

30.07.04

G - K - Wi

Unterrichtung
durch die Bundesregierung

**Erster Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die
Durchführung des Stammzellgesetzes (Erster Stammzellbericht)**

Bundesministerium
für Gesundheit und Soziale Sicherung
Dr. Klaus Theo Schröder
Staatssekretär

Bonn, den 28. Juli 2004

An den
Präsidenten des Bundesrates
Herrn Ministerpräsidenten
Dieter Althaus

Sehr geehrter Herr Präsident,

hiermit übersende ich den Ersten Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes (Erster Stammzellbericht). Der Bericht wurde von der Bundesregierung in der heutigen Kabinettsitzung beschlossen.

Mit freundlichen Grüßen
Dr. Klaus Theo Schröder

**Erster Erfahrungsbericht der Bundesregierung
über die Durchführung des Stammzellgesetzes**

(Erster Stammzellbericht)

	Inhalt	Seite
1.	Prüfung und Genehmigung von Anträgen auf Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken	2
1.1	Berichtsauftrag und Berichtszeitraum	2
1.2	Genehmigte Anträge und Genehmigungsverfahren	2
1.3	Erfüllung der Voraussetzungen nach § 5 StZG	5
1.4	Prüfung und Bewertung durch die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung	6
2.	Stand der Forschung mit Stammzellen	6
2.1	Einleitung	6
2.2	Stand der Forschungen mit menschlichen embryonalen Stammzellen	8
2.3	Stand der Forschungen mit menschlichen somatischen/adulten Stammzellen	9
2.4	Offene Fragen bei der Erforschung von menschlichen Stammzellen	10
2.5	Besondere Erkenntnisse der Forschungen mit tierischen Stammzellen	12
3.	Schlussfolgerungen	13
	Glossar	15

1. Prüfung und Genehmigung von Anträgen auf Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken

1.1 Berichtsauftrag und Berichtszeitraum

Dieser Erfahrungsbericht erfolgt aufgrund von § 15 des Gesetzes zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277). Er umfasst den Zeitraum vom Inkrafttreten des Stammzellgesetzes am 1. Juli 2002 bis zum 31. Dezember 2003.

1.2 Genehmigte Anträge und Genehmigungsverfahren

Im Berichtszeitraum wurden an das Robert Koch-Institut (RKI) als zuständige Genehmigungsbehörde sieben Anträge nach § 6 StZG auf Genehmigung der Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken gestellt. Fünf Anträge wurden vom RKI genehmigt. Zu zwei Anträgen war das Genehmigungsverfahren am 31. Dezember 2003 noch nicht abgeschlossen.

Die erste Genehmigung wurde am 20.12.2002 Herrn Professor Dr. Oliver Brüstle am Institut für Rekonstruktive Neurobiologie an der Universität Bonn erteilt. Ziel des Projektes mit dem Titel „Gewinnung und Transplantation neuraler Vorläuferzellen aus humanen embryonalen Stammzellen“ ist es, neurale und gliale Vorläuferzellen aus humanen embryonalen Stammzellen zu gewinnen und deren Entwicklungs- und Regenerationspotenzial am Tiermodell zu untersuchen. Es sollen zunächst die Bedingungen für die Kultur und effektive Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen in Nervenvorläuferzellen etabliert werden. Nach ausgiebiger Charakterisierung sollen die abgeleiteten Vorläuferzellen in Transplantationsexperimenten in vivo untersucht werden. Zu diesem Zweck werden die Zellen in das Gehirn embryonaler und neonataler Mäuse implantiert. Die Untersuchung am Tiermodell erlaubt es, Migration und Differenzierung humaner neuraler Vorläuferzellen im Kontext des sich entwickelnden Gehirns zu erforschen. Diese konkreten Forschungsziele können langfristig von Relevanz sein für die Etablierung neuer Verfahren zur Behandlung bisher nicht therapierbarer neurodegenerativer Erkrankungen.

Die zweite Genehmigung wurde am 27.01.2003 Herrn Professor Dr. Jürgen Hescheler am Institut für Neurophysiologie der Universität zu Köln erteilt. Mit dem Vorhaben unter dem Arbeitstitel „Vergleich humaner und muriner embryonaler Stammzellen bezüglich struktureller und funktioneller Eigenschaften während der Kardiomyogenese“ wird das Ziel verfolgt, humane embryonale Stammzellen in Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) zu differenzieren und diese Zellen zu charakterisieren. In dem Vorhaben ist die Klärung grundlegender Mechanis-

men der Entwicklung von Kardiomyozyten aus humanen embryonalen Stammzellen in vitro geplant. Dies betrifft die Untersuchung der kardialen Differenzierung aus humanen embryonalen Stammzellen, die Analyse der verschiedenen kardialen Subtypen sowie die Untersuchung der Signaltransduktionswege und der elektrophysiologischen Eigenschaften der differenzierten Zellen.

Die dritte Genehmigung wurde am 12.03.2003 Herrn Privatdozent Dr. Wolfgang-Michael Franz an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I Großhadern, Klinikum der Universität München, erteilt. Das Vorhaben unter dem Titel „Gewinnung in vitro differenzierter Herzmuskelzellen aus humanen embryonalen Stammzellen zur Transplantation in das infarzierte Myokard“ hat die In-vitro-Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten), deren selektive Anreicherung und anschließende funktionelle Charakterisierung zum Ziel. Zu diesem Zweck sollen ausgewählte Promotor-Reportergenkonstrukte in humane embryonale Stammzellen eingebracht werden, um dann die in vitro differenzierten Herzmuskelzellen mit Hilfe spezifischer Aufreinigungsverfahren isolieren zu können. Nach der immunologischen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Charakterisierung sollen die aufgereinigten Herzmuskelzellen zur Funktionsüberprüfung in ein Herzinfarktmodell immundefizienter Mäuse transplantiert werden.

Die vierte Genehmigung wurde am 09.09.2003 der ProteoSys AG in Mainz erteilt. Das Vorhaben mit dem Titel „Entwicklung eines In-vitro-Systems zur Analyse neurotoxischer Effekte mit humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen)“ setzt sich aus zwei Projektteilen zusammen. Ziel des ersten Teils ist die In-vitro-Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in neuronale Zellen, deren funktionelle Analyse und die Etablierung von Proteom-Profilen der neuronalen Zellen. Zweitens ist geplant, die Zellen während des neuronalen Differenzierungsprozesses mit potentiell neuro-embryotoxischen und neurotoxischen Substanzen zu behandeln. Die vergleichende Proteom-Analyse behandelter und unbehandelter Zellen soll über die molekularen Effekte der eingesetzten Substanzen während der Differenzierung von Neuronen aus humanen embryonalen Stammzellen Aufschluss geben.

Die fünfte Genehmigung wurde am 27.10.2003 dem Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen erteilt. Im ersten Teil des Projektes mit dem Gesamttitel „Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) zu dopaminergen Neuronen und funktionelle Untersuchungen im Ratten- und Primatenmodell“ werden aus humanen embryonalen Stammzellen dopaminerge Neuronen in vitro differenziert und charakterisiert. Dabei sollen vor allem die Faktoren und Bedingungen bestimmt werden, die für die selektive In-vitro-Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in dopaminerge Neuronen erforderlich sind. Im zweiten Teil des Projektes werden die aus den humanen embryonalen Stammzellen generierten dopaminergen Neuronen in das Gehirn von Ratten und nicht-

humanen Primaten transplantiert, deren dopaminerges System zuvor geschädigt wurde und die als Modelle des Morbus Parkinson dienen. Das Teilprojekt dient der Untersuchung der Integrationsfähigkeit humaner dopaminergener Neuronen im Gehirn. Es werden insbesondere die Dopaminfreisetzung und die Vitalität der in vitro generierten dopaminergen Neuronen mittels histologischer und funktioneller Untersuchungen bestimmt. Die geplanten Verhaltensstudien sollen die Frage beantworten, in welchem Ausmaß Parkinson-ähnliche Symptome durch die Transplantation von aus humanen embryonalen Stammzellen generierten dopaminergen Neuronen verbessert werden.

Weitere Angaben zu den erteilten Genehmigungen sind im Register nach § 11 StZG auf den Internetseiten des RKI (unter <http://www.rki.de/GESUND/STEMCELL/STEMCELL.HTM>) veröffentlicht.

Sämtliche genehmigten Anträge betreffen die Einfuhr von Stammzell-Linien, die im Register der National Institutes of Health (NIH) des U.S. Department of Health and Human Services registriert sind. Für den Nachweis, dass die embryonalen Stammzellen vor dem Stichtag 1. Januar 2002 gewonnen wurden und auch die anderen Voraussetzungen nach § 4 Abs. 2 Nr. 1 StZG vorliegen, kam deshalb das Verfahren nach § 6 Abs. 2 Nr. 3 StZG mit entsprechender Prüfung der Unterlagen durch die Genehmigungsbehörde zur Anwendung.

Die Genehmigungsverfahren konnten bei allen genehmigten Anträgen innerhalb der gesetzlich vorgesehenen Fristen abgeschlossen werden. Die Verfahrensdauer variierte in Abhängigkeit von einer Reihe von Faktoren mit Einfluss auf den Prüfungsbedarf wie z. B. Umfang des Genehmigungsanspruchs, Plausibilität der Darlegungen im Antrag und Vollständigkeit der beigefügten Belege. Die Regelung in § 6 Abs. 5 StZG, dass die zweimonatige Entscheidungsfrist erst beginnt, wenn der Genehmigungsbehörde die vollständigen Antragsunterlagen vorliegen, hat sich im Hinblick auf die zur Ergänzung von Antragsunterlagen im Einzelfall erforderliche zeitliche Flexibilität bewährt.

Um den Antragstellern die Vorbereitung der notwendigen Unterlagen und Angaben für einen vollständigen Antrag zu erleichtern, haben die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und das RKI ein gemeinsames Merkblatt herausgegeben, das die allgemeinen Anforderungen an die Angaben zum Forschungsvorhaben nach § 6 Abs. 2 Nr. 1 und 2 StZG sowie die Anforderungen an die Darlegung der Hochrangigkeit der Forschungsziele, der Vorklärung in In-vitro-Modellen oder in Tierversuchen und an die Darlegung des angestrebten wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns nach § 6 Abs. 2 Nr. 2 in Verbindung mit § 5 StZG erläutert. Das Merkblatt ist auf den Internetseiten des RKI veröffentlicht (unter <http://www.rki.de/GESUND/STEMCELL/MBLSTZG.PDF>). Es hat sich darüber hinaus im Hinblick auf die erforderliche Subsumtion des Antrags unter die gesetzlichen Bestimmungen als zweckmäßig erwiesen, wenn Antragsteller bereits frühzeitig mit der Genehmigungs-

behörde Kontakt aufnehmen, um im Einzelfall Hinweise zur zweckentsprechenden Antragstellung oder zur Ergänzung des Vorbringens zu erhalten, wie es § 25 des Verwaltungsverfahrensgesetzes vorsieht.

1.3 Erfüllung der Voraussetzungen nach § 5 StZG

Alle genehmigten Anträge betreffen Forschungsvorhaben, die hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn in der Grundlagenforschung verfolgen. Daneben formulieren die Forschungsvorhaben in ihrer weiteren Perspektive meist Ziele zur Entwicklung neuer diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren, z. B. Zellersatztherapien zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen oder von Myokard-Infarkten. Ausschlaggebend für die Erfüllung der gesetzlichen Voraussetzung der Hochrangigkeit der Forschungsziele nach § 5 Nr. 1 StZG war indes bei allen genehmigten Anträgen, dass im jeweiligen Forschungsvorhaben wissenschaftliche Fragestellungen im Bereich der Grundlagenforschung geklärt werden sollen, von deren Bearbeitung wichtige Erkenntnisse für das Verständnis der menschlichen Embryonalentwicklung und Zelldifferenzierung zu erwarten sind.

Die Antragsteller aller genehmigten Anträge konnten auf eigene oder fremde Voruntersuchungen im Tiermodell verweisen, die nach Auffassung der Genehmigungsbehörde ausreichend waren, um die gesetzliche Voraussetzung nach § 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG zu erfüllen und damit den Übergang zur Nutzung humaner embryonaler Stammzellen zu rechtfertigen. Es ging jeweils um Fragestellungen, deren Beantwortung einen zusätzlichen relevanten Erkenntnisgewinn durch die Verwendung humaner embryonaler Stammzellen wissenschaftlich plausibel macht.

Die gesetzliche Voraussetzung nach § 5 Nr. 2 Buchstabe b StZG, dass der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn sich voraussichtlich nur mit humanen embryonalen Stammzellen erreichen lässt, wurde von der Genehmigungsbehörde bei den genehmigten Anträgen jeweils auf der Basis der wissenschaftlich begründeten Darlegung des Antragstellers im Hinblick auf die konkrete Fragestellung anhand des aktuellen Forschungsstandes hinsichtlich der Eignung und Verfügbarkeit möglicher Alternativen zu humanen embryonalen Stammzellen geprüft.

Im Rahmen der Prüfung der Genehmigungsvoraussetzungen nach § 6 Abs. 4 Nr. 2 StZG hat die Genehmigungsbehörde bei allen genehmigten Anträgen die ethische Vertretbarkeit der betreffenden Forschungsvorhaben im Sinne der Erfüllung der gesetzlichen Voraussetzungen nach § 5 StZG bejaht.

1.4 Prüfung und Bewertung durch die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die unabhängige, interdisziplinär zusammengesetzte Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) nach § 8 StZG, die von der Bundesregierung zum 1. Juli 2002 berufen wurde, hat die gesetzliche Aufgabe, Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken anhand der eingereichten Unterlagen daraufhin zu prüfen und zu bewerten, ob die betreffenden Forschungsvorhaben die gesetzlichen Voraussetzungen nach § 5 StZG erfüllen und in diesem Sinne ethisch vertretbar sind, und hierzu gegenüber der Genehmigungsbehörde eine schriftliche Stellungnahme abzugeben. Die Stellungnahme der ZES ist nach § 6 Abs. 4 Nr. 3 StZG eine Voraussetzung für die Genehmigung eines Antrags auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken.

Die ZES hat in ihren begründeten Stellungnahmen zu den Forschungsvorhaben, die Gegenstand der fünf genehmigten Anträge sind, die gesetzlichen Voraussetzungen nach § 5 StZG als erfüllt und die Forschungsvorhaben in diesem Sinne als ethisch vertretbar bewertet. Sie hat die Wahrnehmung ihrer Aufgaben in ihrem ersten Tätigkeitsbericht nach § 14 der ZES-Verordnung (ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663) für den Zeitraum vom 22. Juli 2002 bis 30. September 2003 dargestellt. Der Tätigkeitsbericht ist unter anderem auf den Internetseiten des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung veröffentlicht (unter <http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/themen/gesundheit/biomed/4758.cfm>).

2. Stand der Forschung mit Stammzellen

2.1 Einleitung

Das Krankheitsspektrum in den entwickelten Industriegesellschaften wird heute von chronischen Erkrankungen dominiert, die zu einem schleichenden Funktionsverlust wichtiger Gewebe oder Organsysteme führen. Auch infolge steigender Lebenserwartung und eines höheren Anteils älterer Menschen verschärft sich die Situation, da sich viele der Krankheitsbilder erst in höherem Alter manifestieren. Der Funktionsverlust kann Folge chronischer Entzündungen, zellulärer Entartung oder Degeneration sein. Hinzu kommen Organschäden durch Verletzungen oder exogene toxische Einflüsse. Durch klassische Therapiemaßnahmen können diese Erkrankungen meist nicht geheilt werden, sondern müssen mit erheblichem Aufwand unter permanenter Behandlung bleiben, was oft mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist. Letztlich bleibt in vielen Fällen bei vollständigem Ausfall der Organfunktion nur die Organtransplantation. Ihr Einsatz stößt jedoch durch die limitierte Verfügbarkeit von Spenderorganen an Grenzen, und die notwendige Suppression von Abstoßungsreaktionen ist mit gravierenden Nebenwirkungen und hohen

Kosten verbunden. Zudem existieren nicht für alle Organe routinemäßige Transplantationsverfahren.

Die regenerative Medizin und dabei insbesondere die Nutzung von Stammzellen (SZ) bietet hier einen neuen Behandlungsansatz, mit dem funktionsgestörte Gewebe und Organe durch Nutzung des (idealerweise körpereigenen) Regenerationspotenzials wiederhergestellt werden können bzw. sollen. Mittelfristig sollte es möglich sein, einzelne Organfunktionen zu ersetzen und damit neue Behandlungsmöglichkeiten für Erkrankungen zu finden, die, wie das Parkinson-Syndrom oder der jugendliche Diabetes mellitus, auf dem Ausfall nur einiger ganz spezifischer Zelltypen beruhen. Gleichzeitig sind deutliche Fortschritte bei der Rekonstruktion komplexerer Gewebe zu erwarten. Durch die Verwendung körpereigener Zellen könnten zudem die immunologischen Abwehrreaktionen, die ein zentrales Problem bei der Transplantation allogener Organe darstellen, umgangen werden.

Stammzellen sind alle undifferenzierten Zellen eines Organismus, die sich zum einen selbst vermehren und zum anderen auch reifere, differenziertere Tochterzellen hervorbringen können. Sie sind die Voraussetzung für das Entstehen komplexer Organismen. Eine einzige Zelle erzeugt durch Teilung und Differenzierung letztlich einen kompletten Organismus. So besteht der menschliche Körper aus knapp 100 Billionen Zellen (10^{14}), die sich in 200 bis 300 verschiedene Zelltypen untergliedern. Diese Zelltypen sind im Prozess der Differenzierung entstanden, der auf präzisen genetischen Schaltprozessen beruht, bei denen zelltypabhängig verschiedene Sets der etwa 35.000 menschlichen Gene aktiviert sind.

Grundsätzlich nimmt während der Embryonalentwicklung das Entwicklungspotenzial von Zellen ab. Allgemein wird angenommen, dass bei menschlichen Embryonen die Zellen bis mindestens zum Achtzellstadium totipotent sind, während sich das Potenzial der Zellen im Verlauf der weiteren Entwicklung von dieser Totipotenz über eine Pluripotenz bis hin zur Multipotenz reduziert. Die Abgrenzung der einzelnen Begriffe voneinander ist jedoch nicht immer einfach und in verschiedenen Wissenschaftsbereichen existieren zum Teil unterschiedliche Definitionen dieser Begriffe. Des Weiteren definieren naturwissenschaftliche Forscher die Grenzen zwischen „pluri“ (mehr) und „multi“ (viel) unterschiedlich, und die gleichen Zellen werden manchmal Stammzellen und manchmal Vorläuferzellen (Precursor cells oder Progenitorzellen) zugeordnet.

Die embryonalen Stammzellen (ESZ), welche der inneren Zellmasse der Blastozyste entstammen, haben ein sehr hohes Differenzierungspotenzial und können so gut wie alle Zellen des erwachsenen Körpers hervorbringen. Ein vollständiges Lebewesen lässt sich allerdings nicht aus diesen Zellen generieren, weshalb sie pluripotent genannt werden.

Die somatischen / adulten Stammzellen (SSZ) des Körpers besitzen in der Regel ein weiter reduziertes Potenzial. Ihre Funktion im Körper ist auch viel spezifischer, da ihre Aufgabe in der Bildung und Regeneration bestimmter Organe des Körpers liegt. So werden z. B. Blutzellen beständig neu von Knochenmarkstammzellen gebildet, um verbrauchte oder abgestorbene Zellen zu ersetzen. In aktuellen Arbeiten wurden Ergebnisse vorgestellt, die darauf schließen lassen, dass das Potenzial gewebsspezifischer SZ höher ist als zunächst angenommen. Die zunächst statisch angenommenen Grenzen zwischen den von den drei Keimblättern Ektoderm, Mesoderm und Entoderm abgeleiteten Organen könnten somit überwunden werden. Nach diesen Daten sollte es möglich sein, dass z. B. Blutstammzellen mesodermaler Herkunft auch Nervenzellen bilden, die normalerweise vom Ektoderm abgeleitet sind. Eine abschließende Einschätzung ist jedoch derzeit noch nicht möglich, da sich zahlreiche erste Befunde nicht wiederholen ließen, bzw. durch andere Prozesse erklärt wurden, so dass nach wie vor der Grad der Entwicklungsfähigkeit (Plastizität) adulter Stammzellen noch nicht definiert ist.

2.2 Stand der Forschungen mit menschlichen embryonalen Stammzellen

Embryonale Stammzellen werden aus Blastozysten gewonnen, bei denen sie die innere Masse der Zellkugel bilden. In Kultur sind sie nahezu unbegrenzt vermehrbar. Nachdem diese Zellen schon viele Jahre aus Mäusen bekannt waren und untersucht wurden, konnten sie 1998 erstmals auch aus humanen Blastozysten isoliert und kultiviert werden.

Humane embryonale Stammzellen (hESZ) konnten unter den In-vitro-Bedingungen der Zellkultur, abhängig von den Wachstumsbedingungen und den Zusätzen (Zytokine, Hormone etc.), in neurale Zellen, Insulin produzierende Zellen, Knorpel-, Knochen-, Herzmuskel-, Blut-, Endothel- und Leberzellen – also in eine Vielzahl klinisch relevanter Zelltypen – differenziert werden.

Zur erforderlichen Überprüfung der Funktionalität dieser aus hESZ generierten Zelltypen wurden sie in immundefiziente Mäuse, Mausmodelle von klinisch relevanten Krankheiten des Menschen, transplantiert. In vivo trugen die transplantierten humanen Zellen dort unter anderem zur Bildung von Nerven und Blutgefäßen bei. Transplantationen von hESZ in Hühnerembryonen zeigten ebenfalls die Eigenschaft dieser Zellen, sich an der Bildung verschiedener Gewebe zu beteiligen.

Die Kultivierung von hESZ ist technisch nicht einfach, da man die Faktoren noch nicht kennt, die für das Wachstum im undifferenzierten Zustand verantwortlich sind, weshalb sie häufig spontan und ungerichtet differenzieren. Auch wenn die experimentellen Bedingungen auf eine gerichtete Differenzierung abzielen, sind neben dem gewünschten Zelltyp immer auch andere Zellen vorhanden. Um diese unerwünschten „Nebenprodukte“ zu vermeiden, wird

(zunächst an Maus-ESZ) versucht, eine möglichst umfassende selektive und gerichtete Differenzierung durch die gezielte Expression von spezifischen Entwicklungskontrollgenen (z. B. Transkriptionsfaktoren) oder Signalmolekülen (z. B. Faktor Wnt zur neuronalen Differenzierung) zu erreichen. Auch dürfen zukünftige Transplantate für den klinischen Einsatz keine undifferenzierten hESZ mehr enthalten, da diese die Gefahr der Tumorbildung in sich bergen. Nicht zuletzt besteht die Gefahr der Kontamination dieser Zellen mit tierischen Viren (siehe auch Abschnitt 2.4). Entsprechend gibt es noch keinen Bericht über die erfolgte Transplantation von hESZ oder abgeleiteter Zelltypen in Menschen (zum Grad der Immuntoleranz siehe Abschnitt 2.4).

2.3 Stand der Forschungen mit menschlichen somatischen/adulten Stammzellen

Somatische/adulte Stammzellen (SSZ) können nach dem Abschluss der Organbildung aus Föten und aus dem Körper erwachsener Tiere und Menschen gewonnen werden. Aus Föten stammen ebenfalls die primordialen SZ der Keimbahn, die bei geeigneten Kulturbedingungen ebenfalls ein hohes Entwicklungspotenzial besitzen. Auch im Nabelschnurblut von Neugeborenen finden sich SSZ.

Weiterhin können komplexe Keimbahntumore bei Tier und Mensch neben spezifischen Gewebeanteilen auch undifferenzierte Zellen, sogenannte embryonale Karzinomzellen mit Stammzeleigenschaften enthalten, die aus diesem Grund als Stammzellmodell dienen.

Ein entscheidender Vorteil von SSZ ist, dass diese Zellen auch aus dem jeweiligen Patienten selbst generiert werden können, ohne dass dies mit ethischen Problemen verbunden wäre. Bei einer späteren autologen Transplantation würde im Gegensatz zu hESZ, fötalen SZ oder SZ der fötalen Keimbahn keine Immunantwort hervorgerufen.

Durch die Kultivierung in der künstlichen (in vitro) Umgebung können Zellen auch neue Eigenschaften entwickeln. Dies trifft z. B. auf die kürzlich beschriebenen multipotenten adulten Vorläuferzellen (MAPC) zu. Diese Zellen wurden in Kulturen von Bindegewebs-Stammzellen aus dem Knochenmark Erwachsener entdeckt, doch erst nach über 25 Teilungszyklen zeigte sich ihr höheres Potenzial. Ein natürliches Vorkommen dieser Zellen ist damit nicht gesichert. Therapeutisch könnten diese adulten Vorläuferzellen allerdings sehr interessant sein. In Zellkultur entwickelten sich aus diesen Zellen Blut-, Leber-, Lungen- und Darmzelltypen, und das große Differenzierungspotenzial wurde durch den Einsatz der Zellen im Tiermodell und ihre Beteiligung am Aufbau verschiedener Gewebe bestätigt. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass diese bisherigen Daten durch andere Arbeitsgruppen bislang nicht reproduziert werden konnten, so dass eine endgültige Aussage über die Entwicklungsfähigkeit der MAPCs derzeit nicht möglich ist.

Generell wird die Gewebsregeneration und Organfunktion durch die Neubildung von Blutgefäßen und die damit verbesserte Nährstoff- und Sauerstoffversorgung gefördert. Nach der Gabe von endothelialen Progenitorzellen aus Knochenmark bzw. von Zellen aus peripherem oder Nabelschnurblut wurde z. B. bei Ratten und in Menschen eine Erhöhung der Herzleistung nach einem Herzinfarkt beobachtet. Dabei kam es zu einer Neubildung von Kapillaren, wodurch die Funktion des Herzmuskels unterstützt wird.

Bei einigen In-vivo-Experimenten wird zudem eine Funktionsverbesserung des geschädigten Gewebes beobachtet, ohne dass jedoch nachgewiesen werden kann, dass die transplantierten SSZ selbst an der Bildung von neuem Gewebe beteiligt sind. Diskutiert wird diesbezüglich die Ausscheidung von regenerationsfördernden Faktoren durch die transplantierten Zellen. So regen z. B. der Stem-Cell-Factor (SCF) und der Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor (G-CSF) das Einwandern von im Blut zirkulierenden SZ in das geschädigte Gewebe an, wodurch sich im Versuch die Herzfunktion im Mausmodell des Herzinfarktes verbesserte. Diese Aktivierung des endogen vorhandenen Regenerationspotenzials durch vorhandene eigene SZ könnte einige Befunde über die Transdifferenzierungsfähigkeit von SSZ erklären und stellt ein alternatives Therapieprinzip für die regenerative Medizin dar.

Auf organspezifische, bereits weitgehend ausdifferenzierte Zellen greifen derzeit angewandte Verfahren des Tissue Engineering zurück. Die erforderlichen Zellen stammen aus dem jeweiligen Gewebe, sind dort relativ häufig und damit leichter zu gewinnen. Somit ist eine Umsteuerung dieser Zellen zur Gewebsregeneration nicht erforderlich, weshalb die Anwendungen in der klinischen Praxis im Vergleich zum Einsatz von weniger differenzierten SZ bereits deutlich weiter fortgeschritten sind. Klinisch einsetzbare Verfahren gibt es zum einen für den Hautersatz, der unter anderem bei der Behandlung von Verbrennungsoptionen eingesetzt wird. Weiterhin werden biologisch regenerierter Knochen- und Knorpelersatz klinisch erprobt bzw. angewendet. So wird z. B. Knorpelgewebe aus körpereigenen Vorläuferzellen gezüchtet und dann zur Behandlung von Verletzungen und Arthrose eingesetzt.

Da die erforderlichen Zellen jedoch aus dem zu regenerierenden Gewebstyp selbst stammen, ist das Tissue Engineering mit patienteneigenem Material nur möglich, wenn noch gesundes Ausgangsgewebe (z. B. intakte Haut bei Verbrennungen) vorhanden ist bzw. nicht selbst durch eine Mutation, wie bei Leukämiepatienten, krankhaft verändert ist.

2.4 Offene Fragen bei der Erforschung von menschlichen Stammzellen

Immunologie: Gegenwärtig erfordern Transplantationen eine Immunsuppression, die in der Regel mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden ist. Durch den Einsatz von autologen Zellen und Geweben lassen sich diese Probleme vermeiden. Sind patienteneigene SZ jedoch nicht vorhanden, so wird an den Einsatz von hESZ bzw. von aus ihnen abgeleiteten

Zellen gedacht. In der internationalen wissenschaftlichen Diskussion werden derzeit verschiedene Möglichkeiten erörtert, um die immunologische Abstoßungsreaktion zu minimieren. Unter anderem werden folgende Möglichkeiten gesehen:

- Etablierung einer Zellbank mit Hunderten verschiedenen hESZ-Linien, so dass die für jeden Patienten erforderliche, immunologisch geeignete Stammzelle zur Verfügung stünde.
- Gentechnologische Konstruktion einer idealen Stammzelle, die nicht immunogen wäre und insofern als universale Donorzelle dienen könnte.
- Vermittlung einer Immuntoleranz durch Beeinflussung des Immunsystems des Patienten, wodurch allogene Transplantationen generell erleichtert würden.
- Das sogenannte therapeutische Klonen, bei dem der Zellkern einer Körperzelle in eine entkernte Eizelle überführt wird. Im adulten Zellkern wird durch die neue Umgebung nun das embryonale Programm aktiviert und es entwickelt sich eine Blastozyste, deren Zellen im Zellkern mit denen des Zellkernspenders genetisch identisch sind. Daher würden aus einer solchen Blastozyste gewonnene hESZ nicht mehr vom Immunsystem des Zellkernspenders abgestoßen. In Deutschland ist das Klonen nach § 6 des Embryonenschutzgesetzes unter Strafe verboten.

Tumorbildung: Bei der Transplantation undifferenzierter hESZ kann es zur Bildung spezieller Tumore (Teratome) kommen, die aus verschiedenen Zelltypen bestehen. Aus diesem Grund wird an Protokollen gearbeitet, die eine quantitative Differenzierung der Zellen sicherstellen und gewährleisten, dass im Transplantat keine hESZ mehr vorhanden sind. Generell nimmt die Wahrscheinlichkeit, dass Zellen Tumore bilden, mit dem Grad ihrer Differenzierung ab. Es muss jedoch sichergestellt sein, dass das Transplantat keine unreifen hESZ mehr enthält, da bereits wenige hESZ einen Tumor bilden können.

Pathogene: Krankheitserreger können Artgrenzen überspringen. Zur Kultur von hESZ waren bisher tierische Helferzellen (sogenannte Feeder-Zellen) erforderlich, so dass grundsätzlich die Übertragung von tierischen Erregern, insbesondere von Viren, auf menschliche Empfänger nicht auszuschließen ist. Inzwischen ist es gelungen, zumindest für Maus-ESZ, die Kulturmedien von der Abhängigkeit von diesen tierischen Komponenten zu befreien. Zudem konnten die murinen Feeder-Zellen, also embryonale Zellen, die für hESZ essentielle Proteine und Wachstumsfaktoren bilden und somit für ihre Kultivierung erforderlich sind, durch menschliche Zellen ersetzt werden. Somit lassen sich seit kurzem hESZ kultivieren, die nie mit tierischen Zellen oder Bestandteilen (Seren) in Berührung gekommen sind, und die daher für den klinischen Einsatz zugelassen werden könnten. Da solche hESZ-Linien jedoch erst ab dem Jahr 2002 generiert wurden, ist ihr Einsatz in Deutschland aufgrund des gesetzlichen Stichtags 1. Januar 2002 nach dem Stammzellgesetz nicht zulässig.

Transdifferenzierung und Zellfusion: Mit SZ wird das Potenzial zur Transdifferenzierung assoziiert. Dabei entwickeln sich SZ eines Keimblattes in Zelltypen einer anderen Entwicklungslinie. Dadurch ließen sich SZ aus regenerativen Geweben wie z. B. dem Knochenmark langfristig für den Zellersatz in wenig bzw. nicht regenerativen Geweben einsetzen. Allerdings könnten auch Zellfusionen eine Transdifferenzierung von Stammzellen vortäuschen. Werden verschiedene Zelltypen miteinander kultiviert oder befinden sie sich in direktem Kontakt, so könnten diese unterschiedlichen Zellen miteinander verschmelzen. Es entsteht der fälschliche Eindruck, dass sich die Zellarten verändern und aus einem Zelltyp ein anderer geworden ist, wenn z. B. eine SZ nach der Verschmelzung das Aussehen einer ausdifferenzierten Körperzelle angenommen hat. Solche Fusionen wurden sowohl in Zellkultur als auch nach Transplantation von Zellen in Tier und Mensch beobachtet. Weiterhin muss, um eine Transdifferenzierung sicher zu belegen, die Identität und Homogenität der ursprünglichen Stammzellpopulation gesichert sein. Sollte sich unter den Ausgangszellen auch nur eine SZ eines anderen Keimblattes befinden, so könnten deren Abkömmlinge eine Transdifferenzierung vortäuschen.

Reproduzierbarkeit: Die Stammzellforschung in ihrer jetzigen Ausprägung ist ein relativ junges und sich sehr rasch entwickelndes Gebiet, so dass für viele Methoden, Techniken und Prozeduren noch keine standardisierten Verfahren existieren. Entsprechend gibt es oft Schwierigkeiten, Ergebnisse zu reproduzieren, da schon geringste Abweichungen eines Versuchsablaufs, z. B. von Komponenten des Kulturmediums, den resultierenden Zelltyp verändern können.

2.5 Besondere Erkenntnisse der Forschungen mit tierischen Stammzellen

Die derzeit durchgeführten Arbeiten mit menschlichen SZ basieren in der Regel auf Vorarbeiten mit embryonalen SZ der Maus bzw. auf Erkenntnissen der Transplantationsmedizin mit Blutstammzellen.

Zur experimentellen Untersuchung humaner Krankheitsbilder (z. B. Herzinfarkt, Morbus Parkinson, Rückenmarksverletzungen, Diabetes mellitus, multiple Sklerose) werden oft Tiermodelle eingesetzt. Einige dieser In-vivo-Tierexperimente haben weltweites Aufsehen erregt. Nachdem bei Ratten ein Stück des Rückenmarks entfernt und damit das Tier gelähmt war, wurde die Lücke mit einem Gel aus SZ des Riechepithels überbrückt. Nach einigen Wochen konnten Beinbewegungen beobachtet werden. Nach der künstlichen Herbeiführung eines Schlaganfalls im Rattenmodell kam es zu einer deutlichen Besserung der Lähmungserscheinungen und Koordination, wenn neuronale SZ in die geschädigte Gehirnregion eingebracht wurden. In einem weiteren Tiermodell kam es nach der Transplantation neuronaler SZ zur Bildung von neuen Myelin-Scheiden um Nerven, woraus sich eine Therapiemöglichkeit für

Multiple-Sklerose-Patienten ergeben könnte. Auch für Diabetes mellitus existiert ein Mausmodell. In diesem wurde für eine Zeit lang eine Normalisierung des Blutglukosespiegels nach der Transplantation entsprechend ausdifferenzierter ESZ beobachtet. Diese Zellen produzieren Insulin in Abhängigkeit vom Blutglukosespiegel.

Darüber hinaus ist 2003 die Generierung von Eizellen aus ESZ der Maus publiziert worden. Ebenso ist es gelungen, Spermatozoide aus murinen ESZ zu erzeugen. Die Keimzellen stellen im Vergleich zu allen anderen Körperzellen eine Besonderheit dar, da zu ihrer Bildung der normale Chromosomensatz im Prozess der Reifeteilung halbiert werden muss. Die Erzeugung dieser speziellen Zelltypen belegt erneut das hohe Differenzierungspotenzial von ESZ.

3. Schlussfolgerungen

Bei der Stammzellforschung handelt es sich um ein rasch expandierendes und inzwischen weit gefächertes Forschungsgebiet, das in Bezug auf sein medizinisches Anwendungspotenzial als sehr zukunftsfähig eingeschätzt wird.

Die Stammzellforschung fasst Erkenntnisse der Molekularbiologie, Humangenomforschung, Zell- und Entwicklungsbiologie zusammen. Ihr wachsendes Gewicht zeigt sich unter anderem in der stetig steigenden Zahl an qualitativ hochwertigen Veröffentlichungen.

Weltweit wurde die zukünftige Bedeutung der stammzellbasierten regenerativen Medizin erkannt und die zugehörige Forschung unterstützt. Auch in Deutschland existieren von Seiten verschiedener Förderer diesbezüglich Initiativen sowohl im Rahmen der institutionellen Förderung als auch in speziellen Programmen.

Die Stammzellforschung bewegt sich derzeit noch überwiegend im Bereich der Grundlagenforschung. Bevor es gelingen kann, Erkenntnisse aus dem Tiermodell auf den Menschen zu übertragen und entsprechende Ersatztherapien für die klinische Routine zu entwickeln, müssen noch zahlreiche grundlegende Fragen unter anderem der Entwicklungsbiologie und Zelldifferenzierung beantwortet werden. Zur Klärung dieser Fragen kann gerade die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen einen wichtigen Beitrag leisten, zumal auch die an tierischen Stammzellen gewonnenen Erkenntnisse vor ihrer Anwendung am Menschen mit Hilfe humaner Stammzellen stets auf ihre Übertragbarkeit geprüft werden müssen.

In der Forschung werden gegenwärtig sowohl mit embryonalen als auch mit somatischen Stammzellen neue und wichtige Erkenntnisse gewonnen. Dabei ergänzen sich beide Zelltypen als Untersuchungsmaterial gegenseitig, denn je nach Fragestellung (Untersuchung der Proliferation, Einfluss von Wachstumsfaktoren und Hormonen, Steuerung der Differenzie-

rung etc.) sind die Zellen unterschiedlich geeignet. Somit führen die jeweiligen Forschungsergebnisse zu einer gegenseitigen Befruchtung und tragen so insgesamt zu einer Weiterentwicklung dieses wichtigen Forschungsgebietes bei.

Es ist gegenwärtig noch nicht abzusehen, inwieweit bei einer späteren medizinischen Anwendung humaner Stammzellen auf die Verwendung von embryonalen Stammzellen verzichtet werden kann, z. B. falls es sich erweisen sollte, dass das Differenzierungspotenzial adulter Stammzellen für die klinische Anwendung ausreichend wäre. Auch aus diesem Grund kann gegenwärtig nicht auf die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen verzichtet werden.

Durch das Stammzellgesetz wurde die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland ermöglicht, ohne den Schutz menschlicher Embryonen nach dem Embryonenschutzgesetz einzuschränken, das die Gewinnung von embryonalen Stammzellen aus menschlichen Embryonen in Deutschland unter Strafe verbietet. Die im Berichtszeitraum gestellten und genehmigten Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken zeigen, dass die durch das Stammzellgesetz eröffneten Möglichkeiten wahrgenommen werden. Die aufgrund des Stammzellgesetzes verfügbaren humanen embryonalen Stammzellen, die vor dem Stichtag 1. Januar 2002 gewonnen worden sein müssen, sind für die derzeitige Grundlagenforschung ausreichend geeignet. Die gesetzlichen Regelungen über die Voraussetzungen der Zulässigkeit der Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken, das Genehmigungsverfahren und die Einrichtung der unabhängigen Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung mit ihrer Aufgabe, einen wichtigen Teil der Genehmigungsvoraussetzungen im Genehmigungsverfahren zu prüfen und zu bewerten, haben sich bewährt. Die Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung zu jedem Antrag hat sich als ein wichtiger Beitrag für die sachgerechte Entscheidungsfindung der Genehmigungsbehörde erwiesen.

Glossar

Allogen: Das zu transplantierende biologische Material wird von einem Donor auf einen nicht identischen Empfänger übertragen, woraus immunologische Abwehrreaktionen resultieren.

Autolog: Das zu transplantierende biologische Material stammt vom Empfänger selbst und ist daher immunologisch kompatibel.

Blastozyste: Frühes Embryonalstadium, das beim Menschen etwa den Zeitraum vom vierten bis siebten Tag nach der Befruchtung umfasst. Die Blastozyste ist bereits in eine innere Zellmasse (Embryoblast), aus der embryonale Stammzellen gewonnen werden können, und eine äußere Zellschicht (Trophoblast) differenziert.

Differenzierung: Prozess, bei dem durch Aktivierung genetischer Programme immer spezialisiertere Zellformen entstehen.

Embryoblast: Die innere Zellmasse der Blastozyste.

In vitro: Experimente, die außerhalb des lebenden Organismus, z. B. in Zellkulturen durchgeführt werden.

In vivo: Experimente, die am lebenden Organismus durchgeführt werden, z. B. Tierexperimente zur Untersuchung der Entwicklungs- und Regenerationsfähigkeit von Stammzellen.

Keimblätter: Dreidimensionale Zellkonglomerate in der frühen Embryonalentwicklung, die den Ursprung für definierte, in späteren Entwicklungsphasen gebildete Organsysteme darstellen, unterschieden nach:

Mesoderm: Aus dieser Zellschicht entstehen unter anderem Blut, Herz, Muskulatur und Skelett.

Ektoderm: Keimblatt, aus dem sich Haut und Nervensystem entwickeln.

Entoderm: Zellen, aus denen neben dem Verdauungstrakt auch Leber und Bauchspeicheldrüse entstehen.

Potenzial: Entwicklungsmöglichkeiten einer Zelle, unterschieden nach:

totipotent (omnipotent): Aus der Zelle kann sich ein vollständiges Lebewesen entwickeln (bei menschlichen Embryonen nach derzeitigem Kenntnisstand jede Zelle bis mindestens zum Achtzellstadium).

pluripotent: Aus der Zelle kann sich jeder Zelltyp des Organismus' entwickeln, jedoch kein vollständiges Lebewesen. Embryonale Stammzellen können die dafür erforderliche Plazenta, die aus dem Trophoblast der Blastozyste entsteht, nicht bilden und sind daher pluripotent.

multipotent: Das Entwicklungspotenzial der Zelle beschränkt sich z. B. auf nur einige Zelltypen, die z. B. aus einem der Keimblätter hervorgehen.

Stammzelle: Zelle, die sich vermehren und in mehrere Zelltypen ausdifferenzieren kann, unterschieden nach:

embryonal: Diese Stammzellen bilden die innere Zellmasse (Embryoblast) der Blastozyste.

somatisch / adult: Stammzellen von fötalen (d. h. allen vorgeburtlichen Entwicklungsstadien mit abgeschlossener Entwicklung von Organanlagen) und geborenen Lebewesen.

Teratom: Tumor, der Zellen und Gewebstypen unterschiedlicher Art in sich vereinigt.

Transdifferenzierung: Vorgang, bei dem multipotente Stammzellen, die von einem Keimblatt abstammen, sich zu Zellen differenzieren, deren Ursprung normalerweise ein anderes Keimblatt ist.

Trophoblast: Die äußere Zellschicht der Blastozyste.