

# Zusammenfassung

Die Stammzellforschung hat sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt und umfasst sowohl die Grundlagenforschung als auch klinische Anwendungen. Der Erkenntnisgewinn und Wissenszuwachs über Stammzellen ist immens und das biomedizinische Interesse an und die Anwendung von Stammzellen reichen weit über die konventionelle stammzellbasierte Therapie (wie z. B. mit Blutstammzellen) hinaus. Insbesondere die künstliche Herstellung von Stammzellen durch Reprogrammierung normaler Körperzellen, das Genome-Editing (ein Verfahren, bei dem DNA gezielt verändert werden kann) und die Entwicklung organähnlicher Strukturen (Organoide) haben völlig neue Perspektiven eröffnet, wie Stammzellen hergestellt und in der Grundlagenforschung, Medizin und Medikamentenentwicklung genutzt werden können. Daraus ergeben sich wissenschaftliche, medizinische, rechtliche und gesellschaftliche Herausforderungen, die bereits jetzt absehbar sind und zeitnah adressiert werden müssen.

Stammzellen können danach unterschieden werden, ob sie natürlich vorkommen („konventionell“) oder künstlich hergestellt werden („engineered“), sowie nach ihrem jeweiligen Entwicklungspotenzial.

## Natürliche humane Stammzellen

Es gibt verschiedene „konventionelle“ Stammzellen, die sich in ihrem Entwicklungspotenzial unterscheiden: So werden totipotente Stammzellen, pluripotente embryonale Stammzellen und multipotente adulte (auch „somatische“ oder „gewebsspezifische“) Stammzellen voneinander differenziert.

Totipotente Stammzellen besitzen die Fähigkeit, alle Zelltypen des Embryos inklusive der extraembryonalen Zellen (Plazenta) und somit auch einen ganzen Organismus hervorzubringen. Nach der Befruchtung induzieren maternale Faktoren in der Zygote die epigenetische Reprogrammierung der Genome von Oozyte und Spermium und etablieren so die Fähigkeit der Totipotenz. Mit zunehmenden Teilungen verlieren die Toch-

terzellen ihr Entwicklungspotenzial und damit ihre Totipotenz bereits in den ersten Tagen nach der Befruchtung.

Pluripotente embryonale Stammzellen (ES-Zellen) kommen im sich entwickelnden Embryo in einem definierten Entwicklungszustand (Blastozyste) vorübergehend (transient) vor. ES-Zellen sind in der Lage, Zellen aller drei Keimblätter des Embryos zu bilden und sich somit in alle über 200 Zelltypen unseres Körpers (einschließlich der Keimbahnzellen) auszudifferenzieren (Pluripotenz).

Multipotente adulte Stammzellen sind in ihrem Differenzierungspotenzial bereits auf die Bildung spezifischer Organe oder Gewebe eingeschränkt. Sie können nicht mehr alle Zelltypen des Körpers ausbilden, sondern sind auf bestimmte Entwicklungslinien festgelegt und können nur Zelltypen ihres jeweiligen Organs oder Gewebes hervorbringen (daher auch der Name „somatische“ oder „gewebsspezifische“ Stammzellen). So können etwa neuronale Stammzellen Neurone und andere Zellen des Nervensystems hervorbringen, aber keine anderen Körperzellen. In unserem Organismus sorgen multipotente Stammzellen für die Regeneration und Reparatur von Geweben und Organen. Blutbildende Stammzellen sind bislang der am besten erforschte multipotente adulte Stammzelltyp. Die Transplantation von Blutstammzellen ist ein seit Jahrzehnten etabliertes und gut erprobtes Behandlungsverfahren in der Medizin, zum Beispiel bei Leukämien (Blutkrebs). Ein weiteres wichtiges Beispiel für adulte Stammzellen sind mesenchymale Stammzellen (Bindegewebsstammzellen, auch mesenchymale Stromazellen genannt), die inzwischen zur Behandlung von Knochen- und Knorpeldefekten klinisch erprobt werden.

## Künstliche humane Stammzellen

Neuere Technologien ermöglichen die künstliche Erzeugung von Stammzellen aus somatischen Zellen (also aus ausdifferenzierten Körperzellen ohne Stammzellfähigkeiten). Dieser Prozess wird als Reprogrammierung bezeichnet. So werden durch die Expression bestimmter Transkriptionsfaktoren (Proteine, die an DNA binden und dadurch das Ablesen [Transkription] der Gene regulieren) in Haut- oder Blutzellen sogenannte „induzierte pluripotente Stammzellen“ (iPS-Zellen) hergestellt. iPS-Zellen können ähnlich wie ES-Zellen alle Zelltypen des Körpers hervorbringen (Pluripotenz). Mithilfe der iPS-Technologie können den humanen ES-Zellen (hES-Zellen) ähnliche Zellen hergestellt werden, ohne dass dies zu einem vor allem in Deutschland oft als ethisch und rechtlich problematisch angesehenen Verbrauch von Embryonen führt. Solche humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) haben das gleiche Genom wie die zur Reprogrammierung verwendeten Körperzellen, sodass patienten- und

krankheitsspezifische Zellen erhalten werden können. Diese stehen dann im Rahmen einer sogenannten personalisierten Medizin für Studien zur Krankheitsentstehung, Medikamentenentwicklung und regenerative Therapien zur Verfügung. Durch die breite und weltweite Anwendung der iPS-Reprogrammierungsmethode erlebten die grundlagen- und translationsorientierten Stammzelldisziplinen in den vergangenen Jahren einen großen Erkenntnisprung. So gibt es durch den Einsatz von neuen Hochdurchsatzsequenzierungsmethoden und der Bioinformatik heute ein umfassendes und tiefes molekulares Verständnis von natürlicher und künstlich induzierter Pluripotenz.

Die iPS-Technologie hat seit ihrer Entwicklung im Jahr 2006 eine Vielzahl von Reprogrammierungsstudien hervorgerufen, von der Reprogrammierung zur Pluripotenz bis zur Umprogrammierung von somatischen Zellen zu Zellen aller drei Keimblätter unter Umgehung des pluripotenten Stadiums (auch „direkte Reprogrammierung“ oder „Transdifferenzierung“). Diese Studien werden dabei sowohl *in vitro* als auch *in vivo* (in Tiermodellen) durchgeführt. Bei der sogenannten direkten Reprogrammierung werden – ähnlich wie bei der iPS-Reprogrammierung – bestimmte Kombinationen von Transkriptionsfaktoren, aber auch RNA, Proteine oder spezifische Faktoren (wie etwa solche, die den Verpackungsgrad der DNA beeinflussen) verwendet. So können zum Beispiel Fibroblasten (Bindegewebszellen) direkt zu neuronalen Zellen (Nervenzellen, Neurone) oder neuralen Stammzellen umprogrammiert werden. Die resultierenden Zellen werden dann als „induzierte Neurone“ beziehungsweise „induzierte neurale Stammzellen“ bezeichnet. Auch induzierte Herzmuskelzellen konnten durch die direkte Reprogrammierung mit einem hierfür spezifischen Set an Transkriptionsfaktoren gewonnen werden.

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich der neue Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften mit diesem Gebiet und stellt in einem weit gefassten Spektrum von Beiträgen Aspekte von besonders aktueller Relevanz für das Forschungsfeld, aber auch für Medizin und Gesellschaft vor. Zu ausgewählten Bereichen der Stammzellforschung wird der aktuelle Stand (Frühjahr 2017) vorgestellt und in ethischen und rechtlichen Dimensionen reflektiert. Der neue Themenband ist eine konsequente Fortsetzung des Themenbandes von Wobus et al. „Stammzellforschung und Zelltherapie“ von 2006 sowie der regelmäßigen Gentechnologieberichte der IAG.

Dem Band sind Kernaussagen und Handlungsempfehlungen der IAG *Gentechnologiebericht* vorangestellt, die alle Mitglieder gemeinsam verantworten. Im ersten Kapitel wird in die Stammzellforschung eingeführt und ein Überblick über relevante Entwicklungen sowie offene Probleme gegeben. Dabei wird auch auf Themen verwiesen, die im vorliegenden Themenband nicht weiter vertieft werden konnten, aber für ein vollstän-

diges Bild der Stammzellforschung wichtig sind (Kapitel 1). Es folgt eine methodische Einführung in die für die IAG *Gentechnologiebericht* kennzeichnende Problemfeld- und Indikatorenanalyse mit einer Darstellung der identifizierten Problemfelder und Indikatoren auf dem Gebiet der Stammzellforschung (Kapitel 2). Im dritten Kapitel werden aktuelle naturwissenschaftliche Übersichtsarbeiten zum aktuellen Stand unterschiedlicher wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen zusammengefasst, die die Arbeitsgruppe in einem Sonderheft der Zeitschrift *Journal of Molecular Medicine* im Juli 2017 herausgegeben hat (Kapitel 3). Die zusammengefassten Review-Artikel befassen sich mit der direkten Reprogrammierung von Körperzellen (Kapitel 3.1), der Modellierung neurodegenerativer Erkrankungen (Kapitel 3.2), der Totipotenz im Mausmodell (Kapitel 3.3.), der Fehlregulation von Blutstammzellen bei Leukämie (Kapitel 3.4) und der Erforschung von Organoiden (Kapitel 3.5). Der naturwissenschaftliche Teil des Buches wird abgerundet durch die Untersuchung der Frage, wie die neuen Methoden des Genome-Editings die Stammzellforschung beeinflussen (Kapitel 4).

Im Anschluss an diese Darstellung des aktuellen Stands der Forschung nehmen zwei Beiträge den aktuellen Stand der Anwendungen in den Blick, indem sie einen Überblick zu internationalen klinischen Studien mit Zelltherapeutika auf Basis humaner pluripotenter Stammzellen liefern (Kapitel 5) und international bestehende ungeprüfte Stammzelltherapieangebote kritisch reflektieren (Kapitel 6). Im siebten Kapitel wird der wissenschaftliche Diskurs um ethische Aspekte von hiPS-Zellen anhand einer Studie zu publizierten Fachartikeln rekonstruiert und ausgewertet (Kapitel 7). Nach einer vergleichenden Darstellung der bioethischen Debatten in Deutschland und Großbritannien (Kapitel 8) geht es in zwei rechtlichen Beiträgen sowohl um die deutsche Rechtslage der Stammzellforschung bezogen auf Forschung und Anwendung (Kapitel 9) als auch um die kommerzielle Verwendung und Patentierung von Stammzellen sowie der darauf basierenden Verfahren und Produkte (Kapitel 10). Die fachspezifischen Beiträge werden abschließend ergänzt und eingerahmt durch die Abbildung der Ergebnisse aus der von der Arbeitsgruppe durchgeführten quantitativen Indikatorenanalyse für die Stammzellforschung in Deutschland (Kapitel 11).

## Kapitel 1: Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung: eine Einführung (Martin Zenke, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl)

Die aktuellen Entwicklungen der Stammzellforschung umfassen sowohl Fortschritte in der Grundlagenforschung als auch in der klinischen Anwendung. In der Einleitung wird einerseits in Form eines Überblicks in das Thema eingeführt, andererseits werden gerade auch solche Entwicklungen dargestellt, die im Themenband nicht in einem

eigenen Beitrag aufgegriffen werden konnten, aber dennoch für das Gebiet der Stammzellforschung von großer Bedeutung sind. Hierzu gehören beispielsweise verschiedene Stammzelltypen wie Stammzellen aus Nabelschnurblut, die inzwischen routinemäßig eingelagert werden, oder uniparentale Stammzellen, die zum Beispiel bei der Parthenogenese aus unbefruchteten Eizellen gewonnenen werden. Auch die Erzeugung artübergreifender Mischwesen (Chimären), etwa Blastozysten mit Gewebe aus Maus und Ratte oder Mensch und Schwein, mit dem Ziel der Herstellung von Spenderorganen wird kurz vorgestellt. Daneben wird in die aktuelle normative Debatte um ethische und rechtliche Aspekte der Stammzellforschung, insbesondere hinsichtlich des Kriteriums der Totipotenz, der Nutzung von hES-Zellen zur Reduktion von Tierversuchen und der Patentierung von parthenogenetischen Stammzellen, eingeführt. Ein Ausblick auf Perspektiven der Stammzellforschung rundet das Kapitel ab.

## Kapitel 2: Problemfelder und Indikatoren zur Stammzellforschung: eine methodische Einführung (Sabine Könninger, Lilian Marx-Stölting)

Die Stammzellforschung ist ein Forschungsgebiet, das bereits seit Langem Gegenstand des Monitorings der IAG *Gentechnologiebericht* ist (siehe dazu den Themenband Wobus et al., 2006 sowie die *Gentechnologieberichte* der IAG). Die von der Arbeitsgruppe erarbeiteten Ergebnisse sollen als Informationsquelle dienen und den öffentlichen Diskurs durch quantitative Daten befördern. Zur Aufschlüsselung des Diskursfeldes dient die sozialwissenschaftlich motivierte Problemfeld- und Indikatorenanalyse als bewährte Methode. In der aktuellen Indikatorenanalyse, die auf die Untersuchungen zur Stammzellforschung im „Dritten *Gentechnologiebericht*“ von 2015 aufbaut und diese aktualisiert, lässt sich Folgendes feststellen:

Um die Stammzellforschung in Deutschland ist es etwas ruhiger geworden, was sich in sinkenden Zahlen von Artikeln zum Thema der für die Analyse exemplarisch ausgewählten vier Leit-Printmedien *F.A.Z.*, *SZ*, *Die Zeit* und *Der Spiegel* zeigt. Auch die „Pluralisierung“ der Berichterstattung hat abgenommen. Das bedeutet, dass die Themen im Vergleich zur Zeit bis 2003 in weniger Ressorts verhandelt werden (nun überwiegend im wissenschaftlichen Ressort) und dass die Vielfalt der zitierten Akteure/Akteurinnen abgenommen hat (nun überwiegend Biologen/Biologinnen, Mediziner/Medizinerinnen, Juristen/Juristinnen sowie Mitglieder des Deutschen Ethikrates und weniger zivilgesellschaftliche Akteure/Akteurinnen). Auffallend ist auch, dass Frauen kaum noch als Akteurinnen in den Medien auftreten und mehr über sie gesprochen wird, was zu Beginn der 2000er Jahre ganz anders war, als Frauen explizit an der gesellschaftlichen Debatte partizipierten. Dennoch spielen ethische Aspekte, insbeson-

dere der Status des Embryos, nach wie vor eine sehr wichtige Rolle in der medialen Auseinandersetzung mit dem Thema. Auch lassen sich vielfach Problematisierungen der Stammzellforschung finden. So sind die Möglichkeit und Schwierigkeiten einer Steuerung der Entwicklungen innerhalb der Stammzellforschung ebenso ein Thema, wie Fragen nach sozialen Folgen für Mensch und Gesellschaft, zum Beispiel nach Veränderungen von Sexualität, Zeugung und Fortpflanzung und dem konventionellen Familienmodell. Neu ist auch eine zunehmende Thematisierung von Tierversuchen im Kontext der Stammzellforschung.

### Kapitel 3: Zusammenfassungen zum Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen (Lilian Marx-Stölting)

Im dritten Kapitel wird der aktuelle naturwissenschaftliche Stand (Frühjahr 2017) ausgewählter Forschungsbereiche der Stammzellforschung dargestellt. Dafür wurden Beiträge namhafter Autoren/Autorinnen für das im Juli 2017 erschienene Sonderheft „Stem cells: from biomedical research towards clinical applications“ des *Journals of Molecular Medicine* von Lilian Marx-Stölting zusammengefasst und übersetzt.<sup>1</sup> Zentral sind dabei unter anderem verschiedene Möglichkeiten der Re- oder Umprogrammierung von Zellen, das heißt der Umwandlung von bereits differenzierten Zellen in einen weniger differenzierten Zustand oder einen anders differenzierten Zelltyp.

Fortschritte in unserem Verständnis von Stammzellen, insbesondere von ES-Zellen, und der molekularen Grundlagen der Pluripotenz (also der Fähigkeit, alle Zelltypen eines Organismus hervorzubringen) ermöglichten 2006 die Generierung von iPS-Zellen aus ausdifferenzierten somatischen Zellen (Körperzellen). Diese bahnbrechenden Studien lösten eine ganze Welle darauf aufbauender und darüber hinausgehender Reprogrammierungsstudien aus. Dazu gehört auch die Transdifferenzierung (auch „direkte Reprogrammierung“ eines Zelltyps in einen anderen ohne den Zwischenschritt über ein pluripotentes Stadium) von somatischen Zellen. Der Beitrag „Die neue Technologie der zellulären Reprogrammierung und ihre Anwendung in der Medizin“ (Kapitel 3.1) von Moritz Mall und Marius Wernig, Stanford University, USA, stellt wichtige Ergebnisse von In-vitro- und In-vivo-Reproprogrammierungsstudien vor und fasst Mechanismen, Mediatoren und Hindernisse bei der Reprogrammierung zusammen.

Die Entwicklung verschiedener methodischer Strategien zur Reprogrammierung beeinflusste auch die Modellierung von neuronalen Krankheiten, da spezifische neuro-

<sup>1</sup> Special Issue 2017: Stem cells: from biomedical research towards clinical applications. In: *Journal of Molecular Medicine* 95(7): 683ff. Unter: <https://link.springer.com/journal/109/95/7/page/1> [28.11.2017].

nale Zellen, die zuvor schwer zugänglich waren, nun in großer Zahl und sehr rein gewonnen werden und in vitro studiert werden können. Besonders iPS-Zellen ermöglichen neue Wege der Forschung, da sie auch aus somatischen Zellen von Patienten/Patientinnen gewonnen werden können. Der Beitrag „Modellierung neurodegenerativer Erkrankungen mittels induziert pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen): ein Fokus auf Autophagie“ von Johannes Jungverdorben, Andreas Till und Oliver Brüstle, Universität Bonn, (Kapitel 3.2) bietet einen umfassenden Überblick über das Forschungsgebiet zur Krankheitsmodellierung mit einem besonderen Fokus auf dem Phänomen der „Autophagie“, dem Prozess, mit dem Zellen eigene Zellbestandteile abbauen und verwerten (von griech. „autophagos“ = „sich selbst verzehrend“).

Als „Totipotenz“ wird die Fähigkeit von Zellen bezeichnet, einen ganzen Organismus mit dem zugehörigen extraembryonalen Gewebe hervorbringen zu können. Bei Säugetieren ist die befruchtete Eizelle (Zygote) die paradigmatische totipotente Zelle, aus der im Laufe der Embryonalentwicklung sämtliche anderen Zelltypen des Organismus durch Differenzierung hervorgehen. Während des Befruchtungsvorgangs induzieren maternale Faktoren in der Eizelle (Oozyte) die epigenetische Reprogrammierung der (differenzierten) Genome von Oozyte und Spermium zur Totipotenz. Wie diese natürliche Induktion von Totipotenz genau erfolgt und welche Faktoren dafür wichtig sind, wird derzeit intensiv erforscht. Der Beitrag „Totipotenz im Mausmodell“ von Guangming Wu, Lei Lei und Hans R. Schöler, Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin, Münster, (Kapitel 3.3) fasst den derzeitigen Wissensstand um die Induktion und Etablierung von Totipotenz zusammen und stellt wichtige molekulare Mechanismen vor. Auch der Verlust von Totipotenz während der Embryonalentwicklung wird thematisiert.

Hämatopoetische Stammzellen (Blutstammzellen) sind aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit besonders gut erforscht, was zu einem guten Verständnis der genregulatorischen Netzwerke geführt hat, welche die Blutzellbildung (Hämatopoese) ermöglicht. Dies beinhaltet auch das Wissen um bestimmte Mutationen, die das Funktionieren der Hämatopoese stören und bei der Entstehung von Leukämien eine wichtige Rolle spielen. Der Beitrag „Fehlregulierung der regulatorischen Programme von Blutstammzellen bei akuter myeloischer Leukämie (AML)“ von Silvia Basilico und Berthold Göttgens, University of Cambridge, Großbritannien, (Kapitel 3.4) beschreibt die Fortschritte bei der Erforschung und neue Konzepte der Entstehung von Leukämien mit einem Fokus auf akute myeloische Leukämie.

Der Beitrag „Aus Stammzellen abgeleitete Organoide und ihre Bedeutung für die biomedizinische Forschung und Therapie“ von Sina Bartfeld und Hans Clevers, Universität Würzburg und Hubrecht Institute, Utrecht, Niederlande, (Kapitel 3.5) erweitert die auf Stammzellen basierende In-vitro-Krankheitsmodellierung um dreidimensionale

organähnliche Strukturen, die als „Organoide“ bezeichnet werden. Organoide spiegeln die Umgebung von Organen *in vivo* besser wider als einzelne Zellen oder Zellkolonien in zweidimensionalen Kulturen konventioneller Zellkultur. Sie bilden daher aktuell ein wichtiges Forschungsfeld und werden in der Grundlagenforschung, für die Krankheitsmodellierung sowie innerhalb der personalisierten Medizin eingesetzt.

#### Kapitel 4: Genomeditierung durch CRISPR und Co (Boris Fehse)

Das Genome-Editing (auch „Genomchirurgie“ oder „Genomeditierung“) bietet mit neuen Methoden (besonders CRISPR/Cas) die Möglichkeit, Gene und Genome schneller, präziser und kostengünstiger zu verändern als dies bislang möglich war. Die neuen Methoden revolutionieren derzeit sowohl die Grundlagenforschung als auch die angewandte Forschung in Biologie, Biomedizin und Biotechnologie. Auch für die klinische Anwendung in der Medizin werden neue Therapieansätze denkbar, welche die sogenannte somatische Gentherapie (die an Körperzellen ansetzt) auf eine neue Stufe heben könnten. So könnten dem Körper erkrankte Zellen entnommen, *in vitro* gentechnisch modifiziert und/oder repariert und dem Körper wieder zurückgegeben werden. Allerdings ist derzeit noch offen, ob die neuen Methoden tatsächlich altbekannte Hindernisse und Hürden der Gentherapie auf dem Weg von der Idee in die Klinik überwinden können. Ein Hauptproblem ist dabei, wie die Bestandteile, die für eine Genmodifikation benötigt werden, in die Zielzellen eingebracht werden können („delivery“). Der Beitrag von Boris Fehse führt zunächst in unterschiedliche Methoden des Genome-Editings ein und stellt die nötigen Werkzeuge vor, wobei nicht nur auf CRISPR/Cas eingegangen wird, sondern auch vergleichend auf frühere Ansätze des Genome-Editings. Daran anschließend werden die klinische Nutzung und die dabei zu antizipierenden Schwierigkeiten diskutiert. Auch auf ethische und rechtliche Dimensionen der neuen technischen Möglichkeiten wird kurz eingegangen, mit besonderem Fokus auf der Modifikation von Keimbahnzellen (Keimbahneingriffe).

#### Kapitel 5: Zelltherapeutika auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen: internationale klinische Studien im Überblick (Peter Löser, Anke Guhr, Sabine Kobold, Andrea E. M. Seiler Wulczyn)

Seit Beginn der wissenschaftlichen Erforschung menschlicher pluripotenter Stammzellen (hPS-Zellen) vor nahezu 20 Jahren war ihre medizinische Nutzung im Rahmen regenerativer Therapien zentrales Ziel. Inzwischen wurden und werden außerhalb Deutschlands erste klinische Studien unter Verwendung von aus hPS-Zellen abgelei-



teten Zellen durchgeführt. Der Beitrag von Peter Löser, Anke Guhr, Sabine Kobold und Andrea Seiler Wulczyn bietet einen Überblick über diese Studien, stellt erste (vorläufige) Ergebnisse vor und diskutiert einige mit der klinischen Nutzung von Stammzellderivaten verbundene Probleme. So haben erste klinische Studien gezeigt, dass aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen ohne das Auftreten befürchteter Nebenwirkungen zur Behandlung einiger bislang nicht heilbarer Erkrankungen eingesetzt werden können. Erforscht werden in diesen Studien etwa Verletzungen des Rückenmarks, degenerative Erkrankungen der Makula des Auges, Diabetes mellitus Typ I, ischämische Herzerkrankungen und Morbus Parkinson. Da sich alle Studien derzeit noch in frühen Phasen befinden, liegen über die Wirksamkeit der Zelltherapien bislang lediglich Anhaltspunkte vor, geben jedoch Anlass zu Optimismus. Bisher werden die meisten der klinischen Studien unter Verwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt; Zellprodukte auf der Grundlage von hiPS-Zellen werden aber aller Voraussicht nach in absehbarer Zeit verstärkt in klinischen Prüfungen zum Einsatz kommen. Ob und inwieweit künftig auch individualisierte, patientenspezifische Zell-/Gewebeersatztherapien auf breiter Basis entwickelt und eingesetzt werden können, ist derzeit noch offen. Im Beitrag wird darüber hinaus auf die nationale Situation eingegangen, unter welchen Bedingungen die Möglichkeit besteht, klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen in Deutschland durchzuführen. Bislang ist jedoch keine solche Studie aus Deutschland öffentlich bekannt.

## Kapitel 6: Ungeprüfte Stammzelltherapieangebote (Daniel Besser, Ira Herrmann, Martin Heyer)

Als „ungeprüfte Stammzelltherapien“ werden kommerzielle Behandlungsangebote bezeichnet, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und als Therapie keine behördliche Zulassung haben, aber dennoch zunehmend von Patienten/Patientinnen nachgefragt und auch über das Internet beworben werden. Gerade zur Behandlung von bisher nicht oder nur ungenügend therapierbaren Erkrankungen bestehen derartige Therapieangebote. Besonders problematisch ist dabei die große Anzahl angeblich durch solche Verfahren heilbarer Erkrankungen und damit potenzieller Patienten/Patientinnen. Häufig liegen keine näheren Informationen zu den verwendeten Stammzellen oder deren Derivaten, der Anwendungsmethode und der erstrebten Wirkungsweise vor. Der Beitrag von Daniel Besser, Ira Hermann und Martin Heyer fasst das gegenwärtige Angebot an ungeprüften Stammzelltherapien kritisch zusammen, stellt die rechtliche Einordnung dar und verweist auf Informationsangebote für Interessierte und Betroffene. Dabei wird auch auf Schwierig-

keiten der Überwachung und Regulierung ungeprüfter Angebote eingegangen, die Patienten/Patientinnen unter bestimmten Umständen schaden können. Da das Problem regulatorisch nur schwer in den Griff zu bekommen ist, wird es in Zukunft besonders um die transparente und umfassende Kommunikation über die zu erwartenden wissenschaftlich belegten und geprüften Therapien und um die Abgrenzung dieser von den ungeprüften Angeboten gehen. Patienten/Patientinnen müssen hier sorgfältig informiert und in die Lage versetzt werden, Chancen und Risiken der Behandlungen besser einschätzen zu können.

### Kapitel 7: Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: Induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem? (Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau)

Im Beitrag von Vasilija Rolfes, Uta Bittner und Heiner Fangerau wird der wissenschaftliche Diskurs um ethische Aspekte der Stammzellforschung der vergangenen zehn Jahre in den Blick genommen, mit besonderem Fokus auf hiPS-Zellen. Eine zentrale These lautet dabei, dass vor allem im Diskurs um hiPS-Zellen grundsätzliche moralische Bedenken einer anderen, eher risikoorientierten Bewertungsdimension Platz gemacht haben. Die Autoren/Autorinnen zeigen anhand einer Rekonstruktion des Diskurses durch eine quantitative und qualitative Studie der Abstracts von Fachartikeln, dass das Aufkommen von hiPS-Zellen die diskursive Landschaft der Stammzellforschung verändert hat. hiPS-Zellen wurden zunächst im Vergleich zu hES-Zellen überwiegend positiv bewertet, da ethische Hürden, die mit hES-Zellen assoziiert werden wie die Zerstörung von Embryonen, durch hiPS-Zellen umgangen werden können. Dies spiegelt sich in vielen Artikeln wider, die hiPS-Zellen gegenüber hES-Zellen als moralisch überlegen behandeln. Dabei werden auch eventuelle gesundheitliche Risiken in Verbindung mit hiPS-Zellen nicht stark negativ bewertet, sondern als lösbar angesehen. Diese medizinischen Problemlagen müssten gelöst werden, bevor es zu einer regulären klinischen Anwendung kommen könne. Daneben werfen neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Reprogrammierung in ein pluripotentes Stadium oder auch neue Technologien wie die Möglichkeit der Herstellung von Embryonen aus iPS-Zellen neue ethisch-rechtliche Fragen auf, beziehungsweise es werden alte Fragen zur Embryonenforschung wieder virulent, die jedoch in den untersuchten Abstracts der wissenschaftlichen Fachliteratur bisher nur selten artikuliert werden.

## Kapitel 8: Embryonen, Tiermodelle, Chimären. Stammzell-Ethik in Großbritannien und Deutschland (Christine Hauskeller, Clara Hick)

Der Beitrag von Christine Hauskeller und Clara Hick vergleicht ethische und rechtliche Aspekte der Stammzellforschung und die damit verbundenen Debatten und Regelungen in Deutschland und Großbritannien. Diese Länder werden oft als Gegenpole in der moralischen Beurteilung und gesetzlichen Regelung des Embryonenschutzes und damit auch der Stammzellforschung gesehen. Großbritannien wird dabei als „liberal“ (im Sinne von „zulassend“), Deutschland als „konservativ“ (im Sinne von „verbietend“) eingestuft. Die Autorinnen argumentieren, dass diese pauschale Einordnung nur bedingt zutrifft, und analysieren sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten der komplexen Diskussionen und Regelungen in beiden Ländern. Dabei werden exemplarisch drei strittige Themen der letzten zehn Jahre in Stammzellforschung und Reproduktionsmedizin diskutiert: die (genetische) Mensch-Tier-Grenze, Embryonen mit DNA von drei Personen und der Tierschutz. Die Untersuchung deutet darauf hin, dass sich der praktische Forschungsalltag in der Stammzellforschung heute trotz der unterschiedlichen Formen der Forschungsregulation in beiden Ländern kaum unterscheidet. Unterschiede werden hingegen vor allem im Umgang mit getroffenen Regelungen sichtbar: In Großbritannien werden die Folgen bestimmter Regelungen mittels transparenter Monitoring-Praktiken offen erforscht, während es in Deutschland schwieriger ist, verlässliche Zahlen zu Anwendungen zu erhalten, die nicht verboten sind, da oft nur das Verbotene streng überwacht wird. Eine Klassifizierung der britischen Stammzellforschung als „frei“ und der deutschen als „stark eingeschränkt“ greift auch deshalb zu kurz.

## Kapitel 9: Rechtliche Aspekte der Stammzellforschung in Deutschland: Grenzen und Möglichkeiten der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) und mit humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen)

(Sara Gerke, Jochen Taupitz)

Die Gewinnung, Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen ist in Deutschland grundsätzlich verboten. Einfuhr und Verwendung können jedoch unter bestimmten Voraussetzungen von der zuständigen Genehmigungsbehörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), Berlin, genehmigt werden. Der Beitrag von Sara Gerke und Jochen Taupitz führt zunächst in die Bestimmungen zur Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen nach dem Stammzellgesetz von 2002 ein, welches 2008 geändert wurde. Dabei wird das zugrunde liegende Regelungskonzept zum Schutz von Embryonen und hES-Zellen ausführlich dargelegt und kritisiert. Basierend auf der formulierten Kritik werden

Lösungsvorschläge erarbeitet und abschließend in zehn zentralen Thesen zusammengefasst. Dabei wird das Stammzellgesetz insbesondere in seinen Forschungsbeschränkungen beanstandet. So wird etwa vorgeschlagen, die Stichtagsregelung, nach der nur hES-Zellen importiert werden dürfen, die bis zum 1. Mai 2007 gewonnen wurden, entweder abzuschaffen oder durch einen gleitenden Stichtag oder auch eine Einzelfallprüfung zu ersetzen. Dabei kann auch die in Deutschland erlaubte Forschung an hiPS-Zellen die Genehmigungspraxis für die Einfuhr von hES-Zellen behindern, da hES-Zellen nur eingeführt werden dürfen, wenn deren Verwendung für das konkrete Forschungsvorhaben alternativlos ist. Auch wenn hiPS-Zellen die neuen Hoffnungsträger sind, gelten hES-Zellen weiterhin als „Goldstandard“ für Pluripotenz.

## Kapitel 10: Patentierung und Kommerzialisierung im Bereich der Stammzellforschung (Joseph Straus)

Der Beitrag von Joseph Straus legt den Schwerpunkt auf die Patentierung von auf hES-Zellen basierenden Verfahren, berücksichtigt jedoch auch Erfindungen im Bereich der hiPS-Zellen. Ausgehend von einer Analyse der Situation in den USA, die gut dokumentiert und daher auch aussagekräftig ist, wird auf die weniger gut dokumentierte patentrechtliche Situation in Europa eingegangen. Anders als in den USA sind in Europa nach der Rechtsprechung des Gerichtshofs der Europäischen Union von 2011, der sich das Europäische Patentamt angeschlossen hat, Verfahren von der Patentierung ausgeschlossen, wenn sie die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordern. Von diesem Patentierungsverbot sind Erfindungen, die hiPS-Zellen und hiPS-Zell-Linien verwenden oder als Ausgangsmaterial nutzen, grundsätzlich nicht erfasst. Die europäische Regelung zur Patentierung wird im Beitrag kritisch hinterfragt und Inkonsistenzen werden aufgezeigt. So ist in fast allen Mitgliedsstaaten der EU die Forschung an hES-Zellen sowie die kommerzielle Nutzung von hES-Zell-basierten Produkten erlaubt, die Ergebnisse dieser Forschung und Entwicklung dürfen jedoch nicht patentiert werden. Dies ist besonders vor dem Hintergrund problematisch, dass ein Patent keine Berechtigung zur Verwendung der patentierten Erfindung beinhaltet, sondern lediglich das Recht, anderen die Verwendung der Erfindung zu verbieten. Durch die derzeitige Rechtsprechung wird im Ergebnis die Patentierung als unethisch stigmatisiert und das freie Kopieren legalisiert.

## Kapitel 11: Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung (Sabine Könninger, Kathrin Hunze, Lilian Marx-Stölting)

Die Themenbände der IAG *Gentechnologiebericht* sollen nicht nur einen Überblick über die verschiedenen inhaltlichen Aspekte neuer Felder der Gentechnologie in Deutschland bieten, sondern die Bedeutung dieser Felder auch in messbarer und repräsentativer Form aufzeigen. Zu diesem Zweck werden über die Buchbeiträge der Experten/Expertinnen hinaus anhand einer Erhebung aktuelle Problemfelder erfasst und – soweit möglich – mithilfe von Indikatoren quantifiziert. Im Fall des hier vorliegenden Themenbands „Stammzellforschung: Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen“ können die präsentierten Daten als Erweiterung und Fortsetzung der zuletzt im „Dritten Gentechnologiebericht“ veröffentlichten Zahlen zur Stammzellforschung betrachtet werden, die ihrerseits bereits an Datenerhebungen für frühere Werke der IAG (Themenband „Stammzellforschung und Zelltherapie“, 2006; Zweiter Gentechnologiebericht, 2009) anknüpfen.

Zu folgenden Problemfeldern wurden Indikatoren ausgewertet: Rechtsrahmen, Tierversuche, Realisierung Forschungsziele, Realisierung medizinischer Zielsetzungen, Anwendungshorizonte, Forschungsstandort Deutschland, ökonomische Verwertbarkeit, öffentliche Wahrnehmung, Status Embryo, Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse, soziale Implikationen und ethische Implikationen. Die diesen Problemfeldern zugeordneten Indikatoren wurden im Sommer 2017 erhoben beziehungsweise aktualisiert und präsentieren, wo möglich, fortlaufende Daten von 2001 (der Gründung der Arbeitsgruppe) bis 2016. Die Erhebung bezieht sich auf Stammzellen im Allgemeinen, sofern eine Differenzierung der Daten in hES- und hiPS-Zellen möglich war, wurde dies berücksichtigt. Es ergibt sich in der Gesamtschau der Indikatoren folgendes Bild für den Themenbereich Stammzellforschung:

- ▶ **Anzahl internationaler Fachartikel zur Stammzellforschung:** Die Stammzellforschung ist international und national ein zunehmend wichtiger Forschungsbereich mit zahlreichen Fachpublikationen. Von 2001 bis 2013 steigt die Anzahl internationaler Fachartikel zum Thema kontinuierlich an und bleibt von 2013 bis 2015 auf hohem Niveau konstant. Die Anzahl der Artikel mit deutscher Erstautorschaft steigt jedoch über den gesamten Zeitraum (2001–2015) an. Die meisten Erstautorschaften aus Deutschland gibt es dabei auf dem Gebiet der hämatopoetischen Stammzellen. Im Zeitraum 2013–2016 wurden mehr Artikel zu hES-Zellen publiziert als zu hiPS-Zellen oder hämatopoetischen Stammzellen (SF-01).
- ▶ **Anzahl nationaler und internationaler Stammzellnetzwerke:** Es existieren zahlreiche internationale und europäische Netzwerke zur Stammzellforschung. Auch in

Deutschland gibt es Netzwerke auf nationaler, regionaler sowie auf Bundesländer-ebene. Seit dem Jahr 2002 gibt es zum Beispiel auf Länderebene das Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW (Nordrhein-Westfalen) und seit dem Jahr 2013 das nationale German Stem Cell Network. Dies spiegelt intensive Vernetzungsaktivitäten auf dem Gebiet der Stammzellforschung in Deutschland wider.

- ▶ Anzahl der Publikationen deutscher Forscher/-innen zu hES-Zellen: Die Anzahl der Publikationen deutscher Forscher/-innen zur hES-Zell-Forschung steigt im Laufe der Jahre 2001–2013 kontinuierlich an, ist jedoch im Vergleich zur Forschung mit adulten (hämatopoetischen) Stammzellen geringer.
- ▶ Anzahl der Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland: Die Importzahlen für hES-Zellen der einzelnen Bundesländer schwanken im Verlauf der Jahre (2002–2016) deutlich. Insgesamt gesehen besonders aktiv sind die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und Bayern. Am wenigsten aktiv sind im Vergleich dazu Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein. Bis Ende 2016 wurden vom Robert Koch-Institut 117 Genehmigungen für den Import von hES-Zellen erteilt. Die Anzahl an Genehmigungen pro Jahr schwankt, bleibt aber in der Größenordnung konstant (zwischen einem und 14 Anträgen). Die importierten hES-Zellen stammen aus zehn verschiedenen Ländern. In der Reihenfolge der Anzahl importierter Stammzelllinien sind dies: die USA, Singapur, Schweden, Israel, Großbritannien, Japan und Australien, Griechenland, Belgien und Spanien.
- ▶ Anzahl der Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die hES-Zellen verwenden: Die Anzahl der Forschergruppen und Einrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten, ist im Zeitraum von 2009 bis 2014 leicht angestiegen und anschließend wieder leicht gesunken.
- ▶ Anzahl der Forschungsvorhaben, die hES- oder hES- und hiPS-Zellen verwenden: Die meisten Forschergruppen, die in Deutschland mit hES-Zell-Linien arbeiten, nutzen auch hiPS-Zellen für vergleichende Studien beider Stammzelltypen.
- ▶ Online-Suchanfragen zum Thema Stammzellforschung: Die gesellschaftliche Auseinandersetzung mit der Stammzellforschung spiegelt sich unter anderem in der relativen Anzahl der Suchanfragen zur Stammzellforschung in der populären Suchmaschine Google wider. Nach einem Höhepunkt 2008 sinkt ab 2009 die Anzahl der relativen Suchanfragen im Vergleich zum Zeitraum 2004–2009 deutlich.
- ▶ Öffentliche Veranstaltungen zur Stammzellforschung: Es werden jedes Jahr verschiedene öffentliche Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung durchgeführt. Die Anzahl der Veranstaltungen schwankt zwischen acht und 13 in den Jahren 2011 bis 2016.

- ▶ Printmediale Abbildung zum Stichwort „Stammzellen“ und „Stammzellforschung“: Das Thema ist in den überregionalen Printmedien *Der Spiegel*, *Die Zeit*, *SZ* und *F.A.Z.* weiterhin präsent, jedoch deutlich weniger als in den Jahren 2001 bis 2008.
- ▶ Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich Stammzellforschung durch Anmel-der/-innen aus Deutschland: Es werden seit Beginn der Berichtsarbeit der IAG (2001) jedes Jahr zahlreiche Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland beim Deutschen Patentamt gelistet. Die Zahlen schwanken zwischen acht und 45 pro Jahr und sind in der Tendenz eher sin-kend.
- ▶ Klinische Studien mit aus hES- und hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen: Klinische Stu-dien finden mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen bereits statt, bisher allerdings nur im Ausland. Die internationalen Studien umfassen Verletzungen des Rücken-marks, verschiedene Augenkrankheiten, Diabetes und Herzversagen. Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen wird mittels krankheitsspezifischer hiPS-Zellen erforscht. Auch erste klinische Studien mit aus hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen wer-den international bereits durchgeführt.
- ▶ Neuerscheinungen zu den Stichworten „Stammzellen“ und „Stammzellforschung“: Die Anzahl der Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“ in der Deutschen Nationalbibliothek schwankt im Berichtszeitraum 2001–2016 zwischen null und 13 Neuerscheinungen pro Jahr. Mit dem Stichwort „Stammzell\*“ wurden fünf bis 31 Neuerscheinungen gefunden. Die meisten Neuerscheinungen gab es 2002 und 2007.
- ▶ Genehmigte Anzahl an Tieren für Versuchsvorhaben mit Bezug zur Stammzellfor-schung: Es wird nach wie vor eine Vielzahl genehmigter Tierversuche mit Bezug zur Stammzellforschung durchgeführt. Im Jahr 2015 wurden beispielsweise 176 Vorha-ben mit mehr als 325.000 Tieren von der Datenbank des Bundesinstituts für Risiko-bewertung erfasst.
- ▶ Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund: Die Fördersummen des Bundes für Stammzellforschung waren im Zeitraum 2008–2012 relativ hoch und sind seitdem stetig zurückgegangen (SF-14). Insgesamt betrachtet ist die Fördersum-me für Projekte, die ethische Aspekte integrieren oder ethische, soziale und recht-liche Aspekte der Stammzellforschung untersuchen im Vergleich zur Gesamtförde-rung und zur Förderung einzelner Bereiche der Stammzellforschung gering.

