



© vfa/M. Joppen

Positionspapier Forschung mit humanen Stammzellen

April 2017

**vfa-Positionspapier
Forschung mit humanen Stammzellen**

ZUSAMMENFASSUNG

Während einige Arten humaner adulter Stammzellen bereits seit langem bei Stammzelltransplantationen zum Einsatz kommen, befindet sich die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen derzeit noch weitgehend im Stadium der Grundlagenforschung. Sie beinhaltet Chancen für die Therapie vieler bisher nicht oder nur unzureichend behandelbarer Krankheiten. Der vfa plädiert deshalb für die weitere Erforschung des Potenzials humaner embryonaler Stammzellen. Dazu gehören auch Testsysteme auf Basis humaner embryonaler Stammzellen, mit denen die Prüfung von Wirkstoffen bei der Arzneimittelentwicklung verbessert werden könnte. Nach heutigem Wissensstand 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 / 18

Angesichts der international bestehenden großen rechtlichen Unterschiede setzt sich der vfa als Verband global tätiger Unternehmen für die Schaffung internationaler 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 des Abschlusses der Einnistung in die Gebärmutter – die Schutzwürdigkeit des Embryos erhöht.

Das reproduktive Klonen von Menschen (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. Im Hinblick auf das therapeutische Klonen sollte es dagegen jedem Land überlassen bleiben, ob dies erlaubt ist oder nicht.

National sollte 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.

Inhalt

Seite 2/18

A) Die Grundlagen	3
Was sind adulte und embryonale Stammzellen?	3
Welches Potenzial bietet die Forschung mit humanen Stammzellen?	3
Was sollte im Zusammenhang mit der Stammzellforschung bedacht werden?	4
B) Stand der Forschung.....	5
C) Rechtliche Aspekte	6
Situation in Deutschland.....	6
Situation in Europa	7
Internationale Vereinbarungen	8
ISSCR Richtlinien.....	9
D) Ausblick	10
Welches Forschungsfeld wird sich durchsetzen?.....	10
Die Entwicklung des gesetzlichen Rahmens.....	10
E) Position des vfa	11
Appendix 1 – Begriffe der Stammzellforschung.....	12
1. Totipotente Zellen.....	12
2. Pluripotente Zellen.....	12
2.1 ES-Zellen	12
2.2 Primordiale Keimzellen.....	13
2.3 Erzeugung von Stammzellen durch Zellkerntransfer in entkernte Eizellen	13
2.4 Induzierte pluripotente Stammzellen	14
3. Adulte Stammzellen	14
4. Stammzellen aus Nabelschnurblut.....	15
Appendix 2 – Forschungsergebnisse der letzten Jahre	15
Appendix 3 – Ziele der Stammzellforschung.....	17
1 Entwicklung von Zell- und Gewebetransplantaten	17
2 Entwicklung und Sicherheitsprüfung von Medikamenten ...	17
3 Aufklärung der Mechanismen der Zelldifferenzierung	17
4 Erforschung von Krankheitsmechanismen	18

A) Die Grundlagen

Seite 3/18

Was sind adulte und embryonale Stammzellen?

Die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) befindet sich derzeit noch weitgehend im Stadium der Grundlagenforschung. Sie beinhaltet 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.

Stammzellen – adulte, embryonale und induzierte:

Als **adulte Stammzellen** werden solche Stammzellen bezeichnet, die im Körper eines Erwachsenen zu finden sind. Dort sind sie unter anderem im Knochenmark lokalisiert und für Prozesse der Blutbildung und für das Immunsystem wichtig. Meist sind sie **multipotent** und damit in der Lage, sich zu verschiedenen Zelltypen innerhalb eines bestimmten Gewebetyps auszudifferenzieren.

Unter **embryonalen Stammzellen** versteht man Stammzellen, die vor allem in frühen Embryonalstadien auftreten. Diese Zellen sind im Allgemeinen **pluripotent**, das heißt, sie können sich zu jedem Zelltyp eines Organismus weiterentwickeln.

Zusätzlich gibt es noch **induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)**. So werden ehemals ausdifferenzierte Körperzellen bezeichnet, die durch Gentransfers so reprogrammiert wurden, dass sie in ihren Eigenschaften **pluripotenten** Stammzellen ähneln.

Die Grundlagenforschung mit embryonalen Stammzellen wird dazu beitragen, letztendlich das Potenzial der medizinischen Anwendung adulter Stammzellen weiter abzuklären.

Welches Potenzial bietet die Forschung mit humanen Stammzellen?

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 4/18

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 sowohl von Fachleuten als auch von der breiten Gesellschaft umfassend diskutiert.

Was sollte im Zusammenhang mit der Stammzellforschung bedacht werden?

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:

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

B) Stand der Forschung

Seite 5/18

Die Bedeutung der Stammzellforschung spiegelt sich unter anderem im Medizinnobelpreis 2012 wider. Dieser wurde an den Briten John Gurdon sowie an den Japaner Shinya Yamanaka vergeben für deren Entdeckungen, dass reife Körperzellen reprogrammiert – also in den Status einer Stammzelle zurückgesetzt – werden können (siehe Erklärung iPS im Kasten auf Seite 3). Damit widerlegten sie die bis dahin geltende Lehrmeinung, dass eine einmal ausdifferenzierte Körperzelle auf ihren spezialisierten Zustand beschränkt bleibt und sich nicht zu anderen Körperzellen entwickeln kann.

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 wurde in den letzten Jahren eine klinische Studie eines US-amerikanischen Unternehmens gestartet, die embryonale Stammzellen bei gelähmten Patienten untersucht. Die Studie wurde allerdings nach Unternehmensangaben aus finanziellen Gründen gestoppt. Seit 2013 wird sie von einem anderen Unternehmen fortgeführt. In England laufen derzeit mehrere Studien mit Stammzellen an Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

Im Mai 2013 gründeten Stammzellforscher das Deutsche Stammzellnetzwerk, um auf nationaler sowie internationaler Ebene mit einer Stimme auftreten zu können. Darüber hinaus soll das Netzwerk Forscher bei der Umsetzung von Projekten unterstützen, Forscher und Öffentlichkeit informieren sowie die Nachwuchsförderung vorantreiben.

Im Herbst 2014 begann in Japan eine klinische Studie mit iPS zur Behandlung von feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD). In dem Verfahren sollten den Patienten Fibroblasten entnommen und in iPS umgewandelt werden, die schließlich zu retinalen Pigmentepithelzellen (REP) ausdifferenziert werden. Die REP dienen als Transplantat und sollten den Patienten in die beschädigten Bereiche der Netzhaut eingepflanzt werden. Die Studie wurde 2015 zunächst gestoppt, da in den Zellen eines Patienten nach der Umwandlung in iPS Mutationen im Erbgut gefunden wurden. Im Februar 2017 wurde die Studie mit fünf Patienten in leicht veränderter Form wiederaufgenommen. So soll nun der Fokus auf iPS liegen, die von anderen Spendern als den fünf Studienteilnehmern stammen.

Seit Februar 2015 liegt die erste europäische Zulassung für ein Stammzellpräparat vor – zur Behandlung von Verbrennungsschäden im Auge. Das Präparat basiert auf Hornhautzellen, die Stammzellen enthalten; diese werden dem Patienten per Biopsie aus einem kleinen Bereich der Cornea entnommen und vermehrt. Mit

dem Produkt sollen Patienten mit limbaler Stammzell-Defizienz (LSCD) behandelt und entstandene Schäden durch den Verlust der limbalen Stammzellen geheilt werden.

Seite 6/18

C) 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.

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 in Deutschland das reproduktive Klonen und die Keimbahntherapie verboten.

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. Allerdings hat der Deutsche Bundestag im April 2008 den Stichtag einmalig vom 1. Januar 2002 auf den 1. Mai 2007 verschoben. Außerdem wird die Strafandrohung auf das Inland beschränkt.

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 April 2017 insgesamt 120 Anträge 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):

Seite 7 / 18

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	11 Genehmigungen
2012	5 Genehmigungen
2013	14 Genehmigungen
2014	10 Genehmigungen
2015	7 Genehmigungen
2016	12 Genehmigungen
2017	3 Genehmigungen

(Stand: 20.04.2017)

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 in jedem Fall die Forschung mit Embryonen über den 14. Tag ihrer Entwicklung hinaus. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zu diesem Zeitpunkt die Einnistung des Embryos in die Gebärmutter abgeschlossen ist, und die Bildung des Primitivstreifens beginnt. Hiermit geht nach

der Ansicht vieler Experten die Entstehung eines Individuums einher, da vor diesem Zeitpunkt noch die Möglichkeit besteht, dass der Embryo sich in eineiige Zwillinge aufteilt bzw. zwei Embryonen miteinander verschmelzen können. In der Vergangenheit war es nicht möglich, Embryonen länger als sieben Tage außerhalb des Uterus am Leben zu halten. Doch 2016 gelang es gleich zwei Forscherteams, Embryonen 13 Tage am Leben zu erhalten, bevor sie das Experiment beendeten, um sich nicht strafbar zu machen.

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.

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 die 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“.

ISSCR Richtlinien

Seite 9/18

Unter dem Dach der ISSCR (International Society for Stem Cell Research) haben sich führende Stammzellforscher zusammengetan, um länderübergreifende Leitlinien zur Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen zu erarbeiten. 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. Im Mai 2016 veröffentlichte die ISSCR eine aktualisierte Version ihrer „Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation“ (<http://www.isscr.org/guidelines2016>).

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. Der Bundesgerichtshof (BGH) stellte im November 2012 nach den Vorgaben des EuGH klar, dass Patente auf Verfahren mit embryonalen Stammzellen nur dann zulässig sind, wenn die Stammzellen zuvor ohne Zerstörung eines Embryos gewonnen wurden. Der Patentschutz bleibt hingegen bestehen, soweit menschliche embryonale Stammzellen durch andere Methoden gewonnen werden. Obwohl bereits solche Alternativmethoden bestehen, dürfte dieses Urteil für die Investitionsbereitschaft von Unternehmen in diesem Forschungsgebiet in Europa nicht förderlich sein.

Im Dezember 2014 präzisierte der EuGH sein Urteil, indem er feststellte, dass unbefruchtete Eizellen, die sich nicht zu einem Menschen entwickeln können, nicht als menschlicher Embryo einzustufen sind. Damit sind Verfahren, die solche Zellen einsetzen, grundsätzlich patentierbar. Der EuGH reagierte damit auf eine Anfrage des British High Court of Justice, der Patentanträge eines amerikanischen Unternehmens auf Verfahren mit unbefruchteten Eizellen abgelehnt hatte.

D) Ausblick

Seite 10/18

Welches Forschungsfeld wird sich durchsetzen?

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, ob die Forschung mit embryonalen bzw. adulten Stammzellen in Bezug auf ihre klinischen Anwendungsmöglichkeiten den Vorrang vor der jeweils anderen erhalten könnte. Der vfa geht jedoch davon aus, dass die Forschung zumindest noch für eine Übergangszeit auf embryonale Stammzellen angewiesen ist. Diese 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 die Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften hat in ihrem dritten Gentechnologiebericht „Analyse einer Hochtechnologie“ im Februar 2015 die Forschung mit embryonalen Stammzellen vor allem im Vergleich mit induzierten pluripotenten Stammzellen weiterhin als unverzichtbar eingestuft.

Die Entwicklung des gesetzlichen Rahmens

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.

Angesichts der international bestehenden großen rechtlichen Unterschiede sollte die Schaffung von internationalen Mindeststandards im Umgang mit und für die Gewinnung von humanen pluripotenten embryonalen Stammzellen ein weiteres Ziel sein. 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.

E) Position des vfa

Seite 11/18

Die Stammzellforschung könnte für die Erforschung innovativer Medikamente und Therapien zu einem unverzichtbaren Instrument werden. Trotz rasanter Fortschritte und erster Erfolgsmeldungen bezüglich adulter Stammzellen sowie der ersten europäischen Zulassung eines Stammzellpräparates sind sowohl Anwendung als auch industrielle Herstellung von auf dieser Forschung beruhenden Arzneimitteln in der Breite aber erst 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 die Forschung aktuell noch nicht ausschließlich auf adulte Stammzellen beschränkt werden. Der vfa geht davon aus, dass die Forschung embryonale Stammzellen zumindest noch für eine Übergangszeit braucht, um das Potenzial der medizinischen Anwendung von adulten Stammzellen abzuklären.

Der vfa begrüßt die Novellierung des Stammzellgesetzes, in deren Rahmen der 1. Mai 2007 als neuer Stichtag festgelegt wird, da hierdurch den Forschern neuere Stammzelllinien zur Verfügung stehen und die Strafandrohung für Stammzellforscher auf das Inland beschränkt wird. Der vfa empfiehlt allerdings darüber hinaus die Einführung eines nachlaufenden Stichtages oder dessen komplette Streichung.

Als Verband global tätiger Unternehmen setzt sich der vfa 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.

Weiterhin fordert der vfa ein internationales Verbot der Forschung mit Embryonen nach dem 14. Tag des Beginns der Embryogenese, da zu diesem Zeitpunkt die Einnistung des Embryos in die Gebärmutter abgeschlossen ist und sich 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.

Appendix 1 – Begriffe der Stammzellforschung

Seite 12/18

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. Auf der Homepage der europäischen Zulassungsbehörde EMA sind die Empfehlungen des Committee for Advanced Therapies für advanced therapy medicinal products (ATMPs) veröffentlicht (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp). ATMPs umfassen Gentherapeutika, Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

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 damit 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.

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 Blastocyste 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 realistischen 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.

2.4 Induzierte pluripotente Stammzellen

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

Seite 15/18

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.

Appendix 2 – Forschungsergebnisse der letzten Jahre

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 et al., Nature, Vol. 439, 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; A. Meissner und R. Jaenisch, Nature, Vol. 439, 2006, 212-215)
- die Gewinnung von Stammzellen aus Hodenzellen (Entwicklung und Gewinnung von multipotenten, adulten Keimbahn-Stammzellen; Hasenfuß et al, Nature, Vol. 440, 2006, 1199-1203)
- Herstellung von Maus-iPS: 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

neuronalen Stammzellen durch Einschleusen nur noch eines Gens (Oct4) statt der zunächst benötigten vier und später zwei Gene hergestellt werden (Kim et al., Cell, Vol. 136, 2009, 411-419). Dadurch kann das Krebsrisiko wesentlich reduziert werden.

Seite 16/18

- Herstellung menschlicher iPS Ende 2007: reprogrammierte Stammzellen aus menschlichen Hautzellen (Takahashi et al., Cell, Vol. 131, 2007, 861-872; Yu et al., Science, Vol.318, 2007, 1917-1920)
- Herstellung von iPS aus Zellen von Maus und Mensch durch Zugabe der Gene mit Hilfe eines Plasmids, ohne ein Virus als Gefährde 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)
- Herstellung von multipotenten neuronalen Körperstammzellen aus ausgereiften Stammzellen der menschlichen Haut ohne den Zwischenschritt über iPS (Han et al., Cell Stem Cell, Vol. 10, 2012, 465-472; Thier et al., Cell Stem Cell, Vol. 10, 2012, 473-479)
- Herstellung von embryonalen Stammzellen durch Transfer des Zellkerns einer Hautzelle in eine entkernte Eizelle (Tachibana et al., Cell, Vol. 153, 2013, 1228-1238; Chung et al., Cell Stem Cell, Vol. 14, 2014, 777-780)
- Kultivierung von Embryonen *in vitro* für 13 Tage (Shahbazi et al., Nature Cell Biology, Vol. 18, 2016, 700-708,; Deglincerti et al., Nature, Vol. 533, 2016, 251-254)

Appendix 3 – Ziele der Stammzellforschung

Seite 17/18

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

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.

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.

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 Zellentypen 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.

Seite 18/18

4 Erforschung von Krankheitsmechanismen

Stammzellen könnten außerdem dazu dienen, Prozesse aufzuklären, die Krankheiten zugrunde liegen. 2016 konnten Forscher beispielsweise anhand von iPS, die sie zu Vorläuferneuronen heranwachsen ließen, zeigen, dass das Zika-Virus vor allem diese Zellen infiziert und so eine Mikrozephalie bewirken könnte. Zwar können solche Tests nach jetzigem Kenntnisstand Tests mit echten ausdifferenzierten Geweben nicht ersetzen, wohl aber eine zusätzliche Hilfestellung bieten.