zu Vergleichszwecken, sondern sie sind auch weiterhin eigenständiger Forschungsgegenstand.

Auch das Ziel einer möglichen späteren Therapie mit aus hES-Zellen hergestelltem Zellmaterial und Geweben wird in einer Reihe von Anträgen, die von der ZES begutachtet wurden, weiterhin verfolgt. Allerdings ist die Verwendung von hES-Zellen zu anderen als Forschungszwecken in Deutschland nach wie vor nicht gestattet. Auf diese Problematik hat die ZES schon in früheren Tätigkeitsberichten aufmerksam gemacht.

Es wurde bereits erwähnt, dass in vielen der im Berichtszeitraum von der ZES bewerteten Projekte vergleichende Forschungen zwischen hES- und hiPS-Zellen vorgesehen sind. In ihren Stellungnahmen zu diesen Projekten weist die ZES darauf hin, dass ein Votum der zuständigen Ethikkommission einzuholen ist, sofern im Rahmen des Projektes menschliches Körpermaterial zur Herstellung der hiPS-Zellen aus Patienten oder Probanden entnommen werden soll.

Der erhebliche Zuwachs an Forschungsprojekten mit hiPS-Zellen im Berichtszeitraum ist auch dadurch bedingt, dass diese in geringerem Umfang öffentlichen Kontroversen ausgesetzt sind als hES-Zellen. Wenn in der Öffentlichkeit häufig von „ethisch unbedenklichen“ hiPS-Zellen gesprochen wird, suggeriert dies jedoch, der Umgang mit hES-Zellen sei ethisch per se bedenklich. Demgegenüber geht die ZES bei der Begutachtung der Forschungsprojekte im Sinn des Gesetzes davon aus, dass Forschung mit hES-Zellen ethisch vertretbar ist.

Der siebte Tätigkeitsbericht wurde auf der 49. ordentlichen Sitzung der ZES am 14.12.2009 einstimmig angenommen.