

Norbert Arnold (Hg.)

Biowissenschaften und Lebensschutz

Wissenschaft und
Kirche im Dialog



HERDER

Biowissenschaften und Lebensschutz

Der schwierige Dialog zwischen
Wissenschaft und Kirche

Herausgegeben von Norbert Arnold
im Auftrag der Konrad-Adenauer-Stiftung

HERDER 

FREIBURG · BASEL · WIEN



© Verlag Herder GmbH, Freiburg im Breisgau 2015
Alle Rechte vorbehalten
www.herder.de

Umschlaggestaltung: Verlag Herder
Umschlagmotiv: © Juan Gärtner, Fotolia

Satz: Barbara Herrmann, Freiburg im Breisgau
Herstellung: CPI books GmbH, Leck

Printed in Germany

ISBN 978-3-451-31328-8

Inhalt

Einleitung: Bioethik – Herausforderungen für Kirche und Biowissenschaften	9
<i>Norbert Arnold</i>	

I. Die bioethische Agenda

Die bioethische Agenda – Einführung	21
<i>Norbert Arnold</i>	

Menschenwürde, Biopolitik und Kultur – Der Beitrag des Glaubens zum ethischen Diskurs der Gesellschaft	25
<i>Eberhard Schockenhoff</i>	

Biowissenschaftlicher Fortschritt, gesellschaftlicher Wandel und die Rolle der Bioethik	40
<i>Manfred Spieker</i>	

Rechtliche Regulierung in den Lebenswissenschaften – Zum richtigen Maß im Spannungsfeld von Freiheitsrechten und Schutzpflichten	55
<i>Jochen Taupitz</i>	

II. Der Status des Embryos

Der Status des Embryos – Einführung	81
<i>Norbert Arnold</i>	

Der moralische Status des Embryos	84
<i>Walter Schweidler</i>	

Der Status des Embryos aus theologisch-ethischer Sicht	95
<i>Stephan Ernst</i>	

Die Unantastbarkeit der Würde des Embryos	113
<i>Wolfram Höfling</i>	

III. Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen

Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen –
Einführung 123
Norbert Arnold

Forschung an humanen embryonalen Stammzellen in
Deutschland – Historischer Rückblick und gegenwärtiger Stand 126
Anna M. Wobus, Anke Guhr und Peter Löser

Zwischen Heilerwartungen und Grundwerten –
Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen als Thema
von Bioethik und Biopolitik 161
Dirk Lanzerath

IV. Vorgeburtliche Diagnostik

Vorgeburtliche Diagnostik – Einführung 183
Norbert Arnold

Die genetische Präimplantationsdiagnostik (PGD) –
Wesentliche Fallkonstellationen 188
Nikolaus Knoepffler

Diagnose ohne Therapie? – Was können wir von der
molekularen Genetik erwarten? 201
H. Hilger Ropers

Präimplantationsdiagnostik, Pränataldiagnostik und die
Bedeutung für die betroffenen Familien – Ethisch relevante
Argumente aus der Sicht der humangenetischen Praxis 213
Klaus Zerres

Werteerosion durch vorgeburtliche Selektion –
Gefährdung der Menschenwürde und des Humanen
in der Gesellschaft 232
Franz-Josef Bormann

**V. Die menschenorientierte Perspektive nicht aus den Augen verlieren:
Was sollen wir tun?**

Die menschenorientierte Perspektive nicht aus den Augen verlieren: Was sollen wir tun? – Einführung	249
<i>Norbert Arnold</i>	
Das Ethos des Wissenschaftlers und die Ethik der wissenschaftsbasierten Politikberatung – Überlegungen anlässlich des „therapeutischen Klonens“	252
<i>Jörg Hacker und Stefan Artmann</i>	
Die Moraltheologie und die Biowissenschaften – Gibt es eine Annäherung?	266
<i>Johannes Reiter</i>	
Die katholische Moraltheologie als bioethischer Kompass?	280
<i>Dietmar Mieth</i>	
Autorinnen und Autoren	300

Forschung an humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland – Historischer Rückblick und gegenwärtiger Stand

Anna M. Wobus, Anke Guhr und Peter Löser

1. Historischer Rückblick

Die Forschung an pluripotenten Stammzellen geht auf Arbeiten der 1950er Jahre zurück, als ein Zusammenhang zwischen der Embryonalentwicklung der Maus und der Bildung bestimmter Keimzelltumore, sogenannter Teratokarzinome, gefunden wurde. Am Jackson Laboratory beobachtete Leroy Stevens, dass Mäuse eines bestimmten Inzuchtstammes besonders häufig Teratokarzinome entwickelten.¹ Dass diese bösartigen (malignen) Tumore auf eine fehlgeleitete Embryonalentwicklung zurückzuführen seien, konnte Stevens später experimentell bestätigen, indem er frühe Mausembryonen unter die Nierenkapsel syngener Mäuse transplantierte und Teratokarzinome erhielt. Diese bestehen aus verschiedenen differenzierten Geweben sowie aus undifferenzierten Zellen, den sogenannte embryonalen Karzinomzellen (EC-Zellen), den Stammzellen der Teratokarzinome. Die EC-Zellen hatten die Fähigkeit, sich in Zellkultur unbegrenzt vermehren und unter dem Einfluss von Differenzierungsfaktoren in Zelltypen aller drei Keimblätter entwickeln zu können. Mit EC-Zellen konnten erstmals embryonale Entwicklungsprozesse *in vitro* untersucht werden. EC-Zellen differenzieren sich auch *in vivo*; wenn sie in eine Blastozyste injiziert werden, nehmen sie an der nachfolgenden Embryonalentwicklung teil und bilden in den entstandenen Chimären-Tieren verschiedene Gewebe. Es stellte sich jedoch bald heraus, dass die Entwicklungsfähigkeit der EC-Zellen – auf Grund chromosomaler Veränderungen – begrenzt ist, denn EC-Zellen bildeten in den Chimären-Tieren Tumore und nur einzelne somatische Gewebe, aber keine Keimzellen.

Es lag nun nahe, zur Gewinnung von EC-Zellen den Umweg über die Bildung von Teratokarzinomen zu vermeiden und Embryonen direkt zu kultivieren. So gelang es 1981 unabhängig voneinander zwei Arbeitsgruppen,² die pluripotenten Zellen von präimplantativen Maus-Blastozysten *in vitro* zu kultivieren. Blastozysten enthalten mit

der inneren Zellmasse (*inner cell mass*, ICM) den Teil des Embryos, aus dem sich der spätere Organismus entwickelt. Es gelang, die undifferenzierten embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) in Zellkultur zu halten, *in vitro* zu vermehren und in Zellen aller drei Keimblätter zu entwickeln. In Deutschland wurden 1984 und 1985 die ersten murinen (m)ES-Zell-Linien etabliert.³ Im Unterschied zu EC-Zellen hatten ES-Zellen einen normalen (euploiden) Karyotyp, führten aber nach extrauteriner Transplantation in syngene Mäuse ebenfalls zu malignen Teratokarzinomen oder gutartigen Teratomen, die keine EC-Zellen mehr enthalten. Weiterhin gelang der Nachweis, dass ES-Zellen nach Injektion in eine Empfänger-Blastozyste auch Keimzellen bilden können.⁴ Von besonderer Bedeutung war, dass man in ES-Zellen *in vitro* Gene einführen (*gene transfer*) sowie mit Hilfe des *gene targeting* und homologer Rekombination spezifisch Gene inaktivieren konnte.⁵ Dies war der Beginn der Forschung mit sogenannten „*Knock-out-Mäusen*“, Tieren, bei denen (nach spezifischer Geninaktivierung in ES-Zellen und nach Transfer dieser Zellen in Ammen-Tiere) die Auswirkungen der fehlenden Genfunktion in den Nachkommen studiert werden konnten. Mit den *Knock-out-Mäusen* stehen inzwischen Hunderte von Tiermodellen für das Studium von Krankheiten zur Verfügung, die auf einem Gendefekt beruhen.

Parallel zu diesen entwicklungsbiologischen Studien an Mäusen entwickelte sich eine eigenständige zellbiologische Forschung zur *In-vitro*-Kultivierung und Differenzierung von ES-Zellen. Nahezu alle Zelltypen – somatische Zellen und später auch Keimzellen – wurden in Zellkultur differenziert und charakterisiert. Bemerkenswert war der Befund, dass die *in vitro* aus ES-Zellen gebildeten Zellderivate gleiche funktionelle Eigenschaften aufwiesen wie im Organismus entstandene Zellen.⁶

Bereits Mitte der 1980er Jahre lag die Überlegung nahe, solche ES-Zellen auch vom Menschen zu gewinnen, um damit funktionsfähige menschliche Zellen und Gewebe zu erhalten, die zukünftig als Zellmodell für Differenzierungsprozesse und als möglicher Ersatz für durch Krankheit verlorengegangene Zellfunktionen beim Menschen eingesetzt werden könnten. In experimenteller Hinsicht war es von der ES-Zell-Technologie mit Maus-Zellen hin zur Kultivierung von menschlichen Embryonen nur ein kleiner Schritt. Zur Gewinnung humaner (h)ES-Zellen wurden Embryonen aus *In-vitro*-Befruchtungen (*In-vitro*-Fertilisation, IVF) eingesetzt, die nicht mehr für die Herbeiführung einer Schwangerschaft benötigt wurden. Nach dem Vorbild

der Kultur von Maus-Embryonen – auf einem Nährrasen von Maus-Fibroblasten (sogenannte Feeder-Layer-Zellen) – gelang 1998 James Thomson an der University of Wisconsin erstmals die Ableitung humaner (h)ES-Zellen aus ca. 7 Tage alten extrakorporalen Embryonen im Blastozystenstadium.⁷ Die hES-Zellen besaßen den normalen Chromosomensatz des Menschen, konnten in Kultur weiter vermehrt und in verschiedene somatische Zelltypen differenziert werden. Transplantierte man hES-Zellen in immunsupprimierte Mäuse, dann bildeten sich Teratome, ein Befund, der die generelle Tumorigenität von pluripotenten Stammzellen belegte.⁸

In den Folgejahren entwickelte sich das Gebiet der hES-Zell-Forschung stürmisch weiter. Die Kultivierungs- und Differenzierungsprotokolle wurden optimiert und neue hES-Zell-Linien etabliert. Wesentliche mit Pluripotenz assoziierte Signalmoleküle und intrazelluläre Signalkaskaden wurden identifiziert, die hES-Zell-Linien molekular- und zellbiologisch charakterisiert und Unterschiede zu murinen ES-Zellen dokumentiert.⁹ Dagegen erwies sich die Kultur von primordiales Keimzellen aus menschlichen Föten zur Gewinnung von pluripotenten Stammzellen (sogenannte EG-Zellen, *embryonic germ cells*¹⁰) wegen ihrer ungenügenden Vermehrungs- und Differenzierungsfähigkeit als nicht zielführend. Allein aus hES-Zellen konnte in vitro eine Vielzahl von unterschiedlichen Zelltypen des Menschen gewonnen werden, beispielsweise Zellen des Herzens, der Leber, der Haut, des Pankreas oder Zellen des Nerven- und blutbildenden Systems.

Die bisherigen Ausführungen belegen, dass sich die embryonale Stammzellforschung unabhängig von der Forschung an adulten Stammzellen aus dem Gebiet der Embryologie und Entwicklungsbiologie heraus entwickelt hat. Die Frage nach der Entwicklungsfähigkeit (Potentialität) von embryonalen Stammzellen war von Beginn an ein wichtiger Forschungsgegenstand. Die ersten adulten Stammzellen wurden dagegen in den frühen 1960er Jahren von James Till und Ernest McCulloch, ausgehend von der Forschung an blutbildenden Zellen, beschrieben.¹¹

Per definitionem sind ES-Zellen der Maus und des Menschen pluripotent. Sie entstammen der ICM eines frühen Präimplantationsembryos. Aus den pluripotenten Zellen der Blastozyste können sich in Kultur nahezu alle Zellen und Gewebe entwickeln. Allein aus sich heraus sind ES-Zellen jedoch nicht in der Lage, einen Organismus zu bilden, d. h. sie sind nicht wie die befruchtete Eizelle (Zygote) totipotent. Zur Generierung von lebenden Nachkommen aus ES-Zellen,

beispielsweise zur Entwicklung von *Knock-out*-Mäusen, sind jeweils weitere Embryonen (Injektionstechnik) oder embryonale Zellen, sogenannte Blastomeren (Aggregationstechnik), und die nachfolgende Implantation in den Uterus von Ammentieren notwendig.¹² Versuche, das Entwicklungspotential von hES-Zellen des Menschen mit derartigen Manipulationen *in vivo* zu überprüfen, verbieten sich natürlich von selbst.

Ein Dogma der Entwicklungsbiologie besagte bis zum Jahre 2006, dass die Entwicklung embryonaler Zellen *in vivo* und *in vitro* nur in eine Richtung erfolgt: Totipotente/pluripotente embryonale Zellen könnten sich demnach nur in ein Stadium höherer Spezialisierung, aber geringerer Entwicklungsfähigkeit entwickeln, der Weg in umgekehrter Richtung sei nicht möglich. Zwei japanische Forscher überraschten jedoch 2006 die Wissenschaftswelt in einer aufsehenerregenden Arbeit mit einem entgegengesetzten Befund: Kazutoshi Takahashi und Shinja Yamanaka konnten zeigen, dass allein vier Faktoren, die mit Pluripotenz assoziiert sind, genügten, um eine somatische spezialisierte Säugerzelle *in vitro* in ein pluripotentes Stadium zu reprogrammieren.¹³ Das heißt, dass allein mit vier Pluripotenzfaktoren, den Transkriptionsfaktoren Oct4, Sox2, Klf4 und c-Myc, in einer spezialisierten Körperzelle der Maus die epigenetischen Blockaden in der differenzierten Zelle aufgehoben und diese wieder in ein pluripotentes Stadium „zurück“ geführt werden konnten.

Mit dem Nachweis der induzierten Pluripotenz gelang der Gruppe um Yamanaka der wohl wichtigste Durchbruch der letzten Jahre auf dem Gebiet der Stammzellforschung. Die Gewinnung von induzierten pluripotenten Stammzellen aus menschlichen Zellen (hiPS-Zellen) erfolgte ein Jahr später.¹⁴ Die neuen Möglichkeiten zur Reprogrammierung von Körperzellen des Menschen in quasi embryonale, pluripotente Zellen eröffnen einzigartige Perspektiven für die biomedizinische Grundlagenforschung, für Diagnostik und Therapie.¹⁵ hiPS-Zellen haben wie hES-Zellen die Fähigkeit zur Selbstvermehrung und offenbar das Potential zur Bildung aller Zelltypen des Körpers. Es ist nicht auszuschließen, dass in der Zukunft aus hiPS-Zellen *in vitro* auch Keimzellen gewonnen werden können, wie dies für murine iPS-Zellen bereits beschrieben wurde.¹⁶

Gegenüber hES-Zellen haben hiPS-Zellen den Vorteil, dass sie aus einem Patienten isoliert werden können und daraus abgeleitete Zellen (z. B. Herzzellen) bezüglich dieses Patienten dann immunkompatibel sind. Im Falle einer Transplantation in den Patienten würden diese

Zellen dann voraussichtlich nicht abgestoßen werden. hiPS-Zellen, die aus Patienten mit bestimmten Erkrankungen abgeleitet werden, ermöglichen es zudem, die Entstehungsmechanismen (Pathogenese) genetisch bedingter Krankheiten im Zellkulturmodell zu erforschen und gegebenenfalls neuartige Medikamente zu entwickeln. Humane iPS-Zellen und aus ihnen abgeleitete spezialisierte Zellerivate können weiterhin für pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen eingesetzt werden. Damit können auch bestimmte Versuche mit tierischen Zellen, die in vielen Fällen für den Menschen keine adäquaten toxikologischen Ergebnisse liefern, ersetzt und die Patientensicherheit erhöht werden.¹⁷ Zudem würde dies den Bedarf an primären tierischen Zellen und damit den Tierverbrauch in der Arzneimittelforschung verringern.

In den letzten Jahren hat sich die Forschung an iPS-Zellen international rasant entwickelt. Insbesondere durch effektivere Methoden der Reprogrammierung (z. B. durch die Entfernung der zur Reprogrammierung erforderlichen viralen Vektoren und Gene¹⁸) oder durch den Einsatz von Proteinen und sogenannten kleinen Molekülen (*small molecules*¹⁹) können unerwünschte genomische Veränderungen weitgehend vermieden werden. Ob und inwieweit auch humane somatische Zellen wie murine Zellen allein durch *small molecules*²⁰ bzw. durch Behandlung mit chemischen Agenzien²¹ in hiPS-Zellen reprogrammiert werden können, bleibt abzuwarten. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass von hiPS-Zellen abgeleitete Zellerivate genetische Veränderungen, beispielsweise als Folge des Reprogrammierungsprozesses und der *In-vitro*-Kultur, enthalten können.²² Als problematisch könnte sich auch das Phänomen des sogenannten „epigenetischen Gedächtnisses“ erweisen, nach dem reprogrammierte Zellen in ihrem Epigenom noch Spuren jener Zellen aufweisen, aus denen sie gewonnen wurden, was eine eingeschränkte Entwicklungsfähigkeit zur Folge haben kann.²³ Ebenso ist die potentielle Tumorigenität sowohl von ES- als auch von iPS-Zellen nach wie vor ein erhebliches Problem.²⁴ Spezifische Nachweistechiken werden erforderlich sein, um in hES- bzw. hiPS-Zell-abgeleiteten Spenderzellen Kontaminationen mit undifferenzierten Stammzellen auszuschließen. Doch bereits heute eröffnen humane ES- und iPS-Zellen einzigartige Möglichkeiten in der biomedizinischen Grundlagenforschung.

2. Rechtliche Voraussetzungen für die Forschung an humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland

Da die Herstellung von hES-Zellen mit der Zerstörung früher menschlicher extrakorporaler Embryonen einhergeht, wurden seit 1998 weltweit, so auch in Deutschland, die ethischen Implikationen der Forschung an hES-Zellen und ihre möglichen rechtlichen Konsequenzen umfassend diskutiert. In Deutschland ist nach dem seit 1990 geltenden Embryonenschutzgesetz²⁵ die Verwendung menschlicher Embryonen zu anderen Zwecken als der Herbeiführung einer Schwangerschaft und der Erhaltung des Embryos verboten. Andernorts, beispielsweise in den USA, Schweden oder Israel, wurden für die Etablierung von hES-Zell-Linien menschliche IVF-Embryonen genutzt; dies waren aber nahezu ausschließlich solche Embryonen, die für die Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugt, für diesen Zweck aber nicht mehr benötigt wurden (sogenannte „überzählige“ IVF-Embryonen). Der Hintergrund der ethischen Debatten in Deutschland kann und soll hier nicht wiedergegeben werden, da er Gegenstand anderer Beiträge dieses Bandes ist. Nur cursorisch soll auf einige Meilensteine der Debatten aus naturwissenschaftlicher Sicht eingegangen werden.

Bereits zu Beginn des Jahres 1999 initiierte die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) erste Konsultationen zur Stammzellforschung mit Zellbiologen, Medizinern, Ethikern und Rechtswissenschaftlern. Eine erste *DFG-Stellungnahme zum Problemkreis Humane embryonale Stammzellen* wurde bereits im März 1999 verabschiedet. Die weiterführenden Diskussionen der Arbeitsgruppe „Humane Stammzellen“ unter der Ägide der „Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung“ der DFG führten zur Verabschiedung der *Empfehlungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Forschung mit menschlichen Stammzellen* im Mai 2001. Ausgangspunkt der intensiven Beschäftigung der DFG mit dieser Thematik war auch ein Antrag des Neuropathologen und Stammzellforschers Oliver Brüstle an die DFG auf Forschungsförderung für Arbeiten mit hES-Zellen, die aus Israel importiert werden sollten. Angesichts der damaligen Rechtslage, nach der Arbeiten an importierten hES-Zellen ohne weiteres möglich waren, erließ die DFG ein Moratorium zur Forschung mit hES-Zellen. Die Förderung dieses Projektes sollte ausgesetzt bleiben, bis eine gesetzliche Regelung für diese Forschung gefunden wäre. Parallel fanden Vorgespräche mit Naturwissenschaftlern, Medizinern und Bioethikern über die Organisation eines allgemeinen Stammzell-Forschungsprogramms statt. Diese Vorgesprä-

che führten 2001 zur Begründung des DFG-Schwerpunktprogramms 1109 „Embryonale und somatische Stammzellen – regenerative Systeme für Zell- und Gewebeersatz“. Neben den fachwissenschaftlichen Arbeiten der Projektleiter fanden während der Projektlaufzeit von 2002 bis 2007 auf den Tagungen begleitende Diskussionen mit Bioethikern, Philosophen und Juristen zur Stammzellforschung statt. Dieser Austausch zwischen Bioethikern und Naturwissenschaftlern hat erheblich zum Problembewusstsein von Stammzellforschern mit Blick auf bioethische Fragestellungen auf dem Gebiet der embryonalen Stammzellforschung beigetragen.²⁶ Gleichzeitig dienten diese Debatten auch den beteiligten Ethikern zum Verständnis der Probleme der Stammzellforscher.

In ihrer Empfehlung²⁷ von 2001 hatte die DFG vorgeschlagen, unter Einhaltung von spezifischen Regeln auch in Deutschland die Forschung an hES-Zellen zu ermöglichen. In intensiven Debatten in der Politik, den Kirchen und den Medien wurde das Für und Wider der embryonalen Stammzellforschung in Deutschland diskutiert. Parallel äußerten sich Kommissionen des Parlaments und der Regierung zu den ethischen und rechtlichen Fragen der embryonalen Stammzellforschung. Die Enquete-Kommission des deutschen Bundestages „Recht und Ethik in der modernen Medizin“ lehnte letztlich Arbeiten mit hES-Zellen in Deutschland ab. Dagegen befürwortete der von der Bundesregierung eingesetzte Nationale Ethikrat in seiner Stellungnahme *Zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen*²⁸ mehrheitlich die embryonale Stammzellforschung unter bestimmten Voraussetzungen. In diesem Spannungsfeld zwischen befürwortenden und kritischen bis ablehnenden Meinungen diskutierten auch die Mitglieder des Bundestages über die Forschung an embryonalen Stammzellen in Deutschland.

Die im Dezember 2001 im Bundestag geführte parlamentarische Debatte führte ca. ein halbes Jahr später zur Verabschiedung des Stammzellgesetzes (StZG)²⁹. Darin wurde festgelegt, dass der Import von hES-Zellen nach Deutschland und ihre Verwendung grundsätzlich verboten, unter bestimmten Voraussetzungen aber für Forschungszwecke ausnahmsweise zulässig sind. Zu diesen Voraussetzungen zählt, dass die hES-Zellen im Ausland vor einem bestimmten Stichtag (ursprünglich dem 1. Januar 2002) aus überzähligen Embryonen und unter Einhaltung weiterer Bedingungen etabliert worden sind. Die Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen müssen hochrangigen Zielen in der Grundlagenforschung bzw. der „Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver und therapeutischer Verfahren zur Anwendung beim Menschen“

dienen. Forscher müssen einen Antrag an die Genehmigungsbehörde, das Robert Koch-Institut (RKI), stellen und darlegen, dass die Forschungsarbeiten und die zur Nutzung vorgesehenen hES-Zellen den Bedingungen des StZG entsprechen. So müssen die Fragestellungen des Forschungsvorhabens u. a. „so weit wie möglich“ in anderen Systemen vorgeklärt sein, und es muss begründet werden, dass der Erkenntnisgewinn nicht auf anderem Wege als unter Nutzung von hES-Zellen erzielt werden kann. Das RKI hat vor seiner Entscheidung über einen Antrag eine Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) einzuholen, der neben Naturwissenschaftlern und Ärzten Experten aus den Bereichen der philosophischen, medizinischen und theologischen Ethik angehören.

Das StZG ermöglichte es ab Juli 2002 deutschen Wissenschaftlern mit bis Ende 2001 im Ausland etablierten hES-Zelllinien zu arbeiten. Bei diesen Linien handelte es sich im Wesentlichen um 21 hES-Zelllinien, die in einem Register der National Institutes of Health der USA (NIH) aufgeführt waren. Jedoch sind diese sogenannten NIH-Linien nicht standardisiert und potentiell mit tierischen Proteinen kontaminiert, da sie in Anwesenheit von tierischen Seren und Supplementen sowie auf tierischen *Feeder*-Zellen kultiviert worden waren, was ihre spätere Nutzbarkeit (z. B. für therapeutische Zwecke) ggf. einschränken könnte. Weltweit wurden in den folgenden Jahren zahlreiche neue hES-Zell-Linien etabliert. Diese Linien zeichnen sich teilweise durch bessere Kultivierbarkeit und effizientere Differenzierungsleistungen aus. Während Kooperationspartner in EU-Projekten häufig mit diesen Linien arbeiteten, konnten Wissenschaftler in Deutschland diese Linien nicht verwenden, was zu erheblichen Einschränkungen der Kooperationsfähigkeit deutscher Wissenschaftler führte. Ebenso wurden von einigen Rechtswissenschaftlern die strafrechtlichen Regelungen des StZG als problematisch für die internationale Zusammenarbeit deutscher Forscher angesehen.

Diese Probleme führten zunehmend zur Kritik am StZG. So benannte die DFG im Oktober 2006 in ihrer Stellungnahme *Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven*³⁰ konkret die Probleme deutscher Stammzellforscher und empfahl, das Stammzellgesetz in einigen Punkten zu ändern: 1. Der deutschen Forschung sollten auch neuere im Ausland hergestellte Stammzelllinien zugänglich gemacht werden, sofern sie aus überzähligen Embryonen gewonnen worden sind. Deshalb sollte die Stichtagsregelung abgeschafft werden. 2. hES-Zellen sollten auch für andere als Forschungszwecke, beispielsweise für therapeutische

Zwecke, verwendet werden dürfen. 3. Die Strafandrohung für deutsche Wissenschaftler sollte aufgehoben und der Geltungsbereich des StZG eindeutig auf das Inland beschränkt werden.

Im Ergebnis intensiver öffentlich geführter Diskussionen sowie nach Anhörungen und einer Debatte im deutschen Bundestag wurde im August 2008 eine Novelle des StZG verabschiedet, in der ein neuer Stichtag für den Import von hES-Zellen festgelegt (1. Mai 2007) und gleichzeitig der Geltungsbereich des StZG nunmehr eindeutig auf Deutschland beschränkt wurde. Die Vorschläge der DFG und der Akademien, den Stichtag ganz abzuschaffen (oder einen nachlaufenden Stichtag einzuführen) und neben der Verwendung von hES-Zellen in der Forschung auch ihre Nutzung für über Forschung hinausgehende Zwecke zu ermöglichen, wurden jedoch nicht berücksichtigt.

Als Antwort auf die neuen Erkenntnisse der Reprogrammierung von humanen somatischen Zellen zu iPS-Zellen im Jahr 2007 veröffentlichte die Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften gemeinsam mit der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) im Oktober 2009 eine weitere Stellungnahme *Neue Wege der Stammzellforschung*.³¹ Darin wird begründet, dass die Stammzellforschung durch die Erkenntnisse auf dem Gebiet der induzierten Pluripotenz einen enormen Wissenszuwachs erfahren wird, dass derzeit neben hiPS-Zellen jedoch nach wie vor hES-Zellen für die Forschung erforderlich sind.

3. Gegenwärtiger Stand der Forschung an pluripotenten Stammzellen in Deutschland im internationalen Vergleich

Ergebnis der Verabschiedung des StZG war, dass deutsche Wissenschaftler auf einem innovativen Gebiet der biomedizinischen Forschung arbeiten konnten. Dass diese Möglichkeit den tatsächlichen Erfordernissen der Forschung entspricht, bezeugen die im Register des RKI aufgeführten Forschungsprojekte, die in Deutschland unter Verwendung von hES-Zellen durchgeführt werden.³² Die hES-Zell-Forschung in Deutschland begann 2002 mit dem ersten Projekt von Oliver Brüstle zur neuronalen Differenzierung von hES-Zellen. Bis Ende 2013 waren vom RKI 88 Genehmigungen zum Import und/oder zur Verwendung von hES-Zellen in Deutschland erteilt worden (Abb. 1). Ende Juni 2014 betrug die Anzahl der genehmigten Forschungsvorhaben bereits insgesamt 96, von denen einige teils mehrfach erweitert

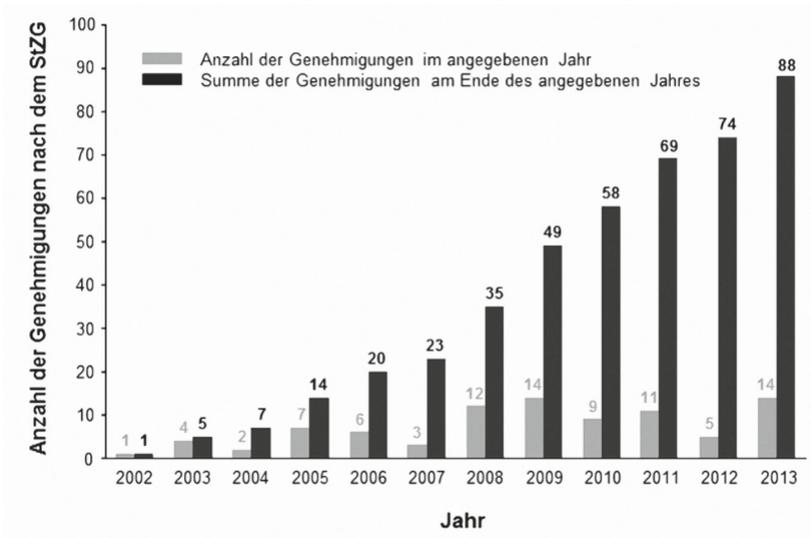


Abbildung 1: Anzahl der Genehmigungen nach dem StZG, die von 2002 bis Ende 2013 erteilt wurden. Dargestellt sind die Anzahl der im jeweiligen Jahr ergangenen Genehmigungen (hellgrau) und die Gesamtzahl der seit 2002 erteilten Genehmigungen am Ende des jeweiligen Jahres (schwarz).

wurden (Tab. 1) [Die Tabellen stehen ab S. 147]. Auffallend ist die zunehmende Forschungsaktivität nach 2008, dem Jahr der Novellierung des StZG (Abb. 1).

Die Forschung mit hES-Zellen findet vorwiegend an Universitäten und medizinischen Hochschulen statt. Ebenso sind Institute der Max-Planck-Gesellschaft, der Helmholtz-Gemeinschaft und der Fraunhofer-Gesellschaft in der Forschung an hES-Zellen aktiv. Auch wurden sechs Genehmigungen zur hES-Zellforschung an in Deutschland tätige Unternehmen erteilt (Tab. 1).

Gegenwärtig (20. Juni 2014) arbeiten 73 Arbeitsgruppen in 48 Forschungseinrichtungen bzw. Unternehmen in allen Bundesländern mit Ausnahme von Brandenburg und Bremen auf dem Gebiet der hES-Zellforschung, zwei Genehmigungen sind erloschen. Die meisten Genehmigungen wurden bisher an Wissenschaftler und Institutionen in Nordrhein-Westfalen erteilt, was u. a. auch auf das aktive Nordrhein-Westfälische Stammzell-Netzwerk mit eigener Förderpolitik zurückzuführen sein kann. Aber auch in Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Niedersachsen und Sachsen sind derzeit jeweils sieben oder mehr Gruppen auf dem Gebiet der hES-Zellforschung tätig (Abb. 2).

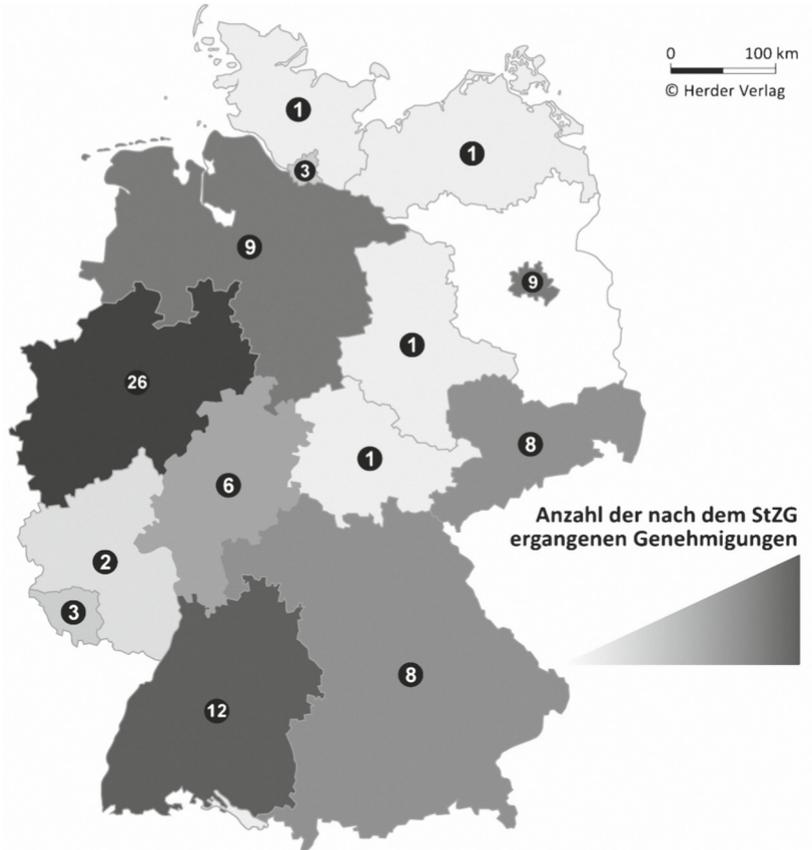


Abbildung 2: Regionale Verteilung der Forschung an hES-Zellen in Deutschland bis Ende 2013. Gezeigt ist die Anzahl der Genehmigungen nach dem StZG, die an Forscher bzw. Forschungseinrichtungen im jeweiligen Bundesland ergingen. In Brandenburg und Bremen findet derzeit keine Forschung unter Verwendung von hES-Zellen statt.

Die Forschung mit hES-Zellen widmet sich in Deutschland vorwiegend thematischen Schwerpunkten, die auch im Mittelpunkt der internationalen Forschung auf diesem Gebiet stehen: (1) der Optimierung der Kulturbedingungen für hES-Zellen sowie der Etablierung von Methoden zu ihrer genetischen Modifikation; (2) Untersuchungen der Regulation von Pluripotenz und Charakterisierung der daran beteiligten Moleküle und Signalkaskaden; (3) der Analyse der Differenzierung von hES-Zellen in spezialisierte Zellen, insbesondere in neurale, kardiale, hepatische oder pankreatische Zellen, und Entwick-

lung von Methoden zu ihrer Anreicherung; (4) der Analyse des Transkriptoms, Proteoms und Metaboloms während der Differenzierung von hES-Zellen und (5) vergleichenden Untersuchungen von hES- und hiPS-Zellen und ihrer differenzierten Derivate.

Infolge der Novellierung des StZG können Forscher in Deutschland seit 2008 auch mit hES-Zell-Linien arbeiten, die bis zum 1. Mai 2007 im Ausland etabliert wurden. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die 47 hES-Zelllinien, deren Einfuhr nach Deutschland bislang (20. Juni 2014) genehmigt wurde. Darunter sind zahlreiche „neue“ (also zwischen Januar 2002 und Mai 2007 etablierte) Linien aus den USA, aber auch aus Schweden und Großbritannien, die zunehmend in EU-Projekten eingesetzt werden. Dass die Anzahl der in Deutschland für die Forschung beantragten und genehmigten hES-Zelllinien trotzdem relativ gering ist, zeigt ein Blick auf die derzeit mehr als 1700 weltweit existierenden und in öffentlich zugänglichen Quellen nachgewiesenen hES-Zell-Linien (Tab. 3).

Davon wurden mehr als 1200 Linien im Rahmen von Originalpublikationen in (*peer-reviewed*) wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert. Insbesondere in den USA und China, aber auch in Großbritannien, Australien, Südkorea und Schweden wurden (und werden) neue hES-Zell-Linien mit teilweise gut standardisierten Verfahren etabliert. Neben hES-Zell-Linien, die von genetisch „normalen“ IVF-Embryonen abstammen, wurden zunehmend auch Linien gewonnen, die von Embryonen mit einem genetischen Defekt abstammen, wobei der Defekt in der Regel im Zusammenhang mit einer Präimplantationsdiagnostik (PID) festgestellt und der betreffende Embryo aufgrund dieses Defektes nicht für reproduktive Zwecke verwendet wurde. Mit diesen sogenannten krankheitsspezifischen hES-Zell-Linien können die Auswirkungen des betreffenden Gendefekts auf die Differenzierung embryonaler Zellen *in vitro* untersucht und ggf. pathologische Prozesse auf zellulärer Ebene aufgeklärt werden. Die Einfuhr und Verwendung dieser Linien in Deutschland ist jedoch nach dem StZG nicht statthaft. Das StZG legt nämlich fest, dass der Import von hES-Zellen nur dann zulässig ist, wenn keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die Embryonen, aus denen die hES-Zellen abgeleitet wurden, aus „Gründen, die an den Embryonen selbst liegen“ von einer Verwendung für reproduktive Zwecke ausgeschlossen wurden. Dies ist bei den genannten Embryonen jedoch der Fall. Ende Januar 2014 existierten weltweit 268 Krankheits-spezifische hES-Zelllinien, die 67 Erkrankungen repräsentieren (Tab. 4).

Grundsätzlich ist die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen auf einem Fachgebiet ein wichtiger Parameter zur Einschätzung internationaler Forschungsaktivitäten in diesem Feld. Dies spiegelt sich auch in der hES-Zell-Forschung wider (Tab. 5).

Die meisten Publikationen zu hES-Zellen kommen mit großem Abstand aus den USA, gefolgt von Großbritannien, aber auch aus China, Israel, Singapur und Australien, also Ländern, die eine aktive Förderpolitik auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung betreiben und in denen vergleichsweise liberale Regelungen zur Forschung mit diesen Zellen getroffen wurden. Deutschland rangiert in der Rangliste der weltweiten Publikationstätigkeit zu hES-Zellen an 11. Stelle. Interessant ist ein Vergleich der Publikationsaktivitäten für die Jahre vor und nach 2007. Seit 2007 weisen vor allem Länder wie China und Japan, aber auch Deutschland und Spanien, zunehmende Publikationszahlen auf, während die Zahl der Publikationen aus Großbritannien, Korea und Israel, bezogen auf die internationale Forschungsaktivität in diesem Feld, abnahm (Tab. 5). Trotz leichter Zunahme seit 2007 liegt der Anteil der Veröffentlichungen aus Deutschland insgesamt bei nur 2,4 Prozent der weltweit erschienenen Publikationen. Die Gründe für die im internationalen Vergleich nur geringe Aktivität deutscher Forscher auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung sind nicht genau untersucht, sondern können nur vermutet werden.³³

Infolge der Entdeckung der induzierten Pluripotenz steht mit den hiPS-Zellen seit 2007 ein weiterer pluripotenter Zelltyp für die Forschung zur Verfügung. Wie rasant sich die Forschung an hiPS-Zellen weltweit entwickelte, demonstriert eindrücklich Abbildung 3. Die Anzahl der wissenschaftlichen Originalpublikationen zu hiPS-Zellen stieg seit den ersten Veröffentlichungen im Jahre 2007 im Vergleich zur Anzahl der Publikationen zu hES-Zellen stärker an. Jedoch wird auch deutlich, dass hES-Zellen nach wie vor Forschungsgegenstand sind und die Publikationshäufigkeit zu hES-Zellen ebenfalls eine ansteigende Tendenz aufweist, wenn auch mit einer weniger dramatischen Zunahme, als dies für hiPS-Zellen der Fall ist.

In Deutschland wurde die Erwartung geäußert, dass hiPS-Zellen hES-Zellen kurzfristig ersetzen würden und für weitere Forschung mit hES-Zellen kein Bedarf mehr bestünde. Kritiker der embryonalen Stammzellforschung betrachten die Arbeit mit hiPS-Zellen als die ethisch „problemlosere“ Alternative, die die Forschung an hES-Zellen überflüssig machen würde.³⁴ Während die Forschung mit hES-Zellen in Deutschland der Genehmigung bedarf und entsprechende Projekte

im Register des RKI öffentlich gemacht werden, können Angaben zu Forschungen an hiPS-Zellen diesem Register nur entnommen werden, wenn Stammzellforscher hiPS-Zellen gemeinsam mit hES-Zellen verwenden, und entsprechende Forschungsvorhaben – aufgrund der Genehmigungsbefähigung der hES-Zell-Forschung – dort veröffentlicht werden. Von den insgesamt 68 genehmigten hES-Zell-Projekten der Jahre 2007 bis 2013 wurden (oder werden) in 40 Studien auch hiPS-Zellen eingesetzt, das sind nahezu 60 Prozent aller hES-Zell-Projekte, die in Deutschland durchgeführt werden (Abb. 4). Dies zeigt, dass Forschungen an hES- und hiPS-Zellen teilweise parallel erfolgen und sich überschneiden. Beide Zelltypen ergänzen einander, und in zahlreichen Studien mit hiPS-Zellen dienen hES-Zellen als experimenteller Standard.

Eine Analyse der internationalen Publikationstätigkeit zu hiPS-Zellen zeigt aber auch, dass Deutschland, gemessen an der Anzahl der Originalpublikationen, den weltweit 5. Rang in der hiPS-Zell-Forschung belegt (Tab. 6), wobei zahlreiche in Deutschland tätige Forscher, die ex-

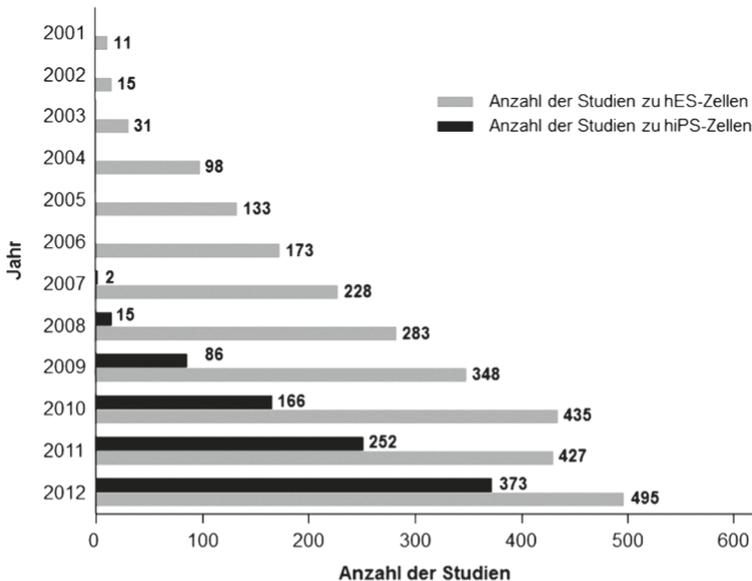


Abbildung 3: Weltweite Forschung an humanen pluripotenten Stammzellen. Die Abbildung zeigt die Anzahl der Veröffentlichungen, die über Ergebnisse experimenteller Arbeiten an hES-Zellen (seit 2001) bzw. an hiPS-Zellen (seit 2007) in englischsprachigen *peer reviewed*-Journals erschienen sind. Die Methoden zur Durchsichtung von Literatur-Datenbanken sowie die Kriterien zum Einschluss von Studien in die Analyse sind dieselben wie in Löser et al. (2012).



Abbildung 4: Nutzung von pluripotenten Stammzellen in nach dem StZG von 2007 bis 2013 genehmigten Forschungsvorhaben. In 40 von 68 Vorhaben (58,8 %) sollen in diesen Forschungsvorhaben neben hES-Zellen jeweils auch hiPS-Zellen zum Einsatz kommen, was auf eine starke Überschneidung der Forschung an beiden Typen humaner pluripotenter Stammzellen hinweist. Es ist zu beachten, dass Forschungsarbeiten unter ausschließlicher Verwendung von hiPS-Zellen (also ohne Nutzung von hES-Zellen) nicht genehmigungspflichtig sind und – aufgrund fehlender Daten – hier keinen Eingang finden konnten.

perimentelle Arbeiten zu hiPS-Zellen veröffentlichen, auch auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung aktiv sind. Allerdings ist im analysierten Zeitraum der Beitrag deutscher Wissenschaftler zur internationalen hiPS-Zell-Forschung, gemessen als prozentualer Anteil an der Gesamtanzahl der Originalpublikationen zu hiPS-Zellen, mit 4,2 Prozent ebenfalls nur gering (Tab. 6). Auch auf diesem Gebiet sind die USA mit 47 Prozent aller Publikationen führend, gefolgt von Japan und China mit einem Anteil von 14 bzw. 8 Prozent an der weltweiten Publikations-tätigkeit.

Dass hES-Zellen neben der wichtigen Rolle, die sie in der medizinischen und entwicklungsbiologischen Forschung spielen, mittlerweile auch ihren Weg in klinische Anwendungen gefunden haben, zeigen die ersten internationalen klinischen Studien mit differenzierten Zellerivaten, die aus pluripotenten Stammzellen gewonnen wurden (Tab. 7). In acht Studien werden auf der Grundlage von hES-Zellen Therapien zur Behandlung von verschiedenen Formen der Makuladegeneration erprobt. Eine Studie aus Frankreich hat die Testung von aus

hES-Zellen abgeleiteten kardialen Vorläuferzellen zur Behandlung der ischämischen Herzkrankheit zum Gegenstand. Eine Studie der Firma Geron zur Behandlung von Rückenmarkverletzungen, die im Jahr 2012 eingestellt wurde, wird nunmehr von der Firma Asterias Biotherapeutics, Inc. fortgesetzt. In einer ersten klinischen Studie mit hiPS-Zellen in Japan wird der therapeutische Nutzen dieser Zellen zur Behandlung der Makuladegeneration untersucht. Bei all diesen Studien geht es zunächst um Fragen nach der klinischen Sicherheit der entsprechenden Zellderivate und um die Tolerierung des Transplantats durch den Empfänger. Es ist nicht verwunderlich, dass vor allem die Behandlung der Makuladegeneration, einer bislang unheilbaren Augenkrankheit, die zur völligen Erblindung führt, im Focus erster klinischer Studien mit Derivaten pluripotenter Stammzellen steht. Retinale Pigmentepithel (RPE)-Zellen können als sehr reine Zellpopulationen gewonnen werden, eine relativ geringe Zellzahl (20.000 bis 50.000) reicht für ein Zelltransplantat aus, und die Zellen werden in ein gut zugängliches und abgegrenztes Organ (das Auge) transplantiert. Weitere klinische Studien unter Nutzung von hES- und hiPS-Zell-abgeleiteten Zellderivaten sind für die nächsten Jahre zu erwarten.

Zusammenfassend ist einzuschätzen, dass die embryonale Stammzellforschung weltweit und auch in Deutschland einen bemerkenswerten Aufschwung erfahren hat. Doch nach wie vor ist der Forschungsbedarf hoch, und die Wissenschaft ist mit zahlreichen offenen Fragen konfrontiert. Das betrifft beispielsweise die Entwicklung von effizienteren Kultur- und Selektionsverfahren für potentielle therapeutisch nutzbare Zellen, Methoden zur genetischen Modifikation von pluripotenten Stammzellen, Verfahren zur direkten Reprogrammierung („lineage“-Reprogrammierung) und Fragen der Epigenetik. Aber auch Probleme der Standardisierung von Zellprodukten und rechtliche Fragen der klinischen Anwendung von Zelltransplantaten, die aus pluripotenten Stammzellen gewonnen werden, müssen gelöst werden.³⁵

4. Ausblick

Auf einen allgemeinen Aspekt pluripotenter Stammzellen auch im Kontext ethisch-rechtlicher Bewertungen soll abschließend noch eingegangen werden: Der Nachweis der induzierten Pluripotenz bei Säugerzellen rückte frühere Arbeiten zur Reprogrammierung von somatischen Zellen des Krallenfroschs³⁶ und des Schafs³⁷ in totipotente Stadien in ein

neues Licht. Bereits in den 1950er Jahren war die Totipotenz pflanzlicher Zellen nachgewiesen worden.³⁸ Das heißt, dass offensichtlich das Entwicklungsstadium von Zellen höherer Organismen durch Modifikationen allein auf epigenetischer Ebene experimentell verändert werden kann, so dass spezialisierte Zellen wieder eine höhere Entwicklungsfähigkeit erlangen. So können z. B. Darmepithelzellen vom Krallenfrosch, Euterepithelzellen des Schafs, Mesophyll- oder Phloemzellen von Pflanzen, Fibroblasten, Keratozyten oder andere Zellen des Menschen wieder in ein Entwicklungsstadium mit totipotenter bzw. pluripotenter Entwicklungsfähigkeit zurückentwickelt werden.

Bei der Reprogrammierung durchlaufen Pflanzenzellen oder Säugerzellen beim somatischen Zellkerntransfer (*somatic cell nuclear transfer*, SCNT) ein transientes Stadium der Totipotenz. Versuche haben gezeigt, dass hES-Zellen aus einem determinierten, („*primed*“) Zustand in Zellkultur wieder in einen entwicklungsbiologisch früheren („*naive*“) Zustand überführt werden können.³⁹ Ob jedoch bei der Reprogrammierung von somatischen Zellen des Menschen mit Hilfe von Reprogrammierungsfaktoren *in vitro* transient ein Stadium der Totipotenz durchlaufen wird, ist eine offene Frage, die für humane pluripotente Zellen nicht überprüft werden kann.

Alle diese Befunde dokumentieren eindrücklich, dass das Entwicklungsstadium von Zellen höherer Organismen variabel ist. Bereits in der Empfehlung der BBAW und der Leopoldina aus dem Jahr 2009 *Neue Wege der Stammzellforschung – Reprogrammierung von differenzierten Körperzellen* haben die Autoren auch die ethischen und rechtlichen Fragen der Stammzellforschung diskutiert und insbesondere die Plausibilität des Potentialitätsarguments im ESchG mit folgenden Argumenten hinterfragt: „Wenngleich die Möglichkeit, iPS-Zellen herzustellen und mit ihnen zu arbeiten auf längere Sicht eine vielversprechendere Alternative zur ethisch umstrittenen Forschung mit menschlichen ES-Zellen sein könnte, werfen die Möglichkeiten der Zell-Reprogrammierung zugleich ein neues Licht auf die ethischen Begründungen des Embryonenschutzes: Die Entwicklungspotenz (Entwicklungspotenz) von embryonalen, fetalen sowie adulten Zellen ist derart flexibel, dass in Zukunft ausgereifte, differenzierte Körperzellen allein durch biochemische Faktoren und experimentelle Vorgehensweisen wieder das Potential embryonaler Zellen (Pluripotenz oder Totipotenz?) erreichen könnten. Natürlich wäre es nachgerade absurd, diese experimentell herstellbare Entwicklungspotenz von Zellen zur Grundlage von Lebens- und Würdeschutz zu machen und daraus ent-

sprechende gesetzliche Regeln abzuleiten. Wer die Entwicklungsfähigkeit zu einem Individuum (Totipotenz) als Grundlage von Würde- und Lebensschutz versteht, wird hier vielmehr einen entscheidenden rechtsethischen Unterschied zwischen der künstlich herstellbaren Pluripotenz aus einer Körperzelle und der tatsächlich vorliegenden Entwicklungsfähigkeit eines Embryos und seiner bis (maximal!) zum 8-Zellstadium der Entwicklung totipotenten Einzelzellen geltend machen.⁴⁰ Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass in der Zukunft aus hiPS-Zellen in vitro neben somatischen Körperzellen auch funktionelle Keimzellen gebildet werden können, wie es für murine iPS-Zellen bereits beschrieben wurde.⁴¹ Auch daraus können sich weitreichende Konsequenzen sowohl für die medizinische Anwendung⁴² als auch ethisch-rechtliche Implikationen ergeben.

Literatur

- Abad, M. / Mosteiro, L. / Pantoja, C. / Canamero, M. / Rayon, T. / Ors, I. et al.:* Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature* 502 (2013), 340–345.
- Ben-David, U. / Benvenisty, N.:* The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer* (2011) 11, 268–277.
- Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften und Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften: Neue Wege der Stammzellforschung: Reprogrammierung von differenzierten Körperzellen. Berlin 2009, 29. http://www.bbaw.de/service/publikationen-bestellen/manifeste-und-leitlinien/BBAW_Stammzellforschung.pdf (12.06.14).
- Birnbaum, K. D. / Sanchez Alvarado, A.:* Slicing across kingdoms: regeneration in plants and animals. *Cell* 132 (2008), 697–710.
- Bradley, A. / Evans, M. / Kaufman, M. H. / Robertson, E.:* Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. *Nature* 309 (1984), 255–256.
- Chen, K. G. / Mallon, B. S. / McKay, R. D. / Robey, P. G.:* Human pluripotent stem cell culture: considerations for maintenance, expansion, and therapeutics. *Cell Stem Cell* 14 (2014), 13–26.
- Cherry, A. B. / Daley, G. Q.:* Reprogrammed cells for disease modeling and regenerative medicine. *Annu Rev Med* 64 (2013), 277–90.
- Chou, B. K. / Cheng, L.:* And then there were none: no need for pluripotency factors to induce reprogramming. *Cell Stem Cell* 13 (2013), 261–262.
- Daley, G. Q.:* The promise and perils of stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell* 10 (2012), 740–749.
- Doetschman, T. C. / Eistetter, H. / Katz, M. / Schmidt, W. / Kemler, R.:* The in vitro development of blastocyst-derived embryonic stem cell lines: formation of visceral yolk sac, blood islands and myocardium. *J Embryol Exp Morphol* 87 (1985), 27–45.

- Evans, M.*: Discovering pluripotency: 30 years of mouse embryonic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12 (2011), 680–686.
- Evans, M. J. / Kaufman, M. H.*: Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292 (1981), 154–156.
- Gafni, O. / Weinberger, L. / Mansour, A. A. / Manor, Y. S. / Chomsky, E. / Ben-Yosef, D. et al.*: Derivation of novel human ground state naive pluripotent stem cells. *Nature* 504 (2013), 282–286.
- Gurdon, J. B.*: The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol* 10 (1962), 622–640.
- Hinxton Group*: An International Consortium on Stem Cells, E. L. (2008). Consensus Statement: Science, Ethics and Policy Challenges of Pluripotent Stem Cell-Derived Gametes. www.hinxtongroup.org/Consensus_HG08_FINAL.pdf
- Hou, P. / Li, Y. / Zhang, X. / Liu, C. / Guan, J., Li, H. et al.*: Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. *Science* 341 (2013), 651–654.
- Imamura, M. / Hikabe, O. / Lin, Z. Y. / Okano, H.*: Generation of germ cells in vitro in the era of induced pluripotent stem cells. *Mol Reprod Dev* 81 (2014), 2–19.
- Kaji, K. / Norrby, K. / Paca, A. / Mileikovsky, M. / Mohseni, P. / Woltjen, K.*: Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. *Nature* 458 (2009), 771–775.
- Kang, L. / Wang, J. / Zhang, Y. / Kou, Z. / Gao, S.*: iPS cells can support full-term development of tetraploid blastocyst-complemented embryos. *Cell Stem Cell* 5 (2009), 135–138.
- Koyanagi-Aoi, M. / Ohnuki, M. / Takahashi, K. / Okita, K. / Noma, H. / Sawamura, Y. et al.*: Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 110 (2013), 20569–20574.
- Lister, R. / Pelizzola, M. / Kida, Y. S. / Hawkins, R. D. / Nery, J. R. / Hon, G. et al.*: Hotspots of aberrant epigenomic reprogramming in human induced pluripotent stem cells. *Nature* 471 (2011), 68–73.
- Löser, P. / Hanke, B. / Wobus, A. M.*: Humane pluripotente Stammzellen – Perspektiven ihrer Nutzung und die Forschungssituation in Deutschland *Naturwissenschaftliche Rundschau* 64 (2011), 453–465.
- Löser, P. / Kobold, S. / Guhr, A. / Müller, F. J. / Kurtz, A.*: Scope and impact of international research in human pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev* 8 (2012), 1048–1055.
- Martin, G. R.*: Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 78 (1981), 7634–7638.
- Obokata, H. / Wakayama, T / Sasai, Y. / Kojima, K. / Vacanti, M. P. / Niwa, H. et al.*: Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature* 505 (2014), 641–647.
- Pistollato, F. / Bremer-Hoffmann, S. / Healy, L. / Young, L. / Stacey, G.*: Standardization of pluripotent stem cell cultures for toxicity testing. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 8 (2012), 239–257.

- Schnerch, A. / Cerdan, C. / Bhatia, M.: Distinguishing between mouse and human pluripotent stem cell regulation: the best laid plans of mice and men. *Stem Cells* 28 (2010), 419–430.
- Shamblot, M. J. / Axelman, J. / Wang, S. / Bugg, E. M. / Littlefield, J. W. / Donovan, P. J. et al.: Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1998), 13726–13731.
- Stevens, L. C.: The development of transplantable teratocarcinomas from intratesticular grafts of pre- and postimplantation mouse embryos. *Dev Biol* 21 (1970), 364–382.
- Takahashi, K. / Tanabe, K. / Ohnuki, M. / Narita, M. / Ichisaka, T. / Tomoda, K. et al.: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131 (2007), 861–872.
- Takahashi, K. / Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126 (2006), 663–676.
- Thomas, K. R. / Capecchi, M. R.: Introduction of homologous DNA sequences into mammalian cells induces mutations in the cognate gene. *Nature* 324 (1986), 34–38.
- Thomson, J. A. / Itskovitz-Eldor, J. / Shapiro, S. S. / Waknitz, M. A. / Swiergiel, J. J. / Marshall, V. S. et al.: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282 (1998), 1145–1147.
- Till, J. E. / McCulloch, E.: A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 14 (1961), 213–222.
- Wilmut, I. / Schnieke, A. E. / McWhir, J. / Kind, A. J. / Campbell, K. H.: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385 (1997) 810–813.
- Wobus, A. M.: Stem cell research within the Priority Program 1109 of the German Research Foundation, 2001–2007. *Cells Tissues Organs* 188 (2008), 6–8.
- Wobus, A. M.: The Janus face of pluripotent stem cells – connection between pluripotency and tumourigenicity. *Bioessays* 32 (2010), 993–1002.
- Wobus, A. M. / Boheler, K. R.: Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev* 85 (2005), 635–678.
- Wobus, A. M. / Holzhausen, H. / Jäkel, P. / Schöneich, J.: Characterization of a pluripotent stem cell line derived from a mouse embryo. *Exp Cell Res* 152 (1984), 212–219.
- Wobus, A. M. / Löser, P.: Present state and future perspectives of using pluripotent stem cells in toxicology research. *Arch Toxicol* 85 (2011), 79–117.
- Yu, J. / Vodyanik, M. A. / Smuga-Otto, K. / Antosiewicz-Bourget, J. / Frane, J. L. / Tian, S. et al.: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318 (2007), 1917–1920.

Anmerkungen

- ¹ Stevens, 1970.
- ² Evans and Kaufman, 1981; Martin, 1981.
- ³ Doetschman et al., 1985; Wobus et al., 1984.
- ⁴ Bradley et al., 1984.
- ⁵ Thomas and Capecchi, 1986.
- ⁶ Evans, 2011; Wobus and Boheler, 2005.
- ⁷ Thomson et al., 1998.
- ⁸ Wobus, 2010.
- ⁹ Schnerch et al., 2010.
- ¹⁰ Shablott et al., 1998.
- ¹¹ Till and McCulloch, 1961.
- ¹² Kang et al., 2009.
- ¹³ Takahashi and Yamanaka, 2006.
- ¹⁴ Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007.
- ¹⁵ Cherry and Daley, 2013; Daley, 2012.
- ¹⁶ Rev. Imamura et al., 2014.
- ¹⁷ Rev. Pistollato et al., 2012; Wobus and Löser, 2011.
- ¹⁸ Kaji et al., 2009.
- ¹⁹ Chou and Cheng, 2013.
- ²⁰ Hou et al., 2013.
- ²¹ Obokata et al., 2014.
- ²² Ben-David and Benvenisty, 2011.
- ²³ Koyanagi-Aoi et al., 2013; Lister et al., 2011.
- ²⁴ Abad et al., 2013; Wobus, 2010.
- ²⁵ ESchG; siehe <http://bundesrecht.juris.de/eschg>.
- ²⁶ Wobus, 2008.
- ²⁷ http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/empfehlungen_stammzellen_hintergrund_03_05_01.pdf (12.08.14).
- ²⁸ http://www.ethikat.org/dateien/pdf/Stellungnahme_Stammzellimport.pdf (12.8.14).
- ²⁹ <http://bundesrecht.juris.de/stzg/index.html>.
- ³⁰ http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2006/stammzellforschung_deutschland_lang_0610.pdf (12.08.14).
- ³¹ BBAW und Leopoldina, 2009.
- ³² www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html.
- ³³ Löser et al., 2011.
- ³⁴ Löser et al., 2011.
- ³⁵ Chen et al., 2014.
- ³⁶ Gurdon, 1962.
- ³⁷ Wilmut et al., 1997.
- ³⁸ Rev. Birnbaum und Sanchez Alvarado, 2008.

³⁹ Gafni et al., 2013.

⁴⁰ BBAW und Leopoldina, 2009.

⁴¹ Rev. Imamura et al., 2014.

⁴² Hinxton Group: An International Consortium on Stem Cells, 2008.

Tabelle 1: Art und Anzahl der Institutionen, an die seit 2002 Genehmigungen nach dem StZG ergangen sind.

Art der Institution	Anzahl der Forschungsgruppen	Anzahl der Genehmigungen
Universitäten und Universitätsklinika	50	65
Forschungsorganisationen (Max-Planck-Gesellschaft, Helmholtz-Gemeinschaft, Fraunhofer-Gesellschaft)	13	19
Unternehmen	6	7
Gemeinnützige GmbHs	3	4
Bundesbehörden	1	1
Insgesamt	73	96

Stand: 20.06.2014

Tabelle 2: hES-Zell-Linien, deren Import nach Deutschland bislang genehmigt wurde.

Hersteller	Anzahl hES-Zell-Linien	Bezeichnung der hES-Zell-Linien und NIH-Codes
BresaGen Inc, Athens, Georgia, USA	3	hESBgn-01 [BG01] hESBgn-02 [BG02] hESBgn-03 [BG03]
Cellartis AB, Göteborg, Schweden	8	Sahlgrenska 001 [SA01] Sahlgrenska 002 [SA02] SA121 SA167 SA181 SA348 SA461 SA611
Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, Barcelona, Spanien	1	ES[4]
ES Cell International Pte Ltd, Singapur	6	HES-1 [ES01] HES-2 [ES02] HES-3 [ES03] HES-4 [ES04] HES-5 [ES05] HES-6 [ES06]
Harvard Stem Cell Institute, Cambridge, MA, USA	10	HUES1 [HUES 1] HUES2 [HUES 2] HUES3 [HUES 3] HUES4 [HUES 4] HUES6 [HUES 6] HUES7 [HUES 7]

		HUES8 [HUES 8] HUES9 [HUES 9] HUES10 [HUES 10] HUES11 [HUES 11]
Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan	3	KhES-1 KhES-2 KhES-3
Karolinska-Institut, Stockholm, Schweden	3	HS181 HS401 (HS 401) HS415
Newcastle Fertility Centre, Newcastle, Großbritannien	2	NCL3 NCL4
Technion, Israeli Institute of Technology, Haifa, Israel	3	I3 [TE03] I4 [TE04] I6 [TE06]
University of Sheffield, Sheffield, Großbritannien	3	Shef-1 Shef-2 Shef-3 (Shef 3)
WiCell Research Institute, Madison, Wisconsin, USA	5	H1 [WA01] H7 [WA07] H9 [WA09] H13 [WA13] H14 [WA14]
Summe	47	

hES-Zell-Linien, deren Import erst nach Novellierung des StZG möglich wurde, sind fettgedruckt. Soweit die Linien im NIH-Register aufgelistet waren bzw. sind, sind ehemalige (kursiv) und gegenwärtige (Normalschrift) NIH-Codes in eckigen Klammern angegeben (Stand: 20.06.2014).

Tabelle 3: Anzahl der weltweit existierenden, öffentlich bekannten hES-Zell-Linien.

Land	Institutionen	hES-Zell-Linien	publizierte hES-Zell-Linien	Anteil der publizierten Linien (%)
USA	29	645	358	55,5
China	24	346	342	98,8
Großbritannien	8	110	52	47,3
Australien	4	102	46	45,1
Korea	6	100	62	62,0
Schweden	3	93	53	57,0
Israel	5	76	71	93,4
Belgien	2	58	56	93,6
Dänemark	4	32	17	53,1
Iran	1	32	32	100
Spanien	5	30	24	80,0
Frankreich	5	27	16	59,3
Russland	2	20	9	45,0
Indien	4	18	8	44,4

Türkei	1	18	18	100
Singapur	2	15	15	100
Finnland	2	14	13	92,9
Tschechische Republik	1	7	7	100
Kanada	2	6	4	66,7
Schweiz	2	6	1	16,7
Japan	1	5	4	80
Niederlande	1	4	4	100
Thailand	1	3	3	100
Brasilien	1	1	1	100
Kolumbien	1	1	0	0
Insgesamt	117	1769	1216	68,7

Angegeben sind die Zahl der Institutionen, an denen hES-Zellen im jeweiligen Land abgeleitet wurden, die Zahl der öffentlich bekannten hES-Zell-Linien (Veröffentlichung z. B. in der wissenschaftlichen Literatur, in Registern, auf Internetseiten, in Pressemitteilungen etc.) sowie die Zahl der in wissenschaftlichen, *peer reviewed*-Journals publizierten Zell-Linien und deren Anteil an der jeweiligen Gesamtzahl von öffentlich bekannten Zell-Linien in Prozent. Stand: 31.01.2014

Tabelle 4: Krankheitsspezifische hES-Zell-Linien.

Klassifizierung	Erkrankung*	Zahl der hES-Zell-Linien
Neubildungen		
Bösartige Neubildungen	Familiärer Brustkrebs (BRCA1 und BRCA2) Wilms-Tumor Retinoblastom	4 1 3
Gutartige Neubildungen	Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	4
Neubildungen unsicherer oder unbekanntem Verhalten	Multiple endokrine Neoplasie (Typen 1 und 2)	6
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Störungen mit Beteiligung des Immunsystems		
Hämolytische Anämien	Alpha-Thalassämie Beta-Thalassämie Sichelzellanämie	4 10 3
Aplastische und sonstige Anämien	Fanconi-Anämie	1
Koagulopathien, Purpura und sonstige hämorrhagische Diathesen	Hämophilie (A oder B)	2
Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	Hyper-IgM-Syndrom (NEMO-Defizienz) Wiskott-Aldrich-Syndrom	2 4
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten		
Stoffwechselstörungen	Okulärer Albinismus Adrenoleukodystrophie (Addison-Schilder-Syndrom) Sandhoff-Krankheit	2 1 3

	Morbus Gaucher Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit Fabry-Syndrom Nemalin-Myopathie Typ 2 (NEM) Mukopolysaccharidose Typ II (Hunter-Syndrom) Zystische Fibrose	2 1 1 3 1 25
Krankheiten sonstiger endokriner Drüsen	Hydroxysteroid-Dehydrogenase-4-Defizienz Androgensensitivitätssyndrom (AIS)	1 2
Krankheiten des Nervensystems		
Systematrophien, die vorwiegend das Zentralnervensystem betreffen	Chorea Huntington Hereditäre spastische Paraplegie Typ 4 Spinale Muskelatrophie Typ 1 Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy Spinocerebelläre Ataxie (Typen 2 und 7)	28 2 5 1 2
Extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	Torsionsdystonie (DYT1 und TOR1A)	5
Systematrophien, die vorwiegend das Zentralnervensystem betreffen	Infantile neuroaxonale Dystrophie (Seitelberger-Krankheit)	1
Polynuropathien und sonstige Krankheiten des peripheren Nervensystems	Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ I (Morbus Charcot-Marie-Tooth 1A, 1B) Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ IV (CIPA)	8 1
Primäre Myopathien	fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHMD) Muskeldystrophie (nicht spezifiziert) Muskeldystrophie, Typ Duchenne Muskeldystrophie, Typ Emery Dreifuss	13 1 10 4

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Klassifizierung	Erkrankung*	Zahl der hES-Zell-Linien
	Muskel dystrophie, Typ Becker Myotone Dystrophie (Typen I und II) Kongenitale Muskel dystrophie 1A (MDC1A) Myotubuläre Myopathie (MTM/X)	2 18 1 2
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde		
Hereditäre Netzhautdystrophie	Retinitis pigmentosa	1
Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes		
Hörverlust durch Schalleitungs- oder Schallempfindungsstörung	nichtsyndromische Taubheit	1
Krankheiten des Kreislaufsystems		
Sonstige Formen der Herzkrankheit	Hypertrophe Kardiomyopathie (MYBPC3)	1
Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien		
Angeborene Fehlbildungen des Auges, des Ohres, des Gesichtes und des Halses	Juvenile Retinoschisis	1
	Aniridie	2
Angeborene Fehlbildungen des Harnsystems	Polyzystisches Nierensyndrom	1
Angeborene Fehlbildungen und Deformitäten des Muskel-Skelett-Systems	Multiple kartilaginäre Exostosen	3
	Osteogenesis imperfecta Typ 1	1
	Hypochoondroplasia	1
	Treacher-Collins-Syndrom Popliteales Pterygiumsyndrom	2 1

Sonstige angeborene Fehlbildungen	Epidermolysis Bullosa (EB) Hypohidrotische ektodermale Dysplasie, (Christ-Siemens-Touraine-Syndrom) Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-disease) Neurofibromatose Tuberöse Sklerose Noonan-Syndrom Alport-Syndrom Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom Branchio-oto-renales (BOR) Syndrom Marfan-Syndrom Loeys-Dietz-Syndrom Typ 2 Von-Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom Akrozephalosyndaktylie Typ III (Saethre-Choitzen-Syndrom) Waardenburg-Syndrom Zellweger-Syndrom	1 1 1 11 6 1 2 1 1 1 5 2 6 1 1 1
Chromosomenanomalien, andernorts nicht klassifiziert	Fragiles X-Syndrom (FX)	22
Insgesamt	67 Erkrankungen	268 hES-Zell-Linien

* Spezifische Formen einzelner Erkrankungen sind teilweise zusammengefasst.
 Stand: 31.01.2014

Tabelle 5: Internationale Forschung an hES-Zellen nach Anzahl der Publikationen.

Land	Publika- tionen 2001–2012	in %	Publika- tionen 2001–2006	in %	Publika- tionen 2007–2012	in %
USA	1126	42,1	190	41,2	936	42,3
Großbritannien	215	8,0	48	10,4	167	7,5
China*	167	6,2	20	4,3	147	6,6
Korea	135	5,0	37	8,0	98	4,4
Israel	125	4,7	44	9,5	81	3,7
Singapur	120	4,5	24	5,2	96	4,3
Australien	90	3,4	21	4,6	69	3,1
Japan	89	3,3	9	2,0	80	3,6
Schweden	89	3,3	21	4,6	68	3,1
Kanada	88	3,3	11	2,4	77	3,5
Deutschland	63	2,4	6	1,3	57	2,6
Spanien	54	2,0	2	0,4	52	2,3
Frankreich	43	1,6	0	0	43	1,9
Finnland	40	1,5	3	0,7	37	1,7
Belgien	34	1,3	5	1,1	29	1,3
Niederlande	31	1,2	6	1,3	25	1,1
Indien	26	1,0	2	0,4	24	1,1
Iran	26	1,0	5	1,1	21	0,9
Italien	21	0,8	0	0	21	0,9
Dänemark	19	0,7	2	0,4	17	0,8
Russland	13	0,5	1	0,2	12	0,5
Tschechische Republik	13	0,4	1	0,2	12	0,5
Schweiz	12	0,4	1	0,2	11	0,5
Sonstige	38	1,4	2	0,4	36	1,6
Insgesamt	2677		461		2216	

Angegeben sind die Anzahl der Originalpublikationen zu Forschungen an hES-Zellen aus den genannten Ländern in den jeweiligen Zeiträumen sowie der entsprechende prozentuale Anteil an der weltweiten Publikationstätigkeit im entsprechenden Zeitraum. Die Kriterien zur Berücksichtigung einer Publikation sowie für deren Zuordnung zu einem bestimmten Land erfolgte nach Löser et al. (2012). Forschungsarbeiten, in denen hES-Zellen ausschließlich zu Vergleichszwecken (z. B. als sogenannten „gold standard“ für die Charakterisierung von hiPS-Zellen) verwendet wurden, fanden hier keine Berücksichtigung (Stand: 31.12.2012).

* einschließlich Taiwan.

Tabelle 6: Internationale Forschung an hiPS-Zellen (2007–2012) nach Anzahl der Publikationen.

Land	Publikationen (2007–2012)	in %
USA	418	46,8
Japan	128	14,3
China*	70	7,8
Großbritannien	42	4,7
Deutschland	37	4,2
Spanien	29	3,2
Israel	24	2,7
Korea	21	2,4
Kanada	20	2,2
Singapur	20	2,2
Frankreich	17	1,9
Australien	15	1,7
Iran	12	1,3
Finnland	8	0,9
Italien	7	0,8
Brasilien	6	0,7
Russland	6	0,7
Schweden	5	0,6
Sonstige	8	0,9
Insgesamt	893	

Angegeben sind die Anzahl der Originalpublikationen zu Forschungen an hiPS-Zellen aus den genannten Ländern sowie der entsprechende prozentuale Anteil an der weltweiten Publikationstätigkeit zu hiPS-Zellen. Die Kriterien zur Berücksichtigung einer Publikation sowie für deren Zuordnung zu einem bestimmten Land erfolgte nach Löser et al. (2012) [Stand 31.12.2012].

* einschließlich Taiwan.

Tabelle 7: Klinische Studien unter Verwendung von Zellen, die aus humanen pluripotenten Stammzellen abgeleitet wurden.

Firma/Institution	Produkt	Krankheit	Titel der Studie	Internet-Link	Anzahl Teilnehmer
Klinische Studien unter Verwendung hES-Zell-abgeleiteter Zellen					
Asterias Biotherapeutics, Inc.	GRNOPCI	Subakute Rückenmarks-verletzung	Safety Study of GRNOPCI in Spinal Cord Injury	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217008	5
Advanced Cell Technology	MA09-hRPE Cellular therapy	Makula-Degeneration Typ Stargardt	Sub-retinal Transplantation of hESC Derived RPE(MA09-hRPE)Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345006	16
Advanced Cell Technology	MA09-hRPE Cellular therapy	Altersbedingte Makula-Degeneration	Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of hESC Derived RPE (MA09-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry Age Related Macular Degeneration (Dry AMD)	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344993	16
Advanced Cell Technology	MA09-hRPE Cellular therapy	Makula-Degeneration Typ Stargardt	Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (hESC-RPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01469832	16

<p>Cha Bio & Diostech</p>	<p>MA09-hRPE Cellular therapy</p>	<p>Makula-Degeneration Typ Stargardt</p>	<p>Safety and Tolerability of MA09-hRPE Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy(SMD)</p>	<p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01625559</p>	<p>3</p>
<p>CHA Bio & Diostech</p>	<p>MA09-hRPE Cellular therapy</p>	<p>Trockene Altersbedingte Makula-Degeneration</p>	<p>A Phase I/IIa, Open-Label, Single-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry Age-related Macular Degeneration(AMD)</p>	<p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01674829</p>	<p>12</p>
<p>Pfizer</p>	<p>MA09-hRPE Cellular therapy</p>	<p>Altersbedingte Makula-Degeneration</p>	<p>A Study Of Implantation Of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium In Subjects With Acute Wet Age Related Macular Degeneration And Recent Rapid Vision Decline</p>	<p>http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691261</p>	<p>10</p>
<p>University of California, Los Angeles</p>	<p>MA09-hRPE Cellular therapy</p>	<p>Myoptische Makula-Degeneration</p>		<p>http://www.advancedcell.com/news-and-media/press-releases/actandrsquot-s-clinical-partner-receives-fda-approval-to-initiate-clinical-trial-using-the</p>	

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Firma/Institution	Produkt	Krankheit	Titel der Studie	Internet-Link	Anzahl Teilnehmer
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris				companyandrsquo-s-hesc-derived-cells-to-treat-severe-myopia/index.asp	k. A.
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	Human embryonic stem cell-derived CD15+ Isl-1+ progenitors	Ischämische Herzerkrankung	Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-derived Progenitors in Severe Heart Failure (ESCORT)	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057900	6
Klinische Studie unter Verwendung hiPS-Zell-abgeleiteter Zellen					
RIKEN, Japan	autologous iPSC derived RPE sheets	Altersbedingte Makula-Degeneration	A study of transplantation of autologous induced pluripotent stem cell (iPSC) derived retinal pigment epithelium (RPE) cell sheet in subjects with exudative age related macular degeneration	http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?Trialsheet=JPRN-UMIN000011929	6

k. A. = keine Angaben; Stand: 31.01.2014.