

5. Themenbereich Stammzellen: Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung in Deutschland

5.1 Einleitung

Die Stammzellforschung ist ein ausgesprochen dynamisches Forschungsgebiet, das an den Schnittstellen zu vielen Wissenschaftsdisziplinen – von Grundlagenforschung der Zell- und Molekularbiologie über Materialwissenschaften und Tissue Engineering bis hin zu klinischen Fächern – steht. Fragt man nach mit Stammzellen verbundenen Assoziationen werden ganz unterschiedliche Begrifflichkeiten benannt: von „Alleskönner“, „Gewebebildung“ und „Zellerneuerung“ bis hin zu kontroversen Themen wie „Embryonenforschung“ und „Klonen“. Auch in den Jahren seit Erscheinen des letzten „Gentechnologieberichtes“ (Müller-Röber et al., 2009) entwickelte sich das Stammzellfeld innerhalb dieser Spannungsfelder.

Warum stehen gerade Stammzellen so stark im Fokus des wissenschaftlichen, klinischen und auch des öffentlichen Interesses, tragen sie doch die gleichen Gene und Zellbestandteile wie jede andere Zelle im Körper? Das Besondere ist, dass sich Stammzellen fast unbegrenzt teilen können und dass sie sich in spezialisierte und – je nach Stammzelltyp – verschiedene, klinisch relevante Zelltypen entwickeln können. So kann eine Blutstammzelle als adulter Stammzelltyp alle Blutzelltypen bilden, während neurale Stammzellen zu Neuronen und glialen¹ Zellen differenzieren. Noch breiter ist das Differenzierungspotenzial pluripotenter² Stammzellen wie das der embryonalen Stammzellen (ES-Zellen). ES-Zellen können in alle Zelltypen, die den Körper aufbauen, differenzieren. Im Zentrum des breiten öffentlichen Interesses steht die Perspektive

1 Gliazellen sind Zellen des Nervengewebes, die u. a. Neurone (Nervenzellen im engeren Sinne) elektrisch isolieren und stützen.

2 Unter Pluripotenz versteht man die Fähigkeit einer Stammzelle, sich selbst theoretisch beliebig oft zu teilen und alle der über 200 Zelltypen des Körpers zu generieren. Kann sich aus einer Zelle ein ganzer Organismus entwickeln, spricht man von (zellulärer) Totipotenz. Multipotente Stammzellen wie die Stammzellen des Blutes oder neurale Stammzellen können reife funktionale Zellen nur eines Stammzellsystems bilden.

auf Heilung vieler Krankheiten durch Stammzellen. Der Einsatz von Stammzellen als körpereigener Reparaturbaukasten ist denkbar. Des Weiteren besteht die realistische Möglichkeit, durch ein tieferes molekulares Verständnis von Stammzellen Prozesse während der Differenzierung und Entartung von Zellen generell besser zu verstehen. Das Ziel hierbei ist die Entwicklung wissenschaftlicher Behandlungsstrategien. Stammzellen bergen daher große Chancen für zukünftige Therapien verschiedenster Krankheiten.

Seit Einführung des Begriffs „Stammzellen“ durch den russischen Histologen Alexander Maximow im Jahr 1906 für Zellen, die alle Blutzelltypen bilden können (Konstantinov, 2000), und der ersten funktionellen Charakterisierung von Blutstammzellen durch Ernest A. McCulloch und James E. Till Anfang der 1960er-Jahre (Till/McCulloch, 1961) hat sich das Wissenschaftsfeld „Stammzellen“ thematisch und methodisch weit diversifiziert. Viele Stammzeleigenschaften wie „Selbsterneuerung“, „Commitment“ in verschiedene Entwicklungslinien oder „Multilini-Differenzierung“, die heute intensiv beforscht werden, wurden in diesen frühen Arbeiten bereits vorhergesagt.

Dieser Beitrag kann und will keine komplette Übersicht über alle neueren Entwicklungen in diesem innovativen, weiten und intensiv beforschten Themenfeld geben, sondern mit einem Fokus auf die deutsche Forschungslandschaft exemplarisch und zugegebenermaßen subjektiv wiedergeben, was auf dem Gebiet zweier ausgewählter adulter Stammzelltypen (Abschnitt 5.2) sowie auf dem Feld pluripotenter Stammzellen (Abschnitte 5.3 und 5.4) wissenschaftlich sowie für eine interessierte Öffentlichkeit besonders aktuell und relevant erscheint.

5.2 Adulte Stammzellen

Unter dem Sammelbegriff „adulte Stammzellen“ (auch als „gewebespezifische“ oder „somatische“ Stammzellen“ bezeichnet) werden solche Stammzellen zusammengefasst, die während embryonaler und fötaler Entwicklungsphasen angelegt werden und für die Bildung und Regeneration von Gewebe sorgen. Sie besitzen die Fähigkeit zu symmetrischer und asymmetrischer Teilung und können dabei sowohl neue Stammzellen hervorbringen (Selbsterneuerung) als auch differenzierte Tochterzellen produzieren, welche spezifische Aufgaben im Gewebe übernehmen (Differenzierung). Im Gegensatz zu pluripotenten Stammzellen (vgl. Abschnitte 5.3 und 5.4) können adulte Stammzellen nur Zellen eines Stammzellsystems bilden. Es gibt eine große Vielzahl verschiedener adulter Stammzelltypen, etwa im Knochenmark, im Bindegewebe, in der Haut, in Skelettmuskeln, in der Leber oder im zentralen Nervensystem. Im Rahmen dieses Kapitels werden exemplarisch die Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzellen, im Fol-

genden: HSCs) sowie Stammzellen des Bindegewebes (mesenchymale Stammzellen, im Folgenden: MSCs) vorgestellt. Bei den HSCs handelt es sich um den am besten erforschten Stammzelltyp. Viele Erkenntnisse über Stammzellen wurden zunächst an HSCs erforscht und später auf andere Stammzelltypen übertragen. Inzwischen werden jedoch auch andere adulte Stammzelltypen intensiv erforscht, etwa MSCs, neurale Stammzellen oder Hautstammzellen.

5.2.1 Hämatopoetische Stammzellen (HSCs)

Wie von Maximov (Konstantinov, 2000) und von Till/McCulloch (1961) vorhergesagt, bilden HSCs alle reifen Zelltypen des Blut- und Immunsystems. Hierzu gehören unter anderem Erythrozyten (rote Blutkörperchen), Leukozyten (weiße Blutkörperchen: Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen), und die aus den Megakaryozyten hervorgehenden Thrombozyten (Blutplättchen). Um eine konstante Anzahl an Blutzellen aufrechtzuerhalten (Homöostase), erzeugt jeder Erwachsene etwa zwei bis drei Millionen Erythrozyten pro Sekunde sowie Leukozyten in einer etwa gleichen Größenordnung (Heine, 2006). Blut ist damit eines der am stärksten regenerativen Zellsysteme des Menschen.

Wie ist die Blutzellbildung organisiert und reguliert? Da die reifen Blutzellen nur eine begrenzte Lebensdauer besitzen, müssen sie ständig aus dem Pool an Stamm- und Vorläuferzellen ersetzt werden. Klonale In-vitro-Analysen und Transplantationsexperimente in bestrahlten Kleinnagern zeigten schon früh, dass HSCs im Knochenmark ein seltener Zelltyp sind und dass das blutbildende System hierarchisch aufgebaut ist; mit HSCs an der Spitze der Differenzierungskaskade, gefolgt von zeitlich begrenzt teilungsfähigen Vorläuferzellen und schließlich den reifen Effektorzellen (Metcalf, 2008; Hope/Bhatia, 2011). Obwohl HSCs von ihrer Zell- und Molekularbiologie nicht umfassend verstanden sind, ist die Transplantation von Blutstammzellen ein seit Jahrzehnten etabliertes und gut erprobtes Behandlungsverfahren. Indikationen sind unter anderem Anämien, Leukämien und Immundefizienzen. Jährlich werden in Deutschland über 6.000 Knochenmark- beziehungsweise Blutstammzelltransplantationen durchgeführt, und jährlich kommen neue hinzu.³

Aus dem breiten Themenfeld der Grundlagenforschung gibt es seit der Veröffentlichung des letzten „Gentechnologieberichtes“ (2009) eine Reihe interessanter Beobach-

3 Vgl. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen: Jahresbericht 2011. Unter www.drst.de/download/jb2011.pdf [17.12.2013].

tungen zum Forschungsfeld HSCs. Diese zeigen exemplarisch, auf welcher vielfältigen Art und Weise Ergebnisse aus den Grundlagenwissenschaften breite Relevanz besitzen.

HSCs kommen unter anderem im Knochenmark vor, wo sie mit anderen Zellen in engem Kontakt stehen, die sie erhalten und regulieren. Ein Teil der Regulation geschieht über spezifische Zell-Zell-Kontakte sowie über Wachstumsfaktoren. Unmittelbar nach Entdeckung der Wachstumsfaktoren kam die Frage auf, ob die Linienentscheidung einer Stamm- oder Vorläuferzelle in zwei unterschiedliche Tochterzelltypen durch zellinnere oder äußere Mechanismen geschieht. Dies ist eine zentrale Frage, die nicht nur für das blutbildende System, sondern analog für alle Stammzellsysteme Bedeutung hat, da ein umfassendes molekulares Verständnis von Differenzierungsvorgängen am Beginn der Differenzierungskaskade diese beeinflusst beziehungsweise steuerbar macht. Diese Frage ist experimentell nur mit hohem technischem Aufwand auf Einzelzellniveau zu beantworten.

Das Team um Timm Schroeder am Deutschen Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt in München hat sich dieser Frage intensiv gewidmet, unter anderem durch die Kombination und Weiterentwicklung zweier Schlüsseltechnologien: der Transgenexpression linienspezifischer Markergene sowie der Visualisierung und Verfolgung einzelner Vorläufer und deren Tochterzellen in Kultur über einen langen Zeitraum hinweg. Die Verfolgung von über 700 isolierten, bipotenten Vorläuferzellen für Granulozyten und Makrophagen (im Folgenden: GMPs) in Nährmedien, denen entweder der Faktor M-CSF oder G-CSF⁴ zugesetzt wurde, zeigte, dass GMPs in Kultur mit M-CSF Monozyten und in Kultur mit G-CSF Neutrophile und Granulozyten bilden (Rieger et al., 2009). Die Kombination beider Techniken zeigte somit eindeutig, dass hämatopoetische Wachstumsfaktoren instruktiv auf die Linienentscheidung wirken. Die jahrzehntelang unbeantwortete Frage nach der Bedeutung angeborener *versus* anezogener Eigenschaften („nature“ *versus* „nurture“) für HSCs scheint damit für das blutbildende System entschieden.

Die Regulation auf Ebene der DNA-Verpackung und der Chromatinorganisation rückt zunehmend in den Fokus der aktuellen Stammzellforschung (vgl. dazu auch Kapitel 3 in diesem Band). Konkret handelt es sich hierbei um molekulare Faktoren, die vererbte Muster an DNA und Histonen kontrollieren. Histone sind Proteine im Zellkern, die als Bestandteil des Chromatins die DNA verpacken. Den Verpackungsgrad und

4 Bei den genannten Faktoren handelt es sich um sogenannte Zytokine, also Proteine, die als Botenstoffe das Wachstum und die Differenzierung von Stamm- und Vorläuferzellen steuern. M-CSF (Makrophagen-Kolonien-stimulierender Faktor) bzw. G-CSF (Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor) regulieren die Bildung bestimmter weißer Blutzellen (Makrophagen und Monozyten bzw. Granulozyten) aus Stamm- und Vorläuferzellen.

die Transkription beeinflussen unter anderem chemische Veränderungen an Histonen (Histonmodifikationsmuster). Diese Muster sind Teil des molekularen Zellgedächtnisses, das bestehende Genexpressionsmuster über Zellteilungen hinweg aufrechterhält.

Zu den chemischen Modifizierungen an Histonen gehört unter anderem das Anfügen von Methylgruppen an ihre Aminosäure-Bestandteile, welche die chemischen Eigenschaften der Histone und damit den Verpackungsgrad der DNA beeinflussen. Dieser beeinflusst wiederum die Transkription, also das Ablesen der DNA durch bestimmte Enzyme (RNA-Polymerasen). Hemmt eine Methylierung die Transkription des entsprechenden Gens, so kann die Entfernung dieser Methylgruppe (Demethylierung) durch eine Histondemethylase – ein Enzym, welches Methylierungen von Histonproteinen entfernt – die Transkription des Gens ermöglichen. Thieme et al. (2013) beobachteten, dass eine bestimmte Histondemethylase (die Histondemethylase UTX), welche eine die Transkription hemmende Histonmodifikation (H3K27me3 = tri-methyliertes Lysin 27 an Histon H3) entfernt, nicht nur an der Entwicklung des Herzens beteiligt ist, sondern auch die Migration und Differenzierung von HSCs reguliert. So konnte gezeigt werden, dass die Mutation von Faktoren des molekularen Zellgedächtnisses einen bestimmten Effekt auf die Funktion von Gewebestammzellen hat.

Während viele Forschungsaktivitäten sich mit der Entstehung und Physiologie junger Stammzellen beschäftigen, richtet sich das wissenschaftliche Interesse zunehmend auch auf die Auswirkungen des Alterns auf Stammzellen. Physiologisch sind ein Nachlassen der Blutbildung und der Immunantwort sowie die Zunahme myeloider Tumore (Tumore des Knochenmarks) beim Altern erkennbar. Die molekularen Ursachen der Alterung von HSCs sind bisher jedoch weitgehend unerforscht. Möglich ist, dass Alterungsprozesse direkt auf Stammzellen wirken. Ein besseres molekulares Verständnis dieser Prozesse wäre wichtig für die Entwicklung von Strategien, um Alterungsprozesse zu verlangsamen oder gar umzukehren. Altern ist assoziiert mit einer Erhöhung von Regulatoren der Signaltransduktion wie der Rho-GTPase Cdc42⁵, die unter anderem die Zellmorphologie, die Zellmotilität sowie den Zellzyklus steuert (Geiger et al., 2013). Interessanterweise wirkt eine pharmakologische Inhibition von Cdc42 verjüngend auf HSCs (Florian et al., 2012). Dies weist darauf hin, dass altersbedingten Fehlfunktionen durch pharmazeutische Interventionen entgegengewirkt werden kann.

Neben Blutstammzellen aus dem peripheren Blut und aus dem Knochenmark nimmt die klinische Bedeutung von HSCs aus dem Nabelschnurblut (im Folgenden: CB-HSCs;

⁵ Eine GTPase ist ein Enzym, das für seine Funktion das Molekül GTP als Energieträger spaltet. Eine Rho-GTPase ist ein wichtiger Regulator der Signaltransduktion, spielt also eine Rolle bei der Übermittlung von äußeren Reizen ins Zellinnere. Cdc42 ist eine Rho-GTPase, welche u. a. Form, Bewegung und Teilung der Zellen beeinflusst.

CB für engl. „cord blood“) zu. Dabei stehen die besonderen Eigenschaften von CB-HSCs, wie das große Selbsterneuerungspotenzial und die Möglichkeit, auch über HLA-Grenzen hinweg transplantierbar zu sein,⁶ im Vordergrund. Jedoch kann aus einer Nabelschnur nur einmalig eine begrenzte Anzahl von CB-HSCs gewonnen werden. Aus diesem Grund ist die Entwicklung effizienter Methoden der CB-HSC-Vermehrung weltweit von besonderem Interesse. Verschiedene Studien berichten, dass die Aktivierung zell-intrinsischer Signalwege und molekularer Regulatoren der Transkription sowie bestimmte Zytokine CB-HSCs expandieren können. So bewirkt die Überexpression des Transkriptionsfaktors HOXB4 die Expansion von HSCs (Antonchuk et al., 2002; Schiedlmeier et al., 2007). Während Analysen des Transkriptomts isolierter HSCs bisher nicht in neue Anwendungen für die HSC-Expansion mündeten (Ivanova et al., 2002), zeigten weitere Studien, dass neue Kombinationen von Wachstumsfaktoren eine für klinische Anwendungen relevante Expansion humaner CB-HSCs ermöglichen (Zhou et al., 2008; Blank et al., 2012). Weitere Ergebnisse mit 2D- und Ko-Kultur-Systemen knüpften an diese Arbeiten an und zeigten synergistische Effekte (Walenda et al., 2011; Ventura Ferreira et al., 2012; Ferreira et al., 2013). Basierend auf diesen Ansätzen und Ergebnissen zeichnen sich nun neue Wege ab, wie die klinisch bedeutsamen HSCs effizient und robust vermehrt werden können und ihr Einsatzgebiet ausgeweitet werden kann.

Ein Kapitel, das abgeschlossen schien, aber im dritten Berichtsraum wieder aufkam, berührt die Frage, ob HSCs jenseits eines hämatopoetischen auch weitere Differenzierungswege gehen können, was mit der Frage nach dem Nutzen von HSC-Transplantationen zur kardialen Therapie verbunden ist. Hierzu gab es im zweiten Berichtszeitraum eine Reihe vielbeachteter Publikationen aus Deutschland (Strauer et al., 2005; Yousef et al., 2009; Strauer et al., 2010), sodass das Feld große Erwartungen weckte und adulte Stammzellen in manchen Kreisen als Ersatz für embryonale Stammzellen angesehen wurden. Im Bemühen, diese Pionierarbeiten einzuordnen und zu bewerten, wurden jedoch kürzlich viele Ungereimtheiten in diesen Arbeiten aufgedeckt, die Zweifel an den spektakulären Erfolgen aufkommen ließen und Hinweise darauf ergaben, dass in den betreffenden Arbeiten wissenschaftliche Standards nicht eingehalten wurden (Francis et al., 2013). Francis und Kollegen stellen generell einen teils leichtsinnigen Umgang der Fachmagazine mit vermeintlich spektakulären Forschungsergebnissen fest.

6 HLA = Human Leukocyte Antigen: Eine mangelnde Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Spender und Empfänger erhöht die Gefahr von Abstoßungsreaktionen und Graft-versus-Host-Disease bei Transplantationen. CB-HSCs können hingegen in HLA-Eigenschaften für Transplantationen abweichen. Siehe auch Fußnote 10.

5.2.2 Mesenchymale Stamm-/Stromazellen (MSCs)

Mesenchymale (Bindegewebs- oder stromale) Stammzellen (im Folgenden: MSCs) wurden vor über zwei Jahrzehnten als Colony-Forming Units-fibroblastic (CFU-f)⁷ beschrieben, die in Knochen- (osteo-), Fett- (adipo-) und Knorpel- (chondrogene) Zelltypen differenzieren können (Owen/Friedenstein, 1988). Wie blutbildende Stammzellen sind MSCs unter anderem im Knochenmark zu finden. Neben dem Knochenmark sind das Nabelschnurblut sowie auch Material aus Fettabsaugungen (Liposuktionen) Quellen, aus denen MSCs isoliert werden (Bieback et al., 2012b). MSCs unterscheiden sich von hämatopoetischen Zelltypen, da sie wie Bindegewebszellen aussehen. Dementsprechend erfolgt die Isolation von MSCs in der Regel über die Adhärenz an Gewebekulturplastik und über die selektive Expansion in Kultur. Im Knochenmark sind MSCs ein wesentlicher Teil der HSC-Nische⁸ (Ehninger/Trumpf, 2011). Kürzlich wurde im funktionellen Stroma eine Nestin-positive (Nestin+)⁹ MSC-Zellpopulation beschrieben, die durch Neurone im Kontakt zum sympathischen Nervensystem steht (Mendez-Ferrer et al., 2010). Nestin+ MSCs regulieren unter anderem die HSC-Mobilisation und die circadiane Oszillation (innerer Rhythmus mit einer Periodenlänge von ca. 24 Stunden). Das bedeutet, dass ein Stammzelltyp durch einen anderen Stammzelltyp im Kontakt zum Nervensystem reguliert wird. Mit Ausnahme von MSCs im Knochenmark ist die In-vivo-Funktion von MSCs bisher nur wenig verstanden.

Aus klinischer Sicht sind MSCs ein äußerst interessanter Zelltyp, da sie als Stammbeziehungsweise Vorläuferzellen unter anderem in die verschiedenen Zellen des Stütz- und Bindegewebes (Knorpel, Knochen, Sehnen, Bänder und Fettgewebe) differenzieren können. MSCs erscheinen daher in Tissue-Engineering-Ansätzen als Ausgangszellen für zelltherapeutische Behandlungsmöglichkeiten unter anderem für Knorpel- oder Knochenschäden geeignet. MSCs werden auch in Deutschland zum Beispiel für den Einsatz zur muskuloskeletalen Regeneration intensiv beforscht (Steinert et al., 2012).

Ein weiteres klinisches Einsatzgebiet von MSCs basiert auf der Beobachtung, dass MSCs eine Reihe immunmodulatorischer Faktoren absondern und immunsuppressive Eigenschaften aufweisen (Le Blanc et al., 2003). So zeigte sich, dass MSCs mit vielen Zelltypen des Immunsystems interagieren. Sie können sowohl das angeborene wie

7 Stamm- und Vorläuferzellen, die nach klonaler Aussaat bestimmte (fibroblastoide) Zellkolonietypen bilden.

8 Der Begriff „Nische“ bezieht sich hier auf die Lokalisation der Blutstammzellen an bestimmten Orten im Knochenmark. Die Bildung von Blutzellen aus den Stamm- und Vorläuferzellen findet in dieser Mikroumgebung statt, wobei die umgebenden Zellen die Proliferation und Differenzierung von HSCs regulativ beeinflussen.

9 Nestin+ bedeutet, dass die Zellen das Protein Nestin enthalten, also Nestin-positiv sind.

das erworbene Immunsystem durch Inhibition der Proliferation von Immunzellen und durch Regulation von deren Differenzierung sowie durch andere spezifische Funktionen aktiv beeinflussen. Dementsprechend wurden MSCs bei Graft Versus Host Disease (GVHD)¹⁰ nach allogener HSC-Transplantation oder bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt (Le Blanc et al., 2008; Müller et al., 2008).

Da MSCs wie auch HSCs in ihren Ursprungsgeweben nur in geringer Frequenz vorkommen, ist es sowohl für Grundlagenforschung als auch für klinische Anwendungen notwendig, MSCs ex vivo zu vermehren. Dabei sollen MSCs ihre therapielevanten Schlüsseleigenschaften wie die Fähigkeit zur Differenzierung in verschiedene Linien, zur Immunsuppression und zur Zytokinsekretion beibehalten. Im Ergebnis intensiver Untersuchungen konnten mittlerweile Methoden und Medien entwickelt werden, mit denen MSCs effektiv vermehrt werden können (Bieback et al., 2009; Bieback et al., 2012a). Diese Medien enthalten Humanserum und keine tierischen Bestandteile sowie plättchenreiche Blutplasma-Derivate. Fernziel ist die Entwicklung rein synthetischer Medien für eine robuste und standardisierte Vermehrung von MSCs.

Der klinische Einsatz von MSCs setzt auch im Hinblick auf eine große Variabilität zwischen einzelnen Spendern die Standardisierung von Protokollen zur Charakterisierung, Isolierung, und Expansion voraus. Die Standardisierung aller Teilschnitte von der Isolation über die Expansion bis zur Differenzierung ist Voraussetzung für die Entwicklung von Prozessierungsstandards und Qualitätskontrollen, die den Vorgaben („Gute Herstellungspraxis“, GMP) für die Herstellung von zellbasierten Therapeutika in allen Punkten gerecht werden.

5.3 Pluripotente embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen (im Folgenden: ES-Zellen) werden aus der inneren Zellmasse (Embryoblast) eines Embryos im Blastozystenstadium (Keimbläschen) gewonnen. Sie sind sogenannte „Alleskönner“ und über ihre Selbsterneuerungs-Kapazität und über ihr Potenzial definiert, in alle Zelltypen differenzieren zu können, einschließlich jener der Keimbahn. Aufgrund dieser einzigartigen Eigenschaften werden ES-Zellen, neben adulten Stammzellen, vielfach in der Grundlagenforschung eingesetzt. Aus demselben Grund sind sie Hoffnungsträger für potenzielle therapeutische Ansätze. Die therapeutischen Ansätze sind aber gegenwärtig nicht Realität, sie betreffen die Zukunft.

10 Als Graft Versus Host Disease (Transplantat-versus-Empfänger-Krankheit) bezeichnet man eine immunologische Reaktion, die nach einer Knochenmark- oder Stammzelltransplantation auftreten kann. Dabei reagieren bestimmte Immunzellen des Spenders, die im Transplantat enthalten sind, gegen den Empfängerorganismus.

Allerdings sind bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt bereits klinische Studien außerhalb Deutschlands genehmigt worden, in denen humane ES-Zellen zur Behandlung bislang unheilbarer Augenerkrankungen (sog. Makula-Degeneration) erprobt werden. Seit dem Erscheinen des letzten „Gentechnologieberichtes“ (Müller-Röber et al., 2009) erlebte das Forschungsfeld „ES-Zellen“ auch in Deutschland trotz legislativer Beschränkungen¹¹ kontinuierliche Fortschritte in Grundlagenforschung und translationalen Bereichen. Im Folgenden sind exemplarisch neue Ergebnisse aus beiden Bereichen beschrieben. Im Fokus dieses Kapitels stehen dabei auf den Menschen bezogene Studien.¹²

5.3.1 Pluripotenz und ES-Zellen

Im Mittelpunkt vieler grundlagenwissenschaftlicher Analysen steht die Frage nach den molekularen Mechanismen und Regelnetzwerken, die den pluripotenten Zustand, in dem sich ES-Zellen befinden, erzeugen und aufrechterhalten.

Eine in der ES-Zellforschung verbreitete Auffassung besteht dabei darin, dass die beiden zentralen Pluripotenzfaktoren Oct4¹³ und Sox2¹⁴ den undifferenzierten pluripotenten Zustand von Zellen aufrechterhalten und somit ihre Differenzierung verhindern (Hanna et al., 2010b; Young, 2011). Allerdings ist mit diesem Modell das Ende der Pluripotenz und der Beginn der Differenzierung mechanistisch nur schwer zu erklären, da die (positiven) Regelkreise der beiden Faktoren eng miteinander verzahnt sind. Ein alternatives Modell von Shu et al. (2013) beschreibt Kern-Pluripotenzfaktoren als Faktoren, die gegensätzliche Differenzierungswege induzieren können. In diesem Modell stehen die Pluripotenzfaktoren in einer fein austarierten Balance in direkter Rivalität zueinander. Überraschende experimentelle Ergebnisse an Zellen der Maus zeigen aktuell, dass Pluripotenz ganz ohne die Kern-Pluripotenzfaktoren Oct4 und Sox2 und nur

11 Da für die Gewinnung von humanen ES-Zellen menschliche Embryonen zerstört werden müssen, ist die Herstellung durch das Embryonenschutzgesetz (EschG) in Deutschland verboten. Der Import von im Ausland hergestellten Zelllinien ist jedoch unter bestimmten Voraussetzungen möglich, die durch das Stammzellgesetz (StG) geregelt sind: So dürfen nur solche Zelllinien verwendet werden, die vor einem Stichtag (01.05.2007) hergestellt worden sind. Außerdem muss das Forschungsvorhaben bestimmten Anforderungen entsprechen, was u. a. durch die Zentrale Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES) beim Robert Koch Institut geprüft wird. Weitere Informationen unter www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/zes_node.html [17.12.2013].

12 Gerade auf dem Gebiet der embryonalen Stammzellforschung, aber auch bei allen anderen Stammzelltypen werden sowohl international als auch in Deutschland zahlreiche Studien an tierischen Zellen oder mittels Tierversuchen unternommen.

13 Octamer Binding Transcription Factor 4.

14 SRY (= Sex Determining Region Y)-Box 2.

durch gleichzeitige Expression von Transkriptionsfaktoren induziert werden kann, die eigentlich für mes-endodermale beziehungsweise für ektodermale Differenzierung¹⁵ stehen. Dies weist darauf hin, dass Pluripotenz ein metastabiler Zustand ist, der durch gegensätzlich wirkende Zelllinien-Regulatoren erzeugt werden kann.

Ein für das molekulare Verständnis der Pluripotenz sehr wesentlicher Ansatz stammt aus dem Labor von Austin Smith am Cambridge Stem Cell Institute (UK). Dieser zeigt, dass in Serum kultivierte¹⁶ (murine)¹⁷ ES-Zellen eine große Heterogenität bezüglich ihrer Morphologie und der Präsenz von Pluripotenzfaktoren aufweisen (Chambers et al., 2007; Niwa et al., 2009). Zudem sind ES-Zellen transkriptionell hyperaktiv (Efroni et al., 2008). Auch dies sind Hinweise dafür, dass Pluripotenz ein metastabiler Zustand ist (Hayashi et al., 2008; Hanna et al., 2009). In der Tat zeigen ES-Zellen in definierten Nährmedien (ohne Serum) und in Gegenwart chemischer Inhibitoren (2i) von Signalwegen, die sie von Differenzierungsauslösern abschirmen, einen naiven Zustand, der als „ground state of pluripotency“ oder auch als naive Pluripotenz bezeichnet wird (Ying et al., 2008). Der Einsatz von 2i-Medien homogenisiert die heterogenen ES-Zellkulturen und erlaubt die Erzeugung keimbahnkompetenter¹⁸ ES-Zellen – sowohl in ausgewählten Mausstämmen, bei denen bisher keine ES-Zelllinien bekannt waren, als auch im Rattenmodell, für das bisher keine ES-Zellen generiert werden konnten (Buehr et al., 2008). Auf der molekularen Ebene führte die 2i-Kultur zur Eliminierung der instabilen Expression wichtiger Pluripotenzgene (Wray et al., 2011) sowie zur reduzierten Expression differenzierungsassoziierter Gene. Auf Chromatinebene ist die oben bereits erwähnte (vgl. Kapitel 5.2.1) repressive Histonmodifikation H3K27me3 seltener nachzuweisen, wie auch bivalente Domänen, die gleichzeitig Markierungen transkriptioneller Aktivität und Repression tragen (Marks et al., 2012). Dies zeigt, dass im Grundzustand der Pluripotenz Genregulation vor dem Hintergrund eines permissiven Chromatins er-

15 Die Begriffe „mes-endodermal“ und „ektodermal“ verweisen in der Entwicklungsbiologie auf die drei Keimblätter Entoderm (Innenschicht), Mesoderm (Mittelschicht) und Ektoderm (Außenschicht). Diese entstehen im Resultat einer ersten Differenzierung der Zellen des Embryos in verschiedene Zellschichten, aus denen sich anschließend unterschiedliche Strukturen, Gewebe und Organe entwickeln. Aus dem Entoderm entstehen später etwa Darm, Lunge und Leber, das Mesoderm bildet Skelett, Muskeln und Blutgefäße und das Ektoderm bildet zum Beispiel Haut oder Zentralnervensystem.

16 Zellen – so auch ES Zellen – werden klassischerweise in Kulturmedien vermehrt, die tierische Bestandteile wie zum Beispiel fötales Kälberserum (engl. „fetal bovine serum“, FBS) enthalten. Durch serumfreie und chemisch definierte Kulturbedingungen lassen sich kontrollierte und reproduzierbare Kultivierungsbedingungen herstellen.

17 Murine Zellen entstammen der Maus.

18 Keimbahnkompetent bedeutet, dass sich die Zellen an der Entstehung eines Individuums beteiligen können und dort auch die Keimbahn besiedeln, also ihre Gene über Keimzellbildung an die Folgeneration vererbt werden können.

folgt. Das Konzept der naiven Pluripotenz ist mittlerweile auch auf humane pluripotente Zellen übertragen worden (Hanna et al., 2010a).

Nicht nur Histonmodifikationen zeigen in ES-Zellen gen- und differenzierungsspezifische Dynamiken, auch die Methylierung der Base Cytosin hat wichtige Konsequenzen für den pluripotenten Status. Darüber hinaus besitzt das Säugergenom 5Hydroxymethylcytosin (5hmC) als sogenannte sechste Base (Munzel et al., 2011). Sie entsteht durch Oxidation von 5Methylcytosin (5mC) durch TET-Enzyme, die in ES-Zellen hoch exprimiert sind. Die 5hmC-Modifikation assoziiert mit Euchromatin, während sie an Promotoren und CpG-Inseln unterrepräsentiert ist. Sie zeigt eine dynamische Regulation bei der ES-Zell-Differenzierung, wobei das Gleichgewicht zwischen Hydroxymethylierung und Methylierung mit der Balance zwischen Pluripotenz und Differenzierung verknüpft ist (Ficz et al., 2011). Darüber hinaus kommt der 5hmC-Modifikation bei den Reprogrammierungsprozessen der elterlichen Genome in der Zygote eine Funktion zu (Wossidlo et al., 2011). In der Summe zeigen diese Beobachtungen, dass die Methylierung von Cytosin und das Gene Silencing keine finalen Schritte, sondern reversible Prozesse sind.

Weitere Forschungen untersuchen Besonderheiten der allgemeinen Transkriptionsmaschinerie,¹⁹ die während des Erwerbs und des Erhalts von Pluripotenz die Genexpression reguliert. Hier zeigt sich, dass undifferenzierte ES-Zellen hohe Levels des Transkriptionsfaktors IID (TFIID) brauchen und dass eine TFIID-Mutation sowohl das Pluripotenznetzwerk als auch die Reprogrammierung von iPS (induced Pluripotent Stem Cells) stört (Pijnappel et al., 2013). Weitere Untersuchungen müssen nun zeigen, warum ES-Zellen diese Abhängigkeit von TFIID haben.

Interessante Einsichten liefern aber auch Untersuchungen zum Stoffwechsel von ES-Zellen. Für ES-Zellen sind hier (hoch)spezifische Metabolitsignaturen identifiziert worden (Abu Dawud et al., 2012).²⁰ Diese Ergebnisse ermöglichen die Entwicklung neuer metabolischer Marker für pluripotente Zellen.

Nicht unerwähnt bleiben sollen umfassende Analysen humaner ES-Zellen, mittels derer spezifische Veränderungen vor allem im Epigenom beim Übergang vom pluripotenten in einen differenzierten Zustand detailliert beschrieben werden konnten. Der Einsatz von Hochdurchsatzverfahren zur Bestimmung sowohl globaler DNA-Methylierungs- und Histon-Modifikations- als auch der Genexpressionsmuster zeigte eine spezifische Dynamik des Epigenoms am Ende der Pluripotenz und beim Übergang zur

19 Die Transkriptionsmaschinerie umfasst die Moleküle, die am Prozess der Transkription beteiligt sind. Sie steuert also die Genexpression (das Ablesen der genetischen Information auf der DNA).

20 Die metabolische Signatur wies auf Metabolite wie zum Beispiel Glykolyse-Intermediate hin, wie sie auch in Vergleichszellen gefunden wurden.

Differenzierung in Derivate der drei Keimblätter²¹ (Gifford et al., 2013). Die konsequente Nutzung dieser und vergleichbarer Datensätze hilft, wissensbasierte Strategien für die Differenzierung von ES-Zellen in bestimmte Zelltypen zu entwickeln beziehungsweise bereits bestehende Ansätze weiter zu optimieren.²²

5.3.2 Uniparentale ES-Zellen

ES-Zellen mit zwei Kopien des jeweils mütterlichen oder väterlichen Genoms (uniparentale ES-Zellen) bieten die Möglichkeit, gezielt den Einfluss des Genoms eines Elternteils auf Entwicklungsprozesse zu untersuchen. In Säugetieren besitzen sowohl das mütterliche als auch das väterliche Genom nicht-redundante Funktionen, also solche, die nicht durch das jeweils andere Genom ersetzt werden können. Dies beruht auf einer Reihe von Genen, die aufgrund unterschiedlicher epigenetischer Modifikationen von DNA und Chromatin einer elterlichen Prägung unterliegen und deshalb nur vom mütterlichen beziehungsweise vom väterlichen Allel exprimiert (d. h. abgelesen und in RNA beziehungsweise Proteine umgesetzt) werden (Solter, 2006). Ein großer Anteil der bekannten Gene, die entweder nur vom mütterlichen beziehungsweise vom väterlichen Genom exprimiert werden, kommen im Gehirn vor und beeinflussen die Gehirnentwicklung (Wilkinson et al., 2007).

Uniparentale Embryonen in Säugern sind infolge der einseitigen Expression des mütterlichen beziehungsweise väterlichen Genoms nicht entwicklungs- und lebensfähig (Barton et al., 1984; McGrath/Solter, 1984; Surani et al., 1984). Allerdings können aus uniparentalen Blastozysten pluripotente ES-Zellen isoliert werden. Uniparentale ES-Zellen murinen Ursprungs (Robertson et al., 1983; Mann et al., 1990) als auch humanen Ursprungs (Lin et al., 2007; Mai et al., 2007; Revazova et al., 2007) sind bereits beschrieben.

Experimente mit murinen parthogenetischen und androgenetischen²³ (im Folgenden: PG- bzw. AG-) ES-Zellen zeigen den Einfluss des Imprinting²⁴ auf die Gehirnentwicklung. So beschreiben Keverne et al. (1996), dass AG-Zellen aus der murinen

²¹ Vgl. zur Keimblattentwicklung Fußnote 15.

²² Aktuelle Entwicklungen der epigenetischen Forschung werden ausführlich in Kapitel 3 vorgestellt.

²³ Parthenogenetisch bedeutet ungeschlechtlich aus unbefruchteten Eizellen, also nur mütterliches Erbgut enthaltend; androgenetisch bedeutet, dass der weibliche Pronukleus der Eizelle durch einen männlichen ersetzt wurde, sodass nur väterliches Erbgut enthalten ist.

²⁴ Als Imprinting bezeichnet man das Phänomen genomischer Prägung, welches dazu führt, dass die Expression bestimmter Gene davon abhängt, ob sie mütterlicherseits oder väterlicherseits vererbt wurden.

Innerzellmasse nach Injektion in biparentale (d. h. normale, Erbinformationen von Vater und Mutter enthaltende) Blastozysten in ihrer weiteren Entwicklung vor allem den Hypothalamus und seltener die Strukturen der Hirnrinde (Cortex, Striatum und Hippocampus) besiedeln. Dementsprechend zeigen PG-Zellen ein gegenteiliges Besiedlungsmuster: Sie sind im Cortex, Striatum und Hippocampus und weniger häufig im Hypothalamus nachweisbar und führen zu einem verstärkten Gehirnwachstum. Dieses unterschiedliche Besiedlungsmuster wird auf AG- beziehungsweise PG-spezifische *imprinted* Genexpression im Gehirn zurückgeführt. In differenzierenden AG-ES-Zellen zeigte sich, dass diese Zellen trotz eines fehlenden mütterlichen Genoms neurale Stammzellen (AG-NSCs) bilden, die sich in ihrer Fähigkeit zur Selbsterneuerung und im Multilinen-Differenzierungspotenzial nicht von normalen neuronalen Stammzellen (NSCs) unterscheiden (Dinger et al., 2008). Ferner können AG-ES-Zellen zu dopaminergen Neuronen²⁵ differenzieren (Choi et al., 2005), die neuronale Aktionspotenziale generieren (Wolber, 2013). Dabei bleibt die rein väterliche Genexpression erhalten (Dinger et al., 2008).

Eine daraus resultierende Frage ist, ob humane parthogenetische ES-Zellen trotz bekannter Speziesunterschiede (Tesar et al., 2007; Nichols/Smith, 2009) vergleichbare Differenzierungseigenschaften besitzen. In der Tat wurde berichtet, dass sich PG-ES-Zellen in ihrer Fähigkeit zur Selbsterneuerung und ihrem Differenzierungspotenzial ähnlich wie normale ES-Zellen verhalten (Koch et al., 2009; Ahmad et al., 2012). Dies bedeutet, dass für die Bildung funktioneller Neurone ein rein maternales Genom prinzipiell ausreichend ist. Allerdings können in den Analysen in Gewebekultur höhere Hirnfunktionen nicht analysiert werden. Hierzu bedarf es komplexer Tierexperimente. Wie exemplarisch aufgezeigt, können mit uniparentalen ES-Zellen „parent-of-origin“-spezifische molekulare Mechanismen der Entwicklung und Imprinting-assoziierte Erkrankungen in vitro untersucht werden. Sie sind somit eine interessante Variante pluripotenter Zellen, für die sogar bereits therapeutische Perspektiven diskutiert werden (Eckardt et al., 2011).

5.3.3 ES-Zellen aus Kerntransferansätzen

Lange Zeit galt das von Davor Solter und James McGrath postulierte Dogma, dass das Klonieren von Säugern durch Kerntransfer (engl. „nuclear transfer“, im Folgenden: NT) unmöglich sei, bis das Schaf Dolly 1996 im schottischen Edinburgh geboren wur-

²⁵ Dopaminerge Neuronen nutzen den Botenstoff Dopamin und gehören zum zentralen Nervensystem.

de (McGrath and Solter, 1984; Campbell et al., 1996). Somit war prinzipiell nachgewiesen, dass auch Säuger durch Kernttransfer erzeugt werden können. Allerdings waren NT-Ansätze mit menschlichen Zellen zur Herstellung von Blastozysten und daraus gewonnenen ES-Zellen zunächst nicht erfolgreich. Da die effiziente Reprogrammierung²⁶ ausdifferenzierter Zellen zu pluripotenten iPS-Zellen nach dem Takahashi-Yamanaka-Protokoll das komplette Stammzellfeld revolutionierte (Takahashi/Yamanaka, 2006), war es eine Überraschung, dass Versuche weitergeführt wurden, die zum Ziel hatten, durch NT humane ES-Zellen herzustellen (auch als therapeutisches Klonen oder Forschungsklonen bezeichnet). Es war deshalb unerwartet, als 2013 die Arbeitsgruppe um Shoukhrat Mitalipov am Oregon Stem Cell Centre (USA) von der Erzeugung humaner NT-ES-Zellen nach Kernttransfer von Haut-Fibroblasten in entkernte Eizellen berichtete (Tachibana et al., 2013). Motivation war die Herstellung patientenspezifischer ES-Zellen – auch im Hinblick auf eine Therapie ererbter mitochondrialer²⁷ Erkrankungen. Nach Optimierung vieler Teilschritte des Kernttransfers und der ES-Zell-Ableitung unter anderem durch intensive Vorexperimente mit Rhesusaffen, dem Hinzufügen von Koffein und der Auswahl hochwertiger Oozyten kam es zu einer hohen Erfolgsrate. Die erfolgreiche Herstellung von NT-ES-Zellen belegt die prinzipielle Machbarkeit des NT beim Menschen, sodass der Mensch auch hinsichtlich der Kernttransfertechnik im Tierreich keinen Sonderfall darstellt. Ob und inwieweit konventionell und durch NT erzeugte ES-Zellen sich in ihren Eigenschaften unterscheiden, ist bislang nicht untersucht worden. Gleiches gilt für die Frage der möglichen therapeutischen Nutzbarkeit von NT-ES-Zellen. In Deutschland ist das Forschungsklonen nach vorherrschender Auffassung durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten.²⁸

5.3.4 ES-Zellen zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung

Nach erfolgreicher Etablierung humaner ES-Zellkulturen durch Thomson et al. (1998) stehen diese Zellen als potenzielles Ausgangsmaterial für regenerative Ansätze prinzipiell zur Verfügung. Hinsichtlich ihrer Differenzierbarkeit in eine Vielzahl klinisch relevanter Zelltypen sind humane ES-Zellen im Labormaßstab mittlerweile gut charakterisiert. Für präklinische Anwendungen müssen die vorhandenen Labormethoden zur gerichteten Differenzierung jedoch weiter optimiert werden, um ausreichende Mengen an standardisiertem und charakterisiertem Zellmaterial zu erhalten. Zudem ist die In-

26 Umwandlung einer Zelle in einen anderen Zelltyp.

27 Mitochondrien sind funktionale Bestandteile der Zelle (Zellorganelle), welche der Energieversorgung der Zelle dienen. Sie werden über das Zytoplasma der Eizellen mütterlicherseits vererbt.

28 Vgl. zum ESchG auch Fußnote 11.

vitro-Herstellung funktioneller und in jeder Hinsicht reifer Zellen für viele Zelltypen nach wie vor problematisch.

In diesem Umfeld wurde mittlerweile ein automatisiertes System zur Isolierung und Vermehrung von ES-Zellen sowie anderer pluripotenter Zelltypen entwickelt (Haupt et al., 2012). Zur Überführung bestehender Labormethoden in standardisierte industrielle Verfahren ist die Entwicklung solcher Verfahren wichtig und notwendig. Ebenfalls in diese Richtung gehen Bestrebungen, ES-Zellen unter GMP²⁹-Bedingungen herzustellen und unter Kulturbedingungen zu expandieren und differenzieren, die frei von tierischen Produkten sind. Entsprechende Prozeduren zur Erzeugung von GMP-kompatiblen ES-Zellen und von xenogen(artfremd)-freien, chemisch definierten Kulturbedingungen wurden ebenso etabliert (Frank et al., 2012; Tannenbaum et al., 2012). Diese und weitere Optimierungen sind Voraussetzung, um ES-Zellen als Plattform für breite klinische Anwendungen zu entwickeln.

Hinsichtlich der Optimierung der ES-Zell-Differenzierung in gewünschte Zelltypen berichtete die Gruppe um Oliver Brüstle am Institut für rekonstruktive Neurobiologie der Universität Bonn, dass die Mikro-RNAs miR-125b und miR-181a die Bildung dopaminergischer Neurone³⁰ erleichtert, während miR-181a eine entgegengesetzte Funktion zeigt (Stappert et al., 2013). Mikro-RNAs sind kurze, konservierte, nicht-kodierende RNAs, die an der Genregulation beteiligt sind. In der Summe zeigen diese Daten, dass die zeitlich kontrollierte Regulation von Mikro-RNAs die Differenzierung in bestimmte neurale Subtypen, also verschiedene Zelltypen des Nervensystems, kontrolliert. Ferner zeigen optimierte Kulturbedingungen in 3D-Ansätzen, dass hierdurch ES-Zellen effizient Zelltypen des retinalen Pigmentepithels (RPE) erzeugen können (Zhu et al., 2013). Das RPE ist ein einschichtiges Epithel, das als Trennschicht zwischen der Netzhaut und der Aderhaut fungiert. RPE-Zellen sind von der Degeneration der Makula³¹ betroffen, und ES-Zell-abgeleitete RPE-Zellen stellen eine interessante Option für die Therapie der Makula-Degeneration dar (Frank et al., 2012; Schwartz et al., 2012).

ES-Zellen sind aber nicht nur in der Grundlagenforschung oder für zukünftige regenerative Ansätze interessant, sondern auch für andere Verwendungen wie zum Beispiel pharmakologische oder toxikologische Fragestellungen. In diesem Zusammenhang wurden mittlerweile, basierend auf ES-Zellen, In-vitro-Systeme zur Beurteilung von reproduktiver, neurologischer sowie kardialer und hepatischer Toxizität entwickelt (Wobus/Loser, 2011; Krug et al., 2013). In der Summe zeigen obige Beispiele exemplarisch,

²⁹ Good Manufacturing Practice. Siehe auch Ausführungen dazu in Abschnitt 5.2.2.

³⁰ Siehe Fußnote 25.

³¹ Bereich der Netzhaut mit der größten Dichte von Sehzellen: Gelber Fleck.

in welch vielfältigen grundlagenorientierten und translationalen Ansätzen ES-Zellen aktuell Verwendung finden.

5.4 Reprogrammierung zellulärer Identitäten

Die Differenzierung von Vorläufer- und Stammzellen zu differenzierten Zelltypen galt lange Zeit als irreversibel. Es ist nun fast drei Jahrzehnte her, dass erstmals ein ausdifferenzierter Zelltyp allein durch Expression eines Transkriptionsfaktors in einen anderen umgewandelt werden konnte (Davis et al., 1987). Doch was als singuläre und vielfach vergessene Episode der Konversion von Fibroblasten³² zu Muskelzellen durch Expression des Gens für MyoD, einem Masterregulator der Muskelzellentwicklung, begann, ist heute zu einem steten Strom an Berichten über vielfache Linienkonversionen³³ mit hoher grundlagenwissenschaftlicher sowie translationaler Relevanz herangewachsen.

5.4.1 Reprogrammierung zu pluripotenten Stammzellen

Das Verfahren zur Reprogrammierung ausdifferenzierter Zellen in sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (im Folgenden: iPS-Zellen) durch Expression von nur vier mit Pluripotenz assoziierten Genen (Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4) erzeugt Zellen, welche sich wie ES-Zellen fast grenzenlos vermehren und in alle Zelltypen des Körpers differenzieren können (Takahashi/Yamanaka, 2006). Aus Sicht eines Grundlagenwissenschaftlers ist es immer noch überraschend, dass nur vier Faktoren ausreichen, um aus adulten Zellen in der Gewebekultur Zellen mit den besonderen Eigenschaften pluripotenter Zellen herzustellen. Seit Erscheinen der bahnbrechenden und wegweisenden Arbeit von Takahashi und Yamanaka im Jahr 2006 ist diese Methode vielfach reproduziert, optimiert und hinsichtlich ihrer molekularen Grundlagen untersucht worden (Müller et al., 2009; Yamanaka/Blau, 2010; Morris/Daley, 2013). Sie hat zu vielen neuen Einsichten in die molekularen Regelkreise pluripotenter und differenzierter Zellen geführt (Buganim et al., 2013). Der iPS-Ansatz scheint universell auf alle Zelltypen anwendbar zu sein und funktioniert bei vielen Spezies (Nowak-Imialek/Niemann, 2013). Allgemein ermöglichen iPS-Zellen mannigfache Perspektiven für die Grundlagenforschung und für die regenerative Medizin und erlauben, pluripotente Stammzellen in

32 Fibroblasten sind ausdifferenzierte Zellen des Bindegewebes.

33 Als Linienkonversion bezeichnet man die Umwandlung einer bereits in eine bestimmte Richtung differenzierte Zelle in eine Zelle einer anderen Linie, also beispielsweise einer Hautzelle (ektodermalen Ursprungs) in eine Herzzelle (mesodermalen Ursprungs).

patientenspezifischer Form herzustellen. Ferner ist interessant, Wirkstoffe direkt an aus iPS-Zellkulturen abgeleiteten Körperzellen von Patientinnen und Patienten erproben zu können.

Beim iPS-Ansatz stellte sich der Transkriptionsfaktor Oct4 als essenzieller Faktor heraus, da andere Faktoren des klassischen Cocktails ersetzt werden können, nicht aber Oct4. In neuralen Stammzellen reicht einzig die Expression von Oct4 aus, um aus neuralen Stammzellen iPS-Zellen herzustellen (Kim et al., 2009). Oct4 wird daher als „expressway“ zur Reprogrammierung beschrieben (Sterneckert et al., 2012). Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Reprogrammierungsfähigkeit evolutionär gesehen eine alte Eigenschaft ist, denn das mit Oct4 verwandte Pou2-Gen von Medaka (Japankärpfling, *Oryzias latipes*) beziehungsweise von Axolotl (Schwanzlurch, *Ambystoma mexicanum*) kann wie das murine und humane Oct4 ausdifferenzierte Säugerzellen reprogrammieren (Tapia et al., 2012). Dies weist darauf hin, dass die Induktion von Pluripotenz nicht spezifisch für Säuger ist, sondern auch bei weiter entfernten Verwandten existiert.

Trotz aller Optimierungsansätze konvertiert nur ein kleiner Teil der Ausgangszellen zu iPS-Zellen. Dies erschwert die Aufklärung der molekularen Prozesse, die bei der Reprogrammierung zu iPS-Zellen ablaufen, da während der Reprogrammierung nur heterogene Zellgemische vorliegen und untersucht werden können. Analysen von Zwischenstufen der Reprogrammierung zeigten das graduelle Abschalten von Transkripten des ursprünglichen Zelltyps sowie das ebenfalls graduelle Anschalten pluripotenter Gene. Diese Analysen führten zu einer Roadmap der Bildung von iPS-Zellen (Polo et al., 2012). Dabei ist die iPS-Zell-Reprogrammierung keine Umkehrung des normalen Entwicklungsprozesses (O'Malley et al., 2013). Analysen einzelner Zellen offenbarten, dass die iPS-Zell-Reprogrammierung durch eine frühe Phase mit beträchtlicher Variabilität in der Expression von Schlüsselfaktoren der Pluripotenz und einer späteren, hierarchisch geprägten Phase charakterisiert ist (Buganim et al., 2012). Zudem konnten durch die Einzelzellanalyse molekulare Faktoren identifiziert werden, die eine Vorhersage darüber erlauben, ob Zellen vollständig zu iPS-Zellen reprogrammieren oder auf Zwischenstufen verharren.

Aus den umfangreichen Erkenntnissen über und mit der iPS-Methode sei noch erwähnt, dass mittlerweile eine große Anzahl von iPS-Zellen von Patientinnen und Patienten mit spezifischen Krankheiten hergestellt worden ist, die im Vergleich mit Zellen von gesunden Personen analysiert und auf die Frage hin untersucht wird, ob sich die im Krankheitszustand auftretenden zellulären Defekte in den iPS-Zellen und ihren differenzierten Derivaten wiederfinden. Hierdurch können auf neuartige Weise, quasi durch die Modellierung von Krankheiten in der Petrischale, die Entstehung von

Krankheiten in der Gewebekultur untersucht und – beispielsweise durch Nutzung der Zellen für ein Screening auf neue Wirkstoffe – Möglichkeiten einer gezielten Behandlung identifiziert werden (Peitz et al., 2013). Die iPS-Forschung ist mittlerweile so weit gereift, dass in multidisziplinären Konsortien die automatisierte Produktion von iPS-Zellen mit Hochdurchsatzverfahren erprobt wird (Marx et al., 2013). Die automatisierte und in der Folge standardisierte Produktion von iPS-Zellen (wie auch von patientenspezifischen Nerven- und Herzmuskelzellen) ist unter anderem wichtig für das Wirkstoff-Screening.

Nur sechs Jahre nach der Erstbeschreibung bekam Shinya Yamanaka 2012 den Medizin-Nobelpreis für seine Entdeckung. Er teilte sich den Preis mit John Gurdon, der für seine Kerntransfer-Experimente ausgezeichnet wurde, die er bereits etwa 50 Jahre zuvor durchgeführt hatte. Beide Methoden haben die Forschung an Stammzellen auf vielfache Art und Weise revolutioniert. Aufgrund der simplen Eleganz der iPS-Methode ist sie schnell zu einem zentralen und weltweit verwendeten Ansatz sowohl in der Grundlagen- als auch in der angewandten Stammzellforschung geworden.

5.4.2 Direkte Reprogrammierung

Wie oben beschrieben, können ausdifferenzierte Zellen, obwohl sie eigentlich robust gegenüber Veränderungen ihrer zellulären Identität sind, durch Expression von nur vier Transkriptionsfaktoren zu pluripotenten iPS-Zellen reprogrammiert werden. Vor diesem Hintergrund ist auch die direkte Reprogrammierung eines differenzierten Zelltyps in einen anderen Zelltyp, bei Umgehung des pluripotenten Zustandes, denkbar.

Die Gruppe um Marius Wernig am Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine der Stanford University (USA) publizierte 2010 einen Screening-Ansatz zur direkten Reprogrammierung von Fibroblasten zu Neuronen. Dabei reicht ein Cocktail von drei Faktoren (Ascl1, Brn2 (Pou3f2) und Myt1l), um Fibroblasten in vitro effizient und schnell in funktionelle Neurone zu konvertieren (Vierbuchen et al., 2010). Spätere Arbeiten derselben Gruppe belegen die Erzeugung oligodendroglialer³⁴ Vorläuferzellen (OPC) durch direkte Reprogrammierung (Yang et al., 2013). Diese Zellen werden als interessante Vorläuferzellen zur Therapie myelinärer Erkrankungen beschrieben. Dies zeigt – zusammen mit vorangegangenen Beobachtungen – die prinzipielle Möglichkeit, dass jeder Zelltyp in jeden beliebigen Zelltyp umgewandelt werden kann.

34 Oligodendrogliale Zellen sind Zellen des Nervengewebes, welche an der Bildung von Myelinscheiden um Neurone beteiligt sind. Bei myelinen Erkrankungen ist dieser Prozess gestört.

Eine direkte Reprogrammierung von Fibroblasten nicht zu differenzierten Neuronen, sondern zu neuronalen Stammzellen wurde nach stabiler Expression der Transkriptionsfaktoren Sox2, Klf4 und c-Myc mit reduzierter Oct4-Expression während früher Phasen der Reprogrammierung erreicht (Thier et al., 2012). Dies ist Hinweis darauf, dass nicht nur die Faktorkombination, sondern auch deren zeit- und dosisabhängige Expression bedeutsam für Reprogrammierungsprozesse ist. Ein vergleichbares Ergebnis – die direkte Konversion von Fibroblasten zu neuronalen Stammzellen – ist parallel durch Expression eines alternativen Cocktails mit den Transkriptionsfaktoren Brn4/Pou3f4, Sox2, Klf4, c-Myc, plus E47/Tcf3 erreicht worden (Han et al., 2012). In der Summe lassen die beiden zuletzt genannten Beispiele vermuten, dass mehrere molekulare Wege zur direkten Reprogrammierung zu einem bestimmten Zelltyp existieren. Mittlerweile sind weitere Zelltypen wie Herzmuskelzellen (Takeuchi/Bruneau, 2009), Leberzellen (Sekiya/Suzuki, 2011) und andere (Morris/Daley, 2013) beschrieben, die aus direkter Reprogrammierung entstanden sind.

Obwohl die direkte Reprogrammierung ein schneller und effizienter Prozess ist, ist es eine anspruchsvolle Forschungsaufgabe, die kritischen Transkriptionsfaktoren zu identifizieren, die für einen spezifischen Zelltyp eine direkte Linienkonversion bewirken können. Neben den geeigneten Faktoren sind darüber hinaus Kenntnisse der Kulturbedingungen wichtig, um die konvertierten Zellen effektiv zu erhalten und zu vermehren. Die Kombination aus den geeigneten potenten Faktoren zusammen mit der Kenntnis über robuste Zellkulturmethoden zum Erhalt und zur Expansion der konvertierten Zellen sind daher beide wichtige Grundvoraussetzungen für den Erfolg der Reprogrammierungsmethode. Für die klinisch hoch relevanten Blutstammzellen (HSCs, vgl. Abschnitt 5.2.1) sind bisher weder Protokolle für eine robuste Ex-vivo-Expansion noch Faktoren für eine direkte Reprogrammierung aus anderen Zelltypen bekannt.

5.5 Fazit

Die im dritten Berichtzeitraum erzielten Erfolge mit adulten und pluripotenten Stammzellen weisen darauf hin, dass die Forschung an Stammzellen zukünftig weiter an Bedeutung gewinnen wird. Während der adulte Stammzelltyp HSC seit Jahrzehnten vielfach und erfolgreich klinisch angewendet wird und die Stammzellen des Bindegewebes (MSCs) an der Schwelle zur klinischen Anwendung stehen, sind Therapien mit pluripotenten Zellen erst in der Entwicklung, aber bisher nicht verfügbar.

Sowohl das Forschen an und mit adulten Stammzellen wie HSCs oder MSCs als auch deren Anwendung in der Klinik unterliegt in Deutschland keinen gesetzlichen Beschränkungen. Im Falle von HSCs ist deren mangelnde Fähigkeit zur Ex-vivo-Expansion

allerdings ein limitierender Faktor. Deshalb würden robuste Protokolle der HSC-Expansion das Einsatzspektrum dieses wichtigen Stammzelltyps weiter vergrößern. Im Falle der MSCs bedarf es der weiteren Standardisierung von Protokollen für ihre Isolation, Expansion und Differenzierung zu Effektorzellen. Für beide Aspekte sind multidisziplinäre Anstrengungen mit modernen Forschungsmethoden notwendig.

Wie obige Ausführungen andeuten, ist es bis zur regenerativen Therapie mit aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Zellen noch ein weiter Weg. Dies betrifft ES- und iPS-Zellen in gleichem Maße. Im Vorfeld einer klinischen Anwendung müssen unter anderem Methoden bereitstehen, die das Tumorpotenzial dieser Zellen ausschalten, es müssen Differenzierungsprotokolle optimiert und standardisiert werden, und es braucht mehr Wissen über die Mikroumgebungen, in denen sich Stammzellen aufhalten und reifen können beziehungsweise in die Stammzellen oder Spenderzellen transplantiert werden sollen. Eine Beantwortung dieser Fragen ist elementare Voraussetzung dafür, um Stammzellen künftig effektiv und sicher therapeutisch einsetzen zu können.

Um diese Wissenslücken zu schließen und um das Verhalten von transplantierten Zellen besser studieren zu können, werden auch aussagekräftige Tiermodelle benötigt. Bisher werden in der Stammzellforschung primär Kleinnager (Mäuse und Ratten) als Tiermodell eingesetzt. Diese sind aber in ihrer Aussagekraft, beispielsweise bezüglich der Krankheitsentstehung im Menschen, teils deutlich beschränkt und haben eine teils nur unzureichende physiologische Relevanz für den Menschen. Deshalb ist ein vermehrter Einsatz von experimentellen Großtiermodellen (z. B. Ziege, Schaf, Schwein) erforderlich, um innovative Stammzellmethoden für die regenerative Medizin entwickeln zu können.

Durch die breite und weltweite Anwendung der Methoden zur Reprogrammierung von somatischen Zellen zu iPS-Zellen und deren Weiterentwicklung erlebten die grundlagen- wie translational-orientierten Stammzelldisziplinen einen großen Erkenntnisprung. Zusammen mit dem Einsatz neuer Hochdurchsatztechniken und dem intensiven Einsatz von Bioinformatik gibt es heute ein umfassendes und tiefgreifendes molekulares Verständnis des pluripotenten Zustands, das als Orientierungspunkt für andere Zelltypen gilt. In diesem Zusammenhang vereinte die iPS-Methode viele Aspekte der multidisziplinären Stammzellforschung. Diese Methoden sind jedoch auch aufgrund des dafür notwendigen finanziellen Aufwands im universitären Bereich vielfach nicht ausreichend verfügbar.

Es ist anzumerken, dass sich iPS- und ES-Zellen offenbar in relevanten Eigenschaften unterscheiden und derzeit nicht geklärt ist, wie erheblich diese Unterschiede für den späteren Einsatz dieser Zellen, etwa für In-vitro-Zellmodelle für die pharmako-

logische Forschung oder für potenzielle klinische Verfahren, sein werden. Zudem ist weiterhin offen, welcher Stammzelltyp für welche Anwendung am besten geeignet sein wird. Daher sind humane ES-Zellen für die Forschung nach wie vor unverzichtbar. Die strenge ES-Zell-Gesetzgebung in Deutschland verhindert, dass neue Techniken, wie etwa die NT-ES-Zelltechniken (vgl. Abschnitt 5.3.2) hier angewandt werden können. Ebenso können keine neuen humanen ES-Zellen importiert werden, die unter Bedingungen abgeleitet wurden, die naive Pluripotenz gewährleisten (Gafni et al., 2013). Aus Sicht der Forschenden wäre daher eine Neubewertung der ES-Zell-Gesetzgebung und damit des Embryonenschutzgesetzes sinnvoll.

Eine wissensbasierte Neubewertung der ES-Zellen und eine vorurteilsfreie ES-Zell-debatte sind aus diesen Gründen notwendig.

Mein Dank gilt Dr. Matthias Becker, Daniela Zdzieblo und Ewald Lipp für Diskussionen, Kommentare und Korrekturen.

Lilian Marx-Stölting, Edward Ott

5.6 Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung

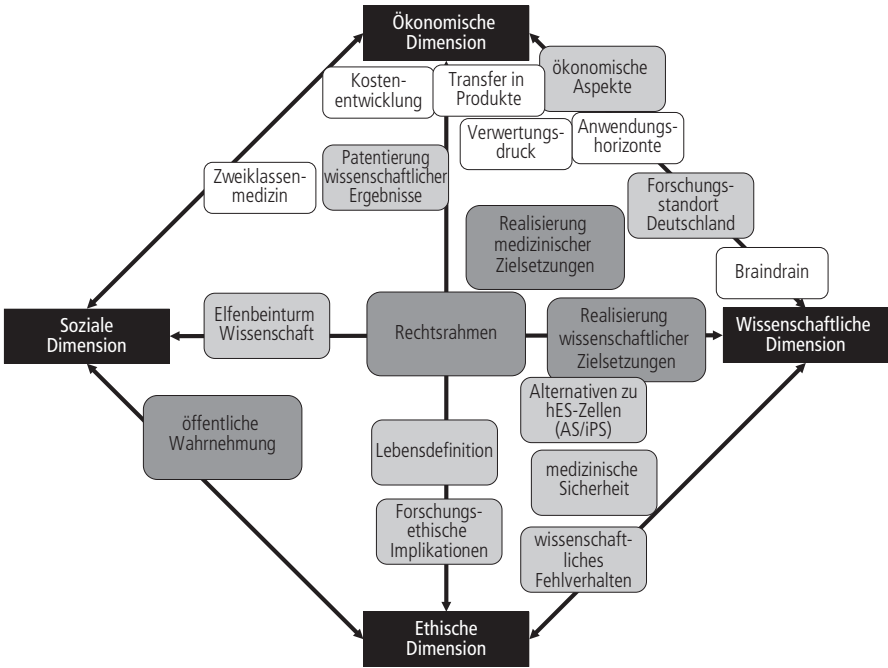
5.6.1 Einführung und Übersicht

Um die komplexen Diskussionsstränge in der öffentlichen Debatte rund um die Stammzellforschung sichtbar und mittels belastbarer Indikatoren auch quantitativ messbar zu machen, erfolgte analog der in Kapitel 2 beschriebenen Methodik die Erhebung eines Text-Korpus³⁵: Die recherchierten Texte wurden inhaltsanalytisch ausgewertet, verschlagwortet und zu Problemfeldern zusammengefasst. Abbildung 1 zeigt die so eruierten Problemfelder sowie deren quantitative Gewichtung in den untersuchten Texten innerhalb der gesetzten vier Leitdimensionen des Gentechnologieberichts. Die Abbildung illustriert dabei die Komplexität und Vernetzung der verschiedenen Diskussionsstränge, auch wenn die Darstellung immer eine Momentaufnahme bleiben muss,

³⁵ Für die Printmedien (a) wurde für den Zeitraum vom 01.6.2011 bis 31.05.2012 eine Volltextsuche (Stichwort: Stammzell*) in den Leitmedien SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, FRANKFURTER ALLGEMEINE ZEITUNG, DER SPIEGEL sowie DIE ZEIT durchgeführt. Für die Internetrecherche (b) wurde am 04.06.2012 via Google eine Stichwortsuche zu „Stammzell*“ durchgeführt; berücksichtigt wurden die ersten zehn Treffer. Die Stellungnahmen (c) wurden ebenfalls online via Stichwortsuche „Stammzell* Stellungnahme“ (04.06.2012) erhoben; berücksichtigt wurden diejenigen sieben Texte unter den ersten zehn Treffern, die als Stellungnahmen im engeren Sinne identifiziert wurden.

da Themen- und Anwendungsfelder der Stammzellforschung von großer Dynamik geprägt sind.

Abbildung 1: Erhobene Problemfelder zur Stammzellforschung in Deutschland



Für die Stammzellforschung stehen die Problemfelder *Rechtsrahmen*, *Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen*, *Realisierung medizinischer Zielsetzungen* und *öffentliche Wahrnehmung* im Vordergrund. Ethische Aspekte spielen in der öffentlichen Auseinandersetzung mit der Stammzellforschung eine besondere Rolle und sind daher mit einer Vielzahl der erhobenen Problemfelder verknüpft: von *forschungsethischen Implikationen*, über *Lebensdefinition*, *wissenschaftlichem Fehlverhalten*, *medizinischer Sicherheit* oder den diskutierten *Alternativen zu hES-Zellen (AS/iPS)*. Angesprochen werden in diesem Sinne auch gesundheitsökonomische Problemstellungen wie die Gefahr einer *Zweiklassen-Medizin* oder die *Kostenentwicklung* für Stammzelltherapien.

Die für die Stammzellforschung relevanten Problemfelder werden in der Tabelle 1 mittels Thesen inhaltlich beschrieben und eingegrenzt. Ihre tabellarische Listung ergibt sich aus ihrer Verortung innerhalb der gesetzten Leitdimensionen (vgl. Abbildung 1). Den Problemfeldern sind in einem zweiten Schritt ausschließlich diejenigen

Indikatoren zugeordnet, die sie real quantitativ ausleuchten können und die im Folgenden in standardisierten Datenblättern aufbereitet sind. Dabei ist zu beachten, dass die unterschiedlichen Problemfelder zum einen in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Sachverhalt unterschiedlich mit Indikatoren gefüllt werden können, zum anderen sind nicht für alle denkbaren Indikatoren für ein jeweiliges Problemfeld tatsächlich belastbare und transparente Daten zugänglich. Da die IAG primär auf externe Daten zurückgreift, kann zudem kein Einfluss auf Modus und Intervall ihrer Erhebung genommen werden – mit entsprechenden Konsequenzen für die Fortschreibung. Berücksichtigt werden allgemein also nur diejenigen Problemfelder, die sich quantitativ präzisieren lassen. Die hier nicht mit Indikatoren ausgeleuchteten Aspekte müssen qualitativ beschrieben werden und gehen, wo möglich, in den jeweiligen Texten auf.

Tabelle 1: Problemfelder zur Stammzellforschung in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

Problemfeld	These	Indikatoren
im Kreuzfeld aller Dimensionen		
Rechtsrahmen	Der rechtliche Rahmen auf nationaler und europäischer Ebene bestimmt über die Zulässigkeit von gentechnischen Verfahren und definiert ihren Einsatz in der wissenschaftlichen Praxis bzw. formuliert dafür notwendige Rahmenbedingungen. Er hat eine Funktion bei der Vermittlung von einander widersprechenden Interessen und Schutzgütern.	Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)*
Wissenschaftliche Dimension <> Ethische Dimension		
Alternativen zu ES-Zellen (AS/iPS)	Die Herstellung von ES-Zell-Linien wird mit umstrittenen ethischen Problemen in Verbindung gebracht, sodass Alternativen gesucht und weiterentwickelt werden. Insbesondere alternative Stammzell-Ansätze wie adulte Stammzellen (AS-Zellen) und induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) sind in diesem Zusammenhang wichtig. Das Problemfeld thematisiert die Qualität, Risiken und die Wirtschaftlichkeit von Ansätzen, die auf ES-Zell-Linien basieren im Vergleich zu alternativen Methoden.	
medizinische Sicherheit	Das Problemfeld umfasst den Themenkomplex der Standardisierung, Einhaltung von Richtlinien und der Gewährleistung der Qualität therapeutischer Anwendungen der Stammzellforschung.	

Problemfeld	These	Indikatoren
wissenschaftliches Fehlverhalten	Im Bereich der Stammzellforschung gab es in den letzten Jahren immer wieder Skandale wissenschaftlichen Fehlverhaltens im Sinne einer Veröffentlichung nicht reproduzierbarer oder gefälschter Daten oder der Überschreitung ethischer Grenzen.	
Wissenschaftliche Dimension <> Soziale Dimension		
Elfenbeinturm Wissenschaft	Das Problemfeld reflektiert die Notwendigkeit, dass Wissenschaftler im Dialog mit der Gesellschaft stehen und zur Verständigung zwischen Gesellschaft und Wissenschaft beitragen. Dies betrifft die Wahl von Forschungsfragen, die Vermittlung von Forschungsergebnissen sowie deren zeitnahe Kommerzialisierung, um das ökonomische Potenzial zu nutzen.	
Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen	Wissenschaftliche Forschung will neue Erkenntnisse und Technologien generieren. Zu ihrem Wesen gehört eine begrenzte Planbarkeit und Ergebnisoffenheit. Nichtsdestotrotz beeinflussen die vorhandenen Rahmenbedingungen – wie die wissenschaftliche Infrastruktur, Förderungsmöglichkeiten oder geltendes Recht – die Realisierung von gesetzten Forschungszielen, die sich quantifizierbar z. B. in Veröffentlichungen, Forschungspreisen oder akademischen Abschlüssen niederschlagen.	Anzahl internationaler Fachartikel zur Stammzellforschung (SF-01) * Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)* Anzahl der Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die hES-Zellen verwenden (SF-05)* Anzahl der Forschungsvorhaben, die hES- oder hES- und hiPS-Zellen verwenden (SF-06)*
Wissenschaftliche Dimension <> Ökonomische Dimension		
Anwendungshorizonte	Anwendungshorizonte werden bereits heute diskutiert, sind aber in der Praxis bislang noch nicht realisiert. Sie schließen gleichfalls visionäre Ziele mit hohem Innovationspotenzial ein, deren Durchführbarkeit dementsprechend ungewiss ist. Für die Stammzellforschung sind patientenspezifische Stammzelltherapien ein Beispiel.	

Problemfeld	These	Indikatoren
Braindrain	In einer dynamischen, globalisierten Forschungslandschaft mit ihrer Mobilitäts-Anforderung läuft Deutschland Gefahr, wissenschaftliche Talente zu verlieren, ohne das im vergleichbaren Maß Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gewonnen werden können. Für den Themenbereich Stammzellen kann dies bedeuten, dass hochqualifizierte Wissenschaftler aus beruflichen, politischen, wirtschaftlichen oder rechtlichen Gründen (Stammzellgesetz, Embryonenschutzgesetz) das Land verlassen; damit würde im globalen Standortwettbewerb und Forschungswettbewerb wichtiges Know-how verloren gehen und ökonomisches Potenzial ungenutzt bleiben.	
Forschungsstandort Deutschland	Die internationale Attraktivität eines Forschungsstandortes hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab, z. B. der vorhandenen wissenschaftlichen Infrastruktur, dem Ausmaß und der Art an Fördermaßnahmen oder auch von nationalen rechtlichen Regelungen, die die wissenschaftliche Praxis beeinflussen. Der internationale Ruf und die Vernetzung innerhalb der globalisierten Forschungslandschaft spielen ebenfalls eine Rolle. Auf dem Gebiet der Forschung mit hES-Zellen droht aufgrund rechtlicher Beschränkungen eine Abkopplung von der internationalen Forschung.	Anzahl internationaler Fachartikel zur Stammzellforschung (SF-01)* Anzahl nationaler und internationaler Stammzellnetzwerke (SF-02) Anzahl Publikationen deutscher Forscherinnen und Forscher zu hES (SF-03)* Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)* Anzahl der Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die hES-Zellen verwenden (SF-05)* Anzahl Forschungsvorhaben, die hES-oder hES und hiPS Zellen verwenden (SF-06)* Anzahl der Patentanmeldungen beim Deutschen Patentamt im Bereich Stammzellforschung (SF-10)* Neuerscheinungen zum Stichwort Stammzellforschung (SF-12)*
ökonomische Aspekte	Der ökonomischen Verwertbarkeit von Forschungsergebnissen wird gegenwärtig ein hoher Stellenwert zugeschrieben: Für ein an Rohstoffen armes Land wie Deutschland gilt eine wissensbasierte Bioökonomie als zentral für den Erhalt wirtschaftlicher Prosperität und internationaler Wettbewerbsfähigkeit. Das wirtschaftliche Potenzial der Stammzellforschung ist derzeit noch schwer quantifizierbar (z.B. Arbeitsplätze, ökonomische Risiken).	

Problemfeld	These	Indikatoren
Realisierung medizinischer Zielsetzungen	Das Ziel medizinischer Humanforschung ist, neue Erkenntnisse zu erlangen, um Erkrankungen und Gesundheitsstörungen (besser) vorzubeugen, zu diagnostizieren, zu heilen oder zu lindern. Dies macht den besonders sensiblen Charakter biomedizinischer Forschung aus. Probleme ergeben sich dann, wenn nicht alle Zielsetzungen umsetzbar sind oder sich diese als schwieriger oder zeitraubender herausstellen als zunächst angenommen.	Klinische Studien mit hES-Zellen und krankheitsspezifische hiPS-Zellen (SF 11)*
Transfer in Produkte	Wissenschaft kann allgemein auch unter ökonomischen Prämissen bewertet werden. Das ist vor allem dann möglich, wenn konkrete Produkte zur Marktreife geführt werden. Dieses Problemfeld beschreibt daher, welche Teilbereiche der Stammzellforschung anwendungs- und produktnah sind bzw. wo Divergenzen zwischen angekündigter und realer Umsetzung existieren.	Anzahl der Patentanmeldungen beim Deutschen Patentamt im Bereich Stammzellforschung (SF-10)*
Verwertungsdruck	Wissenschaft wird zunehmend anwendungsorientierter. Dadurch sind ihre Auswirkungen auf die Gesellschaft besonders weitreichend. Die Kommerzialisierung wissenschaftlicher Ergebnisse sowie der Erfolgsdruck zur Verwertung von Forschungsergebnissen könnten z. B. zu einem zu frühen Einstieg in die klinische Forschung oder Therapie führen. Es besteht das Risiko, dass hoch gesteckte Erwartungen und Versprechungen nicht eingehalten werden.	
Ethische Dimension <> Soziale Dimension		
öffentliche Wahrnehmung	Der Einsatz und die Etablierung neuer technologischer Verfahren hängen zentral von deren gesellschaftlicher Wahrnehmung ab. Sie zeigen zudem, welche Hoffnungen und Befürchtungen diesbezüglich in der Bevölkerung kursieren.	Internetpräsenz zum Thema Stammzellforschung (SF-07)* Öffentliche Veranstaltungen zur Stammzellforschung (SF-08)* Printmediale Abbildung zum Stichwort Stammzellforschung (SF-09)* Neuerscheinungen zum Stichwort Stammzellforschung (SF-12)*

Problemfeld	These	Indikatoren
Ethische Dimension <> Ökonomische Dimension		
forschungsethische Implikationen	Forschung – vor allem in den Biowissenschaften und verschärft im biomedizinischen Bereich – generiert Wissen und Anwendungen, die eine Auseinandersetzung mit etwaigen Konsequenzen für den Mensch, die Gesellschaft und die Umwelt verlangen. Dabei spielen ethische Fragen genauso eine Rolle wie soziale oder rechtliche Aspekte, die es gesellschaftlich zu kommunizieren gilt und die u. U. politischen Handlungsbedarf nach sich ziehen. Im Fall der Stammzellforschung sind etwa die Zerstörung von Embryonen zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen sowie die Gewinnung von Eizellen für das so genannte therapeutische Klonen umstritten. Diskutiert wird dabei die Frage nach der Schutzwürdigkeit von Embryonen im Sinne einer Menschenwürde. Bei der Eizellgewinnung können unter Umständen gesundheitliche Schäden für Eizellspenderinnen entstehen. Hier geht es um die Freiwilligkeit der Eizellspende und die Wahrung der Grundrechte auf körperliche Unversehrtheit und Selbstbestimmung.	
Lebensdefinition	Für die Herstellung von ES-Zelllinien werden frühe menschliche Embryonen aus In-Vitro-Fertilisation „verbraucht“. Diese sind ohne Implantation in den Uterus nicht lebensfähig. Umstritten ist die Definition, ab wann schutzwürdiges menschliches Leben beginnt und nach welchen Kriterien es definiert wird. Von dieser Lebensdefinition hängt ab, ob bestimmte Stadien für hochrangige Forschungsziele genutzt werden dürfen. Dagegen steht der Standpunkt des Lebensschutzes ab der Befruchtung. Das deutsche Embryonenschutzgesetz und das Stammzellgesetz verbieten die Herstellung von hES-Zellen, erlauben aber den Import bestehender hES-Zell-Linien mit bestimmten Auflagen.	
Soziale Dimension <> Ökonomische Dimension		
Kostenentwicklung	Bei etablierter und breiter Anwendung zelltherapeutischen Anwendungen stellt sich die Frage nach der Bezahlbarkeit durch die Krankenkassen und dem Zugang zu individuellen Gesundheitsleistungen. Dabei beeinflusst u.a. die demografische Entwicklung die Krankheitskosten.	

Problemfeld	These	Indikatoren
Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse	Patente sind in anwendungsnahen Disziplinen ein Ausdruck innovativen Forschungsgeschehens. Sie stellen in besonderem Maß eine Vernetzung von Wissenschaft und Wirtschaft dar, die durchaus nicht spannungsfrei ist. Bei Biopatenten, die Organismen oder Teile von ihnen wie z. B. einzelne Gene betreffen, stellt sich zudem die Frage, inwiefern und in welcher Form Leben kommodifiziert werden kann und darf, was auch unter dem Begriff „Patente auf Leben“ diskutiert wird. Mögliche Verbote hätten unter Umständen negative Auswirkungen auf Forschung und Entwicklung anwendungsbezogener Technologien im Bereich der regenerativen Therapien, der Wirkstoff-Forschung und der Pharmako-Toxikologie.	Anzahl der Patentanmeldungen beim Deutschen Patentamt im Bereich Stammzellforschung (SF-10)*
Zweiklassen-medicin	Das Problemfeld steht für eine Entwicklung, bei der Therapien als Teil einer kostenintensiven „Spitzen-medicin“ nur einer Minderheit zur Verfügung stehen.	

Die fett markierten Indikatoren werden nachfolgend anhand detaillierter Datenblätter vorgestellt und grafisch aufbereitet; * kennzeichnet neue Indikatoren im Vergleich zur letzten Veröffentlichung der Daten (vgl. Müller-Röber et al., 2009:53-104).

Zum Thema Stammzellforschung wurde zuletzt im „Zweiten Gentechnologiebericht“ (Müller-Röber et al., 2009:53–108) berichtet. Wenngleich die Langzeitbeobachtung der Gentechnologien das erklärte Ziel der Arbeitsgruppe ist, lassen sich nicht zwangsläufig alle in den vorausgegangenen Berichten veröffentlichte Indikatoren fortschreiben. Die Recherchen nach sowohl neuen Indikatoren sowie alternativen Datenquellen bei nicht-fortschreibbaren Indikatoren wird jedoch permanent weitergeführt. Im vorliegenden „Dritten Gentechnologiebericht“ werden neu konzipierte Indikatoren beschrieben, die das Themengebiet Stammzellforschung ausleuchten. Die Rubriken „Abgrenzung der Berechnungsgrößen“ und „Aussagefähigkeit“ bilden dabei, wie auch bei den anderen Themen dieses Bandes, den interpretativen Rahmen. Mittels standardisierter Datenblätter werden nachstehend Indikatoren für die Stammzellforschung (SF) präsentiert.

Laufende Nr.: SF-01

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

INDIKATOR: ANZAHL INTERNATIONALER FACHARTIKEL ZUR STAMMZELLFORSCHUNG

DATENQUELLE:

PubMed – Zitationsdatenbank. Unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

PubMed ist eine kostenlose Online-Zitationsdatenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI). Nach eigenen Angaben führt die Datenbank gegenwärtig ca. 24 Millionen Zitationen für biomedizinische Literatur aus MEDLINE (=Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), einschlägigen Fachzeitschriften und E-Büchern. Generell sind Fachartikel ab 1946 berücksichtigt, z. T. auch ältere. Der Schwerpunkt liegt auf englischsprachiger Literatur. Für die Recherche können zum einem frei gewählte Stichwörter verwendet werden, zum anderen kann der Katalog der „Medical Subject Headings“ (MeSH) genutzt werden, der für die Indizierung der PubMed-Zitationen verwendet wird und kontinuierlich von der US-amerikanischen National Library of Medicine (NLM) gepflegt und erweitert wird (vgl. www.nlm.nih.gov/mesh [05.08.2014]).

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurden einschlägige MeSH headings (=stem cells, hematopoietic stem cells, induced pluripotent stem cells und embryonic stem cells) aus dem aktuellen MeSH-Katalog verwendet. Analog zu ähnlichen Indikatoren, die Publikationsaufkommen erfassen, wurde ausschließlich nach englischsprachigen Fachartikeln gesucht. Zusätzlich wurden noch Erstautorschaften aus Deutschland identifiziert. Die Daten sind hier ab 2001, dem Jahr in dem der Gen-technologiebericht seine Arbeit aufgenommen hat, dargestellt.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- a) Jährliche Veröffentlichungen für das Thema Stammzellen
- b) Veröffentlichungen in ausgewählten MeSH-Subkategorien im dritten Berichtszeitraum (2010–2013)

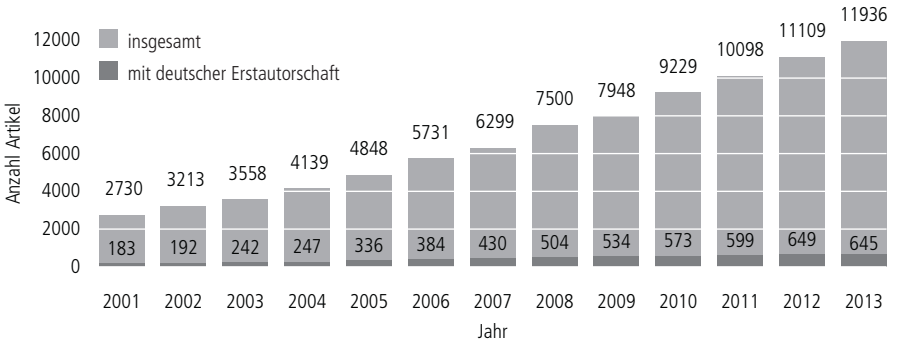
BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

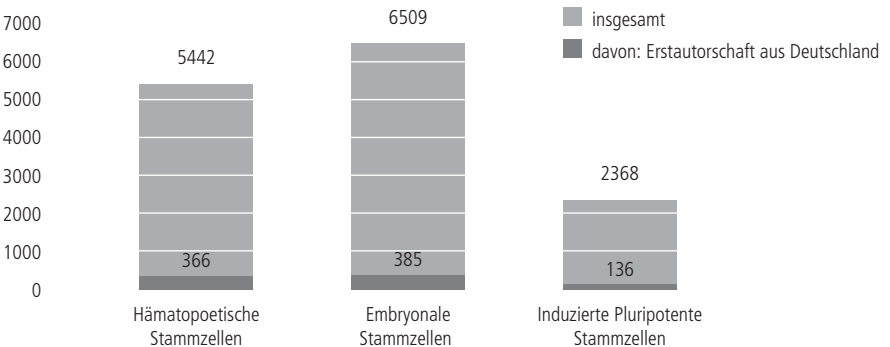
Der Indikator spiegelt die weltweiten Forschungsaktivitäten zu unterschiedlichen Themenbereichen auf dem Gebiet der Stammzellforschung wider. Anhand des Umfangs der veröffentlichten Publikationen kann beobachtet werden, wie intensiv ein Themenbereich über die Jahre beforscht wird und welche Länder jeweils eine Vorrangstellung im „internationalen Forschungswettbewerb“ einnehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass trotz des großen Umfangs der Datenbank keine vollständige Erfassung der Zitationen erwartet werden kann: Relevante Veröffentlichungen sind unter Umständen von vornherein nicht in der Datenbank enthalten oder nicht unter den verwendeten MeSH-Kategorien verschlagwortet. Auch sind einige der für den Themenbereich Stammzellen verwendeten MeSH-Kategorien erst in den letzten Jahren eingeführt worden. Ebenfalls muss beachtet werden, dass eine Veröffentlichung eine gleichwertige Kollaboration von Autorinnen und Autoren mehrerer Länder darstellen kann, wobei die MEDLINE-Datenbank hier nur die Landeszugehörigkeit von Erstautorin bzw. Erstautor standardmäßig erfasst.

a) **Abbildung 2:** Jährliche Veröffentlichungen zum Thema Stammzellen



MeSH-Term: Stem Cells [MH]
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-01.

b) **Abbildung 3:** Veröffentlichungen in ausgewählten MeSH-Subkategorien im dritten Berichtszeitraum (2010–2013)



Ein Fachartikel kann mehreren MeSH-Subkategorien zugeordnet sein.
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-01.

Laufende Nr.: SF-02

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland

INDIKATOR: ANZAHL NATIONALER UND INTERNATIONALER STAMMZELLNETZWERKE

DATENQUELLE:

International Society for Stem Cell Research. Unter:

www.isscr.org

German Stem Cell Network. Unter:

<http://www.gscn.org/>

Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW. Unter:

<http://www.stammzellen.nrw.de/links.html#c59>

Regenerative Medizin in Berlin-Brandenburg. Unter:

<http://www.rmib.de/>

International Consortium of Stem Cell Networks. Unter:

<http://www.stemcellconsortium.org/index.php?page=members>

Regenerative Medicine Initiative Germany. Unter:

<http://www.rmig.org/de/welcome>

Zugriff (alle): Juni 2014, Stand: Juni 2014.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Für die Recherche wurde eine Auswahl unterschiedlicher Institutionen und einschlägiger Interessenverbände auf nationaler und auf internationaler Ebene herangezogen. Alle Quellen sind online auf den angegebenen Webseiten kostenlos einsehbar.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Stammzellnetzwerke, in denen Stammzellforschungseinrichtungen zusammengeschlossen sind, existieren auf nationaler und internationaler Ebene. Dabei ist eine Trennung nach Arbeitsgebieten (hES-Zellen, adulte Stammzellen, Nabelschnurblutzellen) im Allgemeinen nicht üblich. Viele dieser Netzwerke schließen sogar angrenzende Arbeitsgebiete wie zum Beispiel die regenerative Medizin ein.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Nationale und internationale Stammzellnetzwerke

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

fortlaufend

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator gibt einen Überblick über derzeit aktive internationale und nationale Stammzellnetzwerke, von denen die meisten im International Consortium of Stem Cell Networks zusammengeschlossen sind, sowie über deutsche Stammzellnetzwerke. Netzwerke, die ihren Fokus auf der Biomedizin im Allgemeinen haben und deren Aktivitäten nicht primär auf Aspekte der Stammzellforschung gerichtet sind wurden nicht berücksichtigt. 2013 wurde das Deutsche Stammzellnetz als international sichtbarer Dachverband für die Stammzellforschung in Deutschland gegründet. 2008 ergab diese Recherche 23 Stammzellnetzwerke, 2014 sind es 24. Die Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Tabelle 2: Nationale und internationale Stammzellnetzwerke

Land	Name	Gründungsjahr	Link der Webpage
Australien	Stem Cells Australia	k.A.	http://www.stemcellsaustralia.edu.au/
	New South Wales Stem Cell Network	2002	http://www.stemcellnetwork.org.au/
	National Stem Cell Foundation (NSCFA) (Folgeorganisation des National Stem Cell Center)	2011	http://www.stemcellfoundation.net.au/
Deutschland	Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW	2002	http://www.stammzellen.nrw.de/
	Regenerative Medizin Initiative Berlin-Brandenburg (RMIB)	2003	http://www.rmib.de/ ; www.cellnet.org
	Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ)	2004	http://www.stammzellforschung.de/
	Regenerative Medicine Initiative Germany (RMIG)	2007	http://www.rmig.org/welcome/
	German Stem Cell Network (GSCN)	2013	http://www.gscn.org/
Großbritannien	London Regenerative Medicine Network (LRMN)	2005	http://www.lrmn.com/
	North East England Stem Cell Institute (NESCI)	k.A.	http://www.ncl.ac.uk/nesci/
Irland	Irish Stem Cell Foundation	2009	http://www.irishstemcellfoundation.org/
Israel	Israel Stem Cell Society (ISCS)	k.A.	http://www.iscs.org.il/
Japan	RIKEN Centre for Developmental Biology	2000	www.cdb.riken.go.jp
Kanada	Stem Cell Network (Canada)	2001	http://www.stemcellnetwork.ca/
Norwegen	Norwegian Centre for Stem Cell Research	2009	http://www.stemcellnorway.org/
Schweiz	Swiss Stem Cell Network	k.A.	http://www.sscn.unige.ch/
USA	California Institute of Regenerative Medicine	2005	http://www.cirm.ca.gov/
	Interstate Alliance on Stem Cell Research (IASCR)	k.A.	http://nas-sites.org/iascr/
	The American Society for Cell Biology (ASCB)	k.A.	http://www.ascb.org/
	New York Stem Cell Foundation	2005	http://www.nyscf.org/
International	International Society of Stem Cell Research (ISSCR)	2003	http://www.isscr.org/
	International Stem Cell Forum (ISCF)	2003	http://www.stem-cell-forum.net/
	International Consortium of Stem Cell Networks (ICSCN)	2005	http://www.stemcellconsortium.org/
	Australasian Society for Stem Cell Research	2008	http://www.asscr.org/

Quelle: siehe Indikatorblatt SF-02.

Laufende Nr.: SF-03

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland

INDIKATOR: ANZAHL PUBLIKATIONEN DEUTSCHER FORSCHERINNEN UND FORSCHER ZU hES

DATENQUELLE:

11. Tätigkeitsbericht (2013) der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES) der Robert Koch Institutes (RKI), S. 9. Unter:
http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/11-taetigkeitsbericht.pdf?__blob=publication-file
 Zugriff: Juni 2014, Stand: Dezember 2013.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Die ZES ist ein unabhängiges, interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StzG) im Jahr 2002 berufen wurde. Der Tätigkeitsbereich der neun Mitglieder des ZES beinhaltet u. a. die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des StzG.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Gelistet werden nur Originalpublikationen (ohne Reviews), in denen der verantwortliche Autor in Deutschland tätig ist.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

hES-Zell-Publikationen deutscher Stammzellforschender

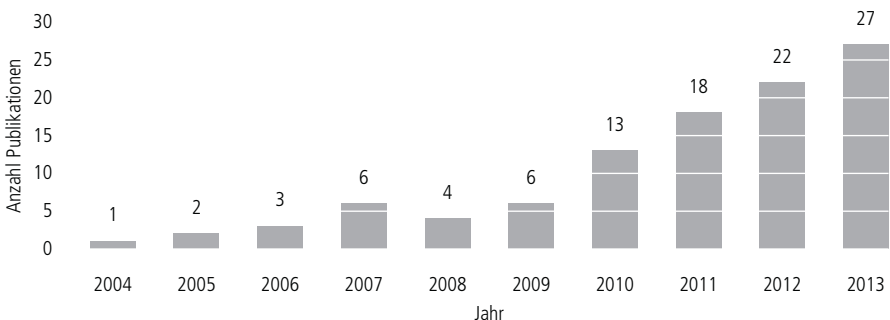
BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator bemisst exemplarisch den Kenntnisstand auf dem Gebiet der Stammzellforschung, indem er hierfür die Zahl der publizierten Forschungsarbeiten, die unter Verwendung von hES-Zellen durchgeführt wurden, listet.

Abbildung 4: hES-Zell-Publikationen deutscher Stammzellforschender



Quelle: siehe Datenblatt SF-03.

Laufende Nr.: SF-04

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen + Rechtsrahmen

INDIKATOR: IMPORTE VON hES-ZELL-LINIEN NACH DEUTSCHLAND

DATENQUELLE:

Stammzellregister gemäß § 11 Stammzellgesetz des Robert Koch Instituts (RKI). Unter:

http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html

Zugriff: Juni 2014, Stand: Juni 2014

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Zur Gewährleistung der notwendigen Transparenz im Umgang mit importierten humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) für Forschungszwecke, führt das Robert Koch Institut (RKI) als zuständige Behörde gemäß § 11 StZG ein öffentlich zugängliches Register. Dieses bietet einen Überblick über die forschungstechnische Verwendung der Stammzellen sowie gleich gelagerte Forschungsvorhaben in Deutschland, indem Angaben über die humanen embryonalen Stammzellen und die Grunddaten der genehmigten Forschungsvorhaben erfasst und aufgelistet werden.

Durch das Stammzellgesetz wurde bis August 2008 die deutsche Forschung mit hES-Zellen auf solche hES-Zell-Linien beschränkt, die vor dem damals gültigen Stichtag (01.01.2002) aus „überzähligen“ In-vitro-Fertilisations(IVF)-Embryonen gewonnen wurden. Seit dem 21.08.2008 gilt als Stichtag der 01.05.2007.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Der Indikator beruht auf einer Recherche im Stammzellregister des RKI für den Zeitraum 2002 bis 2013. Erfasst wurden jeweils die Anzahl der Genehmigungen für den angegebenen Zeitraum sowie die jährlichen Neugenehmigungen. Auf eine detaillierte Darstellung einzelner Genehmigungen (siehe Müller Röber et al. 2009: 76f.) wird aufgrund der Übersichtlichkeit verzichtet. Weiterhin dokumentiert der Indikator die jährliche Anzahl eingeführter hES-Zell-Linien je Bundesland für oben genannten Zeitraum, die durchschnittliche Anzahl importierter hES-Zell-Linien je forschender Institution und Bundesland sowie die Anzahl und Herkunft der nach Deutschland eingeführten hES-Zell-Linien. Mehrfachzahlungen der einzelnen Stammzelllinien sind möglich, da dieselben Linien mehrfach eingeführt werden können.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- a) Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen
- b) Importierte hES-Zell-Linien je Bundesland und Jahr
- c) Importierte hES-Zell-Linien in Relation zur Anzahl der forschenden Institutionen je Bundesland
- d) Anzahl der importierten hES-Zell-Linien nach Herkunftsland und Jahr

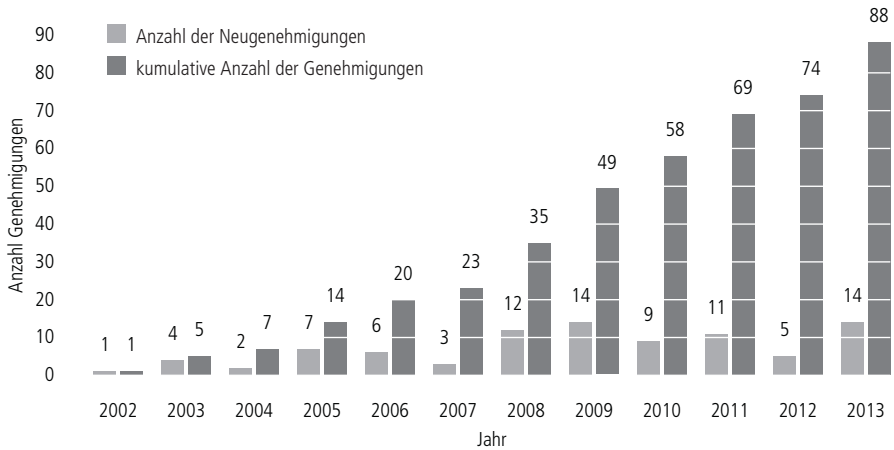
BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator lässt Rückschlüsse zu in welchem Jahr wie viele hES-Zell-Linien je Bundesland und durchschnittlich je forschender Institution des jeweiligen Bundeslandes importiert wurden. Zusätzlich beleuchtet er die Herkunft der einzelnen importierten hES-Zell-Linien und listet entsprechend die Exportländer auf. Der Indikator erlaubt mithin nähere Einsicht in den Umfang der Forschung an hES-Zellen in Deutschland, lässt darüber hinaus aber auch Rückschlüsse auf die internationale Vernetzung der hES-Zell-Forschung zu und ist damit ein Gradmesser für die Aktivitäten zur hES-Zell-Forschung in Deutschland.

a) Abbildung 5: Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (Stand: 28.11.2013)



Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-04.

b) Tabelle 3: Importierte hES-Zell-Linien je Bundesland und Jahr

Bundesland	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Summe
Nordrhein-Westfalen	7	1	0	19	9	4	16	73	30	13	22	12	206
Bayern	0	7	0	0	0	7	0	0	20	6	0	38	78
Niedersachsen	0	2	0	0	1	0	9	13	6	6	8	8	53
Berlin	0	0	6	6	0	2	2	12	0	2	2	14	46
Baden-Württemberg	0	0	0	0	0	0	5	0	2	18	5	9	39
Hessen	0	0	0	5	5	0	3	6	0	3	0	14	36
Sachsen	0	0	0	0	3	1	2	2	0	7	2	4	21
Hamburg	0	0	0	5	0	0	0	9	0	3	1	0	18
Saarland	0	0	0	0	3	0	0	6	0	9	0	0	18
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	0	0	8	8	0	0	0	16
Thüringen	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	9
Schleswig-Holstein	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5
Rheinland-Pfalz	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Importe insges.	7	13	6	35	21	15	46	134	66	67	40	99	549

Stichtag für Recherche: 05.06.2014. Anordnung der Bundesländer in der Tabelle erfolgte absteigend entsprechend der jeweiligen Gesamtzahl importierter hES-Zell-Linien für den Betrachtungszeitraum 2002 bis 2013. Genehmigungserweiterungen wurden dem Jahr der Genehmigungserteilung zugeordnet, wenn diese ausdifferenziert dargestellt wurden, andernfalls entsprechend Zuordnung zum Jahr der Erstgenehmigung. Umzüge der Antragsteller in andere Bundesländer und entsprechende Mitnahmen der Genehmigungen wurden nicht berücksichtigt. Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. Die Farbschattierung kennzeichnet den Umfang an importierten hES-Zell-Linien:

0	≥ 1	≥ 10	≥ 20
---	-----	------	------

Quelle: siehe Indikatorblatt SF-04.

c) Tabelle 4: Importierte hES-Zell-Linien in Relation zur Anzahl der forschenden Institutionen je Bundesland

Bundesland	Anzahl importierender Institutionen ¹⁾	Ø Anzahl importierter hES-Zell-Linien je forschender Institution ²⁾
Nordrhein-Westfalen	11	18,73
Saarland	1	18,00
Niedersachsen	3	17,67
Sachsen-Anhalt	1	16,00
Bayern	6	13,00
Berlin	4	11,50
Sachsen	2	10,50
Hessen	4	9,00
Thüringen	1	9,00
Schleswig-Holstein	1	5,00
Hamburg	4	4,50
Baden-Württemberg	9	4,33
Rheinland-Pfalz	1	3,00
Mecklenburg-Vorpommern	1	1,00

¹⁾ Universitätskliniken wurden als eigenständige Einrichtungen betrachtet. ²⁾ Als Grundlage der Berechnung dienen die Gesamtimporte je Bundesland zwischen 2002 und 2013;

Quelle: siehe Indikatorblatt SF-04.

d) Tabelle 5: Anzahl der importierten hES-Zell-Linien nach Herkunftsland und Jahr

Herkunftsland	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Summe
USA	4	10	5	22	14	5	26	69	40	37	28	55	315
Singapur	0	0	0	5	4	6	11	17	4	5	7	16	75
Schweden	0	0	0	2	0	3	6	26	7	17	0	8	69
Israel	3	3	1	6	3	1	3	7	6	2	2	10	47
Großbritannien	0	0	0	0	0	0	0	12	9	5	3	9	38
Japan	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	4
Spanien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Importe insges.	7	13	6	35	21	15	46	134	66	67	40	99	549

Stichtag für Recherche: 05.06.2014. Anordnung der Bundesländer in der Tabelle erfolgte absteigend entsprechend der jeweiligen Gesamtzahl importierter hES-Zell-Linien für den Betrachtungszeitraum 2002 bis 2013. Genehmigungserweiterungen wurden dem Jahr der Genehmigungserteilung zugeordnet, wenn diese ausdifferenziert dargestellt wurden, andernfalls entsprechend Zuordnung zum Jahr der Erstgenehmigung. Umzüge der Antragsteller in andere Bundesländer und entsprechende Mitnahmen der Genehmigungen wurden nicht berücksichtigt. Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Die Farbschattierung kennzeichnet den Umfang an importierten hES-Zell-Linien:

0	≥ 1	≥ 10	≥ 50
---	-----	------	------

Quelle: siehe Indikatorblatt SF-04.

Laufende Nr.: SF-05

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

INDIKATOR: ANZAHL DER FORSCHERGRUPPEN UND FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN, DIE hES-ZELLEN VERWENDEN

DATENQUELLE:

8. bis 11. Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES) des Robert Koch Institutes (RKI).

Unter:

http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html

Zugriff: Juni 2014, Stand: Dez. 2013

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Die ZES ist ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StzG) im Jahr 2002 berufen wurde. Der Tätigkeitsbereich der neun Mitglieder des ZES beinhaltet u. a. die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des StzG.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Der Indikator zeigt die Anzahl Forschergruppen sowie Forschungseinrichtungen, die mit genehmigten importierten hES-Zellen arbeiten, wie sie seit 2009 in den Tätigkeitsberichten der ZES aufgeführt werden.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Anzahl deutscher Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator ist ein Gradmesser für die Aktivitäten der hES-Zellforschung in Deutschland.

Abbildung 6: Anzahl deutscher Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten



Quelle: siehe Datenblatt SF-05.

Laufende Nr.: SF-06

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

INDIKATOR: ANZAHL DER FORSCHUNGSVORHABEN, DIE hES- ODER hES- UND hiPS-ZELLEN VERWENDEN

DATENQUELLE:

1. bis 11. Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES) des Robert Koch Institutes (RKI). Unter:

http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/11-taetigkeitsbericht.pdf?__blob=publication-file

Stammzellregister gemäß § 11 Stammzellgesetz des Robert Koch Instituts. Unter:

http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html

Zugriff (alle): Juni 2014, Stand: Dez. 2013

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Die ZES ist ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen wurde. Der Tätigkeitsbereich der neun Mitglieder des ZES beinhaltet u. a. die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des StZG. Das ZES gibt jährlich einen detaillierten Tätigkeitsbericht heraus, in dem die unterschiedlichen Forschungsprojekte und ihre Zielstellungen erörtert werden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Als Basis des Indikators dienen die Tätigkeitsberichte des ZES (1–11) um zu eruieren, welche Forschungsvorhaben hES-Zell-Linien bzw. eine Kombination aus hES- und hiPS-Zell-Linien verwenden. Für die Jahre 2002 bis 2007 wurden die Berichte 1 bis 5 für die Analyse herangezogen, diese Ergebnisse wurden mit den Einträgen des Stammzellregisters abgeglichen. Für die Daten ab 2007 wird im 11. Tätigkeitsbericht des ZES auf Seite 11 eine detaillierte Aufstellung über Forschungsvorhaben geliefert, welche sowohl hES-Zell-Linien als auch Kombination aus hES- und hiPS-Zell-Linien verwenden. Diese Daten wurden mittels einer Analyse der Tätigkeitsberichte 6 bis 11 und ebenfalls mit dem Stammzellregister gegengeprüft, wobei die Anzahl aller Anträge mit der kumulierten Anzahl (über alle Jahre) der verwendeten hES-Zell-Linien übereinstimmt.

Erweiterungen weiter zurückliegender Genehmigungen werden dabei dem Jahr der Genehmigungserweiterung zugeschrieben.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Erteilte Genehmigungen für Forschungsvorhaben, die ausschließlich hES-Zell-Linien bzw. die hES- und hiPS-Zell-Linien gemeinsam verwenden

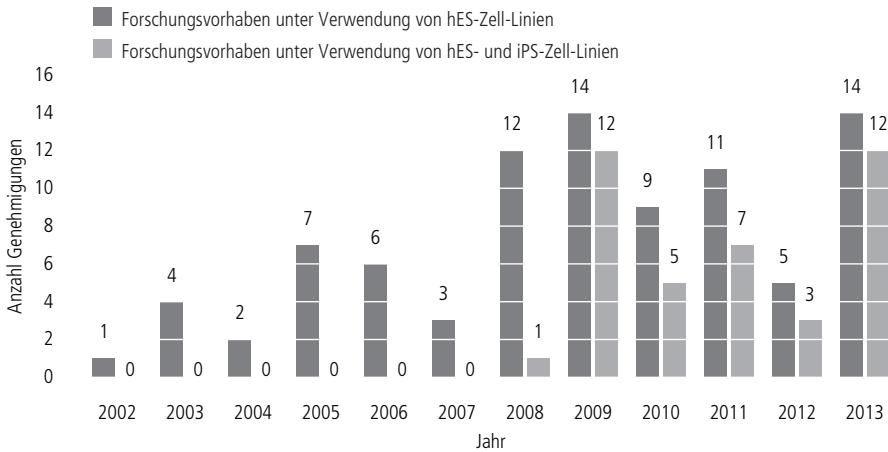
BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator zeigt die genehmigten Forschungsvorhaben und die Zahl derjenigen Forschungsvorhaben, die unter der ausschließlichen Verwendung von hES-Zellen bzw. der gemeinsamen Verwendung von hES-Zellen und hiPS-Zellen durchgeführt werden. Der Indikator zeigt den großen Vernetzungsgrad beider Forschungsfelder. In der Mehrheit der Forschungsvorhaben werden beide Zelltypen im Vergleich erforscht.

Abbildung 7: Erteilte Genehmigungen für Forschungsvorhaben, die ausschließlich hES-Zell-Linien bzw. die hES- und hiPS-Zell-Linien gemeinsam verwenden



Quelle: siehe Datenblatt SF-06.

Laufende Nr.: SF-07

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: INTERNETPRÄSENZ ZUM THEMA STAMMZELLFORSCHUNG

DATENQUELLE:

Google – Suchmaschine. Unter:

www.google.de

Zugriff: Oktober 2014, Stand: k. A.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurde das Stichwort „Stammzellforschung“ mit der Suchmaschine „Google“ gesucht; diese Suchmaschine stellt das am häufigsten in Deutschland genutzte Portal für die Online-Recherche dar. Es werden monatlich die Anzahl an gefundenen Webseiten gemittelt; es erfolgt keine weiterführende qualitative Auswertung der Suchergebnisse. Die Datenerhebung erfolgt seit April 2011. Es muss darauf hingewiesen werden, dass der Internetauftritt der Suchmaschine ständig weiterentwickelt wird und dadurch bedingte Abweichungen zwischen den einzelnen Monaten möglich sind.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

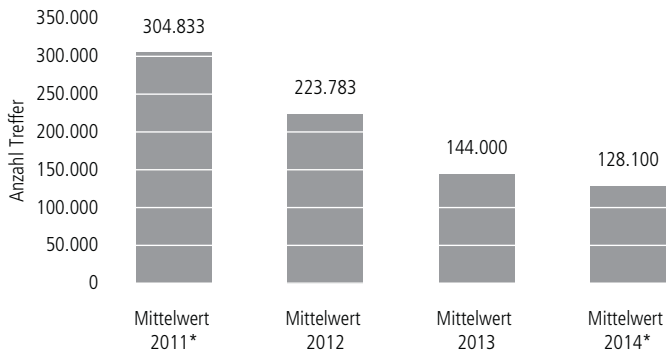
Trefferanzahl bei der Stichwortsuche unter Google

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

monatlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die öffentliche Präsenz und zugleich Auseinandersetzung mit dem Thema Stammzellforschung anhand von verfügbaren Webseiten im Internet. Die interessierte Öffentlichkeit kann sich auf diesem Weg weiterführend über das Forschungsfeld informieren. Es ist allerdings möglich, dass die von der Suchmaschine vorgeschlagenen Webseiten sich nicht ausschließlich mit relevanter Forschung befassen, sondern dass Stammzellforschung nur als randständiges Thema auftritt. Außerdem ist die Qualität der online präsentierten Informationen nicht unmittelbar einschätzbar.

Abbildung 8: Trefferanzahl bei der Stichwortsuche unter Google

* Daten ab April 2011 bzw. bis Oktober 2014

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-07.

Laufende Nr.: SF-08

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: ÖFFENTLICHE VERANSTALTUNGEN ZUR STAMMZELLFORSCHUNG

DATENQUELLE:

Informationsdienst Wissenschaft e. V. Unter:

www.idw-online.de

Zugriff: Juni 2014, Stand: Dezember 2013.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Der Informationsdienst Wissenschaft e. V. (idw) betreibt ein öffentlich zugängliches Internetportal für Pressemitteilungen und Veranstaltungsankündigungen von mehreren Hundert angeschlossenen wissenschaftlichen Einrichtungen, Vereinen und Unternehmen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurden im idw-Archiv Veranstaltungen zum Suchbegriff „Stammzell*“ recherchiert. Die Trefferliste wurde anschließend für thematisch einschlägige Veranstaltungen händisch gefiltert, die sich gezielt an die Öffentlichkeit im Sinne interessierter Bürger, der Politik, Entscheidungsträgern und Entscheidungsträgerinnen sowie die Presse richtete. Geschlossene Fachtagungen wurden nicht aufgenommen. Mehrfache Ankündigungen einer Veranstaltung wurden zusammengefasst. Die Daten werden hier ab 2011 dargestellt, da die Daten nur bis 2011 rückzuverfolgen sind.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

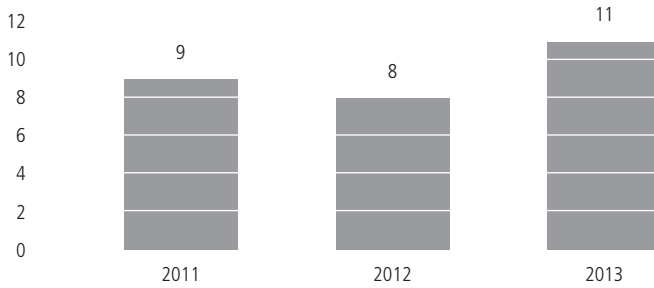
Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Öffentliche Veranstaltungen können als Indiz für die Kommunikationsbereitschaft der Forschungsgemeinschaft gesehen werden. Fachergebnisse der Öffentlichkeit allgemein verständlich vorzustellen und mit ihr über die gesellschaftlichen Chancen und Risiken einer Gentechnologie zu diskutieren, stellt ein wichtiges Mittel der Wissenschaftskommunikation und Akzeptanzbildung innerhalb der Bevölkerung dar. Neben der Wissenschaft werden weitere Interessengruppen aus Politik, Wirtschaft und Zivilgesellschaft sichtbar, die in einem Bereich der Gentechnologien den Dialog mit der Öffentlichkeit suchen.

Abbildung 9: Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-08.

Laufende Nr.: SF-09

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: PRINTMEDIALE ABBILDUNG ZUM STICHWORT STAMMZELLFORSCHUNG

DATENQUELLE:

Frankfurter Allgemeine Zeitung. Unter: www.faz.net

Süddeutsche Zeitung. Unter: www.sueddeutsche.de

Die Zeit. Unter: www.zeit.de

Der Spiegel. Unter: www.spiegel.de

Zugriff (alle): August 2014, Stand: August 2014

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

mehrheitlich öffentlich

Die Recherche in den Online-Archiven der ausgewählten deutschen Zeitungen und Zeitschriften ist mit Ausnahme der Süddeutschen Zeitung (SZ) kostenlos zugänglich. Beiträge zu ausgewählten Suchbegriffen können hier tagesaktuell recherchiert werden, jedoch können die Presseartikel der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (F.A.Z.) mehrheitlich nur kostenpflichtig abgerufen werden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Printartikel wurde das Stichwort „Stammzellforschung“ im Volltext ab 2001 (Beginn der IAG Gentechnologiebericht) überregional gesucht. Ausschließlich online erschienene Presseartikel, Artikel in Sonderheften sowie regionale und in anderen Medien erschienene Beiträge wurden dabei nicht berücksichtigt. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

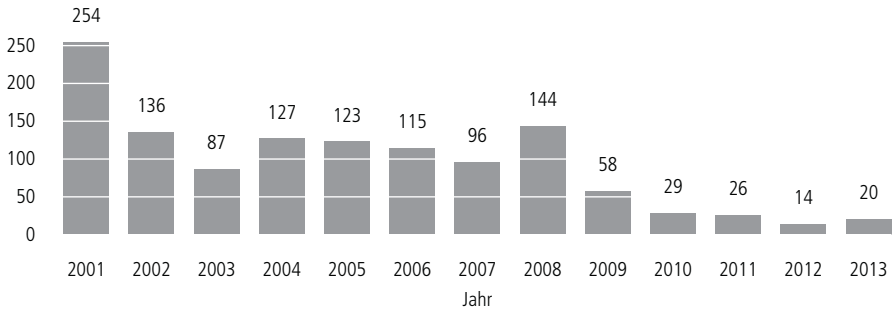
Anzahl an Printartikeln zum Stichwort „Stammzellforschung“

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die Dichte der öffentlichen Berichterstattung zum Stichwort im dargestellten Zeitraum in ausgewählten überregionalen Printmedien. Diese erreichen – das dokumentieren die Auflagezahlen – eine Vielzahl an Menschen in ganz Deutschland, die sich auf diesem Weg über den Themenbereich informieren können.

Abbildung 10: Anzahl an Printartikeln zum Stichwort „Stammzellforschung“

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-09.

Laufende Nr.: SF-10

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Transfer in Produkte + Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse

INDIKATOR: ANZAHL DER PATENTANMELDUNGEN BEIM DEUTSCHEN PATENTAMT IM BEREICH STAMMZELLFORSCHUNG

DATENQUELLE:

Datenbank des Deutschen Patent- und Markenamtes. Unter:

<http://depatisnet.dpma.de/>

Zugriff: Juli 2014, Stand: k.A.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Die Daten stammen aus einer Datenbank-Recherche beim Deutschen Patentamt; sie wurden über eine Expertensuche mit folgenden Suchalgorithmen erhoben (AY = Anmeldejahr; TI = Titel; PA = DE (Anmelder mit Länderkürzel DE); jeweils für die Jahre 2001 bis 2013); AY=2001 UND TI="Stammzell?" UND PA=DE

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Patentanmeldungen zur Stammzellforschung beim Deutschen Patentamt (nach Titel-Stichwort und Anmeldejahr)

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

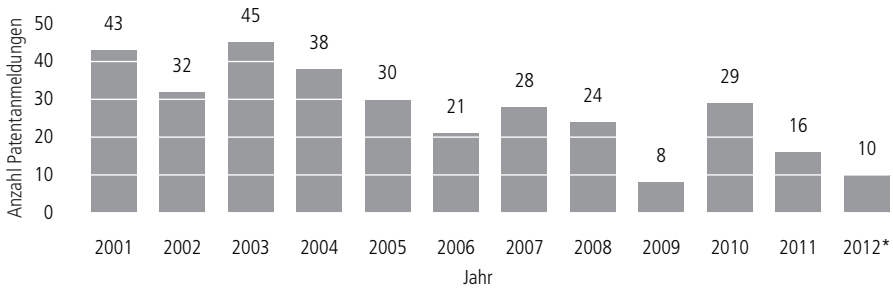
Die Anzahl der Patente kann sowohl als Gradmesser für die wissenschaftliche Aktivität sowie als Frühindikator für die wirtschaftliche Etablierung der Entwicklungen im Bereich der Stammzellforschung dienen. Der Indikator liefert jedoch keine Informationen über die reale wissenschaftliche oder wirtschaftliche Bedeutung eines Patentes oder den Grad seiner Anwendung. Ferner ist davon auszugehen, dass nicht ausschließlich Patente in Deutschland, sondern auch beim Europäischen Patentamt angemeldet werden.

Allgemein erlaubt ein Patent seinem Inhaber die ausschließliche kommerzielle Nutzung der Erfindung für einen bestimmten Zeitraum. Dies bedeutet, dass Wettbewerber vor Ablauf des Patentschutzes keinen kommerziellen Gebrauch von der Erfindung machen dürfen, es sei denn, der Patentinhaber erlaubt dies durch die Vergabe von Lizenzen. Nur Erfindungen, die neu sind, die eine Lösung für ein technisches Problem darstellen, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und die gewerblich angewendet werden können, sind patentfähig. Entdeckungen dagegen können nicht patentiert werden.

Spätestens 18 Monate nach Patentanmeldung müssen Einzelheiten der Erfindung veröffentlicht werden. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass wissenschaftliche und technologische Kenntnisse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden und der verfügbare Wissensstand erhöht wird. Darüber hinaus wird durch diese Vorgehen ein freier und offener Austausch von Information gefördert.

Patente und Lizenzen schaffen Anreize für Forschungen und Investitionen. Durch die Möglichkeit der alleinigen Vermarktung der Innovation für einen festen Zeitraum, wächst die Bereitschaft der Unternehmen, höhere finanzielle Risiken für langwierige Forschungs- und Entwicklungsarbeit einzugehen.

Abbildung 11: Patentanmeldungen zur Stammzelforschung beim Deutschen Patentamt (nach Titel-Stichwort und Anmeldejahr)



*Offenlegung der Patente noch nicht vollständig erfolgt.
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-10.

Laufende Nr.: SF-11

Problemfeld: Realisierung medizinischer Zielsetzungen + Transfer in Produkte + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen + Anwendungshorizonte

INDIKATOR: KLINISCHE STUDIEN MIT hES-ZELLEN UND KRANKHEITSSPEZIFISCHE hiPS-ZELLEN

DATENQUELLE:

Stichwortsuche - ClinicalTrials.gov des U. S. National Institutes for Health Unter:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/search>

Stichwortsuche - International Clinical Trials Registry Platform. Unter:

<http://apps.who.int/trialsearch>

Zugriff (alle): Juli 2014, Stand: Juli 2014.

10. Tätigkeitsbericht (2012) der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES) des Robert Koch Institutes (RKI), S. 10. Unter:

<http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/10-taetigkeitsbericht.pdf>

Zugriff: Juli 2014, Stand: Dezember 2012.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

ClinicalTrials.gov ist ein Register, das vom U. S. National Institute of Health, einer der anerkanntesten medizinischen Forschungseinrichtungen weltweit, geführt wird. Das Register listet derzeit 173.870 privat und öffentlich geförderte klinische Studien in 187 Ländern (<http://clinicaltrials.gov/ct2/home> [02.09.2014]).

Die International Clinical Trials Registry Platform ist ein Suchportal, welches von der World Health Organization (WHO) angeboten wird. Auf dieser Suchplattform werden gebündelt klinische Studien gelistet, die mittels Datentransfer von diversen internationalen und nationalen Registern zur Verfügung gestellt werden (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx> [02.09.2014]).

Das ZES des RKI ist ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen wurde. Der Tätigkeitsbereich des neunköpfigen Gremiums beinhaltet u. a. die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des StZG, deren Ergebnis in den jährlich erscheinenden Tätigkeitsberichten bekannt gegeben wird.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Die Erhebung der klinischen Versuche mit hES-Zellen basiert auf einer Auflistung zu genehmigten klinischen Prüfungen der Phase I/II mit aus hES-Zellen entwickelten Zellen im 10. Tätigkeitsbericht der ZES des RKI mit Stand 2012. Mithilfe des Suchbegriffs „embryonic stem cells“ wurde zusätzlich im Suchportal der International Clinical trials Registry recherchiert. Bei Krankheiten, für die krankheitsspezifische iPS-Zellen erforscht werden, wurden die Ergebnisse einer Stichwortsuche mit den Suchbegriffen „ipS cells“ auf der Seite ClinicalTrials.gov einbezogen. Diese Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- a) Klinische Versuche mit hES-Zellen
- b) Anzahl laufende klinische Studien pro Jahr
- c) Krankheiten, die mittels krankheitsspezifischer hiPS-Zellen erforscht werden

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

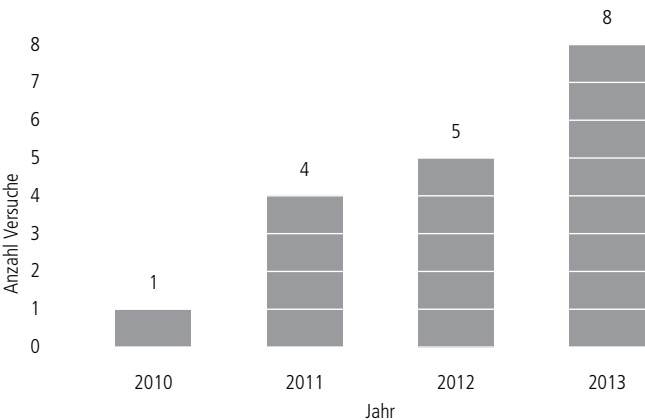
Der Indikator gibt Auskunft darüber, welche Krankheiten bei klinischen Versuchen mit hES-Zellen untersucht werden (Abb. a) beziehungsweise wieviele laufende klinische Studien es in den Jahren 2010 bis 2013 gab. Dabei werden die Studien jedem Jahr ihrer Laufzeit zugeordnet (Abb.b). Abb. c zeigt, für welche Krankheiten krankheitsspezifische iPS-Zellen entwickelt werden. Klinische Studien zu hES-Zellen finden nur im Ausland statt. Der Indikator listet die Krankheiten auf, die derzeit in klinischen Versuchen der Phasen I und II erforscht werden. Für iPS Zellen werden exemplarisch Krankheiten aufgelistet, für die laut der oben genannten Webseiten bereits krankheitsspezifische iPS-Stammzelllinien entwickelt werden. Momentan gibt es lediglich eine klinische Studie mit iPS-Zellen und zwar eine Pilotstudie in Japan mit von iPS-hergeleiteten Retinalen Pigment-Epithelzellen (RPE) bei Patienten mit altersbedingter Macula-Degeneration am RIKEN Center for Developmental Biology. Siehe hierzu: http://www.riken.jp/en/pr/press/2013/20130730_1/

a) Tabelle 6: Klinische Versuche mit hES-Zellen

Erkrankung	Verantwortlich für die Studie	Studiendauer
Verletzungen des Rückenmarks	Geron Corporation, USA	10/2010-11/2011
Augenkrankheiten (Makula-Degeneration, juvenile und altersbedingte Formen): Morbus Stargardt (juvenile Form)	Advanced Cell Technology (ACT), USA ACT, USA CHA Bio & Diostech, Korea	04/2011-09/2013 11/2011-04/2014 09/2012-10/2014
Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	ACT, USA CHA Bio& Diostech, Korea	04/2011-07/2013 09/2012-04/2016
„feuchte“ altersbedingte Makuladegeneration	Pfizer & University College, London	05/2013-10/2015
Myope Makulopathie (MMD)	University of California, USA	06/2013-04/2015
Herzversagen (Severe heart Failure ESCORT)	Assistance Publique - Hopitaux de Paris	06/2013-06/2016

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-11.

b) **Abbildung 12:** Laufende klinische Versuche mit hES-Zellen nach Jahren



Quelle: siehe Indikatorblatt SF-11

c) **Tabelle 7:** Krankheiten, die mittels krankheitsspezifischer hIPS-Zellen erforscht werden

Amyotrophe Lateralsklerose
Neurodegenerative Störungen
Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Blutkrankheiten (z.B. Sichelzellanämie)
Leberkrankheiten
Augenkrankheiten
Cystische Fibrose
Entwicklung von Keimzellen
Bluthochdruck
CADASIL
Erkrankungen der Blutgefäße (z.B. Arteriosklerose)
Muskelschwäche
Tuberöse Sklerose
Rückenmarksverletzungen
Immundefizienz oder Immunfehlregulation
Autismus

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-11.

Laufende Nr.: SF-12

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: NEUERSCHEINUNGEN ZUM STICHWORT STAMMZELLFORSCHUNG

DATENQUELLE:

Online-Katalog der Deutschen Nationalbibliothek. Unter: <https://portal.dnb.de>
Zugriff: August 2014, Stand: k. A.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Die Nationalbibliothek (DNB) ist eine bundesunmittelbare Anstalt des öffentlichen Rechts. Ihre Aufgabe ist die Archivierung und bibliografische Erfassung in Deutschland veröffentlichter Medienwerke (Monografien, Zeitungen, Zeitschriften, Loseblattwerke, Karten, Musikalien, Tonträger, elektrische Publikationen). Darüber hinaus werden auch im Ausland veröffentlichte deutschsprachige Medienwerke, im Ausland veröffentlichte Übersetzungen deutschsprachiger Medienwerke, fremdsprachige Medienwerke über Deutschland sowie Exilpublikationen deutschsprachiger Emigranten zwischen 1933 und 1950 erfasst. Seit 2006 werden zusätzlich Online-Publikationen systematisch berücksichtigt. Der Katalog der Deutschen Nationalbibliothek erlaubt eine kostenlose Recherche innerhalb der umfassenden Bibliotheksbestände seit 1913. Nach Anbieterangaben werden eingegangene Publikationen mit einer Bearbeitungszeit von ca. einem Monat in den Katalog und in die Deutsche Nationalbibliografie eingetragen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Titel wurde der Suchbegriff „Stammzellforschung“ im Modus „Expertensuche“ im gesamten Bestand des Katalogs der Deutschen Nationalbibliothek ab 2001 (Beginn des Gentechnologieberichts) gesucht. Da es sich um eine Suche nach einem speziellen Begriff handelt, wurde über die Titelfelder hinausgehende Suchfunktion (Index=woe) verwendet. Im Bestand vermerkte Hochschulschriften wurden explizit ausgenommen, da sie für den interessierten Laien schwer zugänglich sind. Generell ausgeschlossen wurden Periodika sowie Normdaten für einzelne Personen, Organisationen, Veranstaltungen, Geografika, Sachbegriffe und Werktitel, die im Katalog der DNB geführt werden. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“

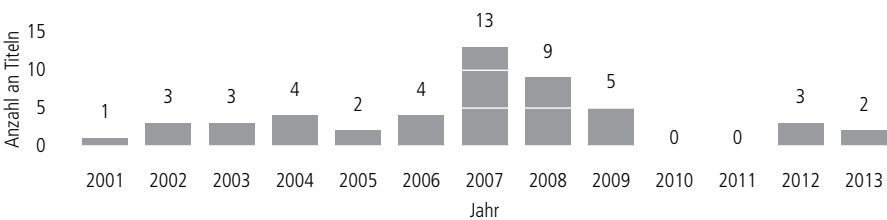
BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die publizistische Dichte für das gewählte Stichwort. Er zählt diejenigen Materialien, die auch der interessierten Öffentlichkeit frei zur Verfügung stehen. Über die (etwa in Fachjournalen geführte) wissenschaftsinterne Aushandlung liefert er keine Aussage.

Abbildung 13: Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“



Erfassung der im DNB-Katalog verzeichneten Titel bis zum Stichtag am 06.08.2014. Erweiterter Recherchemodus; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-12.

5.6.2 Zusammenfassung

Es ergibt sich in der Gesamtschau folgendes Bild der Stammzellforschung:

- Die Stammzellforschung ist ein expandierender Bereich, was auch am Anstieg der internationalen Fachpublikationen sichtbar wird. Es erscheinen auch zahlreiche Artikel mit deutscher Erstautorschaft (SF01).
- Es gibt zahlreiche nationale und internationale Netzwerke zur Stammzellforschung. In Deutschland gibt es zum Beispiel seit 2003 das Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW und 2013 wurde das nationale German Stem Cell Network gegründet (GSCN). Dies spiegelt die große Aktivität auf dem Gebiet der Stammzellforschung in Deutschland wieder (SF-02).
- Die Anzahl Publikationen deutscher Forscher zur hES-Zellforschung steigt im Lauf der Jahre an, ist jedoch im Vergleich zur Forschung mit adulten Zellen nachrangig (SF-03, SF-01).
- Die Importzahlen für hES-Zellen der einzelnen Bundesländer schwanken im Jahresverlauf deutlich. Insgesamt gesehen besonders aktiv sind dabei Nordrhein-Westfalen und Bayern. Am wenigsten aktiv sind Mecklenburg-Vorpommern und Rheinland-Pfalz (SF-04). Bis Ende 2013 wurden 88 Genehmigungen für den Import von hES-Zellen erteilt. Die Anzahl Genehmigungen schwankt, bleibt aber in der Größenordnung konstant (zwischen 1 und 14 Anträgen pro Jahr) (SF-04). Die importierten hES-Zellen stammen aus sieben verschiedenen Ländern, nämlich in der Reihenfolge der Anzahl importierter Stammzell-Linien: USA, Singapur, Schweden, Israel, Großbritannien, Japan und Spanien (SF-04).
- Die Anzahl der Forschergruppen und Einrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten ist im Berichtszeitraum von 2009 bis 2013 leicht angestiegen (SF-05).
- Die meisten Forschergruppen, die in Deutschland mit hES-Zell-Linien arbeiten, nutzen auch hiPS-Zellen und vergleichen beide Stammzelltypen miteinander (SF-06).
- Das Thema ist im Internet sehr gegenwärtig (SF-07).
- Es werden jedes Jahr verschiedene öffentliche Veranstaltungen zum Thema durchgeführt (SF-08).
- Das Thema ist in den überregionalen Printmedien DER SPIEGEL, DIE ZEIT, SZ und FAZ deutlich präsent, jedoch seltener als in den Jahren 2001 bis 2008 (SF-09).
- Es werden seit Beginn der Berichtsarbeit 2001 jedes Jahr zahlreichen Patente zur Stammzellforschung beim Deutschen Patentamt eingereicht (Schwankung zwischen 8 und 45 Patentanträgen pro Jahr) (SF-10).
- Klinische Studien der Phasen I und II finden mit hES-Zellen bereits statt, allerdings nur im Ausland, weil sie in Deutschland nicht erlaubt sind. Sie betreffen Verletzun-

gen des Rückenmarks, verschiedene Augenkrankheiten und Herzversagen (SF-11). Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen wird mittels krankheitsspezifischer iPS-Zellen erforscht (SF-11).

- Die Anzahl der Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“ in der Nationalbibliothek schwankt zwischen 0 und 13 Büchern pro Jahr (SF-12).

5.7 Literatur

- Abu Dawud, R. et al. (2012): Human embryonic stem cells and embryonal carcinoma cells have overlapping and distinct metabolic signatures. In: *PLoS One* 7(6):e39896.
- Ahmad, R. et al. (2012): Functional neuronal cells generated by human parthenogenetic stem cells. In: *PLoS One* 7(8): e42800.
- Antonchuk, J. et al. (2002): HOXB4-induced expansion of adult hematopoietic stem cells ex vivo. In: *Cell* 109(1):39–45.
- Barton, S.C. et al. (1984): Role of paternal and maternal genomes in mouse development. In: *Nature* 311:374–376.
- Bieback, K. et al. (2009): Human alternatives to fetal bovine serum for the expansion of mesenchymal stromal cells from bone marrow. In: *Stem Cells* 27:2331–2341.
- Bieback, K. et al. (2012a): Replicative aging and differentiation potential of human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells expanded in pooled human or fetal bovine serum. In: *Cytotherapy* 14:570–583.
- Bieback, K. et al. (2012b): Mesenchymal stromal cells (MSCs): science and f(r)iction. In: *J Mol Med (Berl)* 90:773–782.
- Blank, U. et al. (2012): Angptl4 maintains in vivo repopulation capacity of CD34+ human cord blood cells. In: *Eur J Haematol* 89:198–205.
- Buehr, M. et al. (2008): Capture of authentic embryonic stem cells from rat blastocysts. In: *Cell* 135:1287–1298.
- Buganim, Y. et al. (2012): Single-cell expression analyses during cellular reprogramming reveal an early stochastic and a late hierarchic phase. In: *Cell* 150:1209–1222.
- Buganim, Y. et al. (2013): Mechanisms and models of somatic cell reprogramming. In: *Nat Rev Genet* 14:427–439.
- Campbell, K.H. et al. (1996): Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. In: *Nature* 380:64–66.
- Chambers, I. et al. (2007): Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. In: *Nature* 450:1230–1234.
- Choi, D. et al. (2005): In vitro differentiation of mouse embryonic stem cells: enrichment of endodermal cells in the embryoid body. In: *Stem Cells* 23:817–827.

- Davis, R.L. et al. (1987): Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. In: *Cell* 51:987–1000.
- Dinger, T.C. et al. (2008): Androgenetic embryonic stem cells form neural progenitor cells in vivo and in vitro. In: *Stem Cells* 26:1474–1483.
- Eckardt, S. et al. (2011): Gene therapy by allele selection in a mouse model of beta-thalassemia. In: *J Clin Invest* 121:623–627.
- Efroni, S. et al. (2008): Global transcription in pluripotent embryonic stem cells. In: *Cell Stem Cell* 2:437–447.
- Ehninger, A./Trumpp, A. (2011): The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. In: *J Exp Med* 208(3):421–428.
- Ferreira, M.S. et al. (2013): Two-dimensional polymer-based cultures expand cord blood-derived hematopoietic stem cells and support engraftment of NSG mice. In: *Tissue Eng Part C Methods* 19(1):25–38.
- Ficz, G. et al. (2011): Dynamic regulation of 5-hydroxymethylcytosine in mouse ES cells and during differentiation. In: *Nature* 473(7347):398–402.
- Florian, M.C. et al. (2012): Cdc42 activity regulates hematopoietic stem cell aging and rejuvenation. In: *Cell Stem Cell* 10(5):520–530.
- Francis, D.P. et al. (2013): Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in heart disease: Discrepancies and contradictions. In: *Int J Cardiol* 168(4):3381–3403.
- Frank, S. et al. (2012): Small molecule-assisted, line-independent maintenance of human pluripotent stem cells in defined conditions. In: *PLoS One* 7(7):e41958.
- Gafni, O. et al. (2013): Derivation of novel human ground state naive pluripotent stem cells. In: *Nature* 504(7479):282–286.
- Geiger, H. et al. (2013): The ageing haematopoietic stem cell compartment. In: *Nat Rev Immunol* 13:376–389.
- Gifford, C.A. et al. (2013): Transcriptional and epigenetic dynamics during specification of human embryonic stem cells. In: *Cell* 153:1149–1163.
- Han, D.W. et al. (2012): Direct reprogramming of fibroblasts into neural stem cells by defined factors. In: *Cell Stem Cell* 10(4):465–472.
- Hanna, J. et al. (2009): Metastable pluripotent states in NOD-mouse-derived ESCs. In: *Cell Stem Cell* 4(6):513–524.
- Hanna, J.H. et al. (2010a): Pluripotency and cellular reprogramming: facts, hypotheses, unresolved issues. In: *Cell* 143(4):508–525.
- Hanna, J. et al. (2010b): Human embryonic stem cells with biological and epigenetic characteristics similar to those of mouse ESCs. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:9222–9227.
- Harding, J. et al. (2013): Large animal models for stem cell therapy. In: *Stem Cell Res Ther* 4(2):23.
- Haupt, S. et al. (2012): Automated selection and harvesting of pluripotent stem cell colonies. In: *Bio-technol Appl Biochem* 59(2):77–87.
- Hayashi, K. et al. (2008): Dynamic equilibrium and heterogeneity of mouse pluripotent stem cells with distinct functional and epigenetic states. In: *Cell Stem Cell* 3(4):391–401.

- Heine, H. (2006): Lehrbuch der biologischen Medizin. Grundregulation und Extrazelluläre Matrix. Vol 3. Auflage, Stuttgart.
- Hope, K./Bhatia, M. (2011): Clonal interrogation of stem cells. In: *Nat Methods* 8:36–40.
- Ivanova, N.B. et al. (2002): A stem cell molecular signature. In: *Science* 298:601–604.
- Keverne, E.B. et al. (1996): Genomic imprinting and the differential roles of parental genomes in brain development. In: *Brain Res Dev Brain Res* 92(1):91–100.
- Kim, J.B. et al. (2009): Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. In: *Cell* 136(3):411–419.
- Koch, P. et al. (2009): A rosette-type, self-renewing human ES cell-derived neural stem cell with potential for in vitro instruction and synaptic integration. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(9):3225–3230.
- Konstantinov, I.E. (2000): In search of Alexander A. Maximow: the man behind the unitarian theory of hematopoiesis. In: *Perspect Biol Med* 43(2):269–276.
- Krug, A.K. et al. (2013): Human embryonic stem cell-derived test systems for developmental neurotoxicity: a transcriptomics approach. In: *Arch Toxicol* 87(1):123–143.
- Le Blanc, K. et al. (2008): Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. In: *Lancet* 371(9624):1579–1586.
- Le Blanc, K. et al. (2003): Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. In: *Scand J Immunol* 57(1):11–20.
- Lin, G. et al. (2007): A highly homozygous and parthenogenetic human embryonic stem cell line derived from a one-pronuclear oocyte following in vitro fertilization procedure. In: *Cell Res* 17(12):999–1007.
- Löser, P. et al. (2012): Scope and impact of international research in human pluripotent stem cells. In: *Stem Cell Rev* 8(4):1048–1055.
- Mai, Q. et al. (2007): Derivation of human embryonic stem cell lines from parthenogenetic blastocysts. In: *Cell Res* 17:1008–1019.
- Mann, J.R. et al. (1990): Androgenetic mouse embryonic stem cells are pluripotent and cause skeletal defects in chimeras: implications for genetic imprinting. In: *Cell* 62(2):251–260.
- Marks, H. et al. (2012): The transcriptional and epigenomic foundations of ground state pluripotency. In: *Cell* 149(3):590–604.
- Marx, U. et al. (2013): Automatic production of induced pluripotent stem cells. In: *Procedia CIRP* 5:2–6.
- McGrath, J./Solter, D. (1984): Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. In: *Cell* 37(1):179–183.
- Mendez-Ferrer, S. et al. (2010): Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. In: *Nature* 466(7308):829–834.
- Metcalfe, D. (2008): Hematopoietic cytokines. In: *Blood* 111:485–491.
- Morris, S.A./Daley, G.Q. (2013): A blueprint for engineering cell fate: current technologies to reprogram cell identity. In: *Cell Res* 23(1):33–48.
- Müller, I. et al. (2008): Mesenchymal stem cell therapy for degenerative inflammatory disorders. In: *Curr Opin Organ Transplant* 13(6):639–644.

- Müller, L.U. et al. (2009): Upping the ante: recent advances in direct reprogramming. In: *Mol Ther* 17(6):947–953.
- Müller-Röber, B. et al. (2009): Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Dornburg.
- Munzel, M./Globisch, D./Carell, T. (2011): 5-Hydroxymethylcytosine, the sixth base of the genome. In: *Angew Chem Int Ed Engl* 50:6460–6468.
- Nichols, J./Smith, A. (2009): Naive and primed pluripotent states. In: *Cell Stem Cell* 4(6):487–492.
- Niwa, H. et al. (2009): A parallel circuit of LIF signalling pathways maintains pluripotency of mouse ES cells. In: *Nature* 460(7251):118–122.
- Nowak-Imialek, M./Niemann, H. (2013): Pluripotent cells in farm animals: state of the art and future perspectives. In: *Reproduction, Fertility and Development* 25(1):103–128.
- O'Malley, J. (2013): High-resolution analysis with novel cell-surface markers identifies routes to iPS cells. In: *Nature* 499(7456):88–91.
- Owen, M./Friedenstein, A.J. (1988): Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. In: *Ciba Found Symp* 136:42–60.
- Peitz, M. et al. (2013): Disease-Specific iPS Cell Models in Neuroscience. In: *Curr Mol Med* 13(5):832–841.
- Pijnappel, W.W. et al. (2013): A central role for TFIID in the pluripotent transcription circuitry. In: *Nature* 495(7442):516–519.
- Polo, J.M. et al. (2012): A molecular roadmap of reprogramming somatic cells into iPS cells. In: *Cell* 151(7):1617–1632.
- Revazova, E.S. et al. (2007): Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. In: *Cloning Stem Cells* 9(3):432–449.
- Rieger, M.A. et al. (2009): Hematopoietic cytokines can instruct lineage choice. In: *Science* 325(5937):217–218.
- Robertson, E.J. et al. (1983): X-chromosome instability in pluripotential stem cell lines derived from parthenogenetic embryos. In: *J Embryol Exp Morphol* 74:297–309.
- Schiedlmeier, B. et al. (2007): HOXB4's road map to stem cell expansion. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(43):16952–16957.
- Schwartz, S.D. et al. (2012): Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. In: *Lancet* 379(9817):713–720.
- Sekiya, S./Suzuki, A. (2011): Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. In: *Nature* 475(7356):390–393.
- Shu, J. et al. (2013): Induction of pluripotency in mouse somatic cells with lineage specifiers. In: *Cell* 153(5):963–975.
- Solter, D. (2006): Imprinting today: end of the beginning or beginning of the end? In: *Cytogenet Genome Res* 113(1-4):12–16.
- Stappert, L. et al. (2013): MicroRNA-based promotion of human neuronal differentiation and subtype specification. In: *PLoS One* 8(3):e59011.

- Steinert, A.F. et al. (2012): Concise review: the clinical application of mesenchymal stem cells for musculoskeletal regeneration: current status and perspectives. In: *Stem Cells Transl Med* 1(3):237–247.
- Sternecker, J. et al. (2012): Concise review: Oct4 and more: the reprogramming expressway. In: *Stem Cells* 30(1):15–21.
- Strauer, B.E. et al. (2005): Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. In: *J Am Coll Cardiol* 46(9):1651–1658.
- Strauer, B.E. et al. (2010): The acute and long-term effects of intracoronary stem cell transplantation in 191 patients with chronic heart failure: the STAR-heart study. In: *Eur J Heart Fail* 12(7):721–729.
- Surani, M.A. et al. (1984): Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. In: *Nature* 308(5959):548–550.
- Tachibana, M. et al. (2013): Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. In: *Cell* 153(6):1228–1238.
- Takahashi, K./Yamanaka, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. In: *Cell* 126(4):663–676.
- Takeuchi, J.K./Bruneau, B.G. (2009): Directed transdifferentiation of mouse mesoderm to heart tissue by defined factors. In: *Nature* 459(7247):708–711.
- Tannenbaum, S.E. et al. (2012): Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells: platforms for future clinical applications. In: *PLoS One* 7(6):e35325.
- Tapia, N. et al. (2012): Reprogramming to pluripotency is an ancient trait of vertebrate Oct4 and Pou2 proteins. In: *Nat Commun* 3:1279.
- Tesar, P.J. et al. (2007): New cell lines from mouse epiblast share defining features with human embryonic stem cells. In: *Nature* 448(7150):196–199.
- Thieme, S. et al. (2013): The histone demethylase UTX regulates stem cell migration and hematopoiesis. In: *Blood* 121(13):2462–2473.
- Thier, M. et al. (2012): Direct conversion of fibroblasts into stably expandable neural stem cells. In: *Cell Stem Cell* 10(4):473–479.
- Thomson, J.A. et al. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: *Science* 282(5391):1145–1147.
- Till, J.E./McCulloch, E.A. (1961): A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. In: *Radiat Res* 14:213–222.
- Ventura Ferreira, M.S. et al. (2012): Ex vivo expansion of cord blood-CD34(+) cells using IGFBP(2) and Angptl-5 impairs short-term lymphoid repopulation in vivo. In: *J Tissue Eng Regen Med*, Online-Publikation 01.06.2012. DOI: 0.1002/term.1486.
- Vierbuchen, T. et al. (2010): Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. In: *Nature* 463(7284):1035–1041.
- Walenda, T. et al. (2011): Synergistic effects of growth factors and mesenchymal stromal cells for expansion of hematopoietic stem and progenitor cells. In: *Exp Hematol* 39(6):617–628.
- Wilkinson, L.S. et al. (2007): Genomic imprinting effects on brain development and function. In: *Nat Rev Neurosci* 8(11):832–843.

- Wobus, A.M. et al. (2006): Stammzellforschung und Stammzelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. München.
- Wobus, A.M./Loser, P. (2011): Present state and future perspectives of using pluripotent stem cells in toxicology research. In: *Arch Toxicol* 85(2):79–117.
- Wolber, W. et al. (2013): Phenotype and stability of neural differentiation of androgenetic murine ES cell-derived neural progenitor cells. In: *Cell Medicine* 5(1):29–42.
- Wossidlo, M. et al. (2011): 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. In: *Nat Commun* 2:241.
- Wray, J. et al. (2011): Inhibition of glycogen synthase kinase-3 alleviates Tcf3 repression of the pluripotency network and increases embryonic stem cell resistance to differentiation. In: *Nat Cell Biol* 13(7):838–845.
- Yamanaka, S./Blau, H.M. (2010): Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. In: *Nature* 465(7299):704–712.
- Yang, N. et al. (2013): Generation of oligodendroglial cells by direct lineage conversion. In: *Nat Biotechnol* 31(5):434–439.
- Ying, Q.L. et al. (2008): The ground state of embryonic stem cell self-renewal. In: *Nature* 453(7194):519–523.
- Young, R.A. (2011): Control of the embryonic stem cell state. In: *Cell* 144(6):940–954.
- Yousef, M. et al. (2009): The BALANCE study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. In: *J Am Coll Cardiol* 53(24):2262–2269.
- Zhou, Q. et al. (2008): In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. In: *Nature* 455(7213):627–632.
- Zhu, Y. et al. (2013): Three-dimensional neuroepithelial culture from human embryonic stem cells and its use for quantitative conversion to retinal pigment epithelium. In: *PLoS One* 8(1):e54552.

