

1. Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung: eine Einführung¹

In den letzten Jahren ist unser Wissen über Stammzellen rasant angewachsen und ermöglicht nun auch Anwendungen, die weit über traditionelle Zellersatztherapien hinausgehen. Dies umfasst sowohl Fortschritte in der Forschung, beispielsweise bei der Erzeugung von Stammzellen durch Reprogrammierung somatischer Zellen und deren Modifizierung durch Genome-Editing-Technologien, als auch Fortschritte in der Anwendung. Stammzelltherapien werden inzwischen in klinischen Studien für ganz unterschiedliche Anwendungsbereiche getestet und erste stammzellbasierte Produkte sind auf dem Markt erschienen.

Die Stammzellforschung hat sich dadurch zu einem eigenen Forschungsgebiet innerhalb der Biologie, Biotechnologie und Biomedizin, ähnlich der Mikrobiologie und Immunologie, entwickelt mit eigenen Fachzeitschriften (*Stem Cells*, *Stem Cell Reports*, *Cell Stem Cells*, *Stem Cells and Development*) und internationalen wie nationalen Fachgesellschaften (International Society for Stem Cell Research, ISSCR; German Stem Cell Network, GSCN; Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW). Alle größeren Universitäten und biomedizinischen Forschungseinrichtungen in Deutschland und weltweit arbeiten zu Stammzellen und stammzellbasierten Therapien und haben Forschungszentren, Institute und Lehrstühle zum Thema Stammzellen eingerichtet.

Dieser Themenband fasst die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung zusammen und zeigt ihre Relevanz für Stammzellenanwendungen in biomedizinischer Forschung und in der Klinik auf. Zum aktuellen Sachstand und den neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung hat die IAG *Gentechnologiebericht* unter Federführung von Martin Zenke das Sonderheft „Stem Cells: from biomedical research towards clinical applications“ im *Journal of Molecular Medicine* herausgebracht, das Übersichtsartikel international ausgewiesener Wissenschaftler

¹ Diese Einleitung ergänzt und erweitert die Einleitung von Albrecht Müller im „Dritten Gentechnologiebericht“ der IAG *Gentechnologiebericht* (Müller, 2015) sowie das Editorial von Martin Zenke im *Journal of Molecular Medicine* (Zenke, 2017).

zusammenführt. Die Journal-Beiträge wurden für diesen Themenband aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt und zusammengefasst (Kapitel 3.1–3.5). Der naturwissenschaftlich-medizinische Sachstand wird dabei auch in den ethisch-rechtlichen Diskurs eingebettet und normativ reflektiert. Da im Themenband nicht alle relevanten Entwicklungen und aktuell diskutierten Themen zur Stammzellforschung vertieft werden konnten, wird im Folgenden auch kurz auf diejenigen eingegangen, denen aus Platzgründen kein eigenes Kapitel gewidmet ist.

1.1 Stammzellen und ihr Potenzial

Stammzellen haben die Eigenschaft, sich einerseits fast unbegrenzt teilen und andererseits spezialisierte und je nach Stammzelltyp unterschiedlich ausdifferenzierte Zellen bilden zu können. Stammzellen übernehmen in der Embryonalentwicklung die Funktion des Aufbaus der verschiedenen Organe und Gewebe und sorgen dann im erwachsenen (adulten) Organismus für deren Aufrechterhaltung und Reparatur.

Es gibt viele verschiedene Typen von Stammzellen, die zum Beispiel nach ihrem jeweiligen Differenzierungspotenzial unterschieden werden. Totipotente Stammzellen können einen ganzen Organismus hervorbringen, indem sie sowohl embryonale als auch extraembryonale (z. B. Plazenta) Gewebe bilden. Dieses Potenzial hat in erster Linie die befruchtete Eizelle (Zygote), aber in den ersten Tagen nach der Befruchtung auch noch jede einzelne aus ihr entstandene Zelle. Pluripotente humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) sind Zellen der inneren Zellmasse des Embryos (Blastozyste) und können sämtliche Zellarten eines Organismus bilden (Pluripotenz). Das Differenzierungspotenzial von Stammzellen nimmt dann im Laufe der Entwicklung ab. So sind die im erwachsenen Organismus vorkommenden adulten (somatischen oder gewebespezifischen) Stammzellen auf die Bildung eines bestimmten Organs beziehungsweise Gewebes oder eines spezifischen Zelltyps beschränkt.

Neuere Methoden erlauben es nun auch, pluripotente Stammzellen künstlich aus normalen somatischen (Körper-)Zellen durch „Reprogrammierung“ herzustellen (Bugganim et al., 2013; Takahashi/Yamanaka, 2016; siehe Kapitel 3.1: Mall/Wernig). So können Bindegewebszellen (Fibroblasten) oder Blutzellen durch die Expression bestimmter Transkriptionsfaktoren (wie Oct4, Sox2, Klf4 und c-Myc) in sogenannte humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) reprogrammiert werden. Diese hiPS-Zellen können Zellen aller drei Keimblätter (und damit grundsätzlich alle Zelltypen des Organismus) bilden und zeigen damit Eigenschaften, die denen von hES-Zellen sehr

ähnlich sind.² In analoger Art und Weise (aber mittels anderer Transkriptionsfaktoren) können Fibroblasten auch direkt zu neuronalen Zellen und neuralen Stammzellen reprogrammiert werden (sog. direkte Reprogrammierung; Graf, 2011; siehe Kapitel 3.1: Mall/Wernig). Darüber hinaus können in Zellkultur dreidimensionale organähnliche Strukturen (sog. Organoiden) aus pluripotenten Stammzellen und gewebespezifischen adulten Stammzellen gezüchtet werden (Clevers, 2016; siehe Kapitel 3.5: Bartfeld/Clevers). Auch werden aus hES-Zellen und hiPS-Zellen abgeleitete Zellen bereits in klinischen Studien getestet (Trounson/DeWitt, 2016; Trounson/McDonald, 2015; Deutscher Bundestag, 2017; siehe Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn).

Bei den natürlich vorkommenden Stammzellen sind insbesondere adulte Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzellen) aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit und Verfügbarkeit nach wie vor von großer klinischer Bedeutung (siehe Kapitel 3.4: Basilio/Göttgens). Daneben gewinnen mesenchymale Stammzellen zur Behandlung von Knochen- und Knorpeldefekten zunehmend an Bedeutung und werden in klinischen Studien erprobt. Auch hES-Zellen sind natürlich vorkommende Stammzellen und aus hES-Zellen abgeleitete Zellen werden in zunehmendem Maße in klinischen Studien zur Therapie von bislang nicht heilbaren Erkrankungen eingesetzt (Deutscher Bundestag, 2017; siehe Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn).

Mit den neuen Technologien der Reprogrammierung somatischer Zellen eröffnen sich völlig neue Perspektiven, da so zum Beispiel patienten- und krankheitsspezifische hiPS-Zellen hergestellt werden können (siehe Kapitel 3.1: Mall/Wernig). Die aus diesen hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen bilden das patientenspezifische Krankheitsbild nach und sind in besonderem Maße geeignet, die Erkrankung zu studieren und Medikamente auf ihre Wirksamkeit zu testen (siehe Kapitel 3.2: Jungverdorben, Till, Brüstle). Auch werden aus hiPS-Zellen abgeleitete Zellen in ersten Transplantationsstudien klinisch erprobt (siehe Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn). Die Arbeiten mit Stammzellen werden zudem aktuell durch neue Verfahren des Genome-Editings (auch Genomchirurgie; siehe Kapitel 4: Fehse) wesentlich erleichtert und beschleunigt.

2 Das tatsächliche Differenzierungspotenzial und die gezielte Differenzierung von hiPS-Zellen hängen allerdings auch vom Ursprung und der Umgebung der Zelle ab. Nicht jede Zelle lässt sich gut in jeden beliebigen Zelltyp verwandeln.

1.2 Adulte Stammzellen

1.2.1 Hämatopoetische Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen (Blutstammzellen) kommen im Knochenmark vor und können alle Zelltypen des Blut- und Immunsystems bilden, also rote Blutzellen (Erythrozyten) und weiße Blutzellen (Leukozyten) sowie Blutplättchen (Thrombozyten). Die reifen Blutzellen haben nur eine begrenzte Lebensdauer und müssen daher kontinuierlich nachgebildet und ersetzt werden. Das blutbildende System ist dabei hierarchisch aufgebaut: Hämatopoetische Stammzellen stehen an der Spitze einer Differenzierungskaskade, die über begrenzt teilungsfähige Vorläuferzellen bis hin zu den verschiedenen reifen Blutzelltypen führt. Ist die Entwicklung von Blutstammzellen zu reifen Blutzellen gestört, so kann dies zu Leukämien (Blutkrebs) führen (siehe Kapitel 3.4: Basilico/Göttgens). Hämatopoetische Stammzellen sind ein besonders gut erforschtes Stammzellensystem und solche Blutstammzellen werden bereits seit vielen Jahren routinemäßig in der Klinik für die Stammzelltransplantation genutzt (Müller, 2015). So werden jährlich in Deutschland etwa 7.000 Knochenmark- beziehungsweise Blutstammzelltransplantationen durchgeführt (vgl. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2015).

1.2.2 Stammzellen aus Nabelschnurblut³

Stammzellen können nach der Geburt aus dem Blut der Nabelschnur entnommen und für einen späteren Einsatz eingefroren werden. Diese Nabelschnurblutstammzellen können entweder kostenpflichtig für den Eigenbedarf bei einer privaten Blutbank eingelagert oder aber an eine gemeinnützige öffentliche Blutbank gespendet werden. Nabelschnurblutstammzellen enthalten unter anderem hämatopoetische Stammzellen, die zur Behandlung von Bluterkrankungen transplantiert werden können. Ein Vorteil gegenüber adulten Stammzellen von Knochenmarkspendern/Knochenmarkspenderinnen ist eine bessere Immunverträglichkeit des Transplantats. Nachteilig ist jedoch, dass im Nabelschnurblut nur eine begrenzte Anzahl von Stammzellen vorhanden ist und diese bisher nicht effizient vermehrt werden können. Es ist daher erforderlich, die Wirksamkeit der Nabelschnurblutstammzellen für die medizinische Therapie weiter zu verbessern.

³ Die folgenden Ausführungen zu Stammzellen aus Nabelschnurblut basieren auf der umfassenden Übersicht unter: www.eurostemcell.org/de/stammzellen-aus-nabelschnurblut-heutige-verwendung-und-kuenftige-herausforderungen [30.06.2017].-34, am 12.07.2024, 08:29:17

1.2.3 Mesenchymale Stammzellen

Mesenchymale Stammzellen (Bindegewebsstammzellen, auch mesenchymale Stromazellen genannt) kommen ebenso wie hämatopoetische Stammzellen vor allem im Knochenmark, aber auch im Nabelschnurblut oder Fett vor. Sie können in verschiedene Zellarten des Körperskeletts (wie Knorpel, Knochen, Sehnen, Bänder und Fettgewebe) differenzieren und werden daher in erster Linie zur Behandlung von Knochen- und Knorpelschäden genutzt (Müller, 2015: 155–156).

1.2.4 Adulte Stammzellen in der Anwendung

Adulte Stammzellen werden neben dem bereits oben erwähnten routinemäßigen Einsatz von Blutstammzellen und mesenchymalen Stammzellen in letzter Zeit in zunehmendem Maße auch in sogenannten ungeprüften Stammzelltherapien verwendet. Ungeprüfte Stammzelltherapien sind stammzellbasierte Therapien, die keine klinischen Studien durchlaufen und deren Wirkstoffe daher keine behördliche Zulassung haben. Diese nicht auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit geprüften Therapien werden kommerziell auch in Deutschland mit dem Versprechen der Behandlung von meist schweren, nicht oder nur ungenügend therapierbaren Erkrankungen angeboten (siehe Kapitel 6: Besser, Herrmann, Heyer).⁴ In einigen Staaten der USA sind ungeprüfte Stammzelltherapien erlaubt.⁵ In anderen Staaten werden zurzeit allgemein gültige Standards für Behandlungen mit autologen humanen Zell- und Gewebeprodukten erarbeitet und befinden sich an der Schwelle zur Umsetzung.⁶ Patienten/Patientinnen können sich über zugelassene Stammzelltherapien und Risiken ungeprüfter Stammzelltherapien auf verschiedenen webbasierten Informationsplattformen informieren (International Society for Stem Cell Research, ISSCR; German Stem Cell Network, GSCN; Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW).

4 Für eine Diskussion ethischer und rechtlicher Aspekte autologer adulter Stammzellen im internationalen Vergleich siehe Lysaght et al., 2017.

5 Vgl. unter: <http://www.sciencemag.org/news/2017/06/texas-has-sanctioned-unapproved-stem-cell-therapies-will-it-change-anything>.

6 Vgl. unter: <https://www.tga.gov.au/media-release/regulation-autologous-cell-and-tissue-products>.

1.3 Pluripotente embryonale Stammzellen

1.3.1 Pluripotente humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen)

hES-Zellen werden *in vitro* aus der inneren Zellmasse eines Embryos im Blastozystenstadium gewonnen. Der Embryo wird bei der Gewinnung der Stammzellen zerstört, weshalb die Herstellung und Nutzung von hES-Zellen vielfach als ethisch problematisch angesehen wird. Sie ist aus diesem Grund rechtlich in vielen Ländern stark reglementiert und kontrolliert oder ganz verboten. hES-Zellen können sich in alle über 200 Zelltypen des menschlichen Organismus entwickeln, einschließlich der Keimbahnzellen (Müller, 2015: 156–164). Aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften werden hES-Zellen bereits seit Langem in der Grundlagenforschung eingesetzt, inzwischen aber auch in klinischen Studien (Phase I/II) zur Therapie von Herz-, Stoffwechsel- und Augenerkrankungen (Deutscher Bundestag, 2017; Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn).

Im Mittelpunkt vieler grundlagenwissenschaftlicher Analysen steht die Frage nach den molekularen Mechanismen und Regelnetzwerken, die den pluripotenten Zustand, in dem sich hES-Zellen befinden, erzeugen und aufrechterhalten (siehe Kapitel 3.3: Wu, Lei, Schöler; Wu et al., 2017a; Müller, 2015: 158). hES-Zellen und aus hES-Zellen abgeleitete Zellen sind jedoch nicht nur für die Grundlagenforschung und für regenerative Therapieansätze von großem Interesse, sondern auch zur Nutzung für pharmakologische und toxikologische *In-vitro*-Tests (Müller, 2015: 164). Diese können bereits heute zum Beispiel für die Toxizitätsprüfung bestimmter Stoffe, zur Identifizierung neuer Wirkstoffe sowie zur Feststellung potenzieller Nebenwirkungen pharmakologisch wirksamer Substanzen genutzt werden (Deutscher Bundestag, 2017).

1.3.2 Uniparentale hES-Zellen

Als uniparentale hES-Zellen bezeichnet man hES-Zellen, die nur entweder das mütterliche oder das väterliche Genom enthalten. Die durch Parthenogenese (Jungfernezeugung) erhaltenen hES-Zellen enthalten dabei zwei mütterliche, während androgenetische hES-Zellen zwei väterliche Chromosomensätze enthalten (Müller, 2015: 160; Cui/Xie, 2017). Haploide hES-Zellen enthalten nur jeweils einen Chromosomensatz (Zhong/Li, 2017). Mit uniparentalen hES-Zellen kann der Einfluss des Genoms eines Elternteils auf embryonale Entwicklungsprozesse erforscht werden (Müller, 2015: 160 f.). Bei Säugetieren gibt es aufgrund von epigenetischen Modifikationen der DNA und des Chromatins sowohl väterlicherseits als

auch mütterlicherseits Funktionen, die nicht vom jeweils anderen Genom übernommen werden können. Man spricht dabei von „elterlicher Prägung“ oder auch „Imprinting“.⁷

Daher sind uniparentale Embryonen nach derzeitigem Kenntnisstand nur eingeschränkt entwicklungsfähig, aus uniparentalen Blastozysten können jedoch pluripotente hES-Zellen isoliert und genutzt werden (Revazova et al., 2007; Kim et al., 2007). Da uniparentale Embryonen nicht lebensfähig sind, gelten aus ihnen entnommene Stammzellen gemeinhin als ethisch und auch rechtlich weniger problematisch als aus normalen entwicklungsfähigen Embryonen gewonnene hES-Zellen. Insbesondere aus menschlichen Parthenoten entnommene pluripotente Stammzellen spielen inzwischen eine wichtige Rolle bei der Patentierung von stammzellbasierten Verfahren, seit die Patentierung hES-Zell-basierter Verfahren 2011 europaweit verboten wurde (siehe Kapitel 10: Straus).

1.3.3 hES-Zellen aus Zellkerntransfer

hES-Zellen können auch mittels des sogenannten „therapeutischen Klonens“ oder „Forschungsklonens“ gewonnen werden. Dabei wird der Zellkern einer adulten Zelle (etwa eines Hautfibroblasten) entnommen und in eine entkernte Eizelle transferiert, die sich dann zu einer Blastozyste weiterentwickelt. Auf diese Weise können beispielsweise patientenspezifische Stammzellen erzeugt oder Krankheiten, die über das Zellplasma übertragen werden (etwa mitochondrial bedingte Erkrankungen), umgangen werden. Durch das Aufkommen der hiPS-Zell-Technologie ist dieser Forschungsansatz jedoch in den Hintergrund getreten.

Der Zellkerntransfer wird dabei nicht nur für therapeutische, sondern auch für reproduktive Zwecke genutzt (und wird dann als „reproduktives Klonen“ bezeichnet), da durch diese Methode entstandene Embryonen in der Lage sind, sich zu einem lebensfähigen Organismus weiterzuentwickeln. Seit dem ersten auf diese Weise geklonten Schaf „Dolly“ (1996) konnten eine Reihe anderer Säugetiere erfolgreich geklont werden. Das reproduktive Klonen von Menschen ist dagegen weltweit verboten. In Deutschland ist darüber hinaus auch das therapeutische Klonen zu Forschungszwecken durch das Embryonenschutzgesetz verboten (Müller, 2015: 162).

1.3.4 Stammzellen und artübergreifende Mischwesen

Neuere Methoden ermöglichen außerdem die Herstellung von artübergreifenden Mischwesen (Chimären), etwa durch das Einbringen pluripotenter Stammzellen der

7 Siehe dazu Themenband „Epigenetik“ der IAG *Gentechnologiebericht* (Walter/Hümpel, 2017).

Maus in Blastozysten der Ratte oder menschlicher pluripotenter Stammzellen in Blastozysten des Schweins (Wu et al., 2016 und 2017b; Binder, 2017; Yamaguchi et al., 2017). Bei solchen Experimenten entstehen Chimären⁸ (siehe auch Kapitel 8: Hauskeller/Hick). Bringt man zum Beispiel Stammzellen der Maus in Blastozysten von Ratten ein, enthalten die entstehenden Ratten einen bestimmten Anteil an Mausgewebe. So können etwa Mausorgane in Ratten entstehen, in denen die Entwicklung dieses Organs zuvor genetisch ausgeschaltet wurde. Dies wurde zum Beispiel mit Bauchspeicheldrüsen gezeigt: Die so entstandenen Insulin produzierenden Bauchspeicheldrüsen konnten ebenfalls entnommen und erfolgreich in Mäuse mit defekter Bauchspeicheldrüse transplantiert werden (Yamaguchi et al., 2017).

Ziel dieser Forschung ist es, die Herstellung menschlicher Organe in Tieren zu ermöglichen, um so dem Organmangel für Transplantationen zu begegnen (Wu et al., 2016). Auch nach der Einführung menschlicher Stammzellen in Blastozysten von Schweinen entstanden entwicklungsfähige Föten, bei denen allerdings nur zu einem geringen Maße menschliche Zellen an der Bildung verschiedener Gewebe und Vorstufen von Organen beteiligt waren (Wu et al., 2017b). Hier sind daher weitere Studien nötig, um dem Ziel, menschliches Gewebe in Schweinen zu züchten, näher zu kommen. Die Herstellung solcher Chimären ist in Deutschland jedoch aus ethischen Gründen umstritten (Deutscher Ethikrat, 2011) und durch das Embryonenschutzgesetz verboten.

1.3.5 Naive hES-Zellen und Extended Pluripotent Stem Cells (EPS-Zellen)

Konventionelle hES-Zellen werden heute den sogenannten „primed“ hES-Zellen zugeordnet, die einen gegenüber neueren, sogenannten „naiven“ hES-Zellen, bereits weiter differenzierten Zustand erreicht haben (Ying/Smith, 2017). Naive hES-Zellen können unter bestimmten Kulturbedingungen durch Zugabe eines chemischen „Cocktails“ erhalten werden (Theunissen et al., 2016). Sie besitzen einen stabileren Pluripotenzzustand als konventionelle „primed“ hES-Zellen und dadurch auch ein besseres Differenzierungspotenzial.

Pluripotente Stammzellen können definitionsgemäß alle Zelltypen des adulten Organismus bilden, jedoch nicht oder nur begrenzt zur Bildung des extraembryonalen Gewebes (etwa der Plazenta) beitragen. Durch Zugabe eines chemischen „Cocktails“ ist es allerdings möglich, *in vitro* Stammzellen mit neuartigen Charakteristika zu erzeugen, die als „extended pluripotent stem cells“ („erweiterte pluripotente Stammzellen“, EPS-Zellen) bezeichnet werden (Yang et al., 2017a; Yang et al., 2017b). Die EPS-Zellen

8 „Chimär“ bedeutet hier „aus Gewebe zweier unterschiedlicher Arten zusammengesetzt“.

können sowohl zu embryonalem als auch zu extraembryonalem Gewebe beitragen. Diese neue Technologie könnte eine bessere Modellierung der frühen Embryonalentwicklung ermöglichen sowie die Erforschung von Krankheiten, die mit der Implantation des Embryos oder der Funktion der Plazenta zusammenhängen, erleichtern und möglicherweise auch zur Verbesserung der In-vitro-Fertilisation beitragen.

1.4 Humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen)

hiPS-Zellen werden durch Reprogrammierung von normalen Körperzellen erhalten (Buganim et al., 2013; Takahashi/Yamanaka, 2016; siehe Kapitel 3.1: Mall/Wernig). hiPS-Zellen lassen sich wie hES-Zellen fast grenzenlos vermehren und können in alle Zelltypen des Körpers differenzieren. Diese Methode wird genutzt, um krankheits- und patientenspezifische hiPS-Zellen herzustellen. Solche Zellen, die für eine bestimmte Krankheit spezifische Mutationen aufweisen, können in vitro beispielsweise für toxi-kologische und pharmakologische Tests oder als Krankheitsmodelle genutzt werden (Grskovic et al., 2011; Robinton/Daley, 2012; Bellin et al., 2012; siehe Kapitel 3.1: Mall/Wernig). So werden mit hiPS-Zellen beispielsweise neurodegenerative Erkrankungen erforscht (Kapitel 3.2: Jungverdorben, Till, Brüstle). Darüber hinaus können sie in vitro auch zu reifen funktionellen Zellen wie etwa Neuronen differenziert werden, die dann für mögliche therapeutische Ansätze verwendet werden können.

Studien mit hiPS-Zellen werden auch mit der Herstellung von Organoiden kombiniert (Lancaster/Knoblich, 2014; Clevers, 2016; siehe Kapitel 3.5: Bartfeld/Clevers) und bieten neue Möglichkeiten für die Medikamentenentwicklung und die personalisierte Medizin (Grskovic et al., 2011; Robinton/Daley, 2012; Bellin et al., 2012). hiPS-Zellen werden zudem als ethisch weniger problematisch angesehen als aus menschlichen Embryonen gewonnene hES-Zellen und gelten daher insbesondere in Ländern, in denen die hES-Zell-Forschung rechtlich stark reglementiert oder verboten ist, als „ethisch vertretbare“ und daher vorzugswürdige Alternative humaner pluripotenter Stammzellen (siehe dazu Kapitel 7: Rolfes, Bittner, Fangerau).

1.5 Direkte Reprogrammierung

Differenzierte Zellen können durch Zugabe bestimmter Transkriptionsfaktoren auch direkt in andere Zelltypen umgewandelt werden (etwa Fibroblasten zu induzierten Neuronen; iN-Zellen), ohne den Zwischenschritt über die Erzeugung einer hiPS-Zelle (auch Transdifferenzierung; Vierbuchen et al., 2010; Graf, 2011; siehe Kapitel 3.1: Mall/

Wernig). Seit der Entdeckung der direkten Reprogrammierung wurden und werden immer neue Transdifferenzierungen von einem Zelltyp in einen anderen möglich (mit jeweils spezifischen Transkriptionsfaktoren). Sie haben den Vorteil, dass sie bestimmte mit der Induktion von Pluripotenz verbundene Risiken umgehen, allerdings sind die Methoden derzeit nicht immer besonders effizient. Ein attraktiverer Ansatz ist die Reprogrammierung von körpereigenen Zellen *in vivo*, das heißt direkt im Organismus, um erkranktes oder zerstörtes Gewebe zu regenerieren oder zu ersetzen. Im Mausmodell konnten beispielsweise bereits Leber- und Darmzellen *in vivo* in Insulin produzierende Zellen umprogrammiert werden, was auf ein therapeutisches Potenzial dieser Methode für die Behandlung von Diabetes hinweist (Ariyachet et al., 2016; Banga et al., 2012).

1.6 Genome-Editing und Stammzellforschung

Neue Verfahren des Genome-Editings (CRISPR/Cas) ermöglichen eine einfachere, schnellere und kostengünstigere Veränderung des Genoms (im Vergleich zu herkömmlichen Methoden wie TALEN und Zinkfinger) und heben so auch die Stammzellforschung auf eine neue Stufe (siehe Kapitel 4: Fehse). Sie haben sich aufgrund ihrer Vorteile rasant in den Laboren durchgesetzt und revolutionieren sowohl die Grundlagen- als auch die angewandte Forschung. Auch die Verbesserung gentherapeutischer Ansätze wird in Aussicht gestellt, muss jedoch vor der klinischen Anwendung noch einige Hürden überwinden. Eine mögliche Anwendung besteht dabei darin, dem Körper Zellen zu entnehmen, sie *in vitro* gentechnisch zu modifizieren und dann dem Körper wieder zuzuführen (siehe Kapitel 4: Fehse).

In der ethischen und rechtlichen Debatte um das Genome-Editing wird insbesondere über die Keimbahntherapie diskutiert (BBAW, 2015; Leopoldina et al., 2015; Deutscher Ethikrat, 2017), das heißt die Anwendung in Keimbahnzellen, wodurch die genetische Modifikation vererbbar wird. Keimbahninterventionen sind in Deutschland nicht zulässig, werden international jedoch bereits durchgeführt, allerdings nur zu Forschungszwecken und nicht mit dem Ziel der Erzeugung eines gentechnisch veränderten Kindes (Ma et al., 2017; Ledford, 2017).

1.7 Die Debatte um ethische und rechtliche Aspekte der Stammzellforschung

Dem menschlichen Embryo *in vitro* wird in manchen Ländern und insbesondere in Deutschland basierend auf seinem Potenzial, sich in einen Menschen zu entwickeln (To-

tipotenz), ein besonderer ethisch-rechtlicher Schutzstatus zugesprochen. Ausgehend von dieser Annahme wird auch die Forschung mit hES-Zellen als ethisch problematisch angesehen und ist in Deutschland rechtlich stark reglementiert (siehe auch Kapitel 9: Gerke/Taupitz).⁹ Das Embryonenschutzgesetz (ESchG) von 1990 verbietet unter anderem die Generierung von hES-Zellen aus Embryonen. Durch eine Kompromisslösung zugunsten der Forschung wurde allerdings der Import von im Ausland generierten hES-Zellen durch das Stammzellgesetz (StZG) von 2002 unter strengen Voraussetzungen zugelassen. Diese Voraussetzungen für die Forschung an hES-Zellen werden zudem von einer hierfür eingerichteten Ethikkommission am Robert Koch-Institut (RKI) für jeden Einzelantrag geprüft (Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung, ZES).

Seit der Entdeckung der iPS-Technologie wird die Forschung an hiPS-Zellen als „ethisch vertretbare Alternative“ zur hES-Zell-Forschung angesehen. Die Annahme der „moralischen Überlegenheit“ von hiPS-Zellen gründet dabei darin, dass für ihre Herstellung keine gemeinhin als schützenswert angesehenen Embryonen zerstört werden müssen, da sie aus somatischen Zellen hergestellt werden. Allerdings gerät diese Annahme durch neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Reprogrammierung in ein pluripotentes Stadium („transiente Totipotenz“) oder auch durch neue Technologien wie die Möglichkeit der Herstellung von Embryonen aus iPS-Zellen (durch die tetraploide Komplementierung oder über die Erzeugung von Keimzellen¹⁰) aktuell zunehmend unter Kritik.

Zum einen ist aufgrund des methodischen Problems eines Nachweisverfahrens für Totipotenz beim Menschen nicht auszuschließen, dass iPS-Zellen bei der Reprogrammierung nicht nur ein pluripotentes Stadium erreichen, sondern auch eine transiente totipotente Phase durchlaufen, da per definitionem nur die Entwicklung eines „ganzen Organismus“ einen sicheren Nachweis für Totipotenz erbringen kann. Ein solches Nachweisverfahren liefe aber auf das ethisch weithin abgelehnte und rechtlich weltweit verbotene reproduktive Klonen hinaus (Schickl et al., 2014; siehe auch Heinemann et al., 2015). Zum anderen ist es durch die tetraploide Komplementierung im Mausmodell möglich, aus pluripotenten Stammzellen (sowohl ES- und iPS-Zellen als auch parthenogenetische Stammzellen) lebensfähige Mäuse herzustellen. Diese Methode gilt dabei

⁹ In anderen Ländern wie z.B. Großbritannien wird dem menschlichen Embryo nicht schon mit der Kernverschmelzung, sondern erst ab dem 14. Tag nach der In-vitro-Befruchtung (Nidation) ein besonderer ethischer Schutzstatus zugeschrieben. Dies führt zu zum Teil stark unterschiedlichen rechtlichen Regelungen u. a. der Stammzellforschung. Dennoch gibt es auch Gemeinsamkeiten zwischen Großbritannien und Deutschland, die sich insbesondere in den Debatten um z. B. die Stammzellforschung und im Forschungsalltag zeigen (siehe dazu Kapitel 8: Hauskeller/Hick).

¹⁰ Siehe Kapitel 7: Rolfe, Bittner, Fangerau, 783845287720-34, am 12.07.2024, 08:29:17

als eindeutiger Pluripotenznachweis für diese Stammzellen, da mit der Bildung eines ganzen Organismus deren Fähigkeit zur Differenzierung in alle Zelltypen bewiesen ist. Vor dem Hintergrund, dass allerdings Totipotenz durch die Fähigkeit der Entwicklung eines ganzen Organismus definiert ist, stellt diese Methode die Begriffsdefinitionen von Toti- und Pluripotenz grundlegend infrage und damit auch das vor allem auf der Totipotenz aufbauende ethische Schutzkonzept und rechtliche Regelungsregime in Bezug auf Embryonen und hES-Zellen (Schickl et al., 2014; siehe auch Stier, 2014).

Diese Argumentation hat ebenfalls Auswirkungen auf die aktuell diskutierte Nutzung von humanen parthenogenetischen Stammzellen. Da Parthenoten nur eingeschränkt entwicklungsfähig sind, gelten aus ihnen entnommene Stammzellen gemeinhin als ethisch und auch rechtlich weniger problematisch als aus normalen entwicklungsfähigen Embryonen gewonnene hES-Zellen. Diese Annahme spielte eine zentrale Rolle als die Patentierung hES-Zell-basierter Verfahren 2011 europaweit verboten wurde und parthenogenetische Stammzellen 2014 nachträglich von diesem Patentierungsverbot ausgenommen wurden (siehe Kapitel 10: Straus). Dabei können die oben angeführten Überlegungen zu hiPS-Zellen allerdings auch die Annahme einer klaren Abgrenzbarkeit von schützenswerten Embryonen und nicht schützenswerten Parthenoten, beziehungsweise die Unterscheidbarkeit von ethisch und rechtlich problematischen hES-Zellen und nicht problematischen parthenogenetischen Stammzellen, infrage stellen (Schickl et al., 2017).

Neben der neu entfachten Debatte um den normativen Status und die Abgrenzbarkeit von Embryonen, hES-Zellen, hiPS-Zellen, parthenogenetischen Stammzellen und Parthenoten ist auch die mögliche Nutzung von hES-Zellen für toxikologische und pharmakologische Tests oder als Krankheitsmodelle (Grskovic et al., 2011; Bellin et al., 2012; Robinton/Daley, 2012; siehe Kapitel 3.1: Mall/Wernig; Kapitel 3.2: Jungverdorben, Till, Brüstle) zur Reduktion von Tierversuchen aktuell ein wichtiges Thema in der ethischen und rechtlichen Debatte. Bei dieser Fragestellung geraten unweigerlich die beiden ethisch und rechtlich jeweils hohen Schutzgüter „menschliche Embryonen“ und „Tiere“ miteinander in Konflikt (Schickl, 2015; siehe auch Ach, 2016). Auf der Ebene der EU wurde die Frage hES-Zell-basierter Alternativmethoden bereits 2009 kontrovers diskutiert, mit dem Ergebnis, dass die EU-Richtlinie „zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere“ (2010/63/EU) die Entwicklung und Verwendung alternativer Ansätze auch mit hES-Zellen zwar fordert, die Entscheidung über eine Zulassung der Nutzung von hES-Zellen zur Reduktion von Tierversuchen allerdings den jeweiligen Mitgliedsstaaten überlässt. In Deutschland gibt es hierzu keine explizite Regelung. Forschungsvorhaben zu hES-Zell-basierten Modell- und Testsystemen wer-

den vom RKI genehmigt, allerdings nicht mit dem begründeten Ziel der Reduktion von Tierversuchen (RKI, 2017).

Seit den ersten Genehmigungen von und publizierten Studien zu CRISPR/Cas9 in menschlichen (nicht entwicklungsfähigen) Embryonen (Liang et al., 2015) sowie an entwicklungsfähigen Embryonen in Großbritannien (Fogarty et al., 2017) und den USA¹¹ (Ma et al., 2017) wird auch in Deutschland eine zulässige beziehungsweise gebotene Nutzung von Gene-Editing-Verfahren in menschlichen Embryonen zur genetischen Modifikation kontrovers diskutiert (Deutscher Ethikrat, 2017). Es besteht weitgehender Konsens darüber, dass die Verfahren jedenfalls aktuell noch zu unsicher sind, um sie im reproduktiven und therapeutischen Bereich einzusetzen, und daher insbesondere vererbare Keimbahnmodifikationen (noch) nicht durchgeführt werden sollten. Basierend auf diesem Sicherheitsargument sind auch in Deutschland Keimbahninterventionen grundsätzlich nicht zulässig, werden international aber bereits zu Forschungszwecken durchgeführt.

Eine weitere Entwicklung, die innerhalb der Stammzellforschung in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die langfristige Lagerung von Stammzellen und Stammzellderivaten in sogenannten Biobanken. Die biologischen Materialien werden zum Beispiel im Rahmen von Forschungsvorhaben und klinischen Studien von Patienten/Patientinnen und Probanden/Probandinnen gesammelt und anschließend zusammen mit verschlüsselten Daten eingelagert, um sie zukünftig in Verbindung mit anderen gesammelten Proben und Daten anderen Forschungsprojekten zur Verfügung zu stellen. In diesem Zusammenhang werden ethisch und rechtlich insbesondere Fragen des Datenschutzes und nach der Zustimmungform („consent“) der Spender/-innen diskutiert. Aktuell wird das Modell einer dynamischen Zustimmung („dynamic consent“), bei der Spender/-innen kontinuierlich über die Nutzung ihrer Proben und Daten informiert werden und dadurch die Möglichkeit einer langfristigen und flexiblen Kontrolle darüber erhalten, im Unterschied zum Modell einer breiten Zustimmung („broad consent“) überwiegend als vorzugswürdig angesehen (Kaye et al., 2015). Das Modell des „dynamic consent“ wurde bereits in größeren Biobanken im Ausland, die den damit einhergehenden größeren Aufwand leisten können, in die Praxis umgesetzt (z. B. UK Biobank). Rechtlich ist allerdings nach wie vor nur ein „broad consent“ beziehungsweise eine informierte Zustimmung gefordert („informed consent“).

Unter anderem vor dem Hintergrund der genannten neuen Technologien und der angeführten normativen Argumente werden insbesondere das ESchG und StZG aktuell von mehreren Juristen/Juristinnen und Ethikern/Ethikerinnen als restriktiv und

11 Die Publikation entstand unter Mitarbeit von Koautoren in den USA, China und Korea.

inkonsistent kritisiert (siehe auch Kapitel 9: Gerke/Taupitz). Dabei werden sowohl Novellierungen und/oder Änderungen der bestehenden Gesetze gefordert als auch neue Gesetze entworfen (z. B. Gassner et al., 2013; Leopoldina, 2017). Ob die aus dieser Perspektive unbefriedigende Rechtslage geändert werden wird, bleibt abzuwarten.

1.8 Ausblick: Perspektiven der Stammzellforschung

Die großen Fortschritte der letzten Jahre sowohl mit adulten als auch mit pluripotenten Stammzellen lassen erwarten, dass die Bedeutung der Stammzellforschung auch in Zukunft weiter wachsen wird. Während blutbildende Stammzellen schon seit Langem klinische Routine sind, werden nun auch aus pluripotenten Zellen abgeleitete Zellen in ersten klinischen Studien geprüft. Dies umfasst sowohl Studien mit hES-Zellen als auch Studien mit den durch Reprogrammierung künstlich hergestellten hiPS-Zellen. So sind bislang 19 klinische Studien öffentlich bekannt, die derzeit mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt werden (siehe Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn, Tabelle 2, Stand 2016; ZES, 2016). Drei klinische Studien werden mit aus hiPS-Zellen und eine mit aus parthenogenetischen hES-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt (siehe ebd., Tabelle 1, Stand 2016; ZES, 2016). Erste Ergebnisse dieser Studien waren bisher vielversprechend.

Neue Entwicklungen wie die Organoidtechnologie eröffnen weitere hochinteressante Perspektiven und Anwendungsbereiche. So werden aus Stammzellen abgeleitete Zellen in zunehmendem Maße als In-vitro-screening- und Testsysteme für Medikamente verwendet, da so Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Toxizität direkt an krankheits- und patientenspezifischen Zellen gemessen werden können. So enthalten hiPS-Zellen (und die daraus abgeleiteten Zellen) die krankheitsspezifische(n) Mutation(en) und das für den jeweiligen Patienten spezifische genetische Profil. Auch bilden aus Stammzellen abgeleitete dreidimensionale Organoide krankheitsspezifische Charakteristika in besserer Weise ab als konventionelle zweidimensionale Zellkulturen. Krankheits- und patientenspezifische Organoide sind dadurch in besonderer Weise für die Entwicklung von Krankheitsmodellen und die Medikamentenentwicklung geeignet.

Die neuen Methoden des Genome-Editings, insbesondere die CRISPR/Cas-Technologie, erlauben die spezifische Reparatur von genetischen Defekten in großen und komplexen Genomen. In diesem Zusammenhang ist das Genome-Editing von Stammzellen besonders bedeutsam, da das editierte Genom bei der Vermehrung und Differenzierung von Stammzellen an die Tochterzellen weitergegeben wird. In diesem Verfahren werden die mit Genome-Editing modifizierten Stammzellen zuerst vermehrt und in einem nächsten Schritt in den gewünschten Zelltyp differenziert. Dies eröffnet hoch-

interessante Perspektiven für die Herstellung von Krankheitsmodellen zur Medikamentenentwicklung und auch eine Rückführung von editierten Zellen in den Körper im Rahmen somatischer Gentherapien ist grundsätzlich möglich.

Obwohl sich der Forschungsfokus bei pluripotenten Stammzellen in den letzten Jahren auf hiPS-Zellen verschoben hat, bleibt die Forschung an hES-Zellen weiterhin unverzichtbar. Gründe dafür sind, dass sich hiPS- und hES-Zellen in wichtigen Aspekten unterscheiden, hES-Zellen nach wie vor selbst Forschungsgegenstand sind und hES-Zellen einen Referenzpunkt für die Forschung an hiPS-Zellen bilden. Die strenge Gesetzgebung in Deutschland schränkt dabei die Forschung an hES-Zellen ein, indem sie zum Beispiel den Import neuer hES-Zell-Linien durch die Stichtagsregelung des Stammzellgesetzes (StZG) verbietet. Vor dem Hintergrund der dargestellten neuen Technologien und ethischen wie juristischen Argumente gegen diese weitreichenden Forschungseinschränkungen sollten die Regelungen zur Stammzellforschung in Deutschland überdacht werden.

Patienten/Patientinnen setzen große Hoffnungen in die Stammzellforschung zur Behandlung von schwersten und bisher nicht oder nur ungenügend therapierbaren Erkrankungen. In diesem Kontext beobachten Stammzellforscher/-innen mit Sorge die in zunehmendem Maße national und international angebotenen ungeprüften stammzellbasierten Therapieangebote. Patienten/Patientinnen können sich über webbasierte Informationsplattformen über zugelassene Stammzelltherapien und Risiken ungeprüfter Stammzelltherapien informieren. Darüber hinaus wird von den gesellschaftlichen und politischen Entscheidungsträgern in Deutschland in Zukunft erwartet, klare Richtlinien für stammzellbasierte Therapien zu erarbeiten und umzusetzen.

1.9 Literatur

- Ach, J. S. (2016): Reduzierung von Tierversuchen durch stammzellbasierte Testsysteme? In: *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*: 1430–9017.
- Ariyachet, C. et al. (2016): Reprogrammed stomach tissue as a renewable source of functional β cells for blood glucose regulation. In: *Cell Stem Cell* 18(3): 410–421.
- Banga, A. et al. (2012): In vivo reprogramming of Sox9+ cells in the liver to insulin-secreting ducts. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 109(38): 15336–15341.
- Bartfeld, S./Clevers, H. (2017): Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment. In: *J Mol Med* 95(7): 719–727.
- Basilico, S./Göttgens, B. (2017): Dysregulation of haematopoietic stem cell regulatory programs in acute myeloid leukaemia. In: *J Mol Med* 95(7): 719–727.

- BBAW (2015) = Berlin Brandenburgische Akademie der Wissenschaften: Genomchirurgie beim Menschen. Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Unter: http://www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf.
- Bellin, M. et al. (2012): Induced pluripotent stem cells: the new patient? In: *Nat Rev Mol Cell Biol* 13: 713–726.
- Binder, H. (2017): Mischwesen: Chimäre Mensch-Tier-Föten. Anmerkungen und Einschätzung zu aktuellen Forschungen. In: *Wort und Wissen*, Online Publikation 1/2017. Unter: <http://www.wort-und-wissen.de/aktuelles/disk.php?n=d17/1/d17-1.html> [03.07.2017].
- Buganim, Y. et al. (2013): Mechanisms and models of somatic cell reprogramming. In: *Nat Rev Genet* 14: 427–439.
- Clevers, H. (2016): Modeling development and disease with organoids. In: *Cell* 165: 1586–1597.
- Cui, J./Xie, X. (2017): Non-coding RNAs emerging regulatory factors in the derivation and differentiation of mammalian parthenogenetic embryonic stem cells. In: *Cell Biol Int* 41(5): 476–483.
- Deutscher Bundestag (2017): Siebter Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes. Unterrichtung durch die Bundesregierung. Drucksache 18/12761. Unter: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/18/127/1812761.pdf> [13.07.2017].
- Deutscher Ethikrat (2011): Mensch-Tier-Mischwesen in der Forschung. Stellungnahme. Unter: <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-mensch-tier-mischwesen-in-der-forschung.pdf> [03.07.2017].
- Deutscher Ethikrat (2017): Keimbahneingriffe am menschlichen Embryo: Deutscher Ethikrat fordert globalen politischen Diskurs und internationale Regulierung, Ad-hoc-Empfehlung. Unter: <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/empfehlung-keimbahneingriffe-am-menschlichen-embryo.pdf> [29.09.2017].
- Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (2015): Jahresbericht. Unter: https://www.zkrd.de/_pdf/ZKRD_Jahresbericht_2015.pdf [04.07.2017].
- Fogarty, N. et al. (2017): Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. In: *Nature* 550(7674): 67–73. DOI:10.1038/nature24033.
- Gassner, U. et al. (2013): Fortpflanzungsmedizingesetz. Augsburg-Münchener-Entwurf. Mohr Siebeck, Tübingen.
- Graf, T (2011): Historical origins of transdifferentiation and reprogramming. In: *Cell Stem Cell* 9(6): 504–516.
- Grskovic, M. et al. (2011): Induced pluripotent stem cells – opportunities for disease modelling and drug discovery. In: *Nat Rev Drug Discov* 10: 915–929.
- Heinemann, T. et al. (2015): Entwicklungsbiologische Totipotenz in Ethik und Recht. Zur normativen Bewertung von totipotenten menschlichen Zellen. V&R Unipress, Göttingen.
- Jungverdorben, J. et al. (2017): Induced pluripotent stem cell-based modeling of neurodegenerative diseases: a focus on autophagy. In: *J Mol Med* 95(7): 705–718.

- Kaye, J. et al. (2015): Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. In: *European Journal of Human Genetics* 23: 141–146.
- Kim, K. et al. (2007): Recombination signatures distinguish embryonic stem cells derived by parthenogenesis and somatic cell nuclear transfer. In: *Cell Stem Cell* 1(3): 346–352.
- Kreso, A./Dick, J. E. (2014): Evolution of the cancer stem cell model. In: *Cell Stem Cell* 14: 275–291.
- Lancaster, M. A./Knoblich, J. A. (2014): Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. In: *Science* 345(6194). DOI: 10.1126/Science.1247125.
- Ledford, H. (2017): CRISPR fixes disease gene in viable human embryos. In: *Nature* 548(7665): 13–14.
- Leopoldina = Nationale Akademie der Wissenschaften, Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech = Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2015): Chancen und Grenzen des genome editing/The opportunities and limits of genome editing. Unter: <https://www.leopoldina.org/de/publikationen/detailansicht/publication/chancen-und-grenzen-des-genome-editing-2015/>.
- Leopoldina (2017) = Nationale Akademie der Wissenschaften: Ein Fortpflanzungsmedizingesetz für Deutschland. Diskussion Nr. 13. Unter: <https://www.leopoldina.org/de/politikberatung/arbeitsgruppen/eckpunkte-fuer-ein-fortpflanzungsmedizingesetz/>.
- Liang, P. et al. (2015): CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. In: *Protein Cell* 6(5): 363–372.
- Lysaght, T. et al. (2017): Ethical and regulatory challenges with autologous adult stem cells: A comparative review of international regulations. In: *J Bioeth Inq*, Online-Publikation 28.02.2017. DOI: 10.1007/s11673-017-9776-y.
- Ma, H. et al. (2017): Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. In: *Nature* 548(7668): 413–419. DOI: 10.1038/nature23305.
- Mall, M./Wernig, M. (2017): The novel tool of cell reprogramming for applications in molecular medicine. In: *J Mol Med* 95(7): 695–703.
- Müller, A. (2015): Themenbereich Stammzellen: Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung in Deutschland. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): *Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie*. Nomos, Baden-Baden: 149–168.
- Revazova, E. S. et al. (2007): Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. In: *Cloning and Stem Cells* 9: 1–9.
- RKI (2017) = Robert Koch-Institut: Register genehmigter Anträge nach §11 StZG. Unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html [04.08.2017].
- Robinton, D. A./Daley, G. Q. (2012): The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. In: *Nature* 481: 295–305.
- Schickl, H. et al. (2014): Abweg Totipotenz. Rechtsethische und rechtspolitische Herausforderungen im Umgang mit induzierten pluripotenten Stammzellen. In: *MedR* 32: 857–862.
- Schickl, H. (2015): Embryonen ‚opfern‘ für Tiere? Rechtliche und ethische Konflikte in Bezug auf die Nutzung von hES-Zellen für pharmakologische und toxikologische Zwecke. In: Ach, J. S. et al. (Hrsg.): *Forschung an humanen embryonalen Stammzellen. Aktuelle ethische Fragestellungen*. Münsteraner Bioethik-Studien 13. LIT, Berlin: 83–109.

- Schickl, H. et al. (2017): Ways out of the patenting prohibition? Human parthenogenetic and induced pluripotent stem cells. In: *Bioethics* 31(5): 409–417.
- Stier, M. (2014): Tetraploide Komplementierung von iPS-Zellen: Implikationen für das Potenzialitätsargument. In: *Ethik Med* 26: 181–194.
- Takahashi K./Yamanaka, S. (2016): A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. In: *Nat Rev Mol Cell Biol* 17: 183–193.
- Theunissen, T. W. et al. (2016): Molecular criteria for defining the naive human pluripotent state. In: *Cell Stem Cell* 19(4): 502–515.
- Trounson, A./McDonald, C. (2015): Stem cell therapies in clinical trials: Progress and challenges. In: *Cell Stem Cell* 17: 11–22.
- Trounson, A./DeWitt, N. D. (2016): Pluripotent stem cells progressing to the clinic. In: *Nat Rev Mol Cell Biol* 17: 194–200.
- Vierbuchen, T. et al. (2010): Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. In: *Nature* 463: 1035–1041.
- Walter, J./Hümpel, A. (2017): Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.
- Wu, J. et al. (2016): Stem cells and interspecies chimaeras. In: *Nature* 540(7631): 51–59.
- Wu, G. et al. (2017a): Totipotency in the mouse. In: *J Mol Med* 95(7): 687–694.
- Wu, J. et al. (2017b): Interspecies chimera with mammalian pluripotent stem cells. In: *Cell* 168(3): 473–486.
- Yamaguchi, T. et al. (2017): Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. In: *Nature* 542(7640): 191–196.
- Yang, Y. et al. (2017a): Derivation of pluripotent stem cells with in vivo embryonic and extraembryonic potency. In: *Cell* 169(2): 243–257.
- Yang, J. et al. (2017b): Establishment of mouse expanded potential stem cells. *Nature* 550(7676): 393–397.
- Yamaguchi, T. et al. (2017): Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. In: *Nature* 542: 191–196.
- Ying, Q.-L./Smith, A. (2017): The art of capturing pluripotency: Creating the right culture. In: *Stem Cell Reports* 8(6): 1457–1464.
- Zenke, M. (2017): Editorial. Stem cells: from biomedical research towards clinical applications. In: *J Mol Med* 95(7): 683–685. DOI: 10.1038/nature21070.
- ZES (2016) = Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (2016): 14. Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission. In: RKI, Online-Publikation 07.06.2017. Unter: <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/14-taetigkeitsbericht.html> [13.07.2017].
- Zhong, C./Li, J. (2017): Efficient generation of gene-modified mice by haploid embryonic stem cell-mediated semi-cloned technology. In: *Methods Mol Biol* 1498:121–133.