

**vfa-Positionspapier
„Forschung mit humanen Stammzellen“**

ZUSAMMENFASSUNG

Die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen befindet sich derzeit noch weitgehend im Stadium der Grundlagenforschung. Sie verspricht aber große Chancen für die Therapie vieler bisher nicht oder nur unzureichend behandelbarer Krankheiten. Der vfa plädiert deshalb für die weitere Erforschung des Potenzials humaner Stammzellen. Dazu gehören auch Testsysteme auf Basis humaner embryonaler Stammzellen, mit denen die Prüfung von Wirkstoffen bei der Arzneimittelentwicklung verbessert und dadurch die Arzneimittelsicherheit weiter erhöht werden könnte. Nach heutigem Wissenstand kann die Forschung mit adulten Stammzellen diejenige mit embryonalen Stammzellen nicht ersetzen. Daher sollte zum jetzigen Zeitpunkt die Forschung nicht ausschließlich auf adulte Stammzellen beschränkt werden.

Seite 1 / 15

Angesichts der international bestehenden großen rechtlichen Unterschiede setzt sich der vfa als Verband global tätiger Unternehmen für die Schaffung von internationalen Mindeststandards im Umgang mit und für die Gewinnung von humanen pluripotenten embryonalen Stammzellen ein. Weiterhin fordert der vfa ein internationales Verbot der Forschung mit Embryonen nach dem 14. Tag des Beginns der Embryogenese, da sich nach diesem Zeitpunkt – dem angenommenen Tag der Einnistung in die Gebärmutter – die Schutzwürdigkeit des Embryos erhöht.

Das reproduktive Klonen (z. B. nach der sog. Dolly-Methode) stellt eine Verletzung der Menschenwürde dar und birgt hohe Risiken für die physische und psychische Gesundheit der betroffenen Menschen und ihrer Nachkommen. Daher spricht sich der vfa nachdrücklich für ein internationales Verbot dieser Art des Klonens aus.

Die von einigen Seiten erhobenen Forderungen nach einem weltweiten Verbot des therapeutischen Klonens kann der vfa nicht unterstützen. Vielmehr sollte es jedem Land überlassen bleiben, ob es das therapeutische Klonen verbietet oder nicht.

National sollte nach Ansicht des vfa mittelfristig ein Wegfall der Stichtagsregelung im Stammzellgesetz und eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes angestrebt werden. Dieses sollte unter strikten Voraussetzungen – wie in den meisten EU-Ländern – die Verwendung überzähliger Embryonen für die Stammzellforschung ermöglichen.

Ausgangslage

Seite 2/15

Die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) befindet sich derzeit noch weitgehend im Stadium der Grundlagenforschung. Sie verspricht aber große Chancen für die Therapie vieler bisher nicht oder nur unzureichend behandelbarer Krankheiten.

- Nach heutigem Wissensstand kann die Forschung mit adulten Stammzellen diejenige mit embryonalen Stammzellen nicht ersetzen. Derzeit lässt sich nicht abschließend beurteilen, welche Arten von Stammzellen am besten für die Grundlagenforschung und die therapeutische Anwendung geeignet sind und ob am Ende überhaupt Zellen oder vielleicht nur bestimmte Wachstumsfaktoren zum therapeutischen Einsatz kommen. Daher sollte die Forschung nicht ausschließlich auf adulte Stammzellen beschränkt werden.
- Die Grundlagenforschung mit embryonalen Stammzellen wird dazu beitragen, letztendlich das Potenzial der medizinischen Anwendung von adulten Stammzellen weiter abzuklären.
- Damit Deutschland auf europäischer Ebene und im internationalen Wettbewerb bei der Stammzellforschung mithalten kann, ist mittelfristig ein Wegfall der Stichtagsregelung im Stammzellgesetz und eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes anzustreben. Dieses sollte unter strikten Voraussetzungen – wie in den meisten EU-Ländern – die Verwendung überzähliger Embryonen für die Stammzellforschung ermöglichen.

Global sollten einheitliche rechtliche Mindeststandards für den Umgang mit menschlichem Leben in der frühen Embryonalentwicklung festgeschrieben werden. Dazu zählen für den vfa:

- Gewinnung von und Forschung mit pluripotenten embryonalen Stammzellen nur nach zustimmender Beurteilung ethischer und fachlicher Fragen durch eine kompetent besetzte Kommission
- Verbot von Forschung nach dem 14. Tag der Embryonalentwicklung (dem angenommenen Tag der Einnistung in die Gebärmutter; nach diesem Zeitpunkt beginnt die Entwicklung der Organe)
- Verbot des reproduktiven Klonens.

Die Stammzellforschung wird wichtige Einblicke in die Art und Weise liefern, wie aus undifferenzierten Zellstadien spezialisierte Zellen entstehen, die einen Zellverband, ein Organ und schließlich einen ganzen Organismus bilden. Sie wird Aufschluss darüber geben, wie die genetische Information in zelluläre Eigenschaften und

Prozesse umgesetzt wird und wie man diese für die therapeutische Anwendung gezielt beeinflussen kann.

Seite 3/15

Damit mehrt sie nicht nur das Verständnis elementarer biologischer Vorgänge, sondern sie schafft auch die Grundlagen für die Therapie vieler bislang nur unzureichend oder gar nicht behandelbarer Krankheiten, die etwa auf unkontrollierter Vermehrung von Zellen (z. B. Krebs) oder der Degeneration von Zellen (z. B. Parkinson, Alzheimer, Multiple Sklerose, Rückenmarksverletzungen, aber auch bei Herzerkrankungen und Diabetes) beruhen.

Einige Formen der Stammzellforschung stoßen in ethische und juristische Grenzbereiche vor und werden daher umfassend sowohl von Fachleuten als auch von der breiten Gesellschaft diskutiert.

Rechtliche Aspekte

Die Forschung an und mit adulten Stammzellen ist unter den üblichen Bedingungen der Forschung ethisch unproblematisch und rechtlich in Deutschland erlaubt. Auch die wissenschaftliche Arbeit mit primordialen Keimzellen aus abgetriebenen Föten ist rechtlich gem. §5 Embryonenschutzgesetz (ESchG) nicht verboten. Dies gilt nicht für Arbeiten mit pluripotenten embryonalen Stammzellen, wenn im Zuge ihrer Gewinnung ein sich entwickelnder Embryo zerstört wird. Zur Illustration der Problemlage sei kurz die Situation in Deutschland mit der in anderen europäischen Ländern verglichen:

1. Situation in Deutschland

Das deutsche Embryonenschutzgesetz definiert als Embryo "bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an" sowie "ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum entwickeln vermag" (§8 Abs. 1 ESchG). Die Erzeugung eines Embryos aus Ei- und Samenzelle *in vitro* ist laut Embryonenschutzgesetz nur zulässig zur Herbeiführung einer Schwangerschaft der Frau, von der die Eizelle stammt (§1 Abs. 1 Nr. 2). Eine künstliche Befruchtung zur Herstellung eines Embryos zu Forschungszwecken, z. B. für die Entnahme von ES-Zellen, ist daher untersagt. Auch die Verwendung von sog. überzähligen Embryonen, die bei der *In-vitro*-Fertilisation anfallen können, zu "nicht ihrer Erhaltung dienenden Zwecken" ist untersagt (§2). Dabei geht der Gesetzgeber davon aus, dass in Deutschland keine überzähligen Embryonen erzeugt werden, da nur so viele Eizellen einer Frau befruchtet werden dürfen, wie ihr im Laufe eines Zyklus übertragen werden können (§1 Abs. 1). Tatsächlich gibt es aber auch in Deutschland überzählige Embryonen.

Ebenso sind das reproduktive Klonen und die Keimbahntherapie verboten.

Seite 4/15

Die rechtliche Situation der Forschung mit importierten pluripotenten embryonalen Stammzellen ist in Deutschland in dem im Juli 2002 in Kraft getretenen Stammzellgesetz (StZG) geregelt. Der Import embryonaler Stammzellen ist danach genehmigungspflichtig, wobei ursprünglich nur vor dem 1. Januar 2002 rechtmäßig gewonnene embryonale Stammzellen importiert werden durften.

Der Deutsche Bundestag hat im April 2008 eine Novellierung des Stammzellgesetzes verabschiedet, wonach der Stichtag einmalig vom 1. Januar 2002 auf den 1. Mai 2007 verschoben wird. Außerdem wird die Strafandrohung auf das Inland beschränkt. Der vfa begrüßt diese Novellierung des Stammzellgesetzes, da nunmehr Forscher in Deutschland wieder mit aktuelleren Stammzelllinien arbeiten können und bei Forschungsaufenthalten im Ausland keine Strafen bei der Rückkehr befürchten müssen. Damit wird die zunehmende Isolierung deutscher Wissenschaftler beendet und außerdem ein wichtiges Signal für den Forschungsstandort Deutschland gesetzt. Der vfa hätte sich zwar eine konsequentere und nachhaltigere Liberalisierung des Stammzellgesetzes gewünscht (komplette Streichung des Stichtags oder zumindest Einführung eines nachlaufenden Stichtags). Für diesen Vorschlag hatte sich jedoch im Bundestag keine Mehrheit gefunden.

Das Robert Koch-Institut führt ein öffentlich zugängliches Register über die importierten humanen ES und ihre Verwendung zu Forschungszwecken sowie über gleich gelagerte Forschungsvorhaben in Deutschland. Danach wurden bis Dezember 2011 insgesamt 69 Genehmigungen von der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) befürwortet und vom RKI genehmigt (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html):

2002	1 Genehmigung
2003	4 Genehmigungen
2004	2 Genehmigungen
2005	7 Genehmigungen
2006	6 Genehmigungen
2007	3 Genehmigungen
2008	12 Genehmigungen
2009	14 Genehmigungen
2010	9 Genehmigungen
2011 (Stand: 19.12.2011)	11 Genehmigungen

Die Erhöhung der Anzahl an Anträgen und Genehmigungen seit 2008 ist sicherlich auf die damalige Novellierung des Stammzellgesetzes zurückzuführen.

2. Situation in Europa

In Großbritannien wird nach der derzeitigen Gesetzeslage davon ausgegangen, dass ein Embryo im Frühstadium seiner Entwicklung ein potenzielles menschliches Wesen darstellt, das prinzipiell schutzwürdig ist, dessen Schutzwürdigkeit im Laufe seiner Entwicklung aber zunimmt und folglich am Beginn der Embryogenese gegebenenfalls geringer eingestuft werden darf. Daher darf nach britischer Auffassung in der frühen Phase der Entwicklung eines Embryos dessen Lebensrecht gegen Interessen anderer abgewogen werden. Über die vorzunehmende Güterabwägung muss hier im Einzelfall eine Kommission entscheiden. Verboten ist jedenfalls die Forschung mit Embryonen über den 14. Tag ihrer Entwicklung hinaus. Ebenso sind Keimbahntherapie und das reproduktive Klonen untersagt; das sogenannte "therapeutische Klonen" ist jedoch unter strengen Auflagen und mit einer Genehmigung im Einzelfall erlaubt. Inzwischen ist in Großbritannien auch die Schaffung von Tier-Mensch-Embryonen für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen erlaubt worden. Da humane Eizellen nur in begrenztem Umfang zur Verfügung stehen und schwierig zu beschaffen sind, können künftig auch tierische Eizellen, z. B. von der Kuh, verwendet werden, nachdem deren Erbgut entfernt wurde. Eine Einpflanzung solcher Embryonen in die Gebärmutter ist aber strikt untersagt.

Neben Großbritannien erlauben inzwischen viele weitere EU-Mitgliedsstaaten die Forschung mit humanen Stammzellen, für deren Gewinnung überzählige Embryonen aus der *In-vitro*-Fertilisation verwendet werden. Dazu gehören u. a. Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, die Niederlande, Schweden und Spanien. Auch die Bürger der Schweiz haben sich im November 2004 mit Zweidrittelmehrheit für ein Gesetz ausgesprochen, das die Verwendung von bis zu sieben Tage alten überzähligen Embryonen für die Forschung erlaubt.

3. Internationale Vereinbarungen

Eine internationale Regelung für die Gewinnung von und den Umgang mit humanen pluripotenten embryonalen Stammzellen existiert nicht. Im "Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin" des Europarates von 1996 ist die Erzeugung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken verboten. Erlauben Landesgesetze Forschung an Embryonen außerhalb des Mutterleibes, so ist für angemessenen Schutz der Embryonen zu sorgen. Im Zusatzprotokoll von 1998 zu diesem Übereinkommen sprechen sich Mitgliedsstaaten des Europarats gegen das reproduktive Klonen von Menschen aus. Die Festlegung des Beginns menschlichen Lebens wird den jeweiligen Landesgesetzen überlassen.

Die Erklärung der UNESCO „über das menschliche Genom und die Menschenrechte“ aus dem Jahr 1997 wendet sich explizit gegen das reproduktive Klonen von Menschen und verbietet Wissenschaftlern „Praktiken, die der Menschenwürde widersprechen“.

4. ISSCR Richtlinien (ISSCR = International Society for Stem Cell Research)

Führende Stammzellforscher haben im Februar 2007 länderübergreifende Leitlinien zur Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen verabschiedet (ISSCR Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research, <http://www.isscr.org/guidelines/ISSCRhESCguidelines2006.pdf>). Mit diesen Leitlinien, die als Selbstverpflichtung fungieren, regelt die ISSCR viele Arbeiten mit Stammzellen früher Embryonen. So verbietet diese Selbstverpflichtung unter anderem das Klonen von Menschen und legt enge Grenzen für das Erzeugen von Mischwesen aus Tier und Mensch fest. Außerdem will die ISSCR die finanzielle Entlohnung von Eizellspenderinnen einschränken. Generell untersagen die Regularien alle Eingriffe, die wissenschaftlich nicht tatsächlich nötig sind. Seit Dezember 2008 gibt es zusätzlich eine ISSCR-Richtlinie für die Translation präklinischer Forschungsergebnisse in die Klinik (ISSCR Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells, http://www.isscr.org/clinical_trans/).

Der Europäische Gerichtshof (EuGh) hat im Oktober 2011 Verfahren zur Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen von der Patentierbarkeit ausgeschlossen, wenn für deren Gewinnung Embryonen zerstört werden müssen. Der EuGh legt dabei den Begriff des menschlichen Embryos weit aus und definiert bereits eine befruchtete Eizelle rechtlich als Embryo. Das EuGH-Urteil beschränkt damit die Patentierung embryonaler Stammzellen auf die Nutzung für eine Therapie oder Diagnose zum direkten Nutzen des Embryos, wie sie beispielsweise bei Missbildungen des Embryos denkbar wäre. Dieses Urteil dürfte die Investitionsbereitschaft von Unternehmen in diesem Forschungsgebiet in Europa dämpfen.

Stand der Forschung

Inzwischen gibt es verschiedene neue Forschungsansätze für die Gewinnung embryonaler pluripotenter Stammzellen, mit denen versucht wird, den ethischen Bedenken Rechnung zu tragen. Dazu gehören folgende Techniken:

- die Entnahme einer Zelle aus einem sich entwickelnden Embryo im Acht-Zellstadium vor der Blastozystenbildung und die Gewinnung von Stammzellen aus dieser Blastomeren-Zelle (Lanza und Kollegen, Nature, Vol. 439 vom 12.01.2006, 216-219)

- die Blockierung des Gens, das dem Embryo die Implantierung in die Gebärmutter erlaubt, und die Gewinnung von pluripotenten Stammzellen aus diesem Embryo (alternativer Kerntransfer; Meissner und Jaensch, Nature, Vol. 439 vom 12.01.2006, 212-215)
- die Gewinnung von Stammzellen aus Hodenzellen (Entwicklung und Gewinnung von multipotenten, adulten Keimbahn-Stammzellen; Hasenfuß und Kollegen, Nature vom 24.03.2006)
- Herstellung von Maus iPS (induzierte pluripotente Stammzellen): 2006 gelingt erstmals die Reprogrammierung somatischer Zellen der Maus als Basis für die Gewinnung pluripotenter Stammzellen (Takahashi and Yamanaka, Cell, Vol. 126, 2006, 663-676); Anfang 2009 können iPS aus neuralen Stammzellen durch Einschleusen nur noch eines Gens (Oct4) statt der zunächst benötigten vier und später zwei Gene hergestellt werden (Kim et al., Cell, Volume 136, 2009, 411-419). Dadurch kann das Krebsrisiko wesentlich reduziert werden.
- Herstellung menschlicher iPS Ende 2007: reprogrammierte Stammzellen aus menschlichen Hautzellen (Takahashi et al., Cell, Vol. 131, 2007, 861-872; Yu et al., Science 2007, doi 10.1126/ Science.1151526)
- Herstellung von iPS aus Zellen von Maus und Mensch durch Zugabe der Gene mit Hilfe eines Plasmids, ohne ein Virus als Genfahre zu verwenden (Woltjen et al., Nature, Vol. 458, 2009, 766-770; Kaji et al., Nature, Vol. 458, 2009, 771-775)
- Herstellung von piPS (Protein-induzierte pluripotente Stammzellen) durch Zugabe von Proteinen (ohne Zugabe von Genen); Maus piPS (Zhou et al., Cell Stem Cell, Vol. 4, 2009, 381-384) und piPS aus menschlichen Zellen sind verfügbar (Kim et al, Cell Stem Cell, Vol. 4, 2009, 472-476)
- Herstellung von RiPS (RNA-induzierte pluripotente Stammzellen) durch Zugabe von RNA statt DNA wie bei den iPS (Warren et al., Cell Stem Cell, Vol. 7, 2010, 618-630)
- Herstellung von iN-Zellen (induzierte Nervenzellen) direkt aus Hautzellen (ohne Zwischenschritt über iPS) in der Maus durch Zugabe von drei Genen (Vierbuchen et al., Nature, Vol. 463, 2010, 1035-1041)

Das Harvard Stem Cell Institute in den USA hat bereits 20 krankheitsspezifische iPS-Zelllinien hergestellt, die sämtlich von Patienten (z.B. mit Diabetes Typ 1, Down Syndrom, Parkinson oder Mus-

keldystrophie) generiert worden sind und Wissenschaftlern zur Verfügung stehen.

Seite 8/15

Mittlerweile konnten auch die ersten Zelllinien humaner embryonaler Stammzellen gewonnen werden, die die für den Einsatz in klinischen Studien erforderlichen Anforderungen gemäß GMP (good manufacturing practice) erfüllen (Crook et al., Cell Stem Cell, 2007, Vol. 1, 490-494).

In den USA wurden kürzlich zwei klinische Studien von zwei US-amerikanischen Unternehmen gestartet, die embryonalen Stammzellen bei gelähmten bzw. bei blinden Patienten untersuchen. Die Studie bei gelähmten Patienten wurde allerdings mittlerweile – nach Unternehmensangaben aus finanziellen Erwägungen – gestoppt. In England läuft derzeit eine Studie mit iPS an Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

vfa-Position

Ähnlich wie die Biotechnologie könnte auch die Stammzellforschung bei der Erforschung und Entwicklung innovativer Medikamente und Therapien zu einem unverzichtbaren Instrument werden. Neben der Anwendung von Stammzellen im Rahmen von Individualtherapien könnte die Stammzellforschung dazu beitragen, neue Krankheitsmodelle zu schaffen, neue Zielmoleküle (Targets) für Medikamente aufzuspüren, entsprechende Wirkstoffe zu entwickeln, mit denen sich Stammzellen beeinflussen lassen, und toxi-kologische Prüfungen zu verbessern. Trotz rasanter Fortschritte und erster Erfolgsmeldungen über die Anwendung adulter Stammzellen, insbesondere bei herzkranken Patienten, sind konkrete Anwendungen und die industrielle Herstellung von auf dieser Forschung beruhenden Arzneimitteln aber nur längerfristig zu erwarten.

Der vfa plädiert für die weitere Erforschung des Potenzials humaner Stammzellen. Nach heutigem Wissenstand kann die Forschung mit adulten Stammzellen diejenige mit embryonalen Stammzellen nicht ersetzen. Daher sollte zum jetzigen Zeitpunkt die Forschung nicht ausschließlich auf adulte Stammzellen beschränkt werden. Um zu verstehen, wie Stammzellen funktionieren, sich steuern und zu spezialisierten Zellen differenzieren, ist noch sehr viel Grundlagenforschung nötig.

Aus heutiger Sicht ist zu erwarten, dass adulte Stammzellen in Bezug auf Reinheit, Sicherheit vor Tumorbildung und Immunverträglichkeit für die klinische Anwendung besser geeignet sind als embryonale Stammzellen. Demgegenüber lässt sich in Bezug auf Vermehrbarkeit und Differenzierbarkeit ein Vorteil für embryonale Stammzellen erkennen.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann man aus naturwissenschaftlicher Sicht keine begründete Abschätzung liefern, die einer der beiden Forschungsrichtungen in Bezug auf ihre klinischen Anwendungsmöglichkeiten den Vorrang vor der anderen einräumen könnte. Der vfa geht jedoch davon aus, dass die Forschung embryonale Stammzellen zunächst zumindest noch für eine Übergangszeit braucht. Die Forschung mit embryonalen Stammzellen wird benötigt, um das Potenzial der medizinischen Anwendung von adulten Stammzellen abzuklären. So bekräftigen beide Arbeitsgruppen, denen es gelungen war, induzierte pluripotente Stammzellen aus menschlichen Hautzellen herzustellen, dass dieser Durchbruch nur aufgrund der Arbeiten an embryonalen Stammzellen möglich war.

Auch eine Expertengruppe der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina sowie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften hat in ihrer Stellungnahme vom Oktober 2009 die Forschung mit embryonalen Stammzellen weiterhin als unverzichtbar eingestuft.

Der vfa begrüßt die im April 2008 vom Deutschen Bundestag verabschiedete Novellierung des Stammzellgesetzes, da hierdurch den Forschern wieder neuere Stammzelllinien zur Verfügung stehen und die Strafandrohung für Stammzellforscher auf das Inland beschränkt wird.

Der Nationale Ethikrat hatte dies ebenfalls unterstützt und mehrheitlich für Änderungen des deutschen Stammzellgesetzes votiert (Ersatz Stichtagsregelung durch Einzelfallprüfung; ersatzlose Streichung der Strafvorschriften; Erweiterung der Verwendung von Stammzellen auch für Diagnose und Therapie).

Die ZES (Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung) hatte im Vorfeld der Gesetzesänderung im Jahr 2008 darauf verwiesen, dass von den ursprünglich 73 ES-Zelllinien, die bei der Verabschiedung des deutschen Stammzellgesetzes im Jahr 2002 deutschen Forschern theoretisch zur Verfügung standen, nur maximal 21 tatsächlich verfügbar sind. Darüber hinaus sind diese älteren Stammzelllinien im Vergleich zu den neueren qualitativ unterlegen, da sie wahrscheinlich mit Viren und nach neueren Erkenntnissen auch mit Bestandteilen aus den Mäusefütterungszellen kontaminiert sind sowie Zweifel an ihrer genetischen und epigenetischen Stabilität bestehen. Durch die erweiterte Stichtagsregelung stehen deutschen Wissenschaftlern nunmehr rund 100 embryonale Stammzelllinien zur Verfügung.

Angesichts der international bestehenden großen rechtlichen Unterschiede (s. o.) setzt sich der vfa als Verband global tätiger Unternehmen für die Schaffung von internationalen Mindeststandards im Umgang mit und für die Gewinnung von humanen pluripotenten

embryonalen Stammzellen ein. Um einen achtlosen Umgang mit embryonalen Zellen zu verhindern, muss die Zulassung von Forschungsprojekten mit embryonalen Stammzellen an das zustimmende Votum einer speziellen Ethik-Kommission gebunden sein, wie das in Deutschland mit der beim Robert-Koch-Institut eingerichteten Ethik-Kommission der Fall ist.

Seite 10/15

Weiterhin fordert der vfa ein internationales Verbot der Forschung mit Embryonen nach dem 14. Tag des Beginns der Embryogenese, da sich nach diesem Zeitpunkt – dem angenommenen Tag der Einnistung in die Gebärmutter – die Schutzwürdigkeit des Embryos erhöht. Das reproduktive Klonen (z. B. nach der sog. Dolly-Methode) stellt eine Verletzung der Menschenwürde dar und birgt hohe Risiken für die physische und psychische Gesundheit der betroffenen Menschen und ihrer Nachkommen. Daher spricht sich der vfa nachdrücklich für ein internationales Verbot dieser Art des Klonens aus.

Die von einigen Seiten erhobenen Forderungen nach einem weltweiten Verbot des therapeutischen Klonens kann der vfa nicht unterstützen. Vielmehr sollte es jedem Land überlassen bleiben, ob es das therapeutische Klonen verbietet oder nicht.

National sollte nach Ansicht des vfa mittelfristig ein Wegfall der Stichtagsregelung im Stammzellgesetz und eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes angestrebt werden. Dieses sollte unter strikten Voraussetzungen – wie in den meisten EU-Ländern – die Verwendung überzähliger Embryonen für die Stammzellforschung ermöglichen.

Anhang: Begriffe und Ziele der Stammzellforschung

Seite 11/15

Seit dem 30. Dezember 2008 bildet die EG-Verordnung Nr. 1394/2007 für neuartige Therapien die Basis für ein zentrales Zulassungsverfahren für Medikamente aus den Bereichen Gentherapie, Zelltherapie und Tissue Engineering (Gewebeersatztherapie) und hat die verschiedenen Regelungsansätze in einzelnen EU-Mitgliedsstaaten abgelöst.

Bei Stammzellen handelt es sich um noch nicht ausdifferenzierte Zellen, d. h. um Zellen, die noch nicht über alle gewebetypischen Merkmale verfügen. Hinsichtlich ihres Potenzials, sich in verschiedene Gewebezellen zu entwickeln, unterscheidet man totipotente, pluripotente und organspezifische Stammzellen. Letztere finden sich noch im erwachsenen Menschen, weshalb man auch von adulten Stammzellen spricht.

1. Totipotente Zellen

Eine totipotente menschliche Zelle kann sich in der Gebärmutter zu einem vollständigen Menschen entwickeln. Totipotent sind die befruchtete Eizelle und die ersten aus ihr durch Zellteilung hervorgegangenen Zellen bis zum 8-Zellstadium, das drei Tage nach der Befruchtung erreicht wird.

2. Pluripotente Zellen

Das Differenzierungspotenzial der Zellen nimmt im Laufe der Entstehung des Embryos ab. Nach Durchlaufen des 8-Zellstadiums verfügen die Zellen noch über das Potenzial, sich in alle über 200 Gewebearten zu differenzieren. Sie sind jedoch nicht in der Lage, sich zu einem vollständigen Organismus zu entwickeln. Man spricht daher von pluripotenten Zellen.

2.1 ES-Zellen

Pluripotente embryonale Stammzellen können der inneren Zellmasse einer Blastocyste (ES-Zellen) entnommen werden. Aus der inneren Zellmasse, dem sogenannten Embryoblasten, entsteht der Embryo, aus der äußeren Zellmasse, dem Trophoblast, bildet sich nach der Einnistung in die Gebärmutter die Plazenta. Das Blastocystenstadium wird etwa am 5. bis 6. Tag nach Befruchtung der Eizelle erreicht. Die Entnahme von Zellen aus der inneren Zellmasse ist in der Regel mit der Zerstörung der Blastocyste verbunden. Die Entnahme erfolgte in den bislang im Ausland durchgeführten Experimenten aus sogenannten "überzähligen" Blastocysten, die bei künstlichen Befruchtungen (In-vitro-Fertilisationen) anfallen können. Die so erhaltenen ES-Zellen können im Labor über Monate hinweg in Kultur gehalten und vermehrt werden. Da sie unter bestimmten Bedingungen in Kultur im undifferenzierten Stadium verharren, sich aber dennoch teilen und da-

mit vermehren können, können aus einer Blastocyste mehrere identische Zellkulturen hergestellt werden. Dies ermöglicht der Wissenschaft das Studium der Mechanismen zellulärer Differenzierung an direkt vergleichbaren Zellkulturen und reduziert die Anzahl der benötigten Blastocysten. Viele Experten gehen davon aus, dass embryonale Stammzellen in der Pharmaforschung zumindest noch für eine Übergangszeit gebraucht werden und sich dann die weiteren Forschungs- und Entwicklungsarbeiten auf adulte Stammzellen konzentrieren.

Seite 12/15

2.2 Primordiale Keimzellen

Pluripotente Stammzellen können ebenfalls aus sogenannten primordialen Keimzellen, das sind die Vorläuferzellen von Ei- und Samenzellen im Embryo und Fötus (vom Fötus spricht man, wenn die Entwicklung aller Organsysteme begonnen hat), gewonnen werden. Diese Zellen werden EG-Zellen genannt (Abkürzung des englischen Ausdrucks embryonic germ cell). Sie können aus abgetriebenen Föten gewonnen werden. Die Isolation intakter EG-Zellen aus absterbendem Gewebe ist technisch problematischer als die Gewinnung von ES-Zellen aus Blastocysten. Es ist auch noch nicht gelungen, sie ähnlich lang wie ES-Zellen in Kultur zu halten. Zumindest von EG-Zellen der Maus wurde überdies berichtet, dass sie sich nicht genauso wie pluripotente embryonale Stammzellen verhalten.

2.3 Erzeugung von Stammzellen durch Zellkerntransfer in entkernte Eizellen

Stammzellen für den autologen Ersatz von Gewebe könnten auch aus Blastocysten gewonnen werden, die durch Zellkerntransfer in entkernte Eizellen entstanden sind. Dabei würde der Zellkern einer Körperzelle eines Patienten (des Zellkernspenders) in eine Eizelle übertragen, deren Kern zuvor entfernt wurde. Anschließend würde sich diese Zelle im Labor bis zum Blastocystenstadium teilen. Dieser Blastocyte würden dann die ES-Zellen (s.o.) entnommen, aus denen das Zell- oder Gewebstransplantat entstehen kann, das aufgrund seiner gleichen Erbinformation weitestgehend identisch mit Zellen des Zellkernspenders ist und somit keine Abstoßungsreaktionen des Patienten hervorrufen sollte. Aufgrund der in der Eizelle verbleibenden mitochondrialen DNA wird jedoch keine hundertprozentige Identität hergestellt, so dass ein geringes Risiko der Abstoßung dieser Zellen durch den Transplantat-Empfänger bestehen bleibt.

Diese auch als "therapeutisches Klonen" bezeichnete Technik ist im Prinzip die gleiche, die bei der Erzeugung des Klonschafes Dolly zum Einsatz kam, mit dem Unterschied, dass bei der Erzeugung individualspezifischer Stammzellen die weitere Entwicklung der Eizelle in vitro verläuft und im Blastocystenstadium mit der Entnahme der pluripotenten Stammzellen beendet wird. Über die rea-

listischen Aussichten einer erfolgreichen Anwendung dieser Technik beim Menschen lassen sich derzeit noch keine konkreten Aussagen treffen. Erfolgsmeldungen aus Korea über die erstmalige Gewinnung von humanen Stammzellen nach dieser Methode erwiesen sich im Nachhinein als falsch. Technisch wie auch rechtlich und ethisch limitierend für die routinemäßige Anwendung dieser Technik könnte der erforderliche Bedarf an menschlichen Eizellen werden.

Seite 13/15

2.4 Induzierte pluripotente Stammzellen (s.o.)

Durch Gentransfer werden Körperzellen in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) umgewandelt. Die Zellen werden dabei in einen quasi verjüngten Zustand versetzt und verhalten sich anschließend wie embryonale Stammzellen. Die zur Reprogrammierung erforderlichen Gene wurden allerdings noch mittels Retroviren in die Zellen eingeschleust. Um bei einer späteren medizinischen Anwendung das Risiko einer Tumorbildung zu vermeiden, muss der Gentransfer retrovirenfrei erfolgen. Mittlerweile gibt es bereits Ansätze, Plasmide als virusfreie Genfähre zu verwenden oder piPS (Protein-induzierte pluripotente Stammzellen) durch Zugabe von Proteinen (ohne Zugabe von Genen) herzustellen. iPS sind mittlerweile aus Maus sowie aus menschlichen Hautzellen hergestellt worden. Neuere Erkenntnisse legen allerdings den Schluss nahe, dass iPS eine Art „epigenetisches Gedächtnis“ haben, so dass zum Beispiel iPS-Zellen, die aus Blut gemacht wurden, sich leichter wieder zu Blutzellen verwandeln lassen als beispielsweise iPS aus Haut- oder Gehirnzellen. Basierend auf neuen Erkenntnissen kann jedoch die Reprogrammierung von Körperzellen in iPS genetische Änderungen auslösen, die zunächst noch genau untersucht werden müssen, bevor ein klinischer Einsatz denkbar ist.

3. Adulte Stammzellen

Adulte Stammzellen dienen im erwachsenen Organismus der Regeneration jeweils spezifischer Gewebe. Sie wurden zuerst im Knochenmark entdeckt und sind mittlerweile in einer ganzen Reihe von Geweben nachwiesen worden [Knorpel, (Herz-) Muskel, Nervensystem, Knochen]. Adulte Stammzellen verfügen nach neuesten Erkenntnissen über eine überraschend große Plastizität, d. h. sie können sich unter bestimmten Bedingungen auch in verschiedene Arten von Geweben entwickeln. Einem Spender entnommene adulte Stammzellen, die im Labor in die benötigten Zelltypen weiterentwickelt werden, stellen hervorragende Transplantate dar, da sie patientenspezifisch sind, so dass die Abstoßungsreaktion voraussichtlich vollständig unterbleibt. Die Kultivierung dieser Zellen gestaltet sich derzeit schwierig. Doch die Erforschung von adulten Stammzellen schreitet rasch voran. Möglicherweise ist auch eine Reprogrammierung von adulten Stammzellen bis hin zum Stadium der Pluripotenz möglich. Für die weiteren Entwicklungen auf die-

sem Gebiet sind auch Kenntnisse erforderlich, die nur durch Untersuchungen mit ES-Zellen gewonnen werden können.

Seite 14/15

4. Stammzellen aus Nabelschnurblut

Das Nabelschnurblut stellt in erster Linie eine Quelle für Blut bildende Stammzellen dar. Wird es direkt nach der Geburt eingelagert, könnten Patienten - beispielsweise nach einer Chemotherapie zur Krebsbehandlung - ihre eigenen Stammzellen als autologe Transplantate erhalten. Patienten, die nicht über eingelagerte eigene Stammzellen verfügen, können allogene Stammzellen aus einer kompatiblen Quelle erhalten. Im Nabelschnurblut befinden sich auch Stammzellen für Leber, Knochen, Knorpel und Muskel. Da diese nicht wie adulte Stammzellen bereits lange Zeit im Körper verbracht haben (und so schädigenden Einflüssen ausgesetzt waren) ist davon auszugehen, dass Nabelschnurblut zwar eine von der Zellzahl limitierte, ansonsten aber besonders gute Quelle für Stammzellen darstellt, sofern die Möglichkeiten zur Kultivierung der Stammzellen im Labor verbessert wurden. Hinsichtlich ihres Entwicklungspotenzials sind Stammzellen aus dem Nabelschnurblut eher mit adulten Stammzellen als mit ES-Zellen zu vergleichen.

Ziele der Stammzellforschung

Stammzellforschung wird sowohl mit pluripotenten embryonalen als auch mit adulten Stammzellen sowie mit primordialen Keimzellen betrieben, im Wesentlichen mit drei Zielsetzungen:

1.1 Entwicklung von Zell- und Gewebetransplantaten

Die Entwicklung von Zell- und Gewebetransplantaten dient der Behandlung degenerativer Erkrankungen, beispielsweise des Nervensystems (Alzheimer, Parkinson) oder zur Behandlung von Verschleißerscheinungen an Knochen und Gelenken. Ebenso könnten sich traumatisch bedingte Gewebsdefekte durch den Einsatz von Stammzellen behandeln lassen. Mit der Gewinnung von Insulin produzierenden Langerhans'schen Inselzellen aus Stammzellen ließe sich Diabetes vom Typ 1 therapieren. Schon heute werden zur Regeneration von Körpergeweben nach einer Chemotherapie zur Krebsbehandlung Stammzellen eingesetzt. Blut bildende Stammzellen werden schon seit Jahren zur Regeneration des Blut bildenden Systems eingesetzt.

Da pluripotente ES-Zellen, die 1998 erstmals gewonnen werden konnten, zumindest nach derzeitigem Kenntnisstand über ein größeres Entwicklungspotenzial verfügen als adulte Stammzellen, könnte mit ihrer Hilfe nicht nur in diesem Anwendungsfall ein ganzes Spektrum an Zellen ersetzt werden. Im Mausmodell konnten mittels ES-Zellen defekte Nervenfasern wiederhergestellt werden. Auch Blutgefäß bildende Zellen konnten aus ES-Zellen der Maus

gewonnen werden, ebenso Herzmuskelzellen. Mithilfe des sogenannten "therapeutischen Klonens" könnten sich sogar Zelltransplantate aus den ES-Zellen herstellen lassen, die keine oder kaum Abstoßungsreaktionen hervorrufen. Doch auch von adulten Stammzellen ist mittlerweile bekannt, dass sie sich in mehr als nur eine spezielle Zellform entwickeln können. Gelänge es, einem Patienten Stammzellen zu entnehmen und diese in die zur Therapie benötigten Zellen zu differenzieren, stünden hervorragende Transplantate zur Verfügung.

1.2 Entwicklung und Sicherheitsprüfung von Medikamenten

Bei der Erforschung und Entwicklung neuer Medikamente könnten Kulturen aus humanen Stammzellen bei der Bewertung der Sicherheit von Arzneimitteln neue Maßstäbe setzen und eine Reihe von Untersuchungen an Mensch und Tier überflüssig machen. Mit Hilfe pluripotenter humaner Stammzellen ließe sich auch eine mögliche Frucht schädigende Wirkung von Substanzen nachweisen.

1.3 Aufklärung der Mechanismen der Zelldifferenzierung

Schließlich dient die Erforschung von Stammzellen auch der Aufklärung der Mechanismen, die aus einer unspezialisierten Zelle eine differenzierte Zelle (z. B. eine Nerven- oder Leberzelle) werden lassen. Kennt man diese Mechanismen und Faktoren, so lassen sich möglicherweise aus adulten Stammzellen pluripotente Stammzellen herstellen, so dass auf die Verwendung von ES-Zellen verzichtet werden kann (Reprogrammierung). Hinweise, dass dies einmal möglich sein könnte, sind vorhanden: Eine Reihe aktueller Experimente zeigt, dass sich adulte Stammzellen nach geeigneter Behandlung im Labor in eine Vielzahl verschiedener Zelltypen differenzieren können.

Zur Identifizierung aller zur Reprogrammierung adulter Zellen nötigen Stoffe und Mechanismen muss zunächst auch mit ES-Zellen geforscht werden. Die Kenntnis der Mechanismen der Zelldifferenzierung und ihrer Umkehrung ist insbesondere bei der Entwicklung von Therapien gegen Krankheiten wichtig, die wie Krebs auf einem Verlust an zellulärer Differenzierung beruhen. Ebenso mehrt sich das Wissen über sogenannte Krebsstammzellen, die möglicherweise für das Krebswachstum und für die Resistenz von Tumoren gegen Chemotherapeutika verantwortlich sein können. Auch zur Vermeidung von Schäden während der Embryonalentwicklung könnte dieses Wissen von großer Bedeutung sein.