

Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen  
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften


# Stammzellforschung

Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen

Herausgegeben von  
Martin Zenke | Lilian Marx-Stölting | Hannah Schickl



**Nomos**

<https://doi.org/10.5771/9783845287720>, am 13.09.2024, 11:42:21  
Open Access –  – <https://www.nomos-elibrary.de/agb>

berlin-brandenburgische  
**AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN**



Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen  
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

# Stammzellforschung

Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen

Herausgegeben von

Martin Zenke | Lilian Marx-Stölting | Hannah Schickl



**Nomos**



berlin-brandenburgische  
**AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN**

Diese Publikation erscheint mit Unterstützung des Regierenden Bürgermeisters von Berlin – Senatskanzlei – Wissenschaft und Forschung und des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen  
Forschungsberichte, Band 39

Herausgegeben von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

**Die Deutsche Nationalbibliothek** verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-8487-4606-4 (Print)

ISBN 978-3-8452-8772-0 (ePDF)

1. Auflage 2018

© Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 2018. Gedruckt in Deutschland. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten. Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier.

# Vorwort

Die Stammzellforschung ist ein dynamisches Forschungsgebiet von hoher Relevanz nicht nur für verschiedenste Zweige der Biologie, Biomedizin und Biotechnologie, sondern auch für die öffentliche Diskussion gesellschaftlicher Konsequenzen. Während es bereits seit Langem klinische Erfolge mit blutbildenden Stammzellen gibt, rücken international inzwischen auch Zelltherapeutika aus anderen Stammzelltypen in die klinische Erprobung. Darüber hinaus sind im Bereich der Forschung in den letzten Jahren zahlreiche neue Methoden entwickelt worden, die neue Therapieansätze ermöglichen oder die Medikamentenentwicklung erleichtern, wie etwa die genetische Modifikation von Stammzellen durch verbesserte Genomeditierungsverfahren (CRISPR/Cas) und die Züchtung dreidimensionaler organähnlicher Strukturen (sog. Organoid). Die Bedeutung der Stammzellforschung spiegelt sich daneben auch in den anhaltenden Debatten der Geistes-, Rechts- und Gesellschaftswissenschaften um die normativen Implikationen wie die ethische Zulässigkeit und die gesellschaftspolitische Relevanz der Stammzellforschung. Kontrovers diskutiert wird dabei insbesondere die in Deutschland verbotene Gewinnung embryonaler Stammzellen aus menschlichen Embryonen.

Die Entwicklung der Gentechnologie sowie ihre über die Wissenschaft hinausreichende Relevanz für die Gesellschaft zu beobachten und zu begleiten, ist Aufgabe der interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW). Seit 2005 publiziert die von Ferdinand Huch 2002 initiierte Arbeitsgruppe regelmäßig Berichte über die unterschiedlichen Gentechnologien in Deutschland. Mit ihren systematischen Arbeiten will die IAG zu mehr Transparenz für einen objektivierten öffentlichen Diskurs beitragen und versteht sich insofern als Schnittstelle zwischen Wissenschaft, Politik und Öffentlichkeit. Ihr Anliegen ist ein langfristiges und unabhängiges Monitoring der Hochtechnologie. Neben der fortlaufenden Berichtsreihe in Form der *Gentechnologieberichte* publiziert sie zu diesem Zweck auch Themenbände, die einzelne Bereiche der Gentechnologie – wie hier die Stammzellforschung – detailliert in den Fokus nehmen.

Mit dem vorliegenden Themenband „Stammzellforschung“ bietet die IAG *Gentechnologiebericht* in diesem Sinn eine Übersicht über neue Entwicklungen dieses wichtigen Forschungsfeldes, seiner Anwendungen und seiner juristischen Implikationen. Der Band liefert eine umfassende Darstellung des aktuellen Forschungsstands sowie eine interdisziplinäre Analyse, die neben naturwissenschaftlichen Gesichtspunkten auch soziokulturelle, rechtliche und ethisch-philosophische Perspektiven einbezieht. Die inhaltliche Auseinandersetzung mit dem Thema wird durch die Darstellung von Problemfeldern und Indikatoren abgerundet, mit denen aktuelle Entwicklungen und Trends im Kontext der Stammzellforschung abgebildet und im Vergleich zum „Dritten Gentechnologiebericht“ (2015) fortgeschrieben werden.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Herausgeber und Herausgeberinnen oder der Arbeitsgruppe wieder. Die IAG verantwortet gemeinsam die Kernaussagen und Handlungsempfehlungen. Sie stellen die Meinung der Mitglieder der IAG dar, die nicht notwendigerweise von allen Mitgliedern der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften vertreten wird; die Akademie steht jedoch hinter der Qualität der geleisteten Arbeit.

Ein herzlicher Dank gebührt allen Mitwirkenden an diesem Band. Dieser gilt in erster Linie den Autoren und Autorinnen sowie dem Herausgeber und den Herausgeberinnen Martin Zenke, Lilian Marx-Stöltling und Hannah Schickl. Gedankt sei auch Sabine Könniger und Kathrin Hunze für ihre Mitwirkung an dem Themenband und Unterstützung des Buchprojektes, ferner dem Nomos Verlag für Satz und Druck und hier besonders Kristina Stoll für die gute Zusammenarbeit. Auch Ute Tintemann gebührt Dank für ihre vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung des Buches.

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe wird ihr Monitoring im kommenden Jahr mit dem vierten und letzten *Gentechnologiebericht* abschließen.

Martin Korte

Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften  
Braunschweig, im Oktober 2017

# Inhalt

Vorwort .....	5
<i>Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl, Martin Zenke</i>	
Zusammenfassung .....	13
<i>Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht</i>	
Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung .....	29
<i>Martin Zenke, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl</i>	
1. Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung: eine Einführung .....	35
1.1 Stammzellen und ihr Potenzial .....	36
1.2 Adulte Stammzellen .....	38
1.3 Pluripotente embryonale Stammzellen .....	40
1.4 Humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) .....	43
1.5 Direkte Reprogrammierung .....	43
1.6 Genome-Editing und Stammzellforschung .....	44
1.7 Die Debatte um ethische und rechtliche Aspekte der Stammzellforschung .....	44
1.8 Ausblick: Perspektiven der Stammzellforschung .....	48
1.9 Literatur .....	49
<i>Sabine Könninger und Lilian Marx-Stölting</i>	
2. Problemfelder und Indikatoren zur Stammzellforschung .....	53
2.1 Einführung: Motivation und Zielsetzung .....	53
2.2 Problemfelder im Bereich der Stammzellforschung .....	54
2.3 Von alten und von neuen Problemfeldern – Ergebnisse, Nebenergebnisse und Einschätzungen .....	60

2.4	Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung .....	64
2.5	Literatur .....	66
 <i>Lilian Marx-Stölting</i>		
3.	Zusammenfassungen zum Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen .....	69
 <i>Moritz Mall und Marius Wernig</i>		
3.1	Die neue Technologie der zellulären Reprogrammierung und ihre Anwendung in der Medizin .....	69
 <i>Johannes Jungverdorben, Andreas Till, Oliver Brüstle</i>		
3.2	Modellierung neurodegenerativer Erkrankungen mittels induziert pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen): ein Fokus auf Autophagie .....	76
 <i>Guangming Wu, Lei Lei, Hans R. Schöler</i>		
3.3	Totipotenz im Mausmodell .....	81
 <i>Silvia Basilio und Berthold Göttgens</i>		
3.4	Fehlregulierung der regulatorischen Programme von Blutstammzellen bei akuter myeloischer Leukämie (AML) .....	85
 <i>Sina Bartfeld und Hans Clevers</i>		
3.5	Aus Stammzellen abgeleitete Organoiden und ihre Bedeutung für die biomedizinische Forschung und Therapie .....	90
 <i>Boris Fehse</i>		
4.	Genomeditierung durch CRISPR und Co .....	97
4.1	Das Genom, Genomreparatur und Genome-Editing .....	97
4.2	Designernukleasen – Prinzip und erste Enzymklassen .....	98
4.3	CRISPR/Cas – Designernuklease, die eigentlich gar keine ist .....	102
4.4	Stammzellforschung und klinische Anwendung des Genome-Editings	106
4.5	Danksagung .....	109
4.6	Literatur .....	109

*Peter Löser, Anke Guhr, Sabine Kobold, Andrea E. M. Seiler Wulczyn*

5.	Zelltherapeutika auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen: internationale klinische Studien im Überblick .....	115
5.1	Einleitung .....	115
5.2	Klinische Studien unter Nutzung von humanen pluripotenten Stammzellen .....	117
5.3	Experimentelle klinische Anwendungen von hES-Zellen .....	125
5.4	Autologe versus allogene Stammzelltherapie .....	126
5.5	Klinisch nutzbare humane pluripotente Stammzelllinien .....	128
5.6	Klinische Studien unter Nutzung von Derivaten pluripotenter Stammzellen in Deutschland .....	129
5.7	Fazit und Ausblick .....	131
5.8	Literatur .....	131

*Daniel Besser, Ira Herrmann, Martin Heyer*

6.	Ungeprüfte Stammzelltherapieangebote .....	139
6.1	Einleitung .....	139
6.2	Angebote ungeprüfter Stammzelltherapien .....	140
6.3	Rechtliche Einordnung .....	144
6.4	Informationsangebote .....	148
6.5	Fazit .....	149
6.6	Literatur .....	150

*Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau*

7.	Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem? .....	153
7.1	Ziele und Methoden der Studie .....	154
7.2	Ergebnisse .....	156
7.3	Diskussion .....	165
7.4	Fazit und Schlussbemerkung .....	173
7.5	Danksagung .....	174
7.6	Literatur .....	174



*Christine Hauskeller und Clara Hick*

8.	Embryonen, Tiermodelle, Chimären. Stammzell-Ethik in Großbritannien und Deutschland .....	179
8.1	Übersicht .....	179
8.2	Einleitung .....	180
8.3	Gesetze zur Regulierung der Forschung mit und an menschlichen Embryonen .....	184
8.4	Genetisch angemischte Embryonen .....	189
8.5	Tierschutz .....	200
8.6	Zusammenfassende Überlegungen – Analyse .....	202
8.7	Literatur .....	206

*Sara Gerke und Jochen Taupitz*

9.	Rechtliche Aspekte der Stammzellforschung in Deutschland: Grenzen und Möglichkeiten der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) und mit humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) .....	209
9.1	Die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nach dem Stammzellgesetz .....	209
9.2	Die Hoffnungsträger: hiPS-Zellen .....	226
9.3	Zusammenfassende Thesen .....	230
9.4	Danksagung .....	231
9.5	Literatur .....	231

*Joseph Straus*

10.	Patentierung und Kommerzialisierung im Bereich der Stammzellforschung .	237
10.1	Einleitung .....	237
10.2	Patentierung und Lizenzierung .....	240
10.3	Ökonomische Aspekte .....	245
10.4	Patentierung in Europa .....	255
10.5	Schlussbemerkung .....	271
10.6	Literatur .....	273

---

*Sabine Könniger, Kathrin Hunze, Lilian Marx-Stölting*

11.	Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung ....	277
11.1	Einführung und Übersicht .....	277
11.2	Indikatoren .....	284
11.3	Zusammenfassung .....	320
11.4	Literatur .....	322
12.	Anhang .....	323
12.1	Abbildungen und Tabellen .....	323
12.2	Autorinnen und Autoren .....	326
13.	Online-Anhang .....	331



# Zusammenfassung

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

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

## Natürliche humane Stammzellen

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

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

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

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

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

### Künstliche humane Stammzellen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Sara Gerke, Jochen Taupitz)

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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



*Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht:*

*Martin Zenke, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Jochen Taupitz, Jörn Walter*

# Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung

## *Zentrale Bedeutung der Stammzellforschung*

Das Besondere an Stammzellen ist, dass sie erstens in der Lage sind, sich fast unbegrenzt zu teilen und zu vermehren, ohne dabei ihren Stammzellcharakter zu verlieren, sowie zweitens spezialisierte und je nach Stammzelltyp unterschiedliche Zellen bilden können. Mit diesen einzigartigen Eigenschaften unterscheiden sich Stammzellen von anderen Zellen in unserem Körper. So sind Stammzellen während der Embryonalentwicklung wichtig für den Aufbau der verschiedenen Organe und Gewebe und im erwachsenen (adulten) Organismus für deren Aufrechterhaltung und Reparatur.

Natürlich vorkommende wie auch künstlich hergestellte („engineered“) Stammzellen werden nach ihrem jeweiligen Entwicklungspotenzial klassifiziert: Totipotente Stammzellen wie die befruchtete Eizelle (Zygote) besitzen die Fähigkeit, alle Zelltypen des Embryos inklusive der extraembryonalen Zellen (Plazenta) und somit einen ganzen Organismus hervorzubringen. Pluripotente Stammzellen sind in der Lage, sich in alle über 200 Zelltypen unseres Körpers auszudifferenzieren. Dieses Potenzial kommt humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) sowie den künstlich hergestellten humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) zu. Multipotente adulte (auch „somatische“ oder „gewebespezifische“) Stammzellen sind dagegen in ihrem Differenzierungspotenzial bereits auf die Bildung spezifischer Organe oder Gewebe festgelegt.

Die Stammzellforschung ist bereits seit einigen Jahren ein besonders dynamisches und zukunftssträchtiges Forschungsgebiet mit maßgeblichem Einfluss auf die biomedizinische Grundlagenforschung, Medizin und Medikamentenentwicklung.

*Stammzellbasierte Therapien und/oder Medikamente haben das Potenzial, den gesellschaftlichen und medizinischen Herausforderungen zu begegnen, die sich durch die in zunehmendem Maße alternde Gesellschaft ergeben. Eine exzellente Grundlagenforschung und kliniknahe Forschung sind der Schlüssel für eine erfolgreiche Translation von stammzellbasierten Verfahren in die Klinik und sollten daher gezielt und langfristig gefördert werden.*

### *Genome-Editing von Stammzellen*

Genome-Editing (auch „Genomchirurgie“) bezeichnet Verfahren, bei denen einzelne DNA-Abschnitte, aber auch größere Genbereiche aus dem Genom gezielt herausgeschnitten oder durch andere DNA-Abschnitte ersetzt werden. Genome-Editing ist für die Anwendung an Stammzellen besonders bedeutsam, da das editierte Genom bei der Vermehrung und Differenzierung von Stammzellen an die Tochterzellen weitergegeben wird. Das heißt, in einem mehrstufigen Verfahren können Stammzellen in Zellkultur zuerst mithilfe von Genome-Editing-Verfahren modifiziert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in den gewünschten Zelltyp differenziert werden. Genome-Editing wird unter anderem für die Herstellung von Krankheitsmodellen für die Medikamentenentwicklung genutzt. Auch ist die Rückführung von genetisch modifizierten Stammzellen in den Körper im Rahmen somatischer Gentherapien grundsätzlich möglich.

*Die neuen Techniken des Genome-Editings sollten konsequent und langfristig erforscht werden, da sich hier neue Möglichkeiten zur patientenspezifischen Therapie und Medikamentenentwicklung (personalisierte Medizin) bislang nicht therapierbarer Erkrankungen ergeben. Gleichzeitig sollten Sicherheits- und Risikoaspekte möglicher Anwendungen des Genome-Editings gründlich untersucht werden, da nur so eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken erfolgen kann. Keimbahninterventionen mittels Genome-Editing mit potenziellen Auswirkungen auf den sich entwickelnden Menschen sollten hingegen weiterhin unterbleiben; zuvor sind in der Grundlagenforschung auch hier Chancen und Risiken hinreichend sicher zu ermitteln und es muss eine gesellschaftliche Debatte über ethische und rechtliche Fragen geführt werden.*

### *Organoide und Stammzellen für Krankheitsmodellierung und Medikamentenentwicklung*

Organoide sind dreidimensionale, organähnliche Zellverbände, bei denen sich verschiedene Zelltypen so organisiert haben, wie es näherungsweise für das entsprechende Organ im Körper typisch ist. Pluripotente und multipotente Stammzellen sind ideal für die Herstellung von Organoiden, da sie sich in verschiedene organ- und gewebespezifische Zelltypen entwickeln können. Organoide bilden krankheitsspezifische Charakteristika in besserer Weise ab als konventionelle zweidimensionale Zellkulturen. Sie sind daher in besonderer Weise für die Entwicklung von Krankheitsmodellen, das Testen der Wirksamkeit von Medikamenten bei der personalisierten Therapie und möglicher unerwünschter Nebenwirkungen sowie das Screening nach neuen Medikamenten geeignet. Eine unmittelbare Anwendung der Organoide ist die Begleitdiagnostik („companion diagnostics“), bei der ein Medikament direkt an Organoiden getestet wird, die aus patientenspezifischen Stammzellen abgeleitet wurden. Weitere klinische Anwen-

dungsmöglichkeiten sind die Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Zellen in der Zellersatz- und regenerativen Therapie im Menschen.

*Die Organoidtechnologie ist noch relativ neu und es ist zu erwarten, dass der zunehmende Erkenntnisgewinn zu neuen Anwendungen in der Biotechnologie, Biomedizin und in der Klinik führen wird. So reichen zum Beispiel bei der personalisierten Medizin (auch „precision medicine“, Präzisionsmedizin) die Informationen aus dem genomischen Profil von Patienten und Patientinnen oft nicht aus, um daraus eine optimale Therapie abzuleiten. Hier setzt die Begleitdiagnostik mit Organoiden an. Es wird daher empfohlen, die Forschung an Organoiden als Krankheitsmodelle und biotechnologische Testsysteme („organs-on-chips“) gezielt zu fördern. Die Möglichkeiten der Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Geweben in den Menschen sollten in präklinischen Studien untersucht werden.*

### *Therapeutische Optionen*

Blutbildende Stammzellen werden seit Jahrzehnten routinemäßig und erfolgreich klinisch angewendet und haben einen festen Platz in der medizinischen Therapie. Auch mesenchymale Stammzellen (Vorläuferzellen des Bindegewebes) sind inzwischen klinisch erprobt und stehen an der Schwelle zur routinemäßigen medizinischen Anwendung. Die Therapieerfolge mit somatischen Stammzellen und der in den letzten Jahren erzielte Erkenntnisgewinn mit pluripotenten Stammzellen lassen erwarten, dass auch aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Zellen in der Klinik zukünftig an Bedeutung gewinnen werden. So steht die klinische Anwendung von aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnenen Zellen im Rahmen regenerativer Therapien seit Beginn im Fokus des wissenschaftlichen Interesses und ist erklärtes Ziel der Forschung an diesen Zellen. Erste, bisher im Ausland durchgeführte klinische Studien haben inzwischen gezeigt, dass aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Zellen zur Behandlung einiger bislang nicht heilbarer Erkrankungen eingesetzt werden können. Derzeit werden die meisten klinischen Studien unter Verwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt. Eine über klinische Studien hinausgehende Anwendung von (im Inland) aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen für therapeutische Zwecke ist in Deutschland jedoch verboten, da das Stammzellgesetz eine Nutzung importierter hES-Zellen nur für Forschungszwecke erlaubt.

*Es steht zu erwarten, dass die derzeit durchgeführten klinischen Studien mit hES-Zellen in absehbarer Zeit in erfolgreiche Therapien münden werden. Der Gesetzgeber in Deutschland sollte allein schon wegen des Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit Patienten und Patientinnen im Inland diese Therapien nicht ohne hinreichende Begründung vorenthalten.*

### *Ungeprüfte Stammzelltherapien*

Ungeprüfte Stammzelltherapien sind stammzellbasierte Therapien, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und deren Wirkstoffe daher keine behördliche Zulassung haben. Sie werden zunehmend von Patienten und Patientinnen nachgefragt und über das Internet international kommerziell angeboten. Patienten und Patientinnen setzen große Hoffnungen in die Stammzellforschung zur Behandlung von schwersten und bisher nicht oder nur ungenügend therapierbaren Erkrankungen. Die sich aus ungeprüften Stammzelltherapieangeboten ergebende Problematik wird in zunehmendem Maße international und national von Stammzellforschern wahrgenommen und diskutiert. Die International Society for Stem Cell Research (ISSCR), das German Stem Cell Network (GSCN) und das Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW haben webbasierte Informationsplattformen eingerichtet, auf denen sich Patienten und Patientinnen über zugelassene Stammzelltherapien und Risiken ungeprüfter Stammzelltherapien informieren können.

*Wir sehen mit Besorgnis die in zunehmendem Maße international angebotenen ungeprüften Behandlungsangebote mit Stammzellen. In diesem Kontext sind eine umsichtige Aufklärung über den augenblicklichen Stand der Forschung sowie eine Förderung der Informationsangebote für Patienten und Patientinnen zu fordern. Komplementär dazu empfehlen wir ein Monitoring der international und national angebotenen Stammzelltherapien durch die Aufsichts- und Zulassungsbehörden in Deutschland. Dies sollte auch die regulatorischen Bedingungen für die Zulassung von in Deutschland bisher nicht für Stammzelltherapien zugelassenen Arzneimitteln zum Beispiel als Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) vorbereiten.*

*Generell sollte die Entwicklung neuer Therapien in der translationalen Medizin von „bench to bedside“ (vom Labor in die Klinik) erfolgen. Bevor neue Methoden am Menschen angewendet werden, müssen sie auf wissenschaftlich fundierten Erkenntnissen beruhen. Ein leichtfertiger Umgang mit Stammzellen und die Applikation von ungenügend charakterisierten Stammzellpopulationen in Patienten und Patientinnen sind unverantwortlich und gefährlich. Hier sind eine evidenzbasierte regenerative Medizin und solide klinische Studien unabdingbar.*

### *Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen*

Die Verwendung humaner adulter Stammzellen ist ethisch und rechtlich wenig umstritten. In der Öffentlichkeit hat diese Form der Stammzellforschung ein positives Image. Dies gilt gemeinhin auch für die Forschung an hiPS-Zellen. Die Forschung an hES-Zellen hingegen wird in Deutschland aufgrund der Herkunft der Zellen als ethisch problematisch angesehen und die Gewinnung von hES-Zellen ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten. Die Forschung an im Ausland generier-

ten und nach Deutschland importierten hES-Zell-Linien ist zwar seit 01.01.2002 nach dem Stammzellgesetz (StZG) zulässig, aber nur in begründeten Ausnahmefällen und unter strengen Voraussetzungen und außerdem nur für Forschungszwecke.

Die in Deutschland gängige Annahme, dass die Forschung mit hiPS-Zellen eine Alternative zur Forschung mit hES-Zellen darstelle, hat sich in der Praxis allerdings nicht bestätigt. Zwar hat sich der Forschungsfokus seit der Entdeckung von hiPS-Zellen verschoben und hiPS-Zellen sind in vielen Fällen zum primären Forschungsobjekt geworden. Allerdings sind hES-Zellen zum einen oft auch noch alleiniger Forschungsgegenstand. Zum anderen werden hiPS-Zellen und hES-Zellen häufig gemeinsam untersucht, da hES-Zellen international weiterhin als Referenz für die Pluripotenz gelten, unter anderem weil das Forschungsgebiet der hiPS-Zellen jünger ist und hES-Zellen besser erforscht sind. Die hiPS-Zell-Forschung ist daher nach wie vor auf die hES-Zell-Forschung angewiesen und wird dies auch noch lange sein. Damit setzt sie sich auch dem ethischen Vorwurf einer „moralischen Komplizenschaft“ aus.

Des Weiteren sind inzwischen neuere, sogenannte „naive“ hES-Zellen verfügbar, die einen im Vergleich zu konventionellen, sogenannten „primed“ hES-Zellen weniger weit differenzierten Zustand haben. Eine Forschung an naiven hES-Zellen ist in Deutschland allerdings durch das StZG verboten, da naive hES-Zellen erst nach dem geltenden Stichtag (01.05.2007) beschrieben und gewonnen wurden. Auch neuere hES-Zellen für die klinische Anwendung, sogenannte „clinical-grade“ hES-Zell-Linien, wurden nach dem Stichtag gewonnen und ihr Import sowie ihre Verwendung sind somit ebenfalls verboten. Da die Verschiebung des ursprünglich im StZG festgesetzten Stichtags vom 01.01.2002 auf den 01.05.2007 den Sinn der Stichtagsregelung bereits infrage gestellt hat, wäre es konsequent, auf die Stichtagsregelung zu verzichten oder einen gleitenden Stichtag einzuführen.

*Die Forschung mit hES-Zellen ist in absehbarer Zeit nicht durch die Forschung an hiPS-Zellen zu ersetzen. Es handelt sich vielmehr um sich ergänzende Forschungsbereiche, deren parallele Entwicklung weiterhin unverzichtbar bleibt. Hierzu ist allerdings die Möglichkeit des Zugriffs auf hES-Zell-Linien auf dem derzeitigen Stand der Forschung für deutsche Stammzellforscher notwendig. Die aus dem StZG resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit bezogen auf die Forschung mit hES-Zellen sind zudem ethisch umstritten und verfassungsrechtlich nicht gerechtfertigt. Aus diesen Gründen empfehlen wir eine Aufhebung des durch das StZG festgelegten Stichtags oder zumindest die Einführung eines gleitenden Stichtags. Aus denselben Gründen sollten auch die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig sein.*



### *Patentierung von auf humanen embryonalen Stammzellen basierenden Verfahren*

Nach der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs (EuGH; jetzt: Gerichtshof der Europäischen Union) sind Verfahren von der Patentierung ausgeschlossen, wenn sie die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordern. Da hES-Zellen menschlichen Embryonen entnommen wurden, die bei diesem Vorgang zerstört wurden, greift dieses Patentierungsverbot bei hES-Zell-basierten Verfahren und Produkten. Das Patentierungsverbot gilt dabei unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt die Zerstörung oder Verwendung menschlicher Embryonen erfolgt ist, selbst wenn für das entsprechende Verfahren oder Produkt an sich keine Verwendung menschlicher Embryonen erforderlich ist. Das Europäische Patentamt (EPA) hat sich dieser Rechtsprechung angeschlossen.

*Die europäische Regelung zur Patentierung ist allerdings bereits an sich problematisch und führt zudem zu rechtlichen Inkonsistenzen mit den Regelungen zu der in fast allen EU-Mitgliedsstaaten erlaubten Forschung an hES-Zellen und der in vielen Mitgliedsstaaten ebenfalls erlaubten kommerziellen Verwendung hES-Zell-basierter Verfahren und Produkte. Ein dem entwickelten Verfahren vorausgehendes oder auch ihr folgendes Geschehen sollte kein Gegenstand der Patentierungsregelung darstellen, sondern den dafür maßgeblichen anderen rechtlichen Regelungen (bspw. zur Forschung und Kommerzialisierung) unterfallen.*

### *Forschungsförderung*

Deutschland verfügt über eine breite Landschaft grundlagen- und anwendungsorientierter sowie klinischer Stammzellforschung. Die Förderung der Stammzellforschung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ist allerdings in den letzten Jahren zurückgegangen. In anderen Ländern (z. B. USA, Großbritannien und Japan) wird die Stammzellforschung als Zukunftsthema gesehen und mit wachsenden Forschungsbudgets ausgestattet.

*In Deutschland sollte die Stammzellforschung durch die öffentlichen Fördermittelgeber wieder stärker und insbesondere langfristig gefördert werden, um so der wachsenden Bedeutung von Stammzellen für die biomedizinische Forschung und für die Entwicklung neuer Therapien und Medikamente Rechnung zu tragen. Die Stammzellforschung in Deutschland sollte fest in eine durch Prioritäten getragene Forschungspolitik implementiert sein. Dabei sollte ein ausgewogenes Verhältnis von grundlagen- und anwendungsorientierter sowie klinischer Forschung angestrebt werden.*

# 1. Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung: eine Einführung<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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. Organoide) 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: Basilico/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: Basilio/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 Nabelschnurblut<sup>3</sup>

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.

---

<sup>3</sup> 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](http://www.eurostemcell.org/de/stammzellen-aus-nabelschnurblut-heutige-verwendung-und-kuenftige-herausforderungen) [30.06.2017].

### 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).<sup>4</sup> In einigen Staaten der USA sind ungeprüfte Stammzelltherapien erlaubt.<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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 (Jungfernzuegung) 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“.<sup>7</sup>

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 mitochondriale 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 Chimären<sup>8</sup> (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).<sup>9</sup> 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 iP-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 iP-S-Zellen (durch die tetraploide Komplementierung oder über die Erzeugung von Keimzellen<sup>10</sup>) aktuell zunehmend unter Kritik.

Zum einen ist aufgrund des methodischen Problems eines Nachweisverfahrens für Totipotenz beim Menschen nicht auszuschließen, dass iP-S-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 iP-S-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: Rolfes, Bittner, Fangerau.

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 USA<sup>11</sup> (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  $\beta$  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](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](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-Münchner-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](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.

## 2. Problemfelder und Indikatoren zur Stammzellforschung

### 2.1 Einführung: Motivation und Zielsetzung

Als interdisziplinäres Langzeit-Monitoring-Projekt hat die IAG *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften die Aufgabe, neue Entwicklungen der Gentechnologie in Deutschland im Blick zu behalten und in Form von Analysen, Publikationen und Veranstaltungen zu begleiten. Ihr Ziel ist es, mit Einschätzungen und Informationen zum öffentlichen Diskurs beizutragen. Neben der qualitativen Auseinandersetzung mit verschiedenen Aspekten der Gentechnologie ist es ein besonderes Anliegen und Alleinstellungsmerkmal der IAG *Gentechnologiebericht*, das komplexe Feld der Gentechnologie in einer messbaren und zugänglichen Form für die interessierte Öffentlichkeit aufzuschließen. Dies wird anhand der Problemfeld- und Indikatorenanalyse geleistet. Hierzu werden auf Basis einer qualitativen Erhebung (Problemfeldanalyse) quantitative Daten (Indikatoren) zusammengetragen, die gemeinsam eine Einschätzung aktueller Entwicklungen ermöglichen. Die Problemfeld- und Indikatorenanalyse ist das zentrale Instrumentarium der IAG, um die komplexen, häufig schwer zu erfassenden Themen- und Anwendungsfelder der Gentechnologie strukturiert aufzuschlüsseln und Aussagen über deren Bedeutung herauszuarbeiten (Diekämper/Hümpel, 2015: 16 ff. und 2012: 51–60).<sup>1</sup> Die Ergebnisse ihrer Analysen präsentiert die IAG in ihren *Gentechnologieberichten*, die das Themenspektrum der IAG abzudecken suchen, sowie in einzelnen Themenbänden. Mit dem vorliegenden Themenband

**1** Da es sich bei der Problemfeld- und Indikatorenanalyse um eine zentrale Methode der IAG handelt, wurden die allgemeinen Überlegungen zu ihrem sozialwissenschaftlich motivierten Ansatz im Wortlaut und inhaltlich ähnlich bereits in vorherigen Veröffentlichungen der IAG beschrieben (siehe etwa: Marx-Stölting, 2017; Diekämper/Hümpel, 2012; Müller-Röber et al., 2013; Köchy/Hümpel, 2012; Fehse/Domasch, 2011; Domasch/Boysen, 2007; Wobus et al., 2006; Hucho et al., 2005). Die IAG dankt allen Autoren/Autorinnen, die über die Zeit an der (Weiter-)Entwicklung des Ansatzes mitgewirkt haben. Für eine aktuelle und ausführliche Darstellung der Problemfeld- und Indikatorenanalyse siehe Diekämper/Hümpel, 2015: 13–20.

widmet sich die IAG erneut der Stammzellforschung. Das Themenfeld wurde bereits in einem Supplement zum Ersten Gentechnologiebericht (Wobus et al., 2006) sowie im Zweiten (Müller-Röber et al., 2009) und Dritten Gentechnologiebericht (Müller-Röber et al., 2015) behandelt.

## 2.2 Problemfelder im Bereich der Stammzellforschung

Die Problemfeldanalyse hat das Ziel, die „öffentliche Wahrnehmung“ anhand von Print- und Online-Medien abzubilden (Diekämper/Hümpel, 2015: 16). Hierfür wird ein Textkorpus erhoben, der inhaltsanalytisch und mit einem Fokus auf „Probleme“ ausgewertet wird. Der Begriff „Problem“ wird in der Problemfeldanalyse der IAG verwendet, „da mit ihm eine Sichtweise in den Vordergrund rückt, die einen Aspekt bewusst problematisiert und nicht allein deskriptiv angeht“ (Domasch/Boysen, 2007: 179). Es handelt sich um Themen, die in den Medien benannt und – teils virulent – diskutiert und von einer breiten Öffentlichkeit wahrgenommen werden. Die identifizierten Problemfelder werden zur Orientierung in einem weiteren Schritt in einer Art Koordinatensystem visualisiert. Dieses Koordinatensystem besteht aus vier Leitdimensionen: der wissenschaftlichen Dimension, der ethischen Dimension, der sozialen Dimension und der ökonomischen Dimension. Innerhalb dieses Orientierungsrahmens werden die Problemfelder so angeordnet, dass erkennbar wird, welche Dimensionen das Problemfeld besonders berührt. Zudem werden die Problemfelder inhaltlich beschrieben und eingegrenzt. Anschließend werden ihnen Indikatoren zugeordnet, die sie oder Teilaspekte ausleuchten können. Diese Analyse ermöglicht es, die vielfältigen Thematisierungen, Fragestellungen oder Problemdefinitionen in der Mediendebatte zur Stammzellforschung sichtbar und schließlich mittels belastbarer Indikatoren quantitativ messbar zu machen.

Im Folgenden wird nun zuerst der Textkorpus für die Problemfeldanalyse dargelegt. Daran anschließend werden die identifizierten Problemfelder in ihrem Orientierungsrahmen präsentiert sowie Ergebnisse, Nebenergebnisse und Einschätzungen zu den Resultaten aus der Problemfeldanalyse ausgeführt (Kapitel 2.3). In Kapitel 2.4 werden schließlich die Indikatoren präsentiert. Die ermittelten Problemfelder, ihre inhaltliche Beschreibung wie auch die zugeordneten Indikatoren und Datenblätter finden sich in Kapitel 11. Sie werden dort im Einzelnen aufgeführt und beschrieben. Des Weiteren fasst Kapitel 11 abschließend die Ergebnisse aus der Indikatorenanalyse zusammen.

### 2.2.1 Der Textkorporus

Der Textkorporus wurde mittels einer Stichwortsuche zum einen in Archiven von überregionalen, auflagenstarken Zeitungen und Zeitschriften und zum anderen in Online-Suchmaschinen erhoben. Der erhobene Korpus setzt sich aus Artikeln, Stellungnahmen sowie Webseiten zusammen und soll die Wahrnehmung einer breiten Öffentlichkeit zu Stammzellforschung widerspiegeln. Für die Printmedien wurde vom 07.04.2017 bis 20.04.2017 für den Zeitraum vom 01.04.2016 bis 01.04.2017 eine Volltextsuche (Stichwort: „Stammzell\*“) in den Leit-Printmedien *Süddeutsche Zeitung (SZ)* und *Frankfurter Allgemeine Zeitung (F.A.Z.)* (täglich erscheinend) sowie *Der Spiegel* und *Die Zeit* (wöchentlich erscheinend) durchgeführt (siehe Tabelle 1, Korpus A). Insgesamt wurden auf diese Weise 37 Artikel recherchiert.

**Tabelle 1:** Printmediale Recherche zum Stichwort „Stammzell\*“ (Korpus A)

Quelle	Erscheinungsdatum	Artikel
F.A.Z.	06.04.2016	Stammzellboom – Ein paar Beutel Blut für die Geschichtsbücher
F.A.Z.	28.04.2016	Verhaltensforschung – Mehrwert Mutterschaft
Die Zeit	02.06.2016	Krebs – Hat dieser Arzt ... alles versucht? ... zu viel gewollt?
Die Zeit	09.06.2016	Straßenblues – Spiel mir das Lied vorm Tod
F.A.Z.	24.06.2016	Genforschung – Bröckelt da was?
Die Zeit	27.06.2016	Emmanuelle Charpentier – Eine Frau, ihre Entdeckung und wie sie die Welt verändert
F.A.Z.	20.07.2016	Leukämie bei Kindern – Multimedial auf der Krebsstation
F.A.Z.	20.07.2016	Welt-Aids-Konferenz – Statt Heilung nur noch Remission
Die Zeit	21.07.2016	Artenschutz – Das letzte Nashorn
F.A.Z.	11.08.2016	Gentechnik lässt Zahl steigen – Tierversuche: Aufschrei mit Ansage
F.A.Z.	16.08.2016	Album der Woche – Gereimte Gemeinheiten bleiben gemein
F.A.Z.	17.08.2016	Stammzellentransplantationen – Ein Neustart für das Nervensystem
F.A.Z.	17.08.2016	Krebsforschung – Intaktes Knochenmark nach Immuntherapie
Die Zeit	25.08.2016	Zika – Attacke auf das Ungeborene
Der Spiegel	24.09.2016	Medizin – Ära des Faultiers
Der Spiegel	15.10.2016	Medizin – Körper los
SZ	18.10.2016	Stammzellforschung – Erstmals reife Eizellen im Labor gezüchtet
SZ	19.10.2016	Reproduktionsmedizin – Schöne neue Familienwelt
SZ	27.10.2016	Regeneration – Reparatur im Gehirn
Der Spiegel	29.10.2016	Medizin – Bumm, bumm, bumm

Quelle	Erscheinungsdatum	Artikel
SZ	31.10.2016	Reproduktionsmedizin – Hat Gott in der Petrischale Platz?
Der Spiegel	05.11.2016	Medizin – Zuckergesund
Die Zeit	16.11.2016	Stammzellen – Die Maus des Anstoßes
F.A.Z.	19.11.2016	Raumfahrtmissionen – Im Orbit ist die Hölle los
F.A.Z.	20.11.2016	Wechseljahre mit 26 – „Jedes Mal wie ein Schlag ins Gesicht“
SZ	02.12.2016	Muttermilch – Auf Pump
Der Spiegel	17.12.2016	Gesundheit – Ein krankes Haus
Die Zeit	26.01.2017	Trump-Regierung – Politische Datensicherung
Die Zeit	26.01.2017	Zähne – Biss in die Zukunft
Der Spiegel	28.01.2017	Biotechnik – Die Geburt der Fabelwesen
Die Zeit	09.02.2017	Kalifornien – Fuck you, Silicon Valley!
Die Zeit	16.02.2017	Organspende – Menschliches Schwein
Die Zeit	17.02.2017	Forschung in den USA – Amerikas Wissenschaftler machen mobil. Ein Aufstand für die Vernunft
F.A.Z.	16.03.2017	Auf den Spielwiesen der Menschenzüchter
Der Spiegel	18.03.2017	Die Klinik
F.A.Z.	26.03.2017	Die Ursache von Krebs – Einfach nur Pech gehabt?
SZ	30.03.2017	Embryonenforschung – Ran an die Genschere

Quelle: Recherche für den Zeitraum 01.04.2016–01.04.2017 zum Suchbegriff „Stammzell\*“ in den Online-Archiven der F.A.Z. (unter [www.faz.net/archiv](http://www.faz.net/archiv)), SZ (unter [www.sueddeutsche.de](http://www.sueddeutsche.de)), von *Die Zeit* (unter [www.zeit.de](http://www.zeit.de)) und *Der Spiegel* (unter [www.spiegel.de](http://www.spiegel.de)) [07.04.2017 bis 20.04.2017]; insgesamt 37 Artikel.

Für die Internetrecherche wurde am 22.05.2017 eine Suche mit dem Stichwort „Stammzell\*“ durchgeführt (Tabelle 2, Korpus B) wie auch mit dem Stichwort „Stammzell\* Stellungnahme“ (Tabelle 3, Korpus C). Im Unterschied zu den bisherigen Erhebungen von Online-Medien der IAG wurde erstmals nicht die alleinige Suche via der Suchmaschine Google, sondern eine Meta-Suche durchgeführt. Eine Meta-Suche beinhaltet, dass eine Suchanfrage mittels einer Suchmaschine gleichzeitig an mehrere andere Suchmaschinen geleitet wird. Die Meta-Suchmaschine bündelt die Ergebnisse und bereitet sie auf – beispielsweise werden doppelte Treffer in einem zusammengefasst. Verwendet wurde die Meta-Suchmaschine Metager, die an der Leibniz Universität Hannover entwickelt wurde (siehe [metager.de](http://metager.de)). Metager umfasst ca. 40 Suchdienste, allerdings nicht Google. Dies ist insofern problematisch als Google äußerst populär ist und zu den meist verwendeten Suchmaschinen zählt. Um die Google-Ergebnisse miteinzubeziehen, wurden die Ergebnisse von Metager mit den Ergebnissen von Google abgeglichen. Zusammengeführt und abgeglichen wurden jeweils die ersten acht Ergebnisse aus Metager und

Google.<sup>2</sup> Vorteil dieser Herangehensweise ist es, durch die Berücksichtigung der Ergebnisse mehrerer Suchmaschinen, die Wahrnehmung einer breiten Öffentlichkeit einzu- beziehen. Darüber hinaus kann mittels einer Meta-Suche das Problem der Personalisie- rung der Ergebnisse durch Google relativiert werden.

**Tabelle 2:** Internetrecherche zum Stichwort „Stammzell\*“ (Korpus B)

Webseite	Jahr <sup>3</sup>	Suchergebnis
Wikipedia	2017	Artikel: Stammzelle
DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft	2011	Artikel: Was sind Stammzellen?
Wissenschau	2017	Artikel: Was sind Stammzellen?
DocCheck Flexikon		Artikel: Stammzelle
Spektrum		Artikel: Lexikon der Biologie: Stammzellen
Seracell		Artikel: Was sind embryonale Stammzellen?
Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW	2011	Artikel: Über Stammzellen
Stammzellspenderdatei		Artikel: Ablauf einer Stammzellspende
WikiMANNia	2017	Artikel: Y-Chromosom
Die Zeit	2017	Artikel: Kinderausstattung: Kinder, das wird teuer!

Quelle: Meta-Suche unter [www.metager.de](http://www.metager.de) und [www.google.de](http://www.google.de) [22.05.2017]; Abgleich der jeweils ersten acht Such- ergebnisse.

**Tabelle 3:** Internetrecherche zum Stichwort „Stammzell\* Stellungnahme“ (Korpus C)

Webseite	Jahr <sup>4</sup>	Suchergebnis
DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft	2011	Wie steht die DFG zur Stammzellforschung?
DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft	1999	Stellungnahme zum Problemkreis „Humane embryonale Stammzellen“
Stammzellen-Debatte	2011	Dokumente: Bundestagsdrucksachen, Stellungnahmen, Studien und sonstige Texte zur Stammzellenforschung
Nationaler Ethikrat	2001	Zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen: Stellungnahme
Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer	2002	Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur Stammzellforschung

2 Hieraus ergaben sich zum Stichwort „Stammzell\*“ zehn und zum Stichwort „Stammzell\* Stellungnahme“ 12 Dokumente.

3 Angegeben wird das Jahr der letzten Aktualisierung der jeweiligen Webseite, sofern angezeigt.

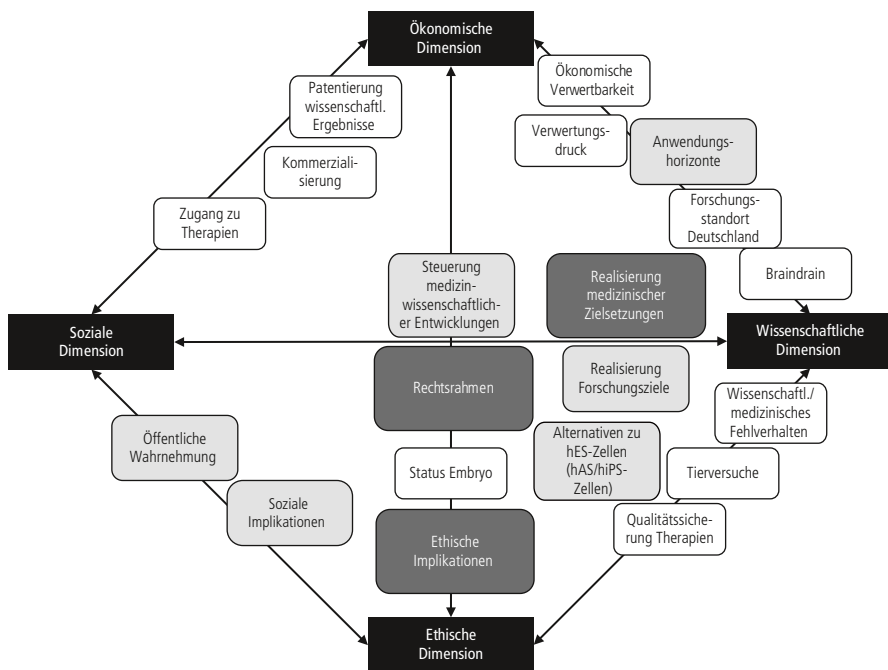
4 Angegeben wird das Erscheinungsjahr der jeweiligen Stellungnahme bzw. Webseite, sofern angezeigt.



Webseite	Jahr	Suchergebnis
Paul-Ehrlich-Institut	2015	Stellungnahme zur mikrobiologischen Kontrolle von hämatopoietischen Stammzellzubereitungen
DRZE – Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften	2016	Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen
Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW		Aktuelles und Presse
DMSG – Multiple Sklerose News		Neustart für das Immunsystem: Stammzelltransplantation bei Multipler Sklerose im experimentellen Verfahren
Deutscher Bundestag	2004	Erster Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes (Erster Stammzellbericht)
Wikia.org	2011	Pressespiegel zu wissenschaftlich unredlichem Verhalten
Institut für Rechtspolitik an der Universität Trier	2002	Das Recht der Biomedizin in Frankreich

Quelle: Meta-Suche unter [www.metager.de](http://www.metager.de) und [www.google.de](http://www.google.de) [22.05.2017]; Abgleich der jeweils ersten acht Suchergebnisse.

Die nun folgende Abbildung zeigt die identifizierten Problemfelder sowie deren quantitative Gewichtung in den untersuchten Dokumenten innerhalb der gesetzten vier Leitdimensionen der IAG *Gentechnologiebericht*: der wissenschaftlichen, der ethischen, der sozialen und der ökonomischen Dimension. In diesem Orientierungsrahmen werden die identifizierten Problemfelder verortet, um kenntlich zu machen, welche Leitdimension sie besonders tangieren. So steht beispielsweise das Problemfeld „Rechtsrahmen“ im Zentrum des Orientierungsrahmens, da die Zulässigkeit von gentechnischen Verfahren und ihr Einsatz in der wissenschaftlichen Praxis alle Leitdimensionen berührt. Die quantitative Gewichtung der Problemfelder spiegelt sich in ihrer Größe und Färbung wider: Je häufiger ein Problemfeld im Textkorpus erwähnt wird, desto größer und dunkler wird es in der folgenden Abbildung dargestellt.

**Abbildung 1:** Erhobene Problemfelder zur Stammzellforschung in Deutschland

Die Abbildung illustriert die Komplexität und Vernetzung der verschiedenen Diskussionsstränge. Sie bleibt dabei immer eine Momentaufnahme, da Themen- und Anwendungsfelder für die Stammzellforschung, wie auch in den Beiträgen dieses Themenbands ersichtlich wird, von großer Dynamik geprägt sind. Die Komplexität liegt unter anderem darin, dass viele Problemfelder mehr als eine Dimension berühren und eine exakte Zuordnung im Koordinatensystem daher schwierig ist. Die räumliche Anordnung der Problemfelder kann somit lediglich Tendenzen aufzeigen.

Der vorliegende Themenband hat sich an den Problemfeldern zur Stammzellforschung, die zuletzt im Jahr 2015 erarbeitet wurden (Marx-Stölting/Ott, 2015: 170 ff.), orientiert. Es wurde entsprechend mit derselben Methode gearbeitet, jedoch ein aktueller Textkorpus verwendet, sodass sich sowohl die Anzahl der Problemfelder als auch deren Gewichtung (die Größe der Problemfelder) ändern konnten (siehe Abb. 1). Gerade solche Verschiebungen im Diskurs durch den Vergleich von Momentaufnahmen sichtbar zu machen, ist ein weiteres Anliegen des Monitorings der IAG. Um diesen Vergleich zu ermöglichen, wird zwar grundsätzlich versucht, möglichst kontinuierlich mit denselben Benennungen und inhaltlichen Fassungen der Problemfelder zu arbeiten, jedoch

wurden für den vorliegenden Themenband manche Problemfelder umbenannt oder in ihrer inhaltlichen Fassung abgeändert, um sie zu präzisieren und für die Leser/-innen verständlich zu machen.<sup>5</sup> Erwähnenswert sind darüber hinaus die neu identifizierten Problemfelder: Tierversuche, Kommerzialisierung, Steuerung medizin-wissenschaftlicher Entwicklungen und soziale Implikationen.

## 2.3 Von alten und von neuen Problemfeldern – Ergebnisse, Nebenergebnisse und Einschätzungen

Um die Stammzellforschung ist es ruhiger geworden – so eine Vermutung, die sich aus den Ergebnissen der aktuellen Problemfeldanalyse ableitet. Lag die Anzahl der Artikel in ausgewählten überregionalen Printmedien zwischen 2004 und 2008 noch zwischen 94 und 144 pro Jahr, reduziert sie sich in den Folgejahren beinahe kontinuierlich.<sup>6</sup> Lediglich 37 Artikel konnten für den Korpus der aktuellen Problemfeldanalyse für den einjährigen Untersuchungszeitraum von 01.04.2016 bis 01.04.2017 in den Online-Archiven der *F.A.Z.*, der *SZ*, von *Die Zeit* und *Der Spiegel* recherchiert werden. Besonders deutlich wird der gegenwärtige Rückgang der Berichterstattung zur Stammzellforschung in den Leit-Printmedien, kontrastiert man ihn mit der Berichterstattung vor 2003. Für diese Kontrastierung eignet sich die Studie des Soziologen Mike S. Schäfer (2008a). Schäfer untersuchte unter anderem die Medialisierung der Stammzellforschung anhand der Leit-Printmedien *SZ* und *F.A.Z.* für den Zeitraum zwischen 1997 und 2003 (Schäfer, 2008a: 212; Schäfer 2008b: 385). In diesem Zeitraum wurden in den beiden Tageszeitungen insgesamt 2.234 Artikel zur Stammzellforschung publiziert, jährlich im Schnitt 319 und pro Erscheinungstag einer (Schäfer, 2008a: 214). Schäfer meint, dass zur Stammzellforschung die „wohl umfangreichste deutsche Wissenschaftsdebatte seit

<sup>5</sup> Um die Vergleichbarkeit zur letzten Problemfeld- und Indikatorenanalyse zur Stammzellforschung (Marx-Stöltig/Ott, 2015: 170) zu gewährleisten, sind die Umbenennungen hier aufgeführt (an erster Stelle stehen die früheren Benennungen, an zweiter Stelle die neuen Benennungen): Alternativen zu ES-Zellen (AS/iPS) – Alternativen zu hES-Zellen (hAS/hiPS); Medizinische Sicherheit – Qualitätssicherung Therapien; Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen – Realisierung Forschungsziele; Ökonomische Aspekte – Ökonomische Verwertbarkeit; Forschungsethische Implikationen – Ethische Implikationen; Lebensdefinition – Status Embryo; Kostenentwicklung – Zugang zu Therapien; Wissenschaftliches Fehlverhalten – Wissenschaftliches/medizinisches Fehlverhalten. Ebenfalls zur besseren Verständlichkeit und Übersichtlichkeit wurden das Problemfeld „Transfer in Produkte“ in das Problemfeld „Ökonomische Verwertbarkeit“ aufgenommen sowie „Zweiklassenmedizin“ in „Zugang zu Therapien“.

<sup>6</sup> Siehe Kapitel 11, Indikator 09, der die Dichte der öffentlichen Berichterstattung zum Stichwort „Stammzellforschung“ darstellt.

den Auseinandersetzungen über die Kernkraft und eine der umfangreichsten Mediendebatten der vergangenen Jahre“ stattgefunden hat (Schäfer, 2008a: 214). Die Frage, wie es dazu kommt, dass ein Thema in der Art in den Medien aufgegriffen wird, kann unter Berücksichtigung verschiedener Gesichtspunkte beantwortet werden. Auf den ersten Blick lässt sich für die Jahre bis 2008 vermuten, dass Ereignisse wie die Diskussion des Stammzellgesetzes, das 2001 verabschiedet wurde, die weltweit erste Therapie eines Herzinfarktpatienten mit Stammzellen aus dessen Knochenmark<sup>7</sup> im selben Jahr, auch die Bürgerkonferenz zum Streitfall „Gendiagnostik“, aus der ein Votum zur Stammzellforschung resultierte (Zimmer, 2002: 25 f.), oder im Jahr 2008 die Diskussion um die sogenannte Stichtagsregelung, die zu Jahresbeginn geführt wurde, zur medialen Präsenz beitrugen. Ob und inwiefern diese oder andere Ereignisse zu einem Anstieg der Medienberichterstattung geführt haben, müsste weiterführend analysiert werden. Schäfer erklärt im Kontext seiner Untersuchung zur Medialisierung der Stammzellforschung für die Jahre bis 2003, dass diese Forschung von vielen Akteuren/Akteurinnen sowohl als anwendungsnah als auch als ethisch und moralisch problematisch betrachtet wurde. Zudem knüpften die Diskussionen an das umstrittene Thema der Abtreibung an und einige der alten Fronten traten so erneut zutage. Viele Akteure/Akteurinnen (Kirchen, Parteien, NGOs, Wissenschaftler/-innen etc.) versuchten, zur Sprache zu kommen. Dies wiederum machte das Thema journalistisch interessant: gesellschaftliche Grundsatfragen wie die Menschenwürde wurden angesprochen und bedeutende Repräsentanten/Repräsentantinnen aus Politik, Wissenschaft und Kirchen etc. meldeten sich zu Wort (Schäfer, 2008a: 220 f.). Der quantitative Rückgang in der Berichterstattung zur Stammzellforschung seit 2008 könnte nun im Hinblick auf die Frage fehlender Ereignisse untersucht werden, im Hinblick auf Akteure/Akteurinnen oder Problematisierungen. Sicherlich ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass mittlerweile zunehmend Online-Medien genutzt werden oder Kürzungen bei den Printmedien stattfinden, auch in den Wissenschaftsressorts (Schäfer et al., 2015: 23). Kurzum, aufgrund der großen Differenz zur Berichterstattung bis 2008, kann davon ausgegangen werden, dass es um die Stammzellforschung über die Jahre deutlich ruhiger geworden ist, zumindest in den deutschsprachigen Leit-Printmedien.<sup>8</sup>

---

7 Durchgeführt wurde die Therapie von dem deutschen Kardiologen Bodo-Eckehard Strauer, Universität Düsseldorf. Gegen ihn wurden im Jahr 2012 Vorwürfe wissenschaftlichen Fehlverhaltens laut (siehe bspw. SZ, 2012), die auch in der internationalen wissenschaftlichen Community diskutiert wurden (siehe bspw. Francis et al., 2013).

8 Über die mediale Präsenz des Themas in internationalen Leitmedien sowie in neuen Medien wie Twitter, Facebook oder englischsprachigen Webseiten kann aufgrund der verwendeten Methodik bei der Erhebung der Problemfelder und Indikatoren keine Aussage getroffen werden.

Es ist um die Berichterstattung der Stammzellforschung allerdings nicht nur ruhiger geworden, sie weist auch nicht mehr eine solch starke Pluralisierung auf, wie sie noch von Schäfer herausgearbeitet werden konnte (Schäfer, 2008a: 214). „Pluralisierung“ meint an dieser Stelle sowohl die verschiedenen Rahmen, in welchen die Stammzellforschung gedeutet wird, was anhand der Verortung der Artikel in verschiedenen Ressorts der Zeitungen deutlich wird, als auch die Vielfalt der erwähnten und zitierten Akteure/Akteurinnen. Wurden in den Jahren 1997–2003 die Artikel zur Stammzellforschung vor allem in den Politikteilen und dem Feuilleton publiziert und nicht im Wissenschaftsteil – was darauf schließen lässt, dass das Thema nicht nur unter seinen wissenschaftlichen Aspekten betrachtet wurde (Schäfer, 2008a: 213 f.) –, zeigt sich für den untersuchten Zeitraum ein anderes Bild: Die meisten Artikel werden im Wissenschaftsteil veröffentlicht, gefolgt vom Feuilleton, dem Politik- und dem Gesellschaftsteil. In Schäfers Untersuchung stellte sich entsprechend heraus, dass insbesondere Akteure/Akteurinnen aus Politik (Legislative, Exekutive und Parteien) wie auch zivilgesellschaftliche Akteure/Akteurinnen (Nichtregierungsorganisationen, Verbände von Menschen mit Behinderungen etc.) zu Wort kamen und nicht vorrangig naturwissenschaftliche Akteure/Akteurinnen (Schäfer, 2008a: 214). Dies korrespondiert mit dem Bild, das die Politologin Kathrin Braun nicht allein für die Stammzell-, sondern insgesamt für die Bioethikdebatte für den Beginn der 2000er Jahre nachzeichnet: Demnach fand eine Erweiterung des Expertenbegriffs statt, insofern als nicht allein naturwissenschaftliche Experten/Expertinnen als solche verstanden und gehört wurden, sondern auch Angehörige der nicht medizinischen Berufe oder Sozialwissenschaftler/-innen (Braun, 2003).<sup>9</sup>

Diese große Pluralität zeichnet sich gegenwärtig in den analysierten Leit-Printmedien nicht mehr ab. Es sind insbesondere zivilgesellschaftliche Akteure/Akteurinnen, die nicht mehr zu Wort kommen. Genannt und zitiert werden vor allem Biologen/Biologinnen und Mediziner/-innen, Juristen/Juristinnen sowie Mitglieder des Deutschen Ethikrats; weitere Expertisen wie aus den Wirtschafts- oder Sozialwissenschaften tauchen nur am Rande auf. Die Stammzellforschung, so lässt sich ableiten, wird in den ausgewählten Medien als Feld insbesondere medizin-wissenschaftlicher, ethischer und juristischer Expertise verstanden. Dass im Kontrast zu Schäfers Untersuchungsergebnissen gerade auch Ethik-Expertise in Form von Mitgliedern des Deutschen Ethikrats verstärkt thematisiert wird, liegt, wie zu vermuten ist, an der Einrichtung des Nationalen Ethikrats im Jahr 2001 (mittlerweile Deutscher Ethikrat).<sup>10</sup>

<sup>9</sup> Zur Berichterstattung der Bioethikdebatte in den Medien siehe Graumann (2002).

<sup>10</sup> Zur Einrichtung des Nationalen Ethikrats unter Berücksichtigung der Stammzelldebatte siehe Hermann (2009).

Ein auffälliges Nebenergebnis ist, dass Frauen kaum als Akteurinnen – sei es als Individuen oder soziale Gruppe – in den Medien auftreten oder benannt werden, die am Diskurs um Stammzellforschung partizipieren. Sie werden als „Patientinnen“ (*Die Zeit*, 2016b) oder als „Leihmütter“ konstruiert oder es wird über die Möglichkeit gesprochen, dass nun auch ältere Frauen Kinder gebären können (SZ, 2016b). Kurzum, es wird über sie gesprochen. Auch dies steht im Kontrast zur Debatte um Stammzellforschung zu Beginn der 2000er Jahre: Frauen partizipierten an der gesellschaftspolitischen Debatte, setzten Themen auf die Agenda und wurden in den Medien wahrgenommen (siehe Braun, 2003).

Auch wenn das Feld der Stammzellforschung vorrangig als medizin-wissenschaftliche, ethische und juristischer Expertise verstanden zu werden scheint, so bedeutet diese Fokussierung allerdings nicht, dass in den untersuchten Medien die Debatte um Stammzellforschung homogen dargestellt wird. Gerade in Bezug auf die naturwissenschaftliche Expertise erfolgt zwar ein starkes Namedropping, zudem scheint es wichtig, Auszeichnungen wie Nobelpreise zu erwähnen, dennoch werden auch durchaus wissenschaftliche Kontroversen benannt. So erscheinen einzelne Stammzellforschungen als in der Fachwelt umstritten; zentral sind Fragen der Methoden oder der Wissenschaftlichkeit (bspw. F.A.Z. 2017). Die Darstellung erfolgt meist in Form von Expertise und Gegenexpertise.

Ein Weniger an Pluralität bedeutet auch nicht, dass der Status des Embryos nicht weiterhin als umstritten gilt oder ethische Implikationen keine Rolle spielen. Zwar wird der Status des Embryos im Textkorpus nicht mehr so stark thematisiert wie in den Jahren zuvor, so ein Ergebnis, aber er scheint – wie auch die ethischen Implikationen – zu einer festen Größe in der medialen Darstellung geworden zu sein. Eine Ursache hierfür mag darin liegen, dass sich der Diskurs um Stammzellforschung bereits ab den frühen 2000er Jahren auf ethische Konflikte und die Problematisierung des Status des Embryos fokussierte, wie insbesondere die Politologin Svea Hermann herausgearbeitet hat, und weitere Problematisierungen im Hinblick auf wissenschaftlich-technologische Entwicklungen oder der Frage des gesellschaftlichen Fortschritts marginalisiert wurden (Hermann, 2009: 203; Braun, 2003). Die Vermutung ist, dass sich diese Fokussierung durchgesetzt hat und sie sich bis heute in der medialen Darstellung zeigt.

Dennoch lassen sich vielfach Fragen zum Fortschritt oder der Problematisierung der Entwicklungen der Stammzellforschung finden. Sie wurden in dem neuen Problemfeld „Steuerung medizin-wissenschaftlicher Entwicklungen“ zusammengefasst. Thematisiert werden im untersuchten Textkorpus die (Un-)Möglichkeiten und die Schwierigkeiten der Steuerung der Entwicklungen in der Stammzellforschung, sei es durch Ethikkommissionen oder Moratorien. So geht es um den „Fortschritt ohne Wenn und

Aber“ als Problem (F.A.Z., 2016a), um „die Grenzen medizinischer Forschung und die Frage, wer sie definiert“ oder die fehlende Unabhängigkeit von Ethikkommissionen (*Die Zeit*, 2016a).

Darüber hinaus werden in den Medien nicht allein ethische Implikationen thematisiert, sondern auch soziale – sie wurden entsprechend ebenfalls als Problemfeld aufgenommen. Insbesondere im Kontext der Herstellung von Eizellen aus Stammzellen – bisher im Tierversuch erprobt – werden mögliche Implikationen für Mensch und Gesellschaft abgeleitet: Fragen nach Veränderungen von Sexualität, Zeugung und Fortpflanzung und des konventionellen Familienmodells stehen ebenso im Raum wie die Frage nach genetischer Auslese durch Präimplantationsdiagnostik (bspw. *Die Zeit*, 2016b; *SZ*, 2016a).

Zudem scheint die Thematisierung von Tierversuchen, ebenfalls als Problemfeld aufgenommen, neu. Diese Versuche werden nicht ausschließlich im Kontext der Stammzellforschung, sondern weiterer biomedizinischer Themen, adressiert. Es geht um Fragen ihrer Notwendigkeit und Validität (bspw. F.A.Z. 2016a). Ob und wie sich dieses Problemfeld entwickelt, muss sicherlich weiter beobachtet werden. Dies betrifft auch das neue Problemfeld „Kommerzialisierung“. Es umfasst eine Kommerzialisierung auf verschiedenen Ebenen, insbesondere im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen privat und öffentlich finanzierter Stammzellforschung. Im Kontrast zur öffentlichen Forschung werden die leichtere Bezahlbarkeit von Studien für die Privatindustrie thematisiert, die Notwendigkeit, auch hier Qualitätsanforderungen und Regulierungen zu etablieren, oder, wie beispielsweise im Kontext von Stammzellen aus Nabelschnurblut, die Gefahr aus Therapieversprechen Gewinn zu schöpfen (bspw. *Die Zeit*, 2017; F.A.Z. 2016b). Wie erwähnt, bleiben die Problemfelder eine Momentaufnahme, deren Entwicklung und Verschiebungen weiter untersucht werden müssen.

## 2.4 Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung

Den Problemfeldern und Thesen werden in einem weiteren Schritt Indikatoren zugeordnet, die sie quantitativ ausleuchten können (siehe Kapitel 11). Je mehr Indikatoren einem Problemfeld zugeordnet werden können, desto breiter kann das Problemfeld ausgeleuchtet werden. Indikatoren sind dabei statistische Kenngrößen, die eine quantitative Beschreibung gesellschaftlich relevanter Sachverhalte, die sich nicht direkt messen lassen, ermöglichen. Sie sind idealerweise über die Jahre fortschreibbar und bilden langfristige Entwicklungen ab. Ihre Auswahl basiert auf Verlässlichkeit, Vergleichbarkeit und Beschaffenheit (Hucho et al., 2005: 19 f.). Die Daten für die Indikatoren erhebt die IAG nicht selbst, sondern bezieht sie mehrheitlich aus öffentlich zugänglichen

Datenbanken – sie stehen auch der Öffentlichkeit für die Informationssuche zur Verfügung (Diekämper/Hümpel, 2015: 20). Beachtenswert ist zum einen, dass die jeweiligen Problemfelder in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Beschreibung unterschiedlich mit Indikatoren gefüllt werden können, zum anderen sind nicht für alle denkbaren Indikatoren eines Problemfelds tatsächlich belastbare und transparente Daten zugänglich. Da die IAG primär auf externe Daten zurückgreift, kann darüber hinaus nicht Einfluss auf Modus und Intervall ihrer Erhebung genommen werden – mit entsprechenden Konsequenzen für die Fortschreibung. Für solche Problemfelder, die nicht oder nur teilweise mit Indikatoren ausgeleuchtet werden können, besteht ein Bedarf an qualitativen Analysen. Diesem Bedarf wird im vorliegenden Themenband mit den Beiträgen von Autoren/Autorinnen unterschiedlicher Fachrichtungen begegnet. Die folgenden Problemfelder und weiteren Aspekte wurden in den Beiträgen aufgegriffen:

- ▶ Ökonomische Verwertbarkeit (siehe Kapitel 10: Straus)
- ▶ Anwendungshorizonte (siehe Kapitel 4: Fehse; Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn; Kapitel 6: Besser, Herrmann, Heyer; Kapitel 3: Marx-Stölting)
- ▶ Forschungsstandort Deutschland (siehe Kapitel 7: Rolfes, Bittner, Fangerau; Kapitel 8: Hauskeller/Hick; Kapitel 9: Gerke/Taupitz)
- ▶ Braindrain (siehe Kapitel 8: Hauskeller/Hick)
- ▶ Realisierung medizinischer Zielsetzungen (siehe Kapitel 4: Fehse; Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn; Kapitel 6: Besser, Herrmann, Heyer; Kapitel 3: Marx-Stölting)
- ▶ Rechtsrahmen (siehe Kapitel 9: Gerke/Taupitz; Kapitel 10: Straus)
- ▶ Wissenschaftliches/medizinisches Fehlverhalten (siehe Kapitel 6: Besser, Herrmann, Heyer)
- ▶ Tierversuche (Kapitel 8: Hauskeller/Hick)
- ▶ Qualitätssicherung Therapien (siehe Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn; Kapitel 6: Besser, Herrmann, Heyer)
- ▶ Alternativen zu hES-Zellen (hAS-/hiPS-Zellen) (siehe Kapitel 7: Rolfes, Bittner, Fangerau; Kapitel 8: Hauskeller/Hick)
- ▶ Status Embryo (siehe Kapitel 7: Rolfes, Bittner, Fangerau)
- ▶ Realisierung Forschungsziele (siehe Kapitel 3: Marx-Stölting; Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn)
- ▶ Ethische Implikationen (siehe Kapitel 7: Rolfes, Bittner, Fangerau; Kapitel 8: Hauskeller/Hick)
- ▶ Öffentliche Wahrnehmung (siehe Kapitel 2: Könninger/Marx-Stölting)



- ▶ Kommerzialisierung (siehe Kapitel 6: Besser, Herrmann, Heyer)
- ▶ Steuerung medizinwissenschaftlicher Entwicklungen (siehe Kapitel 8: Hauskeller/Hick).

## 2.5 Literatur

Braun, K. (2003): Embryonen im sozialen Kontext? Die Rolle von geschlechtersensitiven Argumenten und von Frauen als Akteurinnen in der Bioethikdebatte in Deutschland. In: OZP 32(2): 137–148.

Die Zeit (2016a): Krebs: Hat dieser Arzt ... alles versucht? ... zu viel gewollt? 02.06.2016. Nr. 23. Unter: <http://www.zeit.de/2016/23/krebs-gentherapie-kinderonkologe-christoph-klein-vorwurfer> [19.10.2017].

Die Zeit (2016b): Stammzellen: Die Maus des Anstoßes. 16.12.2016. Nr. 44. Unter: <http://www.zeit.de/2016/44/stammzellen-forschung-eizellen-zuechten-maus> [19.10.2017].

Die Zeit (2017): Kinderausstattung: Kinder, das wird teuer! 03.05.2016. Unter: <http://www.zeit.de/2017/19/kinderausstattung-baby-schutz-konsum-angst> [19.06.2017].

Diekämper, J./Hümpel, A. (2015): Einleitung: Gentechnologien in Deutschland im Langzeit-Monitoring. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2015): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 13–23.

Diekämper, J./Hümpel, A. (2012): Synthetische Biologie in Deutschland. Eine methodische Einführung. In: Köchy, K./Hümpel, A. et al. (Hrsg.): Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie. Forum W, Dornburg: 51–60.

Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Forum W, Dornburg: 179–188.

F.A.Z. (2016a) = Frankfurter Allgemeine Zeitung: Gentechnik lässt Zahl steigen: Tierversuche: Aufschrei mit Ansage. 11.08.2016. Nr. 186: 9.

F.A.Z. (2016b) = Frankfurter Allgemeine Zeitung: Ein paar Beutel Blut für die Geschichtsbücher. 06.04.2016. Nr. 80: N 1.

F.A.Z. (2017) = Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung: Einfach nur Pech gehabt? 26.03.2017. Unter: [http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/sind-die-gene-oder-die-umwelt-und-der-lebensstil-schuld-an-einer-krebserkrankung-oder-ist-es-reiner-zufall-14942503.html?printPagedArticle=true#pageIndex\\_0](http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/sind-die-gene-oder-die-umwelt-und-der-lebensstil-schuld-an-einer-krebserkrankung-oder-ist-es-reiner-zufall-14942503.html?printPagedArticle=true#pageIndex_0) [19.10.2017].

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forum W, Dornburg.

Francis D. P. et al. (2013): Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in heart disease: Discrepancies and contradictions. In: International Journal of Cardiology 168(4): 3381–3403. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.152.

Graumann, S. (2002): Situation der Medienberichterstattung zu den aktuellen Entwicklungen in der Biomedizin und ihren ethischen Fragen. Gutachten für die AG „Bioethik und Wissenschaftskommunikation“ am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin.

- Hermann, S. L. (2009): Policy Debates on Reprogenetics. The Problematisation of New Research in Great Britain and Germany. Campus, Frankfurt.
- Hucho, F. et al. (Hrsg.) (2005): Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Spektrum, München.
- Köchy, K./Hümpel, A. (2012): Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie. Forum W, Dornburg.
- Marx-Stölting, L. (2017): Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik. In: Walter, J./Hümpel, A. (Hrsg.): Epigenetik, Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden: 31–38.
- Marx-Stölting, L./Ott E. (2015): Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 169–209.
- Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2009): Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forum W, Dornburg.
- Müller-Röber, B. et al. (2013): Einleitung und methodische Einführung. In: Müller-Röber et al. (Hrsg.): Grüne Gentechnologie. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Forum W, Dornburg: 29–38.
- Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2015): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden.
- Schäfer, M. S. (2008a): Medialisierung der Wissenschaft? Empirische Untersuchung eines wissenschaftssoziologischen Konzepts. In: ZfS 37(3): 206–225.
- Schäfer, M. S. (2008b): Diskurskoalitionen in den Massenmedien. Ein Beitrag zur theoretischen und methodischen Verbindung von Diskursanalyse und Öffentlichkeitssoziologie. In: KZfSS 60(2): 367–397.
- Schäfer, M. S. et al. (2015): Wissenschaftskommunikation im Wandel: Relevanz, Entwicklung und Herausforderungen des Forschungsfelds. In (dies. Hrsg.): Wissenschaftskommunikation im Wandel. Halem, Köln: 10–42.
- SZ (2012) = Süddeutsche Zeitung: Fälschungsvorwürfe gegen bekannten Stammzellforscher. 03.12.2012. Unter: <http://www.sueddeutsche.de/wissen/universitaet-duesseldorf-faelschungsvorwuerfe-gegen-bekanntestammzellforscher-1.1540507> [18.10.2017].
- SZ (2016a) = Süddeutsche Zeitung: Stammzellforschung – Erstmals reife Eizellen im Labor gezüchtet. 18.10.2016. Unter: <http://www.sueddeutsche.de/wissen/stammzellforschung-erstmals-fortpflanzungsfaeheige-eizellen-im-labor-gezuechtet-1.3209392> [18.10.2017].
- SZ (2016b) = Süddeutsche Zeitung: Reproduktionsmedizin – Schöne neue Familienwelt. 19.10.2016. Unter: <http://www.sueddeutsche.de/politik/reproduktionsmedizin-schoene-neue-familienwelt-1.3211048?reduced=true> [18.10.2017].
- Wobus, A. M. et al. (Hrsg.) (2006): Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Spektrum, München.

Zimmer, R. (2002): Begleitende Evaluation der Bürgerkonferenz „Streitfall Gendiagnostik“. Fraunhofer-Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung, Karlsruhe. Unter: <http://www.isi.fraunhofer.de/isi-wAssets/docs/t/de/publikationen/buergerkonf.pdf> [18.10.2017].

# 3. Zusammenfassungen zum Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen

Moritz Mall und Marius Wernig

## 3.1 Die neue Technologie der zellulären Reprogrammierung und ihre Anwendung in der Medizin<sup>1</sup>

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting

Der menschliche Körper besteht aus hunderten verschiedenen Zelltypen, welche spezifische Aufgaben übernehmen. Neueste Entdeckungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung ermöglichen Wissenschaftlern, normale Körperzellen (somatische Zellen) von einem Zelltyp in einen anderen umzuwandeln, was als „direkte Reprogrammierung“ (auch: direkte Konvertierung) bezeichnet wird. So ist es heute möglich, Haut- oder Blutzellen in der Petrischale (in vitro) in Nerven-, Leber- oder Herzzellen umzuwandeln. Alternativ ist es sogar möglich, adulte Zellen erwachsener Menschen in ihrem Potenzial sozusagen zu „verjüngen“, indem sie in einen pluripotenten Stammzellzustand „reprogrammiert“ werden. Diese sogenannten humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) gleichen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) und können in weiteren Schritten in unterschiedliche Gewebe beziehungsweise Zelltypen des menschlichen Körpers differenziert werden. Die Reprogrammierungstechnologie hat vier nennenswerte Anwendungsbereiche: (1) Reprogrammierte Zellen von Patienten

---

**1** Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „The novel tool of cell reprogramming for applications in molecular medicine“ von Moritz Mall und Marius Wernig, der eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands und der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Frühjahr 2017) bietet. Der Artikel ist im Juli 2017 im *Journal of Molecular Medicine* (95/7: 695–703) erschienen und kostenfrei öffentlich zugänglich unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-017-1550-4> [19.10.2017].

können nun verwendet werden, um molekulare Krankheitsprozesse in menschlichen Zellen und krankheitsrelevanten Zelltypen zu studieren. Dies stellt eine bereichernde Alternative zu Tiermodellen dar. (2) Reprogrammierung könnte auch verwendet werden als „klinische Studie in der Petrischale“. Neue Medikamente könnten zunächst an menschlichen Zellen von einer Anzahl an Probanden oder Patienten getestet werden, bevor eine klinische Studie durchgeführt wird. (3) Des Weiteren könnten schon frühzeitig seltene Nebenwirkungen neuer Medikamente in reprogrammierten Zellen aufgedeckt werden, bevor Menschen zu Schaden kommen, wie zum Beispiel lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. (4) Schließlich könnten reprogrammierte Zellen selbst als Therapeutikum eingesetzt werden, um geschädigte Körperzellen zu ersetzen oder Krankheitsprozesse direkt zu modulieren.

Im hier zusammengefassten Review-Artikel werden verschiedene Möglichkeiten und Mechanismen der Reprogrammierung adulter somatischer Zellen sowie deren aktuelle und potenzielle zukünftige Anwendung in der Medizin vorgestellt.

Die Reprogrammierung somatischer Zellen kann durch Faktoren in der Oozyte vorgenommen werden. Dabei wird der Zellkern der somatischen Spenderzelle isoliert und in eine entkernte Eizelle injiziert. 1996 konnte dieses Verfahren erstmals auch mit Säugetieren durchgeführt werden (zur Erzeugung des „Klonschafes“ Dolly). Inzwischen konnten zahlreiche andere Säugetierarten erfolgreich geklont werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass adulte menschliche Fibroblasten (Bindegewebszellen) in menschliche Oozyten transferiert werden können und dann Blastozysten bilden, die vermehrbare pluripotente Zellen enthalten.

Eine weitere Möglichkeit der Reprogrammierung somatischer Zellen besteht in der gezielten Zugabe von Transkriptionsfaktoren<sup>2</sup>. Diese können bestimmte zelltypspezifische genetische Programme induzieren und werden deshalb auch als „selector genes“ (Auswahlgene) bezeichnet. Ein Beispiel ist das Drosophila-Gen „eyeless“, dessen Überexpression die Bildung von Augenstrukturen an verschiedenen Stellen der Fliege induziert. Ein weiteres Beispiel ist der Transkriptionsfaktor MyoD, der Mäuse-Fibroblasten zu schlagenden Muskelzellen umprogrammieren kann. Inzwischen wurden vier Transkriptionsfaktoren identifiziert, die Fibroblasten in iPS-Zellen umwandeln können: Oct4, Sox2, Klf4 und c-Myc. Durch Zugabe von drei (bzw. bei Menschen vier) anderen Transkriptionsfaktoren (Brn2, Ascl1, Myt1l und zusätzlich Neurod1 beim Menschen) können Fibroblasten oder auch Hepatozyten (Leberzellen) direkt in induzierte neuronale Zellen (iN-Zellen) konvertiert werden. Inzwischen konnten viele verschie-

<sup>2</sup> Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die DNA binden und die Expression (also das Ablesen) von Genen steuern. Bei der Genexpression wird DNA in RNA umgeschrieben (transkribiert), daher der Name „Transkriptionsfaktoren“.

dene Zelltypen durch direkte Konvertierung von Fibroblasten erzeugt werden, darunter Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen), Hepatozyten, Darmzellen und Blutvorläuferzellen. Diese bahnbrechenden Entdeckungen führten bereits zu zahlreichen neuen Projekten und Erkenntnissen, die erfolgreich zum Verständnis vieler menschlicher Erkrankungen beitragen.

Oftmals induzieren diese Zelltyp determinierenden Reprogrammierungsfaktoren eine direkte Bildung ausdifferenzierter Zellen. So führt MyoD direkt zur Bildung reifer Skelettmuskelfasern und lässt dabei das Stadium der muskelzellbildenden Myoblasten (Muskelvorläuferzellen) aus. Auch die direkte Reprogrammierung von iN-Zellen erfolgt ohne den Umweg über neuronale Vorläuferzellen. Für manche Anwendungen, beispielsweise für die Zelltransplantation, wären jedoch Vorläuferzellen, die etwas weniger differenziert sind, eventuell besser geeignet, da sich diese vermutlich besser in bereits existierende Gewebe einfügen könnten als voll ausgereifte Zellen. Daher ist ein Ziel der Forschung, entsprechende Vorläuferzellstadien für verschiedene Zelllinien zu induzieren. Bisher konnten beispielsweise aus bestimmten Transkriptionsfaktorkombinationen, die für die gewünschten Vorläuferzellen typisch sind, erfolgreich Vorläuferzellen des Nervensystems generiert werden. Ein alternativer Ansatz besteht darin, durch nur kurzen Kontakt mit den iPS-Zell-Reprogrammierungsfaktoren Oct4, Sox2, Klf4 und c-Myc ein nur vorübergehendes (transientes) pluripotentes Stadium zu induzieren. Diese „formbaren“ Zellen können dann durch gleichzeitige Zugabe von Umweltdifferenzierungssignalen in den gewünschten Zelltyp gelenkt werden, ohne tatsächlich iPS-Zell-Linien zu etablieren. Durch diese Methode konnten erfolgreich verschiedenste Vorläuferzellen gebildet werden, etwa neuronale Vorläuferzellen, hämatopoetische (blutbildende) Vorläuferzellen, Osteoblasten (Knochenvorläuferzellen), Herz- und Endothelvorläuferzellen.

Eine weitere Anwendung der Reprogrammierung, die möglicherweise klinisch interessant sein könnte, ist es, Zellen direkt im Körper (in vivo) umzuwandeln, um beispielsweise zerstörtes funktionelles Gewebe zu regenerieren oder zu ersetzen. So können beispielsweise Sinneszellen klinisch relevante Zielzellen für Umprogrammierungen sein. Bereits heute können beispielsweise in der Maus Stützzellen im Gehirn (sogenannte Gliazellen<sup>3</sup>) in vivo zu funktionalen Neuronen reprogrammiert werden und dort in einem Modell für Alzheimer verletzte Nervenzellen ersetzen. Auch pankreatische  $\beta$ -Zellen, die Insulin produzieren, konnten in der adulten Maus aus pankreatischen Drüsenzellen erzeugt werden und einer Überzuckerung entgegenwirken. Dies deutet

---

3 Gliazellen sind nicht neuronale Zellen des Nervensystems und haben eine Neuronen unterstützende Funktion.

– nach Übertragung auf das menschliche System – das erstaunliche therapeutische Potenzial dieser Technologie für die Behandlung von Diabetes an. Sogar Leber- und Darmzellen konnten im Mausmodell in Insulin-abgebende Zellen umprogrammiert werden. Des Weiteren konnten Kardiomyozyten, die aus körpereigenen (endogenen) Herzfibroblasten generiert wurden, die Herzfunktion in Mäusen mit Herzverletzungen verbessern. Gleichwohl besteht hierbei das Risiko von Herzrhythmusstörungen, da die erzeugten Kardiomyozyten noch nicht genau den verletzten Zellen entsprechen. Dennoch scheint die Konversion von  $\beta$ -Zellen und Kardiomyozyten *in vivo* effizienter zu sein als *in vitro*, was darauf hindeutet, dass die natürliche Umgebung einer Zelle für ihre Reprogrammierung von großer Bedeutung ist.

Für den Einsatz in der regenerativen Medizin und bei der Modulierung von Krankheiten muss die Reprogrammierung allerdings streng kontrolliert ablaufen. Hierfür ist es wichtig, Faktoren, die die Zelldeterminierung ermöglichen oder diese verhindern, zu identifizieren. Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang sogenannte Pionier-Transkriptionsfaktoren (siehe unten), die Unterdrückung der genetischen Programme der Spenderzelle und die Kenntnis von epigenetischen Regulatoren der Reprogrammierung.

Die DNA-Bindung der meisten Transkriptionsfaktoren ist sehr abhängig von der Chromatinkonfiguration<sup>4</sup> in einer Zelle, also davon, wie zugänglich die DNA und wie eng „verpackt“ das Chromatin ist. Es gibt vielfache Belege dafür, dass die Beschaffenheit des Chromatins die Affinität der Bindung normaler Transkriptionsfaktoren verändert, zusätzlich zu der DNA-Sequenz-basierten Spezifität. So bilden zum Beispiel Nukleosome, in denen die DNA eng um bestimmte Proteine herum gewickelt vorliegt, meistens eine Barriere für Transkriptionsfaktoren. Es gibt jedoch Ausnahmen von dieser Regel. Einige wenige Transkriptionsfaktoren können auch nukleosomale DNA (auch als „geschlossenes Chromatin“ bezeichnet) binden. Diese Klasse von Transkriptionsfaktoren wurde „Pionier-Transkriptionsfaktoren“ genannt.

Erstaunlich viele Reprogrammierungsfaktoren sind Pionier-Transkriptionsfaktoren. So konnte etwa bei drei der vier iPS-Zell-Reprogrammierungsfaktoren (bei Oct4, Sox2 und Klf4, aber nicht bei cMyc) eine Pionierfaktor-Aktivität nachgewiesen werden. Allerdings hängt die Bindung dieser drei Faktoren an die DNA immer noch sehr vom Zellkontext ab. Ihre Bindung variiert zwischen verschiedenen Reprogrammierungsstadien und ändert sich auch, wenn andere Reprogrammierungsfaktoren aktiv sind. Diese Faktoren binden also trotz ihrer Pionierfähigkeit auch abhängig vom Chromatinzustand.

---

<sup>4</sup> Als Chromatin bezeichnet man den Komplex aus DNA und Proteinen, aus dem die Chromosomen bestehen.

Ascl1 als einer der Schlüssel-Reprogrammierungsfaktoren bei der Generierung von iN-Zellen aus Fibroblasten verhält sich dagegen offenbar fundamental anders als andere Pionier-Transkriptionsfaktoren. Seine Bindungsmuster sind in Fibroblasten wie auch Neuronen sehr ähnlich, trotz sehr unterschiedlichem Chromatinzustand. Ascl1 scheint demnach zusätzlich noch eine weitere Qualität zu haben, in dem Sinne, dass es seine neuronalen Zielstrukturen unabhängig vom Chromatinstadium der Zellen bindet, was auch als On-target-Pionierfaktor-Aktivität („on target pioneer factor activity“) bezeichnet wird.

Pionierfaktor-Aktivität scheint eine gemeinsame Fähigkeit von Reprogrammierungsfaktoren zu sein. Da sie mit „stillem“ Chromatin interagieren und zumindest teilweise Chromatinbarrieren überwinden können, muss ihre Expression während der Entwicklung streng reguliert werden, damit spezifische Zellen sich normal entwickeln können.

Beim Erwerb einer neuen Zelllinienidentität ist es neben der gezielten Induktion von genetischen Programmen des gewünschten Zelltyps ebenso wichtig, dass genetische Programme der Ausgangszellen sowie andere unerwünschte Genprogramme ausgeschaltet werden. In der Tat scheinen die meisten Reprogrammierungsprotokolle die für den Ausgangszelltyp typischen genetischen Programme zunächst zu unterdrücken, bevor sie die Zielzellprogramme aktivieren. Die kontinuierliche Expression exogener Reprogrammierungsfaktoren ist in manchen Fällen sogar die Voraussetzung für die Beibehaltung des neu erworbenen Zustandes der Zellen, die sich andernfalls wieder in Fibroblasten redifferenzieren. Ein Fehler bei der Stilllegung der Expressionsprogramme der ursprünglichen Zellpopulation sowie die Induktion von unerwünschten Programmen könnte unreife Phänotypen erklären, die während der Reprogrammierung auftreten.

Die Zellidentität wird überwiegend durch die Gesamtheit der Genexpression einer Zelle bestimmt, die wiederum über den Grad der Zugänglichkeit für Transkriptionsfaktoren durch den Chromatinzustand reguliert wird. Es gibt verschiedene Beispiele dafür, dass Transkriptionsregulatoren mit Chromatin-modifizierenden Faktoren eng zusammenarbeiten und die Remodellierung des Chromatins ermöglichen, welche die Zellidentität prägt. Daher ist es wahrscheinlich, dass epigenetische Mechanismen, die das Chromatin und die Genexpression beeinflussen, auch für die erfolgreiche Reprogrammierung essenziell sind. Bei Fibroblasten konnten Gene, die für die Etablierung von Pluripotenz wichtig sind, durch bestimmte chemische Modifikationen (Methylierungen)



der Histone<sup>5</sup> unzugänglich gemacht werden, was den Zugang von Reprogrammierungsfaktoren verhinderte. Demzufolge können epigenetische Faktoren wichtige Barrieren für die Zellreprogrammierung darstellen. Die direkte Methylierung von DNA ist ein weiterer epigenetischer Regulierungsmechanismus, der zelllinienspezifische Programme stabilisiert. Die Entfernung bestimmter Methylierungen induziert die Differenzierung von Fibroblasten in Muskelzellen, Fettzellen (Adipozyten) und Knorpelzellen (Chondrozyten). Neue Ansätze der sequenzspezifischen Veränderung des Epigenoms könnten es in Zukunft sogar erlauben, Zellen zu reprogrammieren, welche eigentlich durch epigenetische Barrieren verfestigt sind.

Die experimentelle Kontrolle der Zelllinien-Reprogrammierung hat die biomedizinische Forschung in den letzten Jahren revolutioniert. Sie ist ein neues Werkzeug der Forschung geworden und ermöglicht die Untersuchung von Krankheitsmechanismen und therapeutischen Ansätzen für verschiedene Krankheiten, weshalb heutzutage jede größere akademische Institution und fast jede pharmazeutische Firma Stammzellabteilungen unterhält.

Die Möglichkeit, Zelltypen zu reprogrammieren, hat vier sehr wichtige Einsatzbereiche für die Medizin:

1. Wissenschaftler können Haut- oder Blutzellen von Patienten gewinnen und diese in andere Zelltypen umwandeln, die für die Erkrankung relevant sind, um Krankheitsprozesse zu erforschen. So können menschliche Patientenzellen statt Tiermodellen genutzt werden, was der Komplexität der typisch menschlichen Merkmale und Krankheitsmechanismen Rechnung trägt. Allerdings sind Zellen in Zellkultur nicht mit den dreidimensionalen Organen des Körpers vergleichbar und spiegeln die komplexen Interaktionen verschiedener Zelltypen innerhalb eines Organismus nur bedingt wider. Erste Lösungsansätze für dieses Problem werden jedoch bereits erforscht, etwa „Organ auf einem Chip“ („organs on a chip“) oder auch dreidimensionale Organoide (siehe Kapitel 3.5: Bartfeld/Clevers). Darüber hinaus haben pluripotente Stammzellen die Fähigkeit zur Selbstorganisation und bilden frühe embryonale Strukturen, an denen geforscht werden kann.
2. Die Reprogrammierung kann auch genutzt werden, um spezifische Zelltypen von einer großen Gruppe von Patienten zu generieren, die verschiedene genetische Hintergründe aufweisen. An solchen Zellen könnten dann „klinische Versuche in der Petrischale“ („clinical trial in a dish“) durchgeführt und neu entwickelte Medikamente evaluiert werden, bevor die Medikamente an Menschen getestet würden. Dieser Ansatz

---

<sup>5</sup> Histone sind Proteine, die der Verpackung der DNA dienen. Ihre Methylierung verändert den Zustand des Chromatins und dessen Zugänglichkeit für Transkriptionsfaktoren.

kann sowohl zur Abschätzung der Effizienz als auch von unerwünschten Nebenwirkungen genutzt werden. Aufgrund der hohen Kosten klinischer Versuche sind solche In-vitro-Testverfahren von großem Interesse für die Medikamentenentwicklung.

3. Viele bereits zugelassene Arzneimittel haben schädliche Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, die in einer kleinen und nicht vorhersagbaren Untergruppe von Patienten auftreten können. Die Methoden der Reprogrammierung können eine Präzisionsmedizin ermöglichen, bei der Medikamente mit bekannten Nebenwirkungen zunächst an reprogrammierten Zellen getestet werden, bevor sie Patienten verabreicht werden. So würden Medikamente, die in einigen Patienten Herzrhythmusstörungen auslösen, zunächst an reprogrammierten Herzmuskelzellen eines individuellen Patienten getestet werden, um herauszufinden, wie dieser Patient reagieren wird.

4. Darüber hinaus ermöglicht die Reprogrammierung auch die Züchtung von neuem Gewebe aus Patientenzellen, das transplantiert werden kann, um abgestorbene oder beschädigte Zellen zu ersetzen. Da es sich hier um autologe Zellen, das heißt um Zellen des gleichen Menschen handelt, könnten so Komplikationen mit der Immunabwehr vermieden werden. Die Reprogrammierung könnte auch mit Gene-Editing-Verfahren (siehe Kapitel 4: Fehse) verbunden werden, um neue therapeutische Ansätze für seltene monogene Erkrankungen oder auch die genetische Manipulation von körpereigenen Zellen zu ermöglichen. Spannend ist für das Ziel des Zellersatzes auch die In-vivo-Reprogrammierung. Statt Zellen in vitro zu reprogrammieren und dann zu transplantieren, könnten sie dabei in vivo direkt reprogrammiert werden, etwa durch Vektoren, die Reprogrammierungsfaktoren direkt in die Zielorgane einschleusen.

Johannes Jungverdorben, Andreas Till, Oliver Brüstle

### 3.2 Modellierung neurodegenerativer Erkrankungen mittels induziert pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen): ein Fokus auf Autophagie<sup>6</sup>

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting

Die ca. 200 verschiedenen Zelltypen des Körpers unterscheiden sich unter anderem darin, welche Gene ihres Genoms abgelesen werden und welche nicht, was auch als „genetisches Programm“ der Zelle bezeichnet wird. So unterscheidet sich das genetische Programm von Hautzellen deutlich von dem einer Blut- oder Nervenzelle. Neuere Methoden ermöglichen jedoch eine zelluläre Reprogrammierung, also die Überführung einer ausdifferenzierten Zelle mit einem bestimmten genetischen Programm in einen weniger differenzierten Zustand, aus dem dann durch Zugabe bestimmter Faktoren wiederum andere Zelltypen differenziert werden können. Derartige induziert pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) haben die Fähigkeit, sich in Derivative aller drei Keimblätter (Endoderm, Mesoderm und Ektoderm) zu entwickeln, wodurch es theoretisch möglich ist, jeden somatischen Zelltyp (also alle Körperzellen) in unbegrenzter Zahl in vitro zu züchten. Auf diese Weise können heute bereits aus Fibroblasten aus Hautbiopsien oder Blutzellen von Patienten und gesunden Spendern iPS-Zellen gewonnen und anschließend in gewebsspezifische Zellen einschließlich Neurone und Gliazellen ausgereift werden. Dieser Ansatz eignet sich unter anderem dafür, krankheitsspezifische Phänotypen unter klassischen Zellkulturbedingungen darzustellen, zelluläre und molekulare Pathomechanismen zu untersuchen und Wirkstoffe direkt an von der jeweiligen Erkrankung betroffenen Zelltypen zu erproben. Anders als pluripotente embryonale Stammzellen (ES-Zellen), die aus Embryonen gewonnen werden müssen, können iPS-Zellen aus Körperzellen jedes Patienten oder gesunden Spenders generiert werden. Dadurch eröffnen sich auch neue Möglichkeiten für die Herstellung patienteneigener Spenderzellen für den Zellersatz und die regenerative Medizin.

---

<sup>6</sup> Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Induced pluripotent stem cell-based modeling of neurodegenerative diseases: a focus on autophagy“ von Johannes Jungverdorben, Andreas Till und Oliver Brüstle, der eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands und der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Frühjahr 2017) bietet. Der Artikel ist im Juli 2017 im *Journal of Molecular Medicine* (95/7: 705–718) erschienen und kostenfrei öffentlich zugänglich unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-017-1533-5> [19.10.2017]

### 3.2.1 Die Autophagie als zentraler Prozess der zellulären Homöostase

Als Autophagie bezeichnet man eine Gruppe zellulärer Prozesse, durch die Zellen eigene Bestandteile abbauen und verwerten können. Die überflüssigen, geschädigten und möglicherweise zytotoxischen zellulären Bestandteile werden dabei über verschiedene Wege in sogenannte Lysosomen transportiert und dort verdaut. Lysosomen sind Zellorganellen in tierischen Zellen, die von einer Biomembran umschlossen sind und Verdauungsenzyme enthalten. Der Begriff „Autophagie“ (von griech. „auto = selbst“ und „phagein = essen“) ist also ein Überbegriff für Prozesse, die den Transport von Zellmaterial in die Lysosomen zum Abbau beinhalten.

Das Phänomen der Autophagie kann in vier verschiedene Varianten unterteilt werden, von denen die Makroautophagie bei Säugern am besten erforscht ist und deshalb im Rahmen der hier zusammengefassten Studie vereinfachend mit dem Begriff „Autophagie“ beschrieben wird. Der Prozess der Makroautophagie ist gekennzeichnet durch die Ausbildung einer dreidimensional gebogenen Struktur (die Phagophore), die einen Teil des Zytoplasmas inklusive der darin enthaltenen Proteinaggregate, Organellen (oder Teile von Organellen) und sogar intrazellulären Pathogene umschließt. Der Inhalt eines derart gebildeten „Autophagosoms“ wird durch Fusion mit einem Lysosom dem Abbau zugeführt. Dabei steuern mit der Autophagie assoziierte Gene („autophagy related genes“, ATGs) den molekularen Mechanismus dieses Prozesses. Darunter ist etwa das Gen ATG12, das mit anderen Produkten von ATGs einen Komplex bildet, der für die Autophagie in Säugerzellen von zentraler Bedeutung ist. Ein weiterer Mechanismus führt zur Bildung des mit einer Fettsäure verknüpften Proteins LC3-II, das als zuverlässiger Marker für Säuger-Autophagosomen fungiert und dessen Vorkommen in der Zelle mit der Anzahl von Autophagosomen korreliert.

Autophagie ist für die neuronale Entwicklung und den neuronalen Stoffwechsel von großer Bedeutung. Werden bestimmte ATGs im Zentralnervensystem von Mäusen gezielt ausgeschaltet, kommt es zu neurodegenerativen Veränderungen und zur Ausbildung intraneuronaler Proteineinschlüsse (Aggregate). Aus diesem Grund werden Autophagiedefekte als *ein* wichtiges Schlüsselement für die Manifestation neurodegenerativer Erkrankungen angesehen.

Tatsächlich deutet vieles darauf hin, dass eine Beeinträchtigung der Autophagie für die Pathogenese (also die Entstehung und Entwicklung) neurodegenerativer Krankheiten von großer Bedeutung ist. So führen mit bestimmten neurodegenerativen Erkrankungen assoziierte genetische Varianten prädisponierender Faktoren häufig zur Störung der Regulation autophagisch-lysosomaler Abbauprozesse. Eine Dysregulation der Autophagie kann dabei zur Ansammlung von potenziell neurotoxischen Produkten,

wie etwa Proteinaggregaten und deren Vorläufern oder nicht mehr funktionsfähigen Mitochondrien<sup>7</sup> führen.

Sowohl für die Entdeckung der für die Autophagie verantwortlichen Proteinmaschinerie als auch für die Entwicklung von iPS-Zellen wurden Nobelpreise verliehen: 2012 erhielten Shinya Yamanaka und Sir John B. Gurdon gemeinsam den Nobelpreis für die Entdeckung von Reprogrammierungstechnologien, und im Jahre 2016 wurde der Japaner Yoshinori Ohsumi für die Beschreibung der Autophagiemaschinerie mit dem Nobelpreis geehrt.

Die hier zusammengefasste Übersichtsarbeit beschreibt den aktuellen Stand iPS-Zell-basierter Studien zu Störungen der Autophagie im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen. Diese umfassen unter anderem Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, die frontotemporale Demenz und die amyotrophe Lateralsklerose sowie die Niemann-Pick Erkrankung Typ C. In den aufgeführten aktuellen Studien wird eindrücklich belegt, wie mittels der iPS-Zell-Technologie auch subtile pathologische Veränderungen in subzellulären Prozessen dargestellt und mechanistisch aufgeklärt werden können.

### 3.2.2 Morbus Parkinson

Die Parkinson'sche Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft circa 2 % der Bevölkerung über 60 Jahren. Klinische Symptome umfassen Tremor (Zittern), eine Verlangsamung der Bewegungen und Steifheit der Gliedmaßen. Im Kontext der Erkrankung kommt es zu einem fortschreitenden Verlust von Dopamin-bildenden Nervenzellen in der sogenannten *Substantia nigra* im Mittelhirn. Auffällig ist dabei das Auftreten von intrazytoplasmatischen Einschlüssen (sogenannten Lewy-Körpern) in überlebenden Neuronen, die überwiegend aus dem neuronalen Protein Alpha-Synuklein bestehen. Circa 90 % der Parkinsonfälle treten sporadisch ohne direkt erkennbare genetische Ursachen auf. Die verbleibenden 10 % der Fälle finden sich gehäuft in Familien und beruhen auf spezifischen Mutationen in genau definierten Krankheitsgenen. Für die meisten dieser Mutationen wurden inzwischen aus iPS-Zellen abgeleitete Neurone hergestellt. Dazu gehören Mutationen in den Genen *LRKK2*, *GBA1*, *PINK1* und *Parkin/PARK2*, die alle im Zusammenhang mit unterschiedlichen Schritten des Autophagieprozesses beziehungsweise der selektiven Autophagie von Mitochondrien (ein komplexer Prozess, der als „Mitophagie“ bezeichnet wird) stehen. So wurde zum Beispiel mithilfe von iPS-Zellen gezeigt, dass eine bekannte Mutation des Mor-

<sup>7</sup> Mitochondrien sind Zellorganellen in eukaryontischen Zellen, die für den Energiehaushalt der Zellen von zentraler Bedeutung sind. Eukaryontische Zellen sind alle Zellen mit Zellkern, also keine Bakterien oder Archaeobakterien, die analog als „Prokaryonten“ bezeichnet werden.

bus-Parkinson-Risikogens *LRRK2* dazu führt, dass geschädigte Mitochondrien innerhalb der Zelle unkontrolliert transportiert werden, sodass die Zelle keine Gelegenheit hat, den Schaden durch Abbau über Mitophagie zu kompensieren.

### 3.2.3 Morbus Alzheimer

Die Alzheimer'sche Krankheit ist die häufigste Form der Demenz und zugleich die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Klinisch steht ein zunehmender Verlust des Erinnerungsvermögens und anderer kognitiver Prozesse im Vordergrund. Neuropathologisch kommt es zu Ablagerungen im Gehirngewebe, den sogenannten „amyloiden Plaques“. Zudem treten innerhalb von Nervenzellen Neurofibrillenbündel („neurofibrillary tangles“)<sup>8</sup> auf, die unter anderem Transportprozesse in Hirnzellen stören. In Gehirnen von Alzheimerpatienten wurden Veränderungen in Autophagosomen und Lysosomen gefunden, die diesen paradigmatischen pathologischen Veränderungen vorangehen. Der Übersichtsartikel stellt verschiedene iPS-Zell-basierte Studien zu Alzheimer-assoziierten Mutationen vor. So konnte an iPS-Modellen unter anderem gezeigt werden, dass der Alzheimer-Risikofaktor Presenilin-1, der an der Bildung einer molekularen Protein-„Schere“ beteiligt ist, essenziell für die richtige Funktionsweise von Lysosomen und Autophagosomen ist.

### 3.2.4 Frontotemporale Demenz und amyotrophe Lateralsklerose

Die frontotemporale Demenz (FTD) oder Pick-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die Stirn- und Schläfenlappen des Gehirns zerstört. Die FTD wurde mit einer Reihe verschiedener Risikogene assoziiert (u. a. *C9ORF72*, *GRN*, *MAPT*). Einige dieser Mutationen (z. B. pathologische Verlängerungen von sich wiederholenden Sequenzen im Gen *C9ORF72*) manifestieren sich als Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). Die Verbindung zwischen der Fehlfunktion dieser Gene und der Regulation von Autophagie scheint hierbei durch verschiedene Mechanismen vermittelt zu werden. Erst kürzlich konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass das von *C9ORF72* kodierte Protein an der korrekten Ausbildung von Autophagosomen und somit an der Regulation von sehr frühen Schritten der Autophagie beteiligt ist. Wie die einzelnen Mutationen genau die beteiligten Prozesse stören, ist allerdings größtenteils noch unbekannt.

**8** Amyloide Plaques bestehen aus Proteinfragmenten, die im gesunden Körper abgebaut werden, sich bei Alzheimer jedoch zu harten, unauflöslchen Plaques ablagern. Auch Neurofibrillenbündel sind (faserförmige) Ablagerungen und bestehen aus Bestandteilen des Zytoskeletts der Hirnzellen. Sie stören unter anderem Transportprozesse in Hirnzellen.

### 3.2.5 Lysosomale Speichererkrankungen

Niemann-Pick Typ C ist ein Vertreter der großen Gruppe von sogenannten „lysosomalen Speichererkrankungen“, bei denen der Stoffwechsel innerhalb der Lysosomen durch verschiedene Enzymdefekte gestört ist. Bei Niemann-Pick Typ C handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Störung der Lysosomen, die in mehr als 95 % der Fälle durch eine Funktionsstörung des Gens *NPC1* ausgelöst wird. Der Verlust der *NPC1*-Funktion beeinflusst den Cholesterinstoffwechsel, was zu Schäden in Leber und Gehirn führt. Autophagie ist in den Fettstoffwechsel eingebunden, und der zelluläre Lipidgehalt beeinträchtigt die Fluktuation autophagosomaler Membranen. Daher ist es wahrscheinlich, dass Änderungen der Lipidzusammensetzung den Autophagieprozess beeinträchtigen.

### 3.2.6 Herausforderungen und Perspektiven

Im Gegensatz zu Studien an Mäusen, die in der Regel auf einem uniformen genetischen Hintergrund aufbauen, werden Untersuchungen an iPS-Zellen durch die hohe genetische Variabilität in der menschlichen Population beeinflusst. Zudem können sich einzelne, von demselben Spender gewonnene iPS-Zell-Linien geringfügig unterscheiden. Diese Variabilität kann das Erkennen von subtilen krankheitsbedingten Phänotypen erschweren. Aus diesem Grund werden zunehmend sogenannte isogene iPS-Zell-Linien eingesetzt, bei denen entweder Mutationen in Patienten-abgeleiteten iPS-Zellen repariert oder krankheits-assoziierte Mutationen gezielt in iPS-Zellen gesunder Spender ‚eingebaut‘ werden. Mit den jüngst entwickelten Methoden zur Genomeditierung wie zum Beispiel der CRISPR/Cas9-Technologie<sup>9</sup> (siehe Kapitel 4: Fehse) bieten sich hier Perspektiven für hocheffiziente genetische Modifikationen.

Offen bleibt die Frage, warum bestimmte Mutationen nur in neuronalen Zellen (und nicht in anderen differenzierten Körperzellen) zu Schäden führen, oftmals sogar konzentriert in bestimmten neuronalen Subtypen. Aus diesem Grund werden vergleichende Untersuchungen an verschiedenen, aus iPS-Zellen gewonnenen neuronalen Subtypen zunehmend bedeutsam. Obwohl bereits heute eine Vielzahl von Differenzierungsprotokollen zur Verfügung steht, sind hierfür weitere Fortschritte in der In-vitro-Spezifizierung definierter neuraler Subpopulationen erforderlich.

Die immer zahlreicher erscheinenden iPS-Zell-Studien verdeutlichen, dass dieser Ansatz sich zu einem unverzichtbaren Werkzeug in der Erforschung neurodegenera-

<sup>9</sup> Die CRISPR/Cas9-Technologie verwendet eine Proteinmaschinerie, die ursprünglich als Abwehrmechanismus in Bakterien identifiziert wurde, um zielgenau DNA im humanen Genom zu schneiden und diese Schnittstelle für das Einführen von gezielten Veränderungen zu nutzen.

tiver Erkrankungen entwickelt hat. Diese Übersichtsarbeit zeigt, dass iPS-Zell-basierte Krankheitsmodelle erfolgreich genutzt werden können, um Autophagie-relevante Phänotypen zu erforschen, die mit verschiedenen neurodegenerativen Krankheiten einhergehen. So können einerseits Autophagie-relevante Krankheitsmechanismen direkt an menschlichen Zellen erforscht, andererseits aber auch an anderen Modellsystemen entwickelte Hypothesen im Hinblick auf ihre Relevanz im humanen System geprüft werden. Schlüsselfragen für zukünftige Forschungsarbeiten werden sich zum Beispiel darauf beziehen, ob und bis zu welchem Grad Autophagie in verschiedenen neuronalen Subtypen unterschiedlich reguliert wird und wieso eine generelle Modulation der Autophagie zu spezifischen Effekten in individuellen zellulären Subtypen führt. Aus iPS-Zellen abgeleitete Neurone könnten möglicherweise auch genutzt werden, um die Rolle der Autophagie während des altersassoziierten Fortschreitens des neurodegenerativen Phänotyps zu untersuchen und zu prüfen, ob sich Alterungsprozesse durch die präzise Modulation autophagischer Stoffwechselwege verlangsamen lassen.

*Guangming Wu, Lei Lei, Hans R. Schöler*

### 3.3 Totipotenz im Mausmodell<sup>10</sup>

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting

„Totipotenz“ ist die Eigenschaft einer Zelle, einen kompletten multizellulären Organismus hervorbringen zu können, der etwa beim Menschen aus mehr als 200 verschiedenen Gewebetypen besteht.<sup>11</sup> Bei Säugetieren ist es die Zygote (befruchtete Eizelle), aus der im Rahmen der geordnet verlaufenden Embryonalentwicklung alle Typen somatischer (Körper-)Zellen entstehen, und zwar sowohl Zellen in Geweben, die zum Embryo gehören, als auch solche, die extraembryonale Gewebe (Plazenta) bilden. Damit ist die Zygote die ultimative totipotente Zelle. Aus naturwissenschaftlicher Perspektive gibt es allerdings unterschiedlich strenge Kriterien für Totipotenz: zum einen im weiteren

**10** Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Totipotency in the mouse“ von Guangming Wu, Lei Lei und Hans R. Schöler, der eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands und der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Frühjahr 2017) bietet. Der Artikel ist im Juli 2017 im *Journal of Molecular Medicine* (95/7: 687–694) erschienen und kostenfrei öffentlich zugänglich unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-017-1509-5> [19.10.2017].

**11** Bei Pflanzen behalten strukturell und funktionell spezialisierte Zellen etwa aus Blättern, Wurzeln, Stamm oder Blüten die Fähigkeit, zum undifferenzierten Stadium zurück zu konvertieren und ganze neue Pflanzen hervorzubringen. Die Regeneration von Totipotenz aus isolierten einzelnen Pflanzenzellen ist inzwischen gut erforscht.



Sinn die Fähigkeit einer einzelnen Zelle, zu *allen* Zelllinien eines Organismus beizutragen, und zum anderen im engeren Sinn ihre Fähigkeit einer einzelnen Zelle, sich zu einem ganzen Organismus zu entwickeln.

Neben der einzelligen Zygote erfüllen auch noch die Blastomere<sup>12</sup> von 2-Zell-Embryonen die Definition für Totipotenz im engeren Sinne. Während der fortschreitenden Spezialisierung der Zellen (Zelllinienbildung) geht die Totipotenz dann graduell verloren. In der Zygote wird die Totipotenz durch eine Vielzahl von Prozessen aktiv herbeigeführt. So gibt es in der Eizelle maternale Faktoren, die die Genome der ausdifferenzierten Eizelle und des Spermiums epigenetisch, also auf der Ebene der Genregulation reprogrammieren. Eigenschaften und Voraussetzungen der Totipotenz sind bis heute allerdings nur teilweise verstanden.

Im Review-Artikel von Wu et al. werden aktuelle Forschungsergebnisse zu möglichen Mechanismen vorgestellt, die Totipotenz im Modellorganismus „Maus“ herbeiführen oder diese aufrechterhalten können. Dabei geht es einerseits um Veränderungen auf molekularer Ebene, andererseits aber auch um Netzwerke von Transkriptionsfaktoren (Proteinen), die die Aktivität von Genen beeinflussen, welche wiederum für die Totipotenz relevant sind.

Bei der Entstehung von Totipotenz spielt die sogenannte „zygote genome activation“ (Genomaktivierung in der Zygote, ZGA) eine zentrale Rolle. Dabei wird das gesamte Genom der Zygote durch maternale Faktoren aktiviert und es kommt zu einer rasanten Zunahme der Transkription, das heißt der Umschreibung der Basensequenz der DNA auf RNA, sowie zu einer Neuformatierung der elterlichen DNA und der Histone<sup>13</sup>. Die ZGA beginnt im späten 1-Zell-Stadium und ist im 2-Zell-Stadium am stärksten ausgeprägt. Sie ist die Grundvoraussetzung für die Etablierung von Totipotenz.

Die Transkription nimmt dabei durch verschiedene Mechanismen zu. So werden bestimmte Promotoren<sup>14</sup> effizienter genutzt. Außerdem werden bestimmte, sich wiederholende Elemente im Genom aktiviert. Transkription und Translation, bei der die Information der RNA in eine Aminosäuresequenz und somit in ein Protein umgewandelt wird, werden entkoppelt, und in 2-Zell-Embryos werden Transkriptionsverstärker aktiviert.

Während der Eizellreifung (Oogenese) steigt das Volumen der Eizelle exponentiell an, um die Speicherung von maternalen Faktoren (RNA, Proteine) zu ermöglichen, die für die Etablierung der Totipotenz nötig sind. In der wachsenden Eizelle werden be-

<sup>12</sup> Zellen, die durch Zellteilung (Furchung) der Zygote entstanden sind.

<sup>13</sup> Histone sind Proteine, um die die DNA in der Zelle aufgewickelt ist.

<sup>14</sup> Promotoren sind Regionen auf der DNA, an denen die Transkription (auch: das „Ablesen“ der Gene) beginnt. Sie sind somit für die Regulierung der Genaktivität von großer Bedeutung.

stimmte Partikel gebildet, in denen maternale mRNA<sup>15</sup> gespeichert wird und spezifische Proteine akkumulieren, die eine wichtige Rolle während der ZGA spielen. Wie genau jedoch maternale Faktoren Zellen zur Totipotenz reprogrammieren, ist bislang noch nicht verstanden und wird weiter erforscht.

Eine wesentliche Voraussetzung der ZGA ist die Zugänglichkeit des Chromatins für die Transkriptionsmaschinerie, also die im Zellkern vorliegenden Komplexe aus DNA und Proteinen. Diese wird über die biochemische Modifizierung von Histonen reguliert. Während der Entwicklung vor der Implantation des Embryos in den Uterus kommt es beispielsweise zu auffälligen Veränderungen epigenetischer Modifikationen. Dazu gehören die Wiederherstellung von Histon-Markierungen sowie DNA-Methylierungen, das heißt chemische Modifikationen, bei denen eine Methylgruppe an eine Base der DNA angehängt wird, im ganzen Genom. Während des ersten Zellzyklus der Zygote werden auch bestimmte Histon-Varianten ins Chromatin integriert. Diese von der Norm abweichenden Histone werden in definierten Regionen abgelagert, wo sie DNA-Histon-Komplexe mit einzigartigen biophysikalischen Charakteristika bilden.

Bei der Befruchtung weist das Chromatin des paternalen und maternalen Genoms verschiedene epigenetische Markierungen und eine unterschiedliche Organisation auf. Das haploide paternale Genom (besteht also nur aus einem Chromosomensatz) ist besonders eng mit sogenannten Protaminen verpackt. Protamine sind kleine, stark basische Proteine, die nur in den Zellkernen von Spermien vorkommen und eine besonders dichte Verpackung der Erbinformation ermöglichen. Sie ersetzen dabei die normalerweise für die Verpackung von DNA genutzten Histone. Auch das maternale Genom der Eizelle ist mit Histonen verpackt. Nachdem das Spermium in das Zytoplasma der Eizelle eingedrungen ist, dekondensiert das Spermiumgenom, was bedeutet, dass es lockerer und besser zugänglich wird. Dadurch wird die Entfernung der Protamine und die Umverpackung mithilfe der vorher gespeicherten maternalen Histone ermöglicht. So werden nach der Befruchtung während des Protamin-Histon-Austausches auch maternale Histon-Varianten auf paternales Chromatin abgelagert.

Mit der Übernahme von Histonen verliert das paternale Genom genomweit auch DNA-Methylierungen.<sup>16</sup> Während der ZGA werden die paternalen Methylierungsmuster durch einen aktiven Mechanismus verändert.

<sup>15</sup> Als mRNA („messenger RNA“) oder auch Boten-RNA bezeichnet man das einzelsträngige RNA-Transkript eines Gens. Bei der Translation dient sie als Vorlage für die Proteinbiosynthese.

<sup>16</sup> Auf der Ebene der DNA wird häufig die Base Cytosin methyliert. Das genomweite Cytosin-Methylierungsprofil ist bei verschiedenen Zelltypen unterschiedlich und bestimmt deren Identität mit. Die Enzyme, die Cytosin methylieren und demethylieren, sind gut beschrieben.

Darüber hinaus tragen Transkripte von Retrotransposons, also Elementen auf der DNA, die ihren Standort mithilfe von RNA-Transkripten ändern können (Transposition), einen signifikanten Anteil des Transkriptom (Gesamtheit aller Transkripte einer Zelle, also sämtliche RNA) während der ZGA bei. Retrotransposons können auch als alternative Promotoren an der Aktivierung von Protein-kodierenden Genen eine Rolle spielen. Maternale Retrotransposon-Transkripte können zur weiteren Aktivierung von Retrotransposons nach der Befruchtung beitragen („auto-enhancing loop“). Die Rolle dieser Retrotransposons für die Entwicklung von Totipotenz ist jedoch noch unklar.

Auf der Ebene der Genregulation wird insbesondere dem Transkriptionsfaktor Oct4 („octamer-binding transcription factor 4“) in frühen Embryonen eine Rolle für die Unterscheidung von Pluripotenz und Totipotenz und die Aufrechterhaltung von Pluripotenz zugeschrieben. Daher ist die Identifizierung von Faktoren, die die Aktivierung von Oct4 in frühen Embryonen beeinflussen, wichtig für das Verständnis der molekularen Netzwerke, welche die Regulierung von Totipotenz sowie den Übergang von Totipotenz zu Pluripotenz steuern. Inzwischen sind einige dieser Transkriptionsfaktoren bekannt und auch gut erforscht.

Auch die Morphologie von 2-Zell-Embryonen weist bestimmte Änderungen am Chromatin auf. Das Transkriptionsprofil von 2-Zell-Embryonen ist durch die Aktivierung bestimmter, für dieses Stadium teilweise spezifischer Gene gekennzeichnet. Eine Änderung von Chromatin-verändernden Faktoren in embryonalen Stammzellen („embryonic stem cells“, ES cells) führt zur Bildung von 2-Zell-Stadium-ähnlichen Zellen, deren Morphologie und Transkriptionsprofil dem von 2-Zell-Embryonen entspricht. Dies deutet darauf hin, dass die Chromatinkonfiguration ein Schlüsselmechanismus bei der Etablierung von Totipotenz ist.

Auch wenn viele Fragen zur Etablierung von Totipotenz noch offen bleiben, hat der Fortschritt bei der Identifizierung von 2-Zell-Marker-Genen und von neuen Faktoren im genomweiten Demethylierungsprozess viel zur Aufklärung der molekularen Mechanismen der Regulation von Totipotenz beigetragen.

*Silvia Basilio und Berthold Göttgens*

### 3.4 Fehlregulierung der regulatorischen Programme von Blutstammzellen bei akuter myeloischer Leukämie (AML)<sup>17</sup>

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stöltzing

Im menschlichen Blut kommen mehr als zehn verschiedene Blutzelltypen vor, die im Knochenmark ständig nachgebildet werden. Dort angesiedelte Blutstammzellen ermöglichen die Blutbildung (Hämatopoese) und werden deshalb als hämatopoetische Stammzellen bezeichnet. Hämatopoetische Stammzellen liefern einerseits einen lebenslangen Vorrat an reifen Blutzellen und dienen andererseits auch als Reservoir, um das Blutsystem bei einem akuten Blutverlust zu regenerieren. Die Blutstammzellen stehen dabei als noch relativ undifferenzierte Zellen an der Spitze einer hämatopoetischen Differenzierungshierarchie, die über immer stärker differenzierte langlebige Vorläuferzellen bis hin zu ausdifferenzierten Blutzellen führt. Dabei können sich hämatopoetische Stammzellen auf asymmetrische Weise teilen, sodass aus den Tochterzellen sowohl wieder Blutstammzellen hervorgehen (die sich demnach selbst erneuern) als auch etwas differenziertere Vorläuferzellen der verschiedenen Blutzelltypen, aus denen dann nach weiteren Teilungen gereifte Blutzellen entstehen. Um eine ausgewogene Produktion aller reifen Zelllinien sicherzustellen und gleichzeitig ein Stammzellreservoir vorzuhalten, haben sich komplexe und miteinander verschlungene regulatorische Programme entwickelt, die die Differenzierung und Selbsterneuerung in diesen hämatopoetischen Stamm-/Vorläuferzellen steuern. Leukämische Mutationen stören diese regulatorischen Programme, indem sie einerseits die Differenzierung blockieren und andererseits gleichzeitig die Zellteilung und -vermehrung anregen und dadurch eine Krebserkrankung (Leukämie) auslösen.<sup>18</sup>

Hämatopoetische Stammzellen sind sehr seltene Zellen. Trotzdem gibt es inzwischen sehr effiziente Protokolle für ihre Isolierung aus dem Knochenmark. Dennoch

**17** Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Dysregulation of haematopoietic stem cell regulatory programs in acute myeloid leukaemia“ von Silvia Basilio und Berthold Göttgens, der eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands und der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Frühjahr 2017) bietet. Der Artikel ist im Juli 2017 im *Journal of Molecular Medicine* (95/7: 719–727) erschienen und kostenfrei öffentlich zugänglich unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-017-1535-3> [19.10.2017].

**18** Bei der Krebsentstehung erlangen Zellen die Fähigkeit, sich unkontrolliert und von der Umgebung unabhängig zu teilen ohne sich dabei auszudifferenzieren.

ist ihre Seltenheit eine große Hürde für die detaillierte Erforschung der regulatorischen Programme in hämatopoetischen Stammzellen, da viele klassische biochemische Untersuchungen tausende oder gar hunderttausende Zellen benötigen, die bei hämatopoetischen Stammzellen nicht verfügbar sind. Hier eröffnet sich mit neuen Methoden der Einzelzellanalyse neue Perspektiven zur Erforschung von hämatopoetischen Stammzellen.

Trotz dieser Schwierigkeiten wurden in den letzten beiden Jahrzehnten bereits einige Schlüsselkonzepte der Funktion von hämatopoetischen Stammzellen herausgearbeitet. Erstens benötigt die Selbsterneuerung von hämatopoetischen Stammzellen extrazelluläre externe Signale (z. B. aus dem umgebenden Knochenmark), da hämatopoetische Stammzellen sich *in vitro* verstärkt differenzieren und aus diesem Grund nicht effizient vermehrt werden können. Die Neigung zur Differenzierung übertrifft dabei offenbar sämtliche inhärente Selbsterneuerungskapazitäten. Zweitens bestimmen spezifische Regelkreise von Transkriptionsfaktoren die Identität der Zellen, die durch Differenzierung und Spezialisierung aus hämatopoetischen Stammzellen hervorgehen, wie zum Beispiel Erythrozyten, Megakaryozyten oder Granulozyten<sup>19</sup>. Multipotente Vorläuferzellen (Zellen, die mehr als eine Zelllinie bilden können) sind hingegen von einer niedrigen Koexpression von Genen, die mit bestimmten Zelllinienprogrammen assoziiert werden, gekennzeichnet. Der klassische hämatopoetische Stammbaum (mit einer Abfolge binärer Entscheidungspunkte für die weitere Zelldifferenzierung) ist heutzutage wahrscheinlich kein geeignetes Modell der Beschreibung der Hämatopoese, da beispielsweise hämatopoetische Stamm-/Vorläuferzellen mit begrenztem oder sogar nur auf eine Zelllinie beschränktem Differenzierungspotenzial identifiziert wurden, und es darüber hinaus auch mehrere Differenzierungsrouten gibt, die zu reifen Blutzellen führen können.

Über hämatopoetische Stammzellen kann viel gelernt werden, indem man systemische Störungen der Blutbildung untersucht. Dabei bieten sich insbesondere Leukämien als Krankheitsmodelle systemweiter Störungen an. Die Forschung der letzten 15 Jahre hat zu der Annahme geführt, dass die Ursprungszelle, in der die initiale leukämische Mutation bei der Entstehung von akuter myeloischer Leukämie (AML) vorkommt, immer zu den hämatopoetischen Stamm-/Vorläuferzellen gehört. Diese initiale Mutation kommt wahrscheinlich in den Zellen vor, die am wenigsten gereift sind. Bei einer voll ausgebildeten Leukämie sind hingegen Oberflächenmarker exprimiert, die mit reiferen Vorläuferzellen assoziiert sind (wie etwa Granulozyoten-Makrophagen-Vorläufer). Es

<sup>19</sup> Bei den hier aufgeführten Zelllinien handelt es sich um verschiedene Blutbestandteile. Erythrozyten sind rote Blutzellen, Megakaryozyten und Granulozyten gehören zu den weißen Blutzellen und haben im Blut unterschiedliche Aufgaben.

konnte gezeigt werden, dass die Fähigkeit von Onkogenen<sup>20</sup>, eine Zelllinie zu transformieren, bei zunehmend reifen hämatopoetischen Stammzellen onkogenspezifisch ist. Das bedeutet, dass verschiedene Onkogene unterschiedliche Stammzellstadien transformieren (können). Diese onkogenspezifischen Effekte sind vermutlich zumindest teilweise mit der Fähigkeit des Onkogens assoziiert, die Selbsterneuerung in reifenden Stamm-/Vorläuferzellen anzuregen, die sich in ihrem Entwicklungsgrad zunehmend entfernen von den unreifsten hämatopoetischen Stammzellen, die über die Fähigkeit der Selbsterneuerung noch intrinsisch verfügen.

Die offensichtlichen phänotypischen Variationen verschiedener Typen von AML gehen sowohl auf Onkogen- als auch Ursprungszellen-spezifische Effekte zurück. Es gibt jedoch auch Gemeinsamkeiten, die sich darauf beziehen, wie die regulatorischen Programme der HS-Zellen gestört werden müssen, um den Leukämie-AML-Phänotyp hervorzurufen. Dies führte zur Unterscheidung von AML-Onkogenen in Typ 1 und Typ 2. Zu Typ 1 werden diejenigen Onkogene gezählt, die die Zellteilung anregen, und zu Typ 2 solche, die die Differenzierung der Zellen blockieren. Da Tumorzellen sich sowohl unkontrolliert teilen, als auch undifferenziert bleiben, ist eine Kombination von Typ-1- und Typ-2-Onkogenen am geeignetsten, die Entwicklung einer Leukämie auszulösen, was auch experimentell bestätigt werden konnte. Allerdings führt die detaillierte molekulare Charakterisierung leukämischer Mutationen heute zu einem immer komplexeren Bild. Individuelle Mutationen lassen sich dadurch nicht mehr in klar abgegrenzte Kategorien unterteilen, weil sie sowohl die Zellteilung als auch die Differenzierung beeinflussen und das in Abhängigkeit davon, welcher Vorläufer und welche früheren Mutationen bereits vorliegen. Vor diesem Hintergrund ist das bisherige Modell daher möglicherweise zu stark vereinfacht und nicht mehr nützlich.

Besonders gut zu erforschen sind in diesem Zusammenhang leukämogene Mutationen, die häufig mit Leukämien bei Kindern assoziiert sind, weil diese oft vergleichsweise weniger komplex sind. So reichen hier nur zwei oder sogar ein Ereignis auf genetischer Ebene aus, um eine bösartige Transformation herbeizuführen. Diese Erkrankungen liefern daher ein einfacher zu interpretierendes Modellsystem für die Analyse gestörter regulatorischer Programme in hämatopoetischen Stamm-/Vorläuferzellen.

Die Krankheitsentstehung ist ein dynamischer Prozess, der oft Jahre vor dem klinischen Krankheitsausbruch beginnt. Wenn genetische Änderungen Überlebensvorteile beinhalten, wächst vermehrt eine vorherrschende Population von Zellen mit diesen Änderungen. So führt die Akkumulation einer Serie von somatischen Mutationen in

**20** Onkogene sind Gene, die die Krebsentstehung fördern. Während der sog. Transformation einer Körperzelle zu einer Krebszelle beginnt die Zelle, sich unkontrolliert zu teilen und die Differenzierung ist gestört.

einem einzigen (oder einigen wenigen) Zellklon(en)<sup>21</sup> zum Wachstum solcher Zellpopulationen. Bei vielen Tumorarten ist die Zielzelle des transformierenden Ereignisses noch unbekannt. Laut einer Hypothese können sogenannte Leukämie-Stammzellen sich vermehren und Leukämien hervorrufen. Mehrere Studien deuten jedoch darauf hin, dass normale hämatopoetische Stammzellen die Zielzellen des transformierenden Ereignisses sind und nicht bereits festgelegtere Leukämie-Stammzellen. Weil aber im Experiment auch nicht selbsterneuernde Zellen (Blutzellen) in Leukämie-Stammzellen transformiert werden konnten, geht man außerdem davon aus, dass es mehr als nur ein regulatorisches Programm gibt, das für leukämische Änderungen zugänglich ist.

Die Mehrheit der Rezidive (Rückfälle) bei verschiedenen Leukämien ist auf einen gemeinsamen Vorläufer zurückzuführen, von dem bereits bei der Diagnose eine kleine Anzahl Zellklone vorhanden ist, der jedoch erst nach zusätzlichen genetischen Aberrationen als Rezidiv erkennbar wird. Prä-leukämische Zellen sind nah verwandt mit normalen hämatopoetischen Stammzellen und bilden ein zelluläres Reservoir, in dem primäre Mutationen als „stille“ Mutationen (solche, die keine sichtbaren Auswirkungen zeigen) akkumulieren, bis sekundäre Events wie weitere Mutationen den Zellen einen Überlebensvorteil bieten, der dann zur Transformation dieser Zellen zu Tumorzellen und somit zum Ausbruch einer Leukämie führt. Die Störung der regulatorischen Programme während der Entstehung der Leukämie scheint daher ein vielstufiger Prozess zu sein. Die detaillierten molekularen Prozesse der schrittweisen Umwandlung von normalen über prä-leukämische hin zu leukämischen Zellen müssen folglich noch weiter erforscht werden, wenn man diese Zusammenhänge besser verstehen will.

Da der zelluläre Kontext für die Transformation zentral ist, tragen Onkogene nur zu einem Teil zur Genese von Leukämien bei. Ein Onkogen, das in 70% der bei Kindern auftretenden Leukämien verantwortlich gemacht wird und mit einer schlechten Prognose einhergeht, ist MLL („mixed lineage leukemia“)<sup>22</sup>. MLL-Umlagerungen (MLL-r, für „rearrangement“) kommen sowohl bei myeloischer (AML) als auch bei lymphatischer (ALL) Leukämie<sup>23</sup> vor. Mittels verschiedener Mausmodelle (retrovirale und nicht retrovirale)<sup>24</sup> wird die Entstehung von MLL-r-Leukämien untersucht.

21 Ein Zellklon ist die Summe der (genetisch identischen) Nachfahren einer Zelle, die durch Zellteilung aus dieser hervorgegangen sind.

22 MLL kodiert für eine Methyltransferase ein Enzym, das bestimmte Histone (also Proteine, die im Komplex mit der DNA vorliegen und für deren Verpackung wichtig sind) methyliert.

23 Myeloische Leukämien sind durch die Störung der Myelogenese gekennzeichnet (also der Vorläufer von Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten und Megakaryozyten). Bei lymphatischen Leukämien sind die unreifen Vorstufen der Lymphozyten betroffen.

24 Retroviren sind einzelsträngige RNA-Viren, deren Genom bei ihrer Vermehrung in doppelsträngige DNA umgeschrieben wird. Sie können genutzt werden, um bestimmte Gene in Mausembryonen

Dabei wurde bereits deutlich, dass die Ursprungszelle die Biologie und Prognose der Leukämie wesentlich beeinflusst. Daneben beeinflussen auch der Typ der MLL-Translokation und die zelluläre Umgebung das Ausbrechen und die Ausprägungsform der Leukämie. Die neue Methode des Genome Editings könnte auch hier neue Möglichkeiten der Erforschung erschließen.

Eine Schwierigkeit bei der Untersuchung dieser Interaktionen liegt darin, dass Unterschiede zwischen menschlichen Krankheiten und tierischen (meist Maus) Krankheitsmodellen bestehen. Die Ergebnisse aus Mausstudien sind deshalb nicht immer auf den Menschen übertragbar. Die Entwicklung passender Mausmodelle ist allerdings auch aufgrund unterschiedlicher mit In-vitro- und In-vivo-Studien assoziierten Variablen schwierig, etwa verschiedene Strategien zur Gewinnung und Aufreinigung von hämatopoetischen Stamm-/Vorläuferzellen sowie Unterschiede in der Art, wie Onkogene in die Zelle eingeführt werden. Außerdem hat die Mikroumgebung Einfluss auf die Assoziation von MLL-Fusionen mit spezifischen Leukämie-Subtypen. Beispielsweise beeinflusst das Auftreten von sekundären Mutationen, die mit MLL-Translokationen assoziiert sind, die Störung regulatorischer Programme und könnte möglicherweise mit der Aggressivität der Krankheit in Verbindung stehen.

Die regulatorischen Programme, die für die Stammzellfunktion sowohl während der Gewebeerhaltung als auch bei der Reparatur verantwortlich sind, müssen noch weiter erforscht werden. Das hämatopoetische System fördert das Verständnis, wie systemische Störungen zur Krankheitsentwicklung beitragen und wie normale hämatopoetische Stamm-/Vorläuferzellen in ein bösartiges Stadium übergehen können. Viele der dabei grundlegenden Prinzipien werden voraussichtlich aber auch auf Stammzellumwandlungsprozesse in nicht hämatopoetischem Gewebe übertragbar sein. Solche Umwandlungsprozesse werden besonders im hohen Alter mit Störungen bei Gewebeerhalt und -regeneration in Verbindung gebracht. Ein besseres Verständnis der Störungen von stammzellregulatorischen Programmen ist daher von großer therapeutischer Relevanz.

---

einzuschleusen und so Mausmodelle für Leukämien zu erzeugen. Dies kann jedoch auch mit anderen, nicht retroviralen Methoden erreicht werden.



*Sina Bartfeld und Hans Clevers*

### 3.5 Aus Stammzellen abgeleitete Organoide und ihre Bedeutung für die biomedizinische Forschung und Therapie<sup>25</sup>

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Lilian Marx-Stölting und Sina Bartfeld

Anfang 2015 erhielt der erste Mukoviszidose-Patient eine individualisierte Therapie, die auf Medikamententests an seinen eigenen Zellen beruhte. Möglich wurde dies durch neue Methoden der dreidimensionalen Zellkultur, mit denen Stammzellen in der Kulturschale vermehrt werden können. Anders als bei der herkömmlichen zweidimensionalen Zellkultur wachsen diese neuen Stammzellkulturen als dreidimensionale Gebilde. Aufgrund ihrer frappierenden Ähnlichkeit mit Organen werden sie „Organoide“ genannt.

Organoide werden durch drei Charakteristika bestimmt: Selbstorganisation, Vielzelligkeit und Funktionsfähigkeit. „Selbstorganisation“ bedeutet dabei, dass die Zellen sich *in vitro* (außerhalb des Körpers, in der Kulturschale) selbstständig in derselben Weise dreidimensional anordnen, wie es für das entsprechende Organ *in vivo* (im Körper) typisch ist. Ähnlich wie ein Organ besteht ein Organoid außerdem aus unterschiedlichen Zelltypen (Vielzelligkeit) und diese weisen zumindest einige der Funktionen auf, die sie typischerweise auch in diesem Organ haben (Funktionsfähigkeit). Ein Beispiel: Adulte Stammzellen des Dünndarms wachsen zu kleinen Strukturen heran, die etwa die Größe von Senfkörnern haben. Jedes Organoid besteht dabei aus einer dreidimensional gefalteten Schicht aus verschiedenen Zellen des Darms (wie Paneth-Zelle, Becherzelle, Enterozyt)<sup>26</sup>, die einen Hohlraum umgeben. Die Zellen orientieren sich zu dem Hohlraum hin, wie zu der Innenseite des Darms. In Einfaltungen, die von dem Hohlraum weg zeigen, siedeln sich die adulten Stammzellen und die Paneth-Zellen an, ganz wie es im echten Darm in den sogenannten Krypten von Lieberkühn (kleine Einsenkungen in der Schleimhaut des Dün- und Dickdarms) der Fall ist. In den Bereichen

<sup>25</sup> Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Artikels „Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment“ von Sina Bartfeld und Hans Clevers, der im Juli 2017 im *Journal of Molecular Medicine* (95/7: 729–738) erschienen ist.

<sup>26</sup> Paneth-Zellen, Enterozyten und Becherzellen sind Bestandteile des Darmepithels, Paneth-Zellen sondern als Drüsenzellen Verdauungsenzyme ab, Enterozyten resorbieren Nährstoffe aus der Nahrung und Becherzellen produzieren Schleim.

eines Organoids, die nahe am Hohlraum sind, gruppieren sich die Enterozyten und die Becherzellen – im echten Darm entspricht dies den Bereichen der Darmzotten (Villi). So ist ein Dünndarm-Organoid eine sehr reduzierte Miniatur-Version eines echten Darms.

Organoide können inzwischen für viele Organe gezüchtet werden. Hierfür werden entweder pluripotente oder adulte Stammzellen verwendet. Pluripotente Stammzellen, wie z. B. aus Embryonen gewonnene embryonale Stammzellen (ES-Zellen) und aus Spendermaterial beispielsweise von Patienten generierte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen)<sup>27</sup>, besitzen dabei die Fähigkeit, alle der über 200 verschiedenen Zelltypen des menschlichen Organismus zu bilden. Um aus pluripotenten Stammzellen den gewünschten Gewebetyp zu generieren, benutzen Forscher die Erkenntnisse aus der Entwicklungsbiologie und imitieren im Labor die Entwicklungsschritte, die eine pluripotente Zelle im Körper durchläuft, um zu einer differenzierten Zelle in einem bestimmten Organ zu werden. Im Labor wird dies dadurch erreicht, dass der Nährlösung, in der die Zellen wachsen, verschiedene Faktoren beigemischt werden, die auch im Körper dafür sorgen, dass die Zelle eine bestimmte Entwicklungsrichtung einschlägt.

Etwas anders ist das bei adulten Stammzellen, die aus Spendermaterial gewonnen werden. Sie sind gewebspezifisch, also multipotent, nicht pluripotent. Das bedeutet, dass sie darauf festgelegt sind, zu bestimmten Zelltypen zu werden (zu differenzieren). Eine adulte Stammzelle des Darms ist beispielsweise darauf festgelegt, die Zelltypen des Darms (wie Paneth-Zelle, Becherzelle, Enterozyt) zu bilden. Um adulte Stammzellen zu kultivieren, reicht es daher aus, nur die molekulare Umgebung des adulten Gewebes nachzuahmen.

Die Bandbreite der Organe, auf die dieses Prinzip angewendet wurde, wächst rapide an. Es umfasst Organe aus allen drei Keimblättern<sup>28</sup> (Meso-, Ekto- und Endoderm). Da diese Keimblätter das gesamte entwicklungsgeschichtliche Spektrum umfassen, lassen diese Erfolge hoffen, dass möglicherweise alle Organe *in vitro* nachgebildet werden könnten. Endodermale Organoide aus adulten Stammzellen wurden aus so unterschiedlichen Organen wie Darm, Magen, Pankreas, Leber, Prostata, Speiseröhre, Gallenblase und Geschmacksknospen gewonnen. Mit pluripotenten Stammzellen konnten bislang Darm, Magen, Pankreas, Lunge, Leber, Schilddrüse und Gallengang nachgezüchtet wer-

---

27 Induzierte pluripotente Stammzellen werden aus somatischen Zellen (Körperzellen) gewonnen, die durch Zugabe bestimmter Faktoren in einen pluripotenten Zustand reprogrammiert werden.

28 Keimblätter sind verschiedene Zellschichten, die sich während der Embryonalentwicklung ausdifferenzieren und die im Verlauf der weiteren Entwicklung unterschiedliche Gewebe und Organe hervorbringen. Die drei Keimblätter nennt man Endoderm (Innenschicht), Ektoderm (Außenschicht) und Mesoderm (Mittelschicht).

den. Als mesodermale Organoide konnten bisher aus pluripotenten Stammzellen sehr komplexe Nieren-Organoide herangezogen werden und aus adulten Stammzellen Organoide der Eileiter. Ektodermale Organoide konnten bisher aus pluripotenten Stammzellen für verschiedene Hirnareale gezüchtet werden, dabei auch spektakuläre, einige Millimeter große „mini brains“ und Augenbecher. Adulte Stammzellen von Milchdrüsen und Speicheldrüsen konnten ebenfalls zu Organoiden herangezogen werden (Stand Januar 2017).

Organoide sind für verschiedene Bereiche der Biomedizin sehr vielversprechend. Innerhalb der Grundlagenforschung ermöglichen sie beispielsweise die In-vitro-Untersuchung der Schlüsselreize, die die Organogenese (die Entstehung der Organe im Körper), die Homöostase (Aufrechterhaltung) von Geweben und die Zelldifferenzierung steuern. Dadurch werden auch Gewebe, die in vivo bislang nicht zugänglich waren, erforschbar.

Darüber hinaus können Organoide als Krankheitsmodelle sowohl für Infektionskrankheiten als auch für genetische Krankheiten dienen. Der große Vorteil von Organoiden gegenüber Zelllinien liegt dabei darin, dass sie viele (idealerweise alle) der Zelltypen enthalten, aus denen das Organ in vivo besteht. So können komplexe Vorgänge besser erforscht werden.

Bei der Erforschung von Infektionskrankheiten sind Organoide besonders da interessant, wo bislang gute Modellsysteme fehlen. Dies ist etwa bei denjenigen Krankheiten der Fall, die für Menschen spezifisch sind oder bei denen sich die Pathologie der bisherigen Tiermodelle von der menschlichen Pathologie unterscheidet, wie z. B. bei der Infektion mit dem Magenkeim *Helicobacter pylori* oder dem Durchfallvirus Norovirus. Aber auch für genetische Erkrankungen sind organoidbasierte Krankheitsmodelle vielversprechend. Ein herausragendes Beispiel ist die Mukoviszidose (Zystische Fibrose), die mittels iPS-abgeleiteten Lungenorganoiden oder auch anhand von intestinalen Organoiden aus adulten Stammzellen genauer erforscht wird. Da Organoide nicht nur von gesundem Gewebe, sondern auch aus Tumorgewebe hergestellt werden können, gewinnen Organoide auch in der Krebsforschung an Bedeutung.

Im Rahmen der regenerativen Medizin eignen sich Organoide außerdem als alternative Quelle von transplantierbarem Gewebe, das vor dem Hintergrund geringer Organpenden dringend gebraucht wird. Da Organoide aus kleinsten Mengen von Spenderzellen gezüchtet und danach in vitro vermehrt und differenziert werden können, könnten sie autologe (vom Patienten selbst stammende) Zellen oder in Zukunft möglicherweise auch autologes Gewebe für Transplantationen liefern. Solche autologen Organoidtransplantationen würden es ermöglichen, krankheitsauslösende Mutationen mithilfe verschiedener gentechnischer Methoden in vitro zu korrigieren, bevor die Organoide

transplantiert werden. Erste Experimente im Tiermodell lieferten bereits positive Ergebnisse, weitere Studien zur Funktionalität von Organoiden *in vivo* sind jedoch nötig.

Ein weiteres Anwendungsgebiet von Organoiden liegt im Bereich toxikologischer Screenings zur Bewertung der Toxizität von Stoffen für die Medikamentenentwicklung. Hierzu gibt es bereits mehrere Organoidbiobanken und weitere werden derzeit etabliert. Dafür werden definierten Patientengruppen Gewebeproben entnommen und im Labor in Kultur genommen. Als Organoiden können die Zellen des Patienten anscheinend unendlich vermehrt, sogar eingefroren und wieder aufgetaut und damit über Jahre im Labor gehalten werden. So stehen Organoiden als kleine Patienten-Avatare für Medikamententests zur Verfügung. Bei Screenings werden zu testende Substanzen zu Organoiden hinzugegeben und ihre Wirkung auf die Organoiden mit einer daran anschließenden Analyse getestet. Mit derselben Methodik lässt sich auch feststellen, welche Gruppe von Patienten von einer Behandlung mit einem bereits bestehenden Medikament profitieren würde. Auch Studien zur Dosierung und zur Toxizität von Substanzen können so erfolgen. Solche Toxizitätsstudien an Organoiden könnten in Zukunft auch Tierversuche ergänzen oder gar ersetzen.

Mittels patientenspezifischer Organoiden kann im Rahmen der sogenannten personalisierten Medizin auch die ideale Behandlung für einen bestimmten Patienten identifiziert werden. Ein gutes Beispiel hierfür ist die eingangs erwähnte Mukoviszidose. Obwohl die Krankheit häufig vorkommt (ca. 1 von 3000 Neugeborenen ist davon betroffen), sind einige Mutationen sehr selten. Da Medikamententests bisher aufwendig und teuer sind, ist es nicht praktikabel, das gesamte Mutationsspektrum abzudecken. Genau dies war das Problem des ersten Patienten, der eine personalisierte Therapie mit Hilfe von Organoiden erhielt: Es gab ein vielversprechendes neues Medikament, aber da dieser Patient eine sehr seltene Mutation im verantwortlichen Gen trug, war dieses neue Medikament nicht für ihn zugelassen, einfach weil seine Mutation zu selten war, um in einer klinischen Studie getestet worden zu sein. Das Forscherteam in den Niederlanden entnahm daraufhin eine Darmprobe und zog aus den adulten Stammzellen im Gewebe Organoiden heran. In Vorarbeiten hatte die Gruppe einen Test entwickelt, mit dem sie die Funktion des defekten Proteins evaluieren konnten. Dieser Test basiert darauf, dass eine bestimmte Substanz (Forskolin) zu den Organoiden gegeben wird. Dies bewirkt, dass Flüssigkeit in das Innere der Organoiden einströmt, wodurch die Organoiden anschwellen. Dieses Anschwellen kann man im Mikroskop sehen und messen. Bei Mukoviszidose-Patienten ist der Einstrom eingeschränkt und die Organoiden schwellen gar nicht oder nur wenig an. Wenn nun ein Medikament hinzugegeben wird, können die Forscher ermitteln, ob dadurch der Einstrom und damit das Anschwellen der Organoiden normalisiert werden kann. Bei dem Patienten mit der sehr seltenen Mutation

zeigte sich, dass die Zugabe des neuen Medikaments das Anschwellen der Organoid normalisierte. Der Patient bekam daraufhin das Medikament und seine Symptome verbesserten sich deutlich. Nach diesem ersten translationalen Erfolg wurden größere Studien initiiert. Bis jetzt wurden sieben Patienten aufgrund der Ergebnisse in ihren Organoiden therapiert. Die Krankenkassen in den Niederlanden unterstützen jetzt den Aufbau einer großen Biobank, deren Ziel es ist, jedem Mukoviszidose-Patienten in den Niederlanden zu ermöglichen, für sich Organoiden anlegen zu lassen. Derzeit (Januar 2017) umfasst die Biobank mehr als 300 Patienten.

Andere laufende Studien untersuchen derzeit die Möglichkeiten von Organoiden in der Krebsbehandlung. Wenn Tumororganoiden von einem Patienten erstellt werden, bleibt die ursprüngliche Heterogenität des primären Tumors in den Organoiden erhalten. Es ist denkbar, dass bei der Anwendung von Krebsmedikamenten in den Organoiden die gleiche Resistenz entstehen könnte, wie beim Patienten. Wenn dies der Fall wäre, könnten die Organoiden eine gewisse Vorhersage für Resistenzbildung liefern. Ob sich diese Hoffnung bewahrheitet, wird sich in den laufenden Studien noch zeigen.

Trotz aller Ähnlichkeit mit Organen, sind die derzeitigen Organoiden stark reduktionistische Modelle. Ein echter Darm besteht nicht nur aus der inneren Schicht der Schleimhaut (Epithel), sondern ist von Bindegewebe (Mesenchym) und Muskelschichten umgeben, weist ein Nervensystem sowie Blutgefäße auf und ist von Mikroorganismen besiedelt. Während das Mesenchym auch in den aus pluripotenten Zellen abgeleiteten Organoiden vorhanden ist, fehlen die anderen Komponenten oft. Natürlich liegt hierin auch ein Vorteil, da ein spezifischer Effekt auf bestimmte Zellen untersucht werden kann. Es wird aber auch bereits die nächste Generation von noch komplexeren Organoiden entwickelt. Ein spannender Fortschritt ist beispielsweise der Aufbau von aus pluripotenten Zellen abgeleiteten Darm-Organoiden mit einem funktionierenden Darm-Nervensystem. Diese Organoiden enthalten erstmals Zellen aus allen drei Keimblättern in einem Organoid, mit endodermalen Epithelzellen aus Endoderm, mesodermalem Mesenchym und Nervenzellen, die aus der ektodermalen Neuralleiste abgeleitet wurden. Zukünftige Entwicklungen werden voraussichtlich immer komplexere Organoiden hervorbringen.

Aber auch schon die derzeitigen Organoiden sind ein immenser Fortschritt für die Biomedizin. Vor der Entwicklung von Organoiden wurde in der Forschung meist auf Tumorzelllinien oder Tiermodelle zurückgegriffen und obwohl diese Modelle vielfältige wertvolle Ergebnisse hervorgebracht haben, fehlte ein Modellsystem, das echtem menschlichen Gewebe näher ist. Organoiden sind normale, nicht transformierte Zellen, die in natürlichen Zellverbänden wachsen. Sie sind aber auf der anderen Seite im Labor ähnlich praktisch handhabbar wie Zelllinien. So können Organoiden auch mittels ver-

schiedener Technologien, wie etwa der neuen Genomchirurgie (CRISPR/Cas), gentechnisch modifiziert werden. Dabei können aus einzelnen gentechnisch veränderten Zellen klonale Organoiden mit den gewünschten genetischen Änderungen erzeugt werden, um etwa den Effekt einer spezifischen Mutation zu untersuchen oder eine Mutation eines bestimmten Patienten zu reparieren. Organoiden können im Labor bisher ohne ersichtliches Limit expandiert werden, sodass ausreichend Material für große Experimente zur Verfügung gestellt werden kann. Für die medizinische Forschung und die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden ist es von größter Bedeutung, dass grundsätzlich für fast jeden Patienten Organoiden generiert werden können, sodass die genetische Bandbreite der Patienten im Labor untersucht werden kann. Dadurch gewinnen Organoiden rapide an Bedeutung in der Grundlagenforschung, der Medikamentenentwicklung und der individualisierten Therapie.



## 4. Genomeditierung durch CRISPR und Co

### 4.1 Das Genom, Genomreparatur und Genome-Editing

Die Gesamtheit der Erbinformation eines Organismus wird als „Genom“ bezeichnet. Die doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure („deoxyribonucleic acid“, DNA) ist Träger der genetischen Information in Eukaryonten<sup>1</sup>. Da die vollständige Weitergabe eines intakten Genoms essenziell für das Überleben einzelner Zellen wie auch ganzer Organismen ist, wird die Integrität der DNA gleich auf mehreren Ebenen geschützt. Nichtsdestotrotz kann es in einzelnen Zellen immer wieder zu Einzelstrang- wie auch Doppelstrangbrüchen kommen, unter anderem infolge der Einwirkung schädigender externer Faktoren wie zum Beispiel UV-Strahlung. Daher haben die Zellen eine ganze Reihe von Reparaturmechanismen für solche Einzelstrang- und Doppelstrangbrüche entwickelt. Einer der für die Reparatur von DNA-Schäden genutzten Prozesse, die sogenannte „homologe Rekombination“, beruht auf einer Art Copy-and-paste-Mechanismus (Orr-Weaver et al., 1981). Dabei werden Teile zwischen homologen, also einander sehr ähnlichen, DNA-Sequenzen ausgetauscht.<sup>2</sup> Schon in den 1980er Jahren konnten drei Wissenschaftler, Mario R. Capecchi, Oliver Smithies und Martin J. Evans, zeigen, dass sich dieser Mechanismus, wenn auch mit geringer Effizienz, für die gezielte genetische Modifikation embryonaler Stammzellen eignet. Dies stellte die Voraussetzung für die erfolgreiche Generierung von Tieren dar, bei denen bestimmte Gene ausgeschaltet sind (sogenannte Knockout-Tiere) oder die artfremde Gene enthalten und damit als „transgen“ bezeich-

---

1 Eukaryonten sind Organismen, deren Zellen einen membranumgebenen Zellkern aufweisen und kompartimentiert sind, also verschiedene abgegrenzte Bereiche unterschiedlicher Funktion enthalten. Diese Merkmale unterscheiden sie von Bakterien und Archaeobakterien, die als „Prokaryonten“ bezeichnet werden.

2 Man kann heute durch Zugabe einer homologen Spender-DNA erreichen, dass diese künstlich zugefügte DNA für die Reparatur genutzt wird. Fügt man nun kleine Änderungen in die Spender-DNA ein, wird diese Änderung auch in die Zielsequenz im Genom übernommen.



net werden (Smithies et al., 1985; Capecchi et al., 1989). Hierfür wurde den Genannten im Jahr 2007 der Nobelpreis für Medizin zuerkannt. Ein weiterer wichtiger Reparaturweg beruht auf der sogenannten nicht homologen End-zu-End-Verknüpfung („non-homologous end-joining“, NHEJ), die ohne eine Vorlage auskommt, dafür aber fehleranfälliger ist (Moore/ Haber, 1996).<sup>3</sup> Das grundlegende Verständnis der genannten Reparaturprozesse ebnete schließlich den Weg für die heute als „Genome-Editing“ oder auch „Genomchirurgie“ bezeichneten Verfahren, die letztendlich darauf beruhen, gezielt Schäden im Genom lebender Zellen zu setzen, um diese durch die genannten Mechanismen in gewünschter Weise korrigieren zu lassen. Die Analogie zum Editieren geschriebener Texte ergibt sich daraus, dass auch beim Genome-Editing sowohl einzelne falsche Nukleotide (wie Buchstaben, also quasi Druckfehler), aber auch größere Genbereiche wie zum Beispiel ganze Exone (fehlerhafte Wörter oder ganze Textabschnitte) ausgetauscht beziehungsweise korrigiert werden können.

Um ein solches Genome-Editing zu ermöglichen, war es jedoch zunächst notwendig, geeignete Werkzeuge zu entwickeln, die gezielt DNA-Brüche mit höchster Präzision genau an der gewünschten Stelle, also zum Beispiel innerhalb des zu reparierenden Gens, einfügen. Dazu benötigte man DNA-schneidende Enzyme (Nukleasen), bei denen die enzymatische (Schneide-)Funktion mit einer DNA-Bindedomäne gekoppelt war. Um die Spezifität zu gewährleisten, musste die DNA-Bindedomäne genau eine einzige, ausreichend lange DNA-Sequenz (Abfolge der vier DNA-Bausteine A, G, C und T) erkennen. Die Entwicklung solcher Designernukleasen (sog. molekulare Skalpelle) stellte den entscheidenden Durchbruch für das Genome-Editing dar.

## 4.2 Designernukleasen – Prinzip und erste Enzymklassen

Die ersten solcher künstlichen Enzyme basierten auf natürlich vorkommenden Nukleasen, die die oben genannten Anforderungen bereits teilweise erfüllten. Viele Mikroorganismen benutzen nämlich spezielle, sequenzspezifische Nukleasen<sup>4</sup>, um sich vor Viren zu schützen. Die DNA-bindende Domäne erkennt dabei Sequenzen, die im eigenen Genom nicht (oder nur besonders geschützt) vorkommen. Dringt ein Virus<sup>5</sup> in die Zelle ein, wird dessen Erbsubstanz zerschnitten, sodass es sich nicht vermehren kann.

<sup>3</sup> Dabei werden die DNA-Enden nach einem Doppelstrangbruch wieder miteinander verknüpft, wobei es häufig dazu kommt, dass DNA-Stücke verloren gehen oder eingefügt werden (Deletion oder Insertion).

<sup>4</sup> Die verwehrte Virusinfektion wird auch als „Restriktion“ bezeichnet, die Enzyme heißen daher (und weil sie innerhalb einer DNA schneiden) Restriktionsendonukleasen.

<sup>5</sup> Viren, die Bakterien infizieren, heißen Bakteriophagen.

Vertreter einer speziellen Klasse solcher bakteriellen Nukleasen, die Meganukleasen, binden an besonders lange Zielsequenzen (Plessis et al., 1992; Rouet et al., 1994). So erkennt die Meganuklease I-SceI eine spezifische Abfolge von 18 Nukleotiden. So lange Abschnitte mit genau der richtigen Sequenz kommen selbst im Genom von Säugerzellen oft nur ein einziges Mal vor, was für das gezielte Genome-Editing eine unabdingbare Bedingung darstellt. Allerdings lässt sich mit den Meganukleasen nicht ein bestimmter, gewünschter Genlocus im Genom ansteuern, sondern nur genau die durch die Nuklease vorgegebene Zielsequenz, was die praktische Nutzbarkeit natürlich stark begrenzt. Um dieser Limitation zu begegnen, wurde versucht, die DNA-bindende Domäne der Meganukleasen durch eine gezielte Mutagenese zu modifizieren (Smith et al., 2006). Allerdings stand diesem Vorhaben die Struktur dieser Enzyme entgegen, bei denen die DNA-bindende und die DNA-schneidende (Nuklease-)Aktivität in einer Proteindomäne vereint sind. In Folge dessen blieb die Meganukleasen-Technologie eine Nischenanwendung für hochspezialisierte Labore, auch wenn es im Laufe der letzten 25 Jahre gelang, eine Reihe solcher Designernukleasen für ausgewählte Zielsequenzen zu entwickeln. Zugleich wurde aber das Konzept der gezielten Evolution DNA-modifizierender Enzyme weiter entwickelt und auf andere Proteine übertragen. So gelang es kürzlich deutschen Forschern, die aus dem Bakteriophagen P stammende Rekombinase Cre durch gerichtete Evolution zu einem hochaktiven Enzym (Brec1) umzubauen, welches integrierte HI-Viren aus dem Genom menschlicher Immunzellen herausschneiden kann (Karpinski et al., 2016). Die beteiligten Wissenschaftler um Frank Buchholz und Joachim Hauber arbeiten daran, dieses Prinzip möglichst bald in einer klinischen Studie im Kontext der Transplantation autologer (eigener) Blutstammzellen bei HIV-infizierten Patienten zu testen. Dabei sollen den Patienten Blutstammzellen entnommen, außerhalb des Körpers mithilfe der Genschere modifiziert und danach reinfundiert werden. Die modifizierten Zellen tragen im Körper zur Blutbildung bei, das heißt aus ihnen entstehen unter anderem die Zellen des Immunsystems, die von HIV angegriffen werden. Sollten die mit Brec1 ausgestatteten Zellen von HIV infiziert werden, wird die Rekombinase aktiviert und schneidet das Virus sofort wieder aus dem Genom aus, sodass es sich nicht weiterverbreiten kann. Blutstammzellen eignen sich für therapeutische Eingriffe beim Menschen in besonderem Maße, da sie gut isoliert, *in vitro* modifiziert und dann wieder in den Körper zurückgeführt werden können.

Nachdem prinzipiell gezeigt worden war, dass ein gezieltes Genome-Editing mithilfe von Designernukleasen möglich ist, bestand die große Herausforderung darin, den Prozess des Designs dieser Enzyme wesentlich zu vereinfachen, um eine breite Anwendung zu ermöglichen. Der Schlüssel zu diesem Ziel bestand in der Trennung der beiden Hauptfunktionen der Designernukleasen, also der DNA-Bindung und der Schnittset-

zung. Wie schon mit den Meganukleasen half auch hier der Blick in das Arsenal der in der Natur vorkommenden Endonukleasen. Tatsächlich existiert eine bestimmte Klasse dieser Enzyme, sogenannte Typ-IIS-Endonukleasen, bei denen die beiden Domänen, welche die DNA-Bindung und die Nukleasefunktion vermitteln, physisch voneinander separiert sind. Das machte die praktische Aufgabe relativ klar (wenn auch nicht einfach) – die Nukleasedomäne einer Typ-IIS-Endonuklease (wie z. B. FokI<sup>6</sup>) musste gentechnisch mit einer artifiziellen, gegen die gewünschte Zielsequenz gerichteten DNA-Bindungsdomäne verknüpft werden.

Mit der Aufdeckung der Struktur der sogenannten „Zinkfinger“ wurde dieses Vorhaben realisierbar (Thiesen/Bach, 1991). Bei Zinkfingern handelt es sich um hochkonservierte, ein Zink-Ion enthaltende, fingerförmige Proteindomänen, die sich zum Beispiel in vielen Transkriptionsfaktoren finden (Miller et al., 1985). Ein Zinkfinger (ZF) bindet dabei spezifisch an ein Triplet aus drei Nukleotiden (also z. B. ZF1 an AAA, ZF2 an AAG, ZF3 an AAT usw.). Danach ging es natürlich darum, möglichst viele unterschiedliche Zinkfinger zu identifizieren, um alle vorkommenden 64 (4<sup>3</sup>) Triplets spezifisch binden zu können. Schon bald nach der Aufdeckung der Struktur und Funktionsweise der Zinkfinger wurden diese genetisch an verschiedene andere Proteinstücke (sog. Effektor-domänen) fusioniert, um quasi chimäre Zinkfingerproteine zu generieren, wie zum Beispiel künstliche Transkriptionsfaktoren (Wu et al., 1995; Segal et al., 1999).

Bald darauf wurden analog dazu von Srinivasan Chandrasegaran und Mitarbeitern die ersten hybriden Restriktionsenzyme beschrieben, deren Nukleasefunktion über die Schneidedomäne von FokI vermittelt wurde (Kim et al., 1996). Dieselbe Gruppe setzte solche Zinkfinger-nukleasen (ZFN) auch erstmals dazu ein, gezielt das Genom lebender Zellen zu modifizieren (Bibikova et al., 2001 und 2002). Seitdem wurde eine Reihe von ZFN für unterschiedlichste Forschungsanwendungen entwickelt. Die ZFN waren auch die ersten Designernukleasen, die den Weg in die klinische Anwendung fanden, und zwar im Rahmen einer klinischen Studie, bei der T-Lymphozyten von HIV-Patienten vor einer Infektion mit dem HI-Virus geschützt werden (Tebas et al., 2014). Dazu wird mithilfe des Genome-Editings eine der zwei von HIV benötigten Eintrittspforten (der sog. HIV-Korezeptor CCR5) ausgeschaltet. Diese von der Firma Sangamo entwickelte Strategie wird mittlerweile auch genutzt, um in klinischen Studien hämatopoetische Stammzellen vor HIV zu schützen.<sup>7</sup> Analog zu dem oben für die Brec1-Rekombinase beschriebenen Ansatz werden die Blutstammzellen außerhalb des Körpers genetisch mo-

6 Gelesen „Fok 1“, stammt aus dem Mikroorganismus *Flavobacterium okeanokoites*. Fok 1 funktioniert als sog. Dimer (von griech. „dimer“ = „zweiteilig“), d.h. es müssen zwei Untereinheiten an die gegenläufigen Stränge der DNA binden.

7 Vgl. NCT02500849; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (21.01.2017).

difiziert, hier indem das Gen für CCR5 durch kurzzeitige Expression der spezifischen ZFN ausgeschaltet wird. Nach Transplantation der modifizierten Stammzellen bilden diese Immunzellen, die nicht mehr von R5-tropen HIV-Stämmen infiziert werden können. Blutstammzellen haben den großen Vorteil, dass sie sich permanent selbst erneuern und somit über die gesamte Lebenszeit eines Menschen erhalten bleiben. Damit können sie auch einen langfristigen Schutz gegen HIV vermitteln.

Zugleich bleibt zu konstatieren, dass die Entwicklung und Herstellung von ZFN sehr kompliziert und aufwendig ist, sodass nur wenige spezialisierte Labors weltweit über die notwendige Technologie verfügen. Zwar kann man individuell entwickelte ZFN seit einigen Jahren auch kommerziell erwerben, allerdings kostet ein einzelnes Enzym viele Tausend Euro, ohne dass man eine Garantie hätte, dass es auch effizient und spezifisch funktioniert. Tatsächlich weisen die ZFN aufgrund des von ihnen benutzten Erkennungsprinzips sowie einiger technischer Limitationen im Vergleich mit neueren Systemen (siehe folgende Abschnitte) einige Nachteile in Bezug auf Genauigkeit und Effizienz auf.<sup>8</sup> Zugleich wurde mithilfe der ZFN als den ersten echten Designernukleasen das Prinzip des Genome-Editings etabliert, auf dem alle späteren Entwicklungen aufbauen konnten.

Die Aufdeckung der Struktur einer neuen Klasse DNA-bindender Proteine, der sogenannten „Transcription-factor like effectors“ (TALEs) (Moscou/Bogdanove, 2009; Boch et al., 2009) brachte eine Menge neuen Enthusiasmus ins Feld des Genome-Editings. TAL-Effektoren wurden aus Pflanzenbakterien isoliert, denen sie dazu dienen, die Transkriptionsmaschinerie in befallenen Pflanzenzellen auf die eigenen Bedürfnisse umzuprogrammieren. Dazu verfügen die TALEs über eine separate DNA-Bindedomäne, welche aus einer Vielzahl miteinander verknüpfter, nahezu identischer Monomere besteht. Jedes dieser Monomere besteht aus 34 Aminosäuren und bindet genau ein Nukleotid. Die Spezifität der Bindung wird über zwei variable Aminosäuren auf den Positionen 12 und 13 vermittelt, die sogenannten „repeat variable di-residues“ (RVDs). Durch den 1-zu-1-Code wird nicht nur eine höhere Spezifität als beim 1-zu-3-Code der ZFN gewährleistet<sup>9</sup>, er ermöglicht auch einen viel einfacheren Zusammenbau künstlicher TALE-Moleküle anhand der ausgesuchten Zielsequenz. Entsprechend dauerte es auch nur wenige Monate, bis die ersten TALE-Nukleasen (TALEN) designt wurden (Christian et al., 2010), und schon bald stand eine breit anwendbare TALEN-Technologie zur Ver-

**8** I. d. R. können nur vier Zinkfinger aneinander gekoppelt werden (max. Zielsequenz: 12 Nukleotide bzw. bei zwei Armen: 24 Nukleotide), benachbarte Zinkfinger können sich zudem gegenseitig beeinflussen.

**9** Für die Bindung eines Zinkfingers sind vor allem die ersten beiden der drei Zielnukleotide entscheidend, beim dritten sind Fehler möglich.

fügung (Miller et al., 2011). Die Entwicklung eleganter Klonierungsprotokolle (Sanjana et al., 2012; Reyon et al., 2012) schaffte die Voraussetzung dafür, dass hocheffiziente TALENs für unterschiedlichste Zielgene schon bald in vielen Labors weltweit designt und hergestellt werden konnten, zum Beispiel auch in unserer Arbeitsgruppe (Berdien et al., 2014; Mock et al., 2015). Die sehr schnelle Einführung der TALEN-Technologie und die in der Folge deutlich breitere Anwendung des Genome-Editings in Biologie und Biomedizin führte dazu, dass die führende internationale Fachzeitschrift *Nature Methods* in seiner Januarausgabe 2012 das Genome-Editing zur „Method of the year 2011“ auswählte. Schon im Jahr 2015, also nur circa sechs Jahre nach der Erstbeschreibung, wurden die ersten klinischen Anwendungen der TALEN-Technologie berichtet, welche im Kontext der adoptiven Immuntherapie erfolgten (Qasim et al., 2015 und 2017). Als vielversprechend werden für TALEN auch klinische Strategien zur genetischen Modifikation von Blutstammzellen, zum Beispiel zum CCR5-Knockout (siehe oben), angesehen.

#### 4.3 CRISPR/Cas – Designernuklease, die eigentlich gar keine ist

Allerdings verloren die TALEN sehr schnell ihren Status als Methode der Wahl. Schon bald gab es einen neuen Shootingstar mit dem sperrigen Namen CRISPR/Cas. „CRISPR“ steht für „Clustered regularly interspaced short palindromic repeats“, „Cas“ für „CRISPR-assoziiert“ (-es Protein). Der komplizierte Name mag die Konfusion der Entdecker der CRISPR-Sequenzen widerspiegeln, die Mitte der 1980er Jahre im Genom des Bakteriums *E. coli* sich regelmäßig wiederholende Strukturen palindromischer<sup>10</sup> Sequenzen ohne offensichtliche Funktion gefunden hatten (Ishino et al., 1987). In den folgenden Jahren wurden CRISPR-Abschnitte auch in einer Reihe anderer Mikroorganismen nachgewiesen (Mojica et al., 2000). Die Konservierung<sup>11</sup> dieser Genomstrukturen in völlig verschiedenen Bakterien deutete bereits darauf hin, dass es sich dabei um funktionell wichtige Elemente handeln könnte. Jedoch brauchte es ab der Erstbeschreibung zwei Jahrzehnte intensiver Forschungen, ehe die erstaunliche Funktion der seltsamen CRISPR-Sequenzen entdeckt wurde: Sie dienen Bakterien als adaptives, also lernendes Immunsystem, um sich vor Bakteriophagen zu schützen (Barrangou et al., 2007). Nachdem die prinzipielle Funktion des CRISPR/Cas-Systems identifiziert worden

<sup>10</sup> Palindrome lassen sich vorwärts wie rückwärts lesen: ANNA, ABBA, oder auch LAGERTONNEN-NOTREGAL. Im Genom sind es Sequenzen, die auf dem Leit- und dem Gegenstrang der DNA jeweils in 5'-3'-Leserichtung identisch sind.

<sup>11</sup> Gensequenzen werden als konserviert bezeichnet, wenn sie in verschiedenen Organismen unverändert auftreten. Dies ist ein Indikator dafür, dass es sich um wichtige Genomabschnitte handelt.

war, gelang es vergleichsweise schnell, auch die zugrunde liegenden Mechanismen und die Rolle seiner einzelnen Komponenten aufzudecken (Garneau et al., 2010; Deltcheva et al., 2011; Wu et al., 2014). Diese sind im Folgenden kurz unter Einschluss späterer Entdeckungen zusammengefasst.

Das bakterielle Immunsystem arbeitet ähnlich wie das menschliche in zwei Schritten. Im ersten Schritt wird der Angreifer als solcher erkannt und soweit möglich durch die erste Barriere, unspezifische Immunmechanismen, zerstört. Bei der Zerstörung der Viren werden kurze Abschnitte ihrer Erbinformation zurückbehalten und in das eigene Genom, nämlich in die CRISPR-Region, eingebaut. Diese kurzen Stücke viraler Erbinformation werden somit quasi in der Immundatenbank der Bakterien gespeichert und können als kurze, komplementäre RNA-Moleküle (sog. crRNA) abgelesen werden. Diese crRNAs passen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip exakt zur Erbinformation der Viren. Sollten die Bakteriophagen ein zweites Mal versuchen, die Bakterien anzugreifen, sind diese gewappnet – die Viren werden sofort als solche erkannt und ihre Erbinformation wird über die Cas9-Nuklease zerschnitten. Zugleich haben die Bakterien Mechanismen entwickelt, die dafür sorgen, dass die Schlüssel-Schloss-Erkennung nicht bei den im eigenen Genom integrierten viralen Abschnitten funktioniert – insgesamt also ein sehr effektives und elaboriertes Abwehrsystem.

Bereits im Jahr 2011 wurde gezeigt, dass sich das bakterielle Immunsystem von einer Bakterienart auf eine andere übertragen lässt (Sapranauskas et al., 2011) – ein erster Hinweis für eine breite Anwendbarkeit. Der entscheidende Durchbruch in Richtung einer möglichen Anwendung für das Genome-Editing ergab sich aus dem Nachweis der Funktion von CRISPR/Cas9 als RNA-gesteuerte DNA-Endonuklease durch Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna (Jinek et al., 2012). Die Eignung zum Editieren humaner Zellen wurde dann Anfang 2013 zunächst in zwei parallel publizierten Arbeiten aus den Laboren von Feng Zhang und George Church (Cong et al., 2013; Mali et al., 2013) und kurz danach in einer Publikation aus dem Labor von Jennifer Doudna (Jinek et al., 2013) gezeigt. Nach diesen Meilensteinarbeiten ist das Feld regelrecht explodiert – CRISPR/Cas fand in kürzester Zeit breite Anwendung in den Grundlagenwissenschaften, aber auch in der grünen (Landwirtschaft), weißen (Industrie) und roten (Medizin) Biotechnologie. Vor Kurzem wurde schließlich auch vom ersten Einsatz einer CRISPR/Cas-Nuklease im Rahmen einer Gentherapiestudie in China berichtet (Cyranski, 2016). Die Translation hin zur klinischen Anwendung ging also noch etwas schneller als bei den TALENs.<sup>12</sup> Für die nahe Zukunft wird allgemein mit einem extrem schnellen An-

---

**12** Inzwischen (14.07.2017) laufen in China bereits fünf klinische Studien unter Einsatz von CRISPR/Cas ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

stieg der Zahl der Studien gerechnet, wobei oft von einem „Wettrennen“ vor allem zwischen China und den USA die Rede ist.<sup>13</sup>

Was macht das CRISPR/Cas-System so besonders? Die kürzeste Antwort auf diese Frage lautet sicher – seine Einfachheit. Im Unterschied zu den früheren Designernukleasen wird die DNA-bindende Domäne des CRISPR/Cas-Systems von einer RNA (der sog. guide-RNA bzw. gRNA<sup>14</sup>) und nicht von einer Proteindomäne gebildet. Das bedeutet, dass das eigentliche Enzym (die Nuklease Cas9) stets dasselbe bleibt und im Gegensatz zu den herkömmlichen Designernukleasen gerade nicht für jede Zielsequenz neu designt werden muss. Stattdessen reicht es aus, für jede spezifische Anwendung eine neue, spezifische gRNA passend zur Zielsequenz zu designen und zusammen mit der Cas9 einzubringen. Das Designen einer gRNA ist mithilfe frei verfügbarer Online-Tools sehr einfach. Als Matrize für ihre Herstellung im Reagenzröhrchen dienen zwei kurze DNA-Oligonukleotide, die für wenige Euro online geordert werden können und gewöhnlich innerhalb eines Werktages geliefert werden. Anders betrachtet – wenn eine „klassische“ (proteinbasierte) Designernuklease nicht funktioniert hat, waren Vorarbeiten von Wochen oder sogar Monaten hinfällig. Wenn eine gRNA nicht funktioniert (was durchaus nicht selten ist), bestellt man eine neue und kann innerhalb weniger Tage neu anfangen, sofern man nicht vorausschauend von vornherein mehrere alternative gRNAs bestellt hatte.

Da dieselbe Nuklease (Cas9) von allen verschiedenen gRNAs des gegebenen Typs<sup>15</sup> zu deren Zielsequenz geleitet werden kann, ist es auch möglich, in einer Zelle gleichzeitig mehrere Schnitte an völlig unterschiedlichen Orten im Genom zu setzen. So können auf einen Schlag gleich mehrere Gene ausgeschaltet werden (sog. „Multiplexing“) (Cong et al., 2013; Mali et al., 2013; Wang et al., 2013; Zetsche et al., 2017). Allerdings erfordern solche Studien eine sehr gründliche Analyse, da ein hohes Risiko besteht, dass zum Beispiel durch einen falsch laufenden Reparaturprozess zwei verschiedene Chromosomen miteinander verknüpft werden (Poiret et al., 2015).<sup>16</sup> Für klinische Anwendungen ins-

---

**13** Der führende US-amerikanische Gentherapeut Carl H. June bezeichnete dieses Wettrennen in Anlehnung an das frühere Wetteifern um die Führung im Weltall als „Sputnik 2“ (Cyranski, 2016).

**14** Am besten wahrscheinlich als „Leit-RNA“ zu übersetzen. Die gRNA besteht aus einer 20-Nukleotid-Sequenz, die exakt an die Zielsequenz bindet (also jeweils neu designt werden muss), und der Adaptersequenz, die die Verbindung zur CAS9-Nuklease herstellt.

**15** Da CRISPR/Cas-Systeme in verschiedenen Bakterien vorkommen, gibt es auch unterschiedliche Typen von gRNAs, die spezifische Charakteristika aufweisen und mit den zugehörigen Cas-Nukleasen interagieren.

**16** Auch generell darf der Aufwand der Analyse beim Genome-Editing nicht unterschätzt werden; man kann sagen: Das ‚Crispern‘ braucht eine Woche – die Analyse ein Jahr. Entsprechend lassen sich

besondere mit Stammzellen ist das gleichzeitige Editing mehrerer Gene aus derzeitiger Sicht daher nicht empfehlenswert.

Nicht zuletzt garantiert die extreme Schnelligkeit des CRISPR/Cas-Systems seine permanente Optimierung. Daher können Probleme wie die geringe Spezifität (siehe im folgenden Abschnitt) der ersten CRISPR/Cas-Nukleasen durch Untersuchungen zum Einfluss einzelner Komponenten und ihre gezielte Modifikation sehr schnell adressiert werden (Wu et al., 2014; Kleinstiver et al., 2016; Tsai/Joung, 2016). Zudem kann das CRISPR/Cas-System etwa durch die Inaktivierung beziehungsweise den Austausch der Nuklease-Domäne modifiziert werden, um völlig neue Anwendungen zu ermöglichen, zum Beispiel um die Aktivität oder Zugänglichkeit von Genen zu beeinflussen (Epigenetik; Thakore et al., 2016) oder sogar einzelne Nukleotide ohne Schnitte im Genom auszutauschen („base editing“; Komor et al., 2016).

Ein zunächst unterschätztes Problem des Genome-Editings scheint auf den ersten Blick etwas abwegig: Woher weiß man, dass es funktioniert hat? Tatsächlich sind die durch das Genome-Editing eingebrachten Änderungen in den meisten Fällen nicht einfach messbar.<sup>17</sup> Schon außerhalb des Körpers (*ex vivo*), bei der Arbeit mit im Reagenzglas kultivierten Zellen, wird es oft schwierig, kleinste genomische Änderungen nachzuweisen, umso mehr, wenn diese nur in einem geringen Prozentsatz der betreffenden Zielzellen erfolgreich waren. Entsprechend wird an der Entwicklung molekularer Methoden gearbeitet, um ein erfolgreiches Genome-Editing möglichst genau zu quantifizieren (Mock et al., 2015 und 2016).

Zugleich darf man nicht außer Acht lassen, dass die praktische Anwendung von CRISPR/Cas in vielerlei Hinsicht mit ähnlichen Problemen konfrontiert ist, wie die der anderen Designernukleasen. Dies betrifft sowohl die Frage der Effizienz (bei Weitem nicht alle gRNAs vermitteln eine hohe, spezifische Nukleaseaktivität) wie auch die der Spezifität (abhängig von der Zielsequenz kann es teilweise zu sehr hohen Off-target-Aktivitäten kommen (Fu et al., 2013), also zu unerwünschten DNA-Schnitten an anderen Stellen des Genoms). Mögliche Off-target-Stellen lassen sich häufig, aber leider nicht immer, über Computeranalysen<sup>18</sup> vorhersagen, bei denen Sequenzen im Genom aufge-

---

die Kosten auch nicht auf die wenigen Euro für die Bestellung der Oligonukleotide reduzieren – es bedarf zudem einer kostenintensiven etablierten Infrastruktur und ausreichender Fachkenntnisse.

**17** Der Nachweis ist relativ einfach, wenn sich infolge des Genome-Editings eine klare phänotypische Veränderung ergibt, also z. B. ein Protein wie der HIV-Korezeptor CCR5 von der Oberfläche einer behandelten Zelle verschwindet (Vgl. Tebas et al., 2014; Mock et al., 2015).

**18** Die Vorhersage potenzieller Off-target-Loci ist Teil der für das Design der gRNA benutzten Computeralgorithmen, sodass man schon bei der Auswahl der gRNAs möglichst darauf achten sollte, die Wahrscheinlichkeit der Off-target-Aktivität möglichst gering zu halten.



spürt werden, die eine große Homologie mit der Zielsequenz der verwendeten gRNA aufweisen. Ein wichtiges Forschungsfeld im Genome-Editing beschäftigt sich damit, die Off-target-Aktivität der Designernukleasen genau zu analysieren und aufbauend darauf zu minimieren. Wie oben bereits berichtet, gewährleistet vor allem die einfache Anwendbar- wie auch Modifizierbarkeit der CRISPR/Cas-Technologie hier sehr schnelle Verbesserungen in kürzester Zeit (Kleinstiver et al., 2016; Tsai/Joung, 2016).

#### 4.4 Stammzellforschung und klinische Anwendung des Genome-Editings

Die neuen Möglichkeiten, die das Genome-Editing für die Forschung bietet, wurden bereits mehrfach beschrieben und werden auch in anderen Kapiteln dieses Themenbandes diskutiert, sodass hier nur eine kurze Übersicht erfolgen kann. Zum Beispiel erlaubt das Genome-Editing, krankheitsspezifische Mutationen in der Zellkultur exakt nachzustellen, sodass es viel einfacher wird, die Entstehung und Entwicklung der jeweiligen Krankheit genau zu analysieren. Hier kommen vor allem die sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) ins Spiel, die sich *in vitro* problemlos kultivieren und in nahezu alle Gewebe des Körpers differenzieren lassen. Da diese Zellen auch einem Genome-Editing sehr gut zugänglich sind, eignen sie sich ideal für die genannten Untersuchungen zur pathophysiologischen Bedeutung bestimmter Mutationen, möglicherweise sogar für neuartige Therapien mithilfe korrigierter Gewebe oder Organe, die außerhalb des Körpers gezüchtet wurden („tissue engineering“) (Hotta/Yamanka, 2015). Zudem lassen sich durch eine Kombination des Genome-Editings mit diesem iPS-Zell-basierten Tissue Engineering Gewebe herstellen, die exakt die Mutationen tragen, die bei einer zu untersuchenden Krankheit relevant sind. Dies wird völlig neue Chancen im Bereich der Medikamententestung eröffnen.

Wie oben bereits angedeutet, gibt es derzeit nur eine Handvoll klinischer Anwendungen des Genome-Editings. Zugleich wird in vielen Veröffentlichungen davon ausgegangen, dass es in den nächsten Jahren zu einer Explosion der Zahl klinischer Gentherapiestudien kommen wird. Allerdings ergeben sich insbesondere in Bezug auf die für viele Aufgabenstellungen der klinischen Gentherapie wünschenswerte *In-vivo*-Anwendung eine Reihe grundsätzlicher Probleme. Eine schon traditionelle Schwierigkeit besteht darin, die Werkzeuge für das Genome-Editing in die richtigen Zellen im Körper zu transportieren. Für den menschlichen Organismus stellen fremde Erbinformationen und Proteine zunächst unerwünschte Eindringlinge dar, vor denen die eigenen Zellen geschützt werden müssen, wofür eine Reihe von Abwehrmechanismen auf ver-

schiedenen Ebenen existieren.<sup>19</sup> Deshalb arbeiten Gentherapeuten seit Jahrzehnten an der Entwicklung effizienter Gentransfervektoren (sog. „Gentaxis“), also an Methoden, Gene erfolgreich in Zellen einzubringen, sodass sie dort die gewünschte Funktion erfüllen (Übersicht: Fehse/Domasch, 2015). Zwar kann das Genome-Editing auf diese Vorarbeiten zurückgreifen, allerdings müssen die Vektoren für das Genome-Editing spezifischen Anforderungen genügen, die denen für andere Gentherapieanwendungen teilweise entgegengesetzt sind. So ist etwa bei der klassischen Gentherapie oft eine stabile Expression der eingebrachten (therapeutischen) Gene wünschenswert, während die für das Genome-Editing benötigten Komponenten nur vorübergehend in der Zelle vorhanden sein sollen (sog. „Hit-and-run-Strategie“). Auch ist zu beachten, dass alle Designernukleasen Elemente enthalten, die aus Bakterien<sup>20</sup> stammen, sodass sie sehr immunogen sind (Porteus, 2016a). Die Erfahrungen der somatischen Gentherapie lehren, dass therapeutische Effekte durch Immunreaktionen gegen eingebrachte Proteine und Vektoren konterkariert werden können (Manno et al., 2006; Porteus, 2016a).

Um den genannten Schwierigkeiten aus dem Weg zu gehen, konzentrieren sich die ersten Anwendungen des Genome-Editings wie oben dargelegt auf die Ex-vivo-Modifikation von Zellen des Blutsystems. Dabei lassen sich Effizienz und Sicherheit besonders gut kontrollieren, und auch eine Aktivierung des Immunsystems kann weitgehend ausgeschlossen werden. Bereits besprochen wurden Ansätze zur Immuntherapie sowie zur Behandlung beziehungsweise potenziellen Verhinderung einer HIV-Infektion, in deren Rahmen Immunzellen oder auch Blutstammzellen genetisch modifiziert werden. Daneben wird derzeit vor allem an Genome-Editing-basierten Strategien zur Behandlung monogener verursachter Erbkrankheiten des Blutes gearbeitet. Dabei sollen die jeweiligen Gendefekte außerhalb des Körpers in den patienteneigenen Blutstammzellen korrigiert werden, bevor sie dem Patienten zurückgegeben werden. In diesem Bereich der Gentherapie hat man in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte bis hin zur wahrscheinlichen Heilung schwerster Immundefekte gemacht.<sup>21</sup> Allerdings führte das bisher genutzte Prinzip der Genaddition<sup>22</sup> in einigen Studien auch zum Auftreten sehr

**19** Fremde Proteine und Nukleinsäuren deuten auf eine Infektion mit Mikroorganismen oder Viren hin. Davor schützen das Immunsystem wie auch viele zelluläre Strukturen und Mechanismen.

**20** Die am häufigsten verwendeten CRISPR/Cas-Systeme stammen z. B. aus *Staphylococcus aureus* sowie *Streptococcus pyogenes*, zwei bei Menschen häufig anzutreffenden Bakterien. Sehr viele Menschen besitzen daher Antikörper gegen die entsprechenden Cas9-Proteine (Porteus, 2016b; Charlesworth, 2018).

**21** Die längsten Nachbeobachtungszeiten erreichen derzeit fast 20 Jahre. Die positiven klinischen Daten führten im Jahr 2016 zur ersten Zulassung einer Stammzellgentherapie in Europa (Strimvelis®).

**22** Hierbei wird zusätzlich zu der/n defekten Genkopie/n eine „gesunde Genkopie“ ins Genom eingebaut. Da der Einbau ungerichtet irgendwo im Genom erfolgt, können dabei wichtige andere Gene

schwerer Nebenwirkungen (Leukämien). Indem der Ansatz der Genaddition durch eine echte Genreparatur per Genome-Editing ersetzt wird, könnte das Risiko der Insertionsmutagenese eliminiert werden. Natürlich müssen in eine Risiko-Nutzen-Abwägung mögliche neue Risiken des Genome-Editings (wie die oben erwähnten Off-target-Effekte) einbezogen werden. Insgesamt dürften aber Gentherapieansätze, die auf ein Genome-Editing in Blutstammzellen zielen, zu den ersten gehören, die sich erfolgreich klinisch umsetzen lassen.

Schließlich soll kurz auf die rechtlichen und ethischen Dimensionen der technischen Möglichkeiten hingewiesen werden, die aus dem Genome-Editing erwachsen. Dabei ist davon auszugehen, dass die Anwendung des Genome-Editings im Rahmen der somatischen Gentherapie keine prinzipiell neuen rechtlichen oder ethischen Fragen aufwirft.<sup>23</sup> Jedoch wurde gezeigt, dass das CRISPR/Cas-basierte Genome-Editing eine im Vergleich zu früheren Methoden sehr effiziente Modifikation von Keimbahnzellen (etwa befruchteten Eizellen) zulässt. Mit den CRISPR/Cas-basierten Ansätzen wird die Generierung genetisch modifizierter Organismen (z. B. Knockout-Tiere oder auch transgene Tiere) sehr viel einfacher, effizienter und schneller. Tatsächlich wurden inzwischen auch genetisch modifizierte Tiere (bis hin zu Hunden und landwirtschaftlichen Nutztieren) geschaffen, für deren Spezies das zuvor nicht möglich war, weil sich zum Beispiel keine embryonalen Stammzellen gewinnen oder kultivieren ließen. Aus technischer Sicht bedeutet das, dass Keimbahneingriffe prinzipiell auch beim Menschen möglich sein dürften. Dies führte zu neuen Diskussionen hinsichtlich der Möglichkeit, Zulässigkeit oder sogar Notwendigkeit von Keimbahnmodifikationen beim Menschen (Baltimore et al., 2015a; Lanphier et al., 2015; Miller, 2015), die durch erste Genehmigungen für entsprechende Studien sowie Machbarkeitsnachweise in menschlichen (nicht entwicklungsfähigen) Embryonen weiter befeuert wurden (Liang et al., 2015). In Stellungnahmen haben internationale Forscher sowie in Deutschland zunächst die IAG *Gentechnologiebericht* der BBAW (Reich et al., 2015) und später auch die Leopoldina (Leopoldina et al., 2015) ein Moratorium für das Genome-Editing gefordert. Allerdings ist die Leopoldina (2017) zwischenzeitlich wieder von der Forderung nach einem Moratorium abgerückt. Auch ließ sich ein allgemein erwartetes, auch international von vielen Wissenschaftlern unterstütztes (Lanphier et al., 2015) generelles Moratorium des Genome-Editings an menschlichen Keimbahnzellen im Rahmen eines eigens hierfür ein-

---

oder deren Kontrollregionen zerstört bzw. beeinflusst werden (sog. „Insertionsmutagenese“), was im schlimmsten Fall zu einer Entartung betroffener Zellen und, im Fall von Blutzellen, zu Leukämien führen kann. Da Leukämien nur bei einigen der Studien auftraten, geht man davon aus, dass auch die bestehende Grundkrankheit einen Einfluss auf das Risiko des Auftretens besagter Nebenwirkungen hat.

**23** Zum Hintergrund: Fateh-Moghadam, 2011; Fuchs, 2011; Lenk, 2011; Köchy et al., 2014.

berufenen „Gipfeltreffens“ führender Wissenschaftsakademien<sup>24</sup> in Washington nicht durchsetzen (Carroll, 2015). Zugleich stellten die dort versammelten Wissenschaftler einmütig fest, dass eine klinische Anwendung des Genome-Editings bis hin zur Geburt genetisch modifizierter Babys unverantwortlich („irresponsible“) wäre, solange (i) keine klare Risiko-Nutzen-Analyse vorliegt und (ii) kein breiter gesellschaftlicher Konsens über die geplante Anwendung besteht (Baltimore et al., 2015b). In Deutschland hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, 2015) kürzlich eine Förderinitiative gestartet, die Verbundprojekte unterstützt, welche die rechtlichen und ethischen Implikationen des Genome-Editings untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich das Genome-Editing in den letzten 20 Jahren von einer nur von wenigen hoch spezialisierten Labors genutzten Nischentechnologie zu einem breit angewendeten, extrem nützlichen biotechnologischen Verfahren entwickelt hat, welches auch für die Stammzellforschung von großer Relevanz ist. Ohne Übertreibung lässt sich schon heute sagen, dass das Genome-Editing sowohl die Grundlagen- als auch die angewandte Forschung in weiten Bereichen der Biologie, der Biomedizin und der grünen wie auch weißen Gentechnik revolutioniert hat. Ob das Genome-Editing auch für die klinische Anwendung eine ähnliche Bedeutung erlangen wird, wird die Zukunft zeigen.

## 4.5 Danksagung

Untersuchungen des Autors zu den Implikationen des Genome-Editing werden vom BMBF im Rahmen des Verbundprojekts GenE-TyPE unterstützt (Förderkennzeichen 01GP1610B). Ich danke Dr. Kristoffer Riecken, Dr. Lilian Marx-Stölting und Hannah Schickl für das kritische Gegenlesen des Manuskripts.

## 4.6 Literatur

- Baltimore, D. et al. (2015a): A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. In: *Science* 348: 36.
- Baltimore, D. et al. (2015b): On human gene editing: International Summit Statement. *National Academies*, 03. 12. 2015. Unter: [www.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a](http://www.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a) [24.01.2017].
- Barrangou, R. et al. (2007): CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. In: *Science* 315: 1709–1712.

<sup>24</sup> „The International Summit on Human Gene Editing“, hosted by the scientific academies of China, the United Kingdom, and the United States in Washington, DC (December 2015).

- Berdién, B. et al. (2014): TALEN-mediated editing of endogenous T-cell receptors facilitates efficient reprogramming of T lymphocytes by lentiviral gene transfer. In: *Gene Ther* 21(6): 539–548.
- Bibikova, M. et al. (2001): Stimulation of homologous recombination through targeted cleavage by chimeric nucleases. In: *Mol Cell Biol* 21: 289–297.
- Bibikova, M. et al. (2003): Enhancing gene targeting with designed zinc finger nucleases. In: *Science* 300(5620): 764.
- BMBF (2015) = Bundesministerium für Bildung und Forschung: Forschungsvorhaben Genomeditierung. Unter: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/6725.ph>; Nachwuchsförderung. Unter: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/5125.php> [24.01.2017].
- Boch, J. et al. (2009): Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors. In: *Science* 326: 1509–1512.
- Capecchi, M. R. (1989): Altering the genome by homologous recombination. In: *Science* 244: 1288–1292.
- Carroll, D. (2016): A Perspective on the State of Genome Editing. In: *Mol Ther* 24: 412–413.
- Charlesworth, C. et al. (2018): Identification of Pre-Existing Adaptive Immunity to CAS9 Proteins in Humans. In: *bioRxiv*, Online-Publikation 05.01.2018. DOI: 10.1101/243345.
- Christian, M. et al. (2010): Targeting DNA double-strand breaks with TAL effector nucleases. In: *Genetics* 186: 757–761.
- Cong, L. et al. (2013): Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. In: *Science* 339: 819–823.
- Cyranoski, D. (2016): CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. In: *Nature* 539: 479.
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Akademie der Technikwissenschaften = acatech, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2015): Chancen und Grenzen des „genome editing“. Stellungnahme. Unter: [http://www.leopoldina.org/uploads/tx\\_leopublication/2015\\_3Akad\\_Stellungnahme\\_Genome\\_Editing.pdf](http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf) [24.11.2017].
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (2017): Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen. Diskussionspapier Nr. 10. Unter: [https://www.leopoldina.org/uploads/tx\\_leopublication/2017\\_Diskussionspapier\\_GenomeEditing.pdf](https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2017_Diskussionspapier_GenomeEditing.pdf) [25.07.2017].
- Deltcheva, E. et al. (2011): CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. In: *Nature* 47: 602–607.
- Fehse, B./Domasch, S. (2015): Themenbereich somatische Gentherapie: Translationale und klinische Forschung. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): *Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie*. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden: 211–308.
- Fateh-Moghadam, B. (2011): Rechtliche Aspekte der somatischen Gentherapie. In: Domasch, S./Fehse, B. (Hrsg.): *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme*. Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg: 151–184.
- Fu, Y. et al. (2013): High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. In: *Nat Biotechnol* 31: 822–826.

- Fuchs, M. (2011): Forschungsethische Aspekte der Gentherapie. In: Domasch, S./ Fehse, B. (Hrsg.): *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme*. Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg: 184–208.
- Garneau, J. E. et al. (2010): The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. In: *Nature* 468: 67–71.
- Ishino, Y. et al. (1987): Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. In: *J. Bacteriol.* 169: 5429–5433.
- Jinek, M. et al. (2012): A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. In: *Science* 337: 816–821.
- Jinek, M. et al. (2013): RNA-programmed genome editing in human cells. In: *eLife* 2: e00471.
- Karpinski, J. et al. (2016): Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity. In: *Nat Biotechnol* 34: 401–409.
- Kim, Y. G. et al. (1996): Hybrid restriction enzymes: Zinc finger fusions to Fok I cleavage domain. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93: 1156–1160.
- Kleinstiver, B. P. et al. (2016): High-fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. In: *Nature* 529: 490–495.
- Köchy, K. et al. (2014): *Gentherapie*. In: Lenk, C. et al. (Hrsg.): *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg: 427–431.
- Komor, A. C. et al. (2016): Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. In: *Nature* 533: 420–424.
- Hotta A./Yamanaka S. (2015): From Genomics to Gene Therapy: Induced Pluripotent Stem Cells Meet Genome Editing. In: *Annual Review*, Online-Publikation 25.09.2015. DOI: 10.1146/annurev-genet-112414-054926.
- Lanphier, E. et al. (2015): Don't edit the human germline. In: *Nature* 519: 410.
- Lenk, C. (2011): Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement. In: Domasch, S./Fehse, B. (Hrsg.): *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme*. Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg: 209–226.
- Liang, P. et al. (2015): CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. In: *Protein Cell* 6(5): 363–372.
- Mali, P. et al. (2013): RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science* 339: 823–826.
- Manno, C. S. et al. (2006): Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. In: *Nat Med* 12: 342–347.
- Miller, J. et al. (1985): Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus oocytes*. In: *EMBO J.* 4: 1609–1614.
- Miller, J. C. et al. (2011): A TALE nuclease architecture for efficient genome editing. In: *Nat Biotechnol* 29: 143–148.

- Miller, H. (2015): Germline therapy: we're ready. In: *Science* 348:1325.
- Mock, U. et al. (2015): mRNA transfection of a novel TAL effector nuclease (TALEN) facilitates efficient knockout of HIV co-receptor CCR5. In: *Nucleic Acids Res* 43: 5560-5571.
- Mock, U. et al. (2016): Digital PCR to assess gene-editing frequencies mediated by designer nucleases. In: *Nat Protoc* 11: 598-615.
- Mojica, F. J. et al. (2000): Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. In: *Mol Microbiol* 36: 244-246.
- Moore, J. K./Haber, J. E. (1996): Cell cycle and genetic requirements of two pathways of nonhomologous end-joining repair of double-strand breaks in *Saccharomyces cerevisiae*. In: *Mol Cell Biol* 16: 2164-2173.
- Moscou, M. J./Bogdanove, A. J. (2009): A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors. In: *Science* 326: 1501.
- Orr-Weaver, T. L. et al. (1981): Yeast transformation: a model system for the study of recombination. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78: 6354-6358.
- Plessis, A. et al. (1992): Site-specific recombination determined by I-SceI, a mitochondrial group I intron-encoded endonuclease expressed in the yeast nucleus. In: *Genetics* 130: 451-460.
- Poirot, L. et al. (2015): Multiplex Genome-Edited T-cell Manufacturing Platform for "Off-the-Shelf" Adoptive T-cell Immunotherapies. In: *Cancer Res.* 75: 3853-3864.
- Porteus, M. (2016a): Genome Editing: A New Approach to Human Therapeutics. In: *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 56: 163-190.
- Porteus, M. (2016b): Vortrag im Rahmen der Konferenz: „Genome Editing for Gene and Cell Therapy“. Schloss Herrenhausen, Hannover 03.11.2016.
- Qasim, W. et al. (2015): First Clinical Application of TALEN Engineered Universal CAR19 T Cells in B-ALL. In: *Blood* 126: 2046.
- Reich, J. et al. (2015): Genomchirurgie beim Menschen. Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. Unter: [www.gentechnologiebericht.de/publikationen/genomchirurgie-beim-menschen-2015](http://www.gentechnologiebericht.de/publikationen/genomchirurgie-beim-menschen-2015) [24.01.2017].
- Reyon, D. et al. (2012): FLASH assembly of TALENs for high-throughput genome editing. In: *Nat Biotechnol.* 30, 460-465.
- Rouet, P. et al. (1994): Introduction of double-strand breaks into the genome of mouse cells by expression of a rare-cutting endonuclease. In: *Mol. Cell. Biol.* 14: 8096-8106.
- Sanjana, N. E. et al. (2012): A transcription activator-like effector toolbox for genome engineering. In: *Nat Protoc* 7: 171-192.
- Sapranaukas, R. et al. (2011): The *Streptococcus thermophilus* CRISPR/Cas system provides immunity in *Escherichia coli*. In: *Nucleic Acids Res.* 39, 9275-9282.
- Segal, D. J. et al. (1999): Toward controlling gene expression at will: selection and design of zinc finger domains recognizing each of the 5'-GNN-3' DNA target sequences. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96: 2758-2763.

- Smith, J. et al. (2006): A combinatorial approach to create artificial homing endonucleases cleaving chosen sequences. In: *Nucleic Acids Res.* 34: e149.
- Smithies, O. et al. (1985): Insertion of DNA sequences into the human chromosomal beta-globin locus by homologous recombination. In: *Nature* 317: 230–234.
- Thakore, P. I. et al. (2016): Editing the epigenome: technologies for programmable transcription and epigenetic modulation. In: *Nat Methods.* 13: 127–137.
- Thiesen, H. J./Bach, C. (1991): Determination of DNA binding specificities of mutated zinc finger domains. In: *FEBS Lett.* 283: 23–26.
- Tsai, S. Q./Joung, J. K. (2016): Defining and improving the genome-wide specificities of CRISPR-Cas9 nucleases. In: *Nat Rev Genet.* 17: 300–312.
- Wang, H. et al. (2013): One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. In: *Cell* 153: 910–918.
- Wu, H. et al. (1995): Building zinc fingers by selection: toward a therapeutic application. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92: 344–348.
- Wu, X. et al. (2014): Genome-wide binding of the CRISPR endonuclease Cas9 in mammalian cells. In: *Nat Biotechnol.* 32: 670–676.
- Zetsche, B. et al. (2017): Multiplex gene editing by CRISPR-Cpf1 using a single crRNA array. In: *Nat Biotechnol.* 35: 31–34.





## 5. Zelltherapeutika auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen: internationale klinische Studien im Überblick

### 5.1 Einleitung

Bereits kurz nach der Etablierung der ersten hES-Zellen im Jahr 1998 durch James Thomson und Kollegen (Thomson et al., 1998) wurde die Erwartung geäußert, dass diese Zellen Grundlage für künftige Zell- und Gewebeersatztherapien sein könnten (Trousseau, 2001). Diese Erwartung basiert auf der Fähigkeit von (pluripotenten) hES-Zellen, sich in Zellkultur in theoretisch jeden Zelltyp des Menschen entwickeln zu können, und war eine der maßgeblichen Triebfedern für die rasante Entwicklung der Forschung an diesen Zellen in den vergangenen nahezu zwei Jahrzehnten.

Im Zusammenhang mit einer künftigen klinischen Nutzung von hES-Zellen wurden von Anbeginn kritische Fragen aufgeworfen. Zum einen ist die Forschung an hES-Zellen und ihre prognostizierte künftige Verwendung für klinische Zwecke angesichts ihres Ursprungs aus (überzähligen) menschlichen Embryonen ethisch heftig umstritten, auch im Hinblick auf die mögliche Nutzung dieser Zellen zur Behandlung schwerster und derzeit unheilbarer Erkrankungen. Zum anderen bestehen aus wissenschaftlicher Sicht Bedenken bezüglich einer klinischen Verwendung von hES-Zellen, die sich ursprünglich vor allem auf zwei maßgebliche Probleme richteten. Erstens sind hES-Zellen und aus ihnen abgeleitete Zellen und Gewebe stets allogene, wenn sie in einen Patienten transplantiert werden. Dies erfordert, wie auch bei Organtransplantationen notwendig, eine (ggf. lebenslange) Immunsuppression des Transplantatempfängers. Zweitens besteht bei undifferenzierten hES-Zellen die Möglichkeit, dass sie sich nach Transplantation bei fehlender Kontrolle durch das Immunsystem zu Teratomen und gege-

---

1 Die redaktionelle Gestaltung des Beitrags oblag weitestgehend den Herausgebern des Bandes.

benenfalls Teratokarzinomen entwickeln. Vor Transplantation von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen oder Geweben muss folglich in jedem Fall sichergestellt sein, dass das entsprechende Zell- oder Gewebeprodukt keine undifferenzierten hES-Zellen enthält, die Ausgangspunkt für ein entartetes Zellwachstum sein könnten. Weitere Probleme, die erst im Laufe der Erforschung der hES-Zell-Biologie in den Blick gerieten, waren Fragen nach der genetischen Stabilität von hES-Zellen in Kultur, nach der einheitlichen Differenzierbarkeit von verschiedenen hES-Zelllinien in somatische Zellen sowie konkrete Fragen danach, ob und inwieweit der Kontakt der hES-Zellen mit tierischen Zellen und Medienbestandteilen während ihrer Ableitung und Kultivierung ihre klinische Nutzbarkeit einschränken könnte.

Mit der Entdeckung der induzierten Pluripotenz durch Shinya Yamanaka und Kollegen vor circa zehn Jahren (Takahashi/Yamanaka, 2006) und der Herstellung der ersten humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) im Jahr 2007 (Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007) schien ein Teil der mit der klinischen Verwendung von hES-Zellen in Zusammenhang stehenden Probleme obsolet. Zum einen erfolgt die Herstellung von hiPS-Zellen aus somatischen Zellen des Menschen und erfordert keinen Rückgriff auf extrakorporale menschliche Embryonen, womit das ethische Dilemma bei der Gewinnung und Nutzung humaner pluripotenter Stammzellen (hPS-Zellen) gelöst schien. Zum anderen bestand die Vorstellung, nunmehr aus den Zellen eines jedes Patienten hiPS-Zellen und aus diesen dann den jeweils benötigten somatischen Zelltyp herstellen zu können. Somit, dies war die vielfach geäußerte Auffassung, könnte das Transplantat letztlich aus patienteneigenem (autologem) Gewebe gewonnen werden, wodurch das Problem der potenziellen Abstoßung des Transplantates durch das Immunsystem gelöst sei. Andere Probleme, die bereits für hES-Zellen identifiziert worden waren, bestehen für hiPS-Zellen jedoch in gleicher Weise. Dies betrifft die Gefahr der Bildung von Teratomen und Teratokarzinomen aus undifferenzierten Zellen im Transplantat, eine mögliche genetische Instabilität in Langzeitkultur sowie die Variabilität im Differenzierungspotenzial. Zudem kann der Reprogrammierungsprozess selbst offenbar zu neuen Mutationen und Aberrationen führen (Ruiz et al., 2013; Ji et al., 2012; Gore et al., 2011). Zu beachten ist ferner, dass degenerative Erkrankungen, auf deren Therapie stammzellbasierte Produkte in erster Linie zielen, in den meisten Fällen ältere Patienten betreffen; somatische Zellen aus solchen Patienten können jedoch zahlreiche Mutationen aufweisen, die im Laufe des Lebens erworben wurden und deren Konsequenzen in vielen Fällen nicht bekannt und nicht bestimmbar sind. Aus somatischen Zellen dieser Patienten abgeleitete hiPS-Zellen wären dann aber in gleicher Weise mutiert.

Die Frage danach, welcher Typ humaner pluripotenter Stammzellen für regenerative Therapien letztlich besser geeignet ist, kann derzeit nicht beantwortet werden und muss höchstwahrscheinlich für jede klinische Fragestellung gesondert geklärt werden, zumal auch durch Kerntransfer („therapeutisches Klonen“) und Parthenogenese („Jungfernzeugung“) hergestellte menschliche Stammzellen in der wissenschaftlichen Debatte als mögliches Ausgangsmaterial für klinisch nutzbare Zellprodukte diskutiert werden. Trotz der erheblichen Probleme, die im Vorfeld und im Rahmen einer klinischen Nutzung von Derivaten aus hPS-Zellen zu lösen sind, wurden und werden in der jüngeren Vergangenheit erste klinische Studien begonnen, in deren Rahmen aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen in Patienten übertragen wurden beziehungsweise werden sollen. Im vorliegenden Beitrag wird ein Überblick über diese Studien gegeben, ferner sollen erste (publizierte) Ergebnisse vorgestellt, auf einige offene Probleme hingewiesen und auf die Frage eingegangen werden, ob und auf welchen Wegen eine klinische Nutzung insbesondere humaner embryonaler Stammzellen und ihrer Derivate aus stammzellrechtlicher Sicht in Deutschland erfolgen kann.

## 5.2 Klinische Studien unter Nutzung von humanen pluripotenten Stammzellen

Der erfolgreiche Abschluss von klinischen Studien ist grundsätzlich Voraussetzung für die Zulassung neuer Medikamente und therapeutischer Verfahren. Klinische Studien werden im Allgemeinen in mehreren Phasen (vor Zulassung des Medikaments: I bis III) durchgeführt, wobei unter anderem, zunächst die Sicherheit und die Verträglichkeit in einer kleinen Gruppe von Probanden geprüft werden (Phase I). Anschließend ist das Therapiekonzept (Wirksamkeit) prinzipiell zu bestätigen, wobei gleichzeitig das Auftreten von Nebenwirkungen in einer größeren Patientengruppe erfasst und die für die Therapie am besten geeignete Dosis (Dosisfindung) ermittelt werden soll (Phase II). In Phase III schließlich ist unter anderem die Wirksamkeit in einer großen Anzahl von Patienten in kontrollierten Studien zu bestätigen. Im Fall neuer Zell- oder Gewebeprodukte, deren Erprobung gegebenenfalls mit erheblichen Risiken für den Probanden einhergehen könnte, kann von diesem Schema abgewichen werden. So stehen die Ermittlung der therapeutischen Wirksamkeit und die Abschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses bereits frühzeitig im Fokus der klinischen Testung (Habets et al., 2016). Klinische Studien bedürfen einer behördlichen Genehmigung und können erst durchgeführt werden, wenn die am Patienten zu prüfenden Fragestellungen (z. B. Sicherheit und Wirksamkeit des Zell- oder Gewebeproduktes) bereits umfangreich in

(tierexperimentellen) präklinischen Studien untersucht worden sind. Vor der Durchführung klinischer Studien ist das Votum einer Ethikkommission einzuholen.

Tabelle 1 gibt, geordnet nach verwendetem pluripotenten Stammzelltyp und Erkrankung, einen Überblick über die derzeit durchgeführten klinischen Studien, die auf humanen pluripotenten Stammzellen basieren. Abbildung 1 soll einen Eindruck von der regionalen Verteilung dieser Studien vermitteln, die derzeit in zehn Ländern durchgeführt werden. Bis heute (Stand: 31.01.2017) wurden und werden 27 frühe klinische Studien der Phasen I/II durchgeführt, in denen in erster Linie die Sicherheit und Tolerierbarkeit des Zellproduktes bestätigt, aber auch erste Anhaltspunkte für einen klinischen Effekt im Menschen gewonnen werden sollen. Gegenstand dieser Studien ist die Erprobung neuer Zell- und Gewebeprodukte für die Behandlung von subakuten Verletzungen des Rückenmarks, von Erkrankungen des Auges, die zu Erblindung führen, von ischämischen Herzerkrankungen, von Diabetes mellitus sowie von Morbus Parkinson. All diesen Erkrankungen liegen degenerative Prozesse zugrunde, deren lokale und systemische Effekte durch Ersatz des jeweils degenerierten Zelltyps gemindert werden sollen. Im Folgenden sollen die entsprechenden Erkrankungen und die auf ihre Therapie zielenden Studien kurz vorgestellt werden.

### 5.2.1 Verletzungen des Rückenmarks

Verletzungen des Rückenmarks führen typischerweise zur Durchtrennung von Neuronen und infolge der mit dem Trauma verbundenen Ischämie zu hypoxischen Folgeschäden. Ödeme, Lipidperoxidation, entzündliche Prozesse und Excitotoxizität bewirken ein Absterben der Oligodendrozyten, was zum Abbau der Myelinschicht und letztlich zur Degeneration der überlebenden Neurone führt. Durch Transplantation von Oligodendrozyten bzw. deren Vorläuferzellen, die nunmehr in ausreichend großen Mengen aus hES-Zellen gewonnen werden können, könnten sowohl Überleben und Funktionalität der verbliebenen geschädigten Axone unterstützt als auch eine Wiederherstellung des Myelins angestoßen werden. Eine entsprechende, ursprünglich vom US-amerikanischen Unternehmen Geron finanzierte klinische Studie war die erste Studie, in der aus hES-Zellen abgeleitete Zellen in Patienten transplantiert wurden. Sie war 2010 unter Teilnahme von fünf Probanden mit subakuter Rückenmarksverletzung begonnen worden, wurde jedoch aufgrund der Neuausrichtung der Firmenstrategie von Geron 2011 unterbrochen und später durch Asterias Biotherapeutics, ein Tochterunternehmen der Bio Time Inc., fortgesetzt. Bei den mit jeweils 2 Millionen Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (ursprünglicher Name des Zellproduktes: GRNOPC1, jetzige Bezeichnung: AST-OPC1) behandelten Patienten traten keine kritischen Nebenwirkungen auf; allerdings

waren – möglicherweise infolge der geringen Anzahl transplantiertes Zellen – therapeutische Effekte nicht offensichtlich. Die Studie wird derzeit von Asterias Biotherapeutics mit einer Patientengruppe von geplanten 35 Probanden und einer größeren Zahl transplantiertes Zellen (bis zu 20 Millionen Zellen) zur Behandlung subakuter Rückenmarkverletzungen fortgeführt. Erste Resultate dieser Studie, die kürzlich präsentiert wurden, weisen auf einen gewissen Effekt der Therapie hin: 90 Tage nach Transplantation zeigten 80 % der mit 10 Millionen Zellen behandelten Patienten Anzeichen einer Verbesserung ihrer motorischen Fähigkeiten (Asterias Biotherapeutics Inc., 2016). Diese Tendenz wird auch durch einen weiteren aktuellen Bericht bestätigt: sechs beziehungsweise neun Monate nach der Transplantation bestehen die positiven Veränderungen der motorischen Fähigkeiten fort; diese haben sich teilweise weiter verbessert, wobei weiterhin keine erheblichen Nebenwirkungen sichtbar sind (Asterias Biotherapeutics Inc., 2017).

### 5.2.2 Degenerative Erkrankungen der Makula

Das Auge ist aufgrund seiner Eigenschaften gegenwärtig das bevorzugte Zielorgan für die klinische Testung von aus hPS-Zellen abgeleiteten Zellprodukten. Zum einen ist das Auge immunprivilegiert, das heißt die immunologische Reaktion beispielsweise auf Fremdantigene ist im Auge deutlich geringer als in anderen Organen. Des Weiteren ist das Auge aufgrund der Blut-Augen-Schranke gut abgegrenzt: die Transplantation erfolgt in eine isolierte Umgebung, aus der die transplantierten Zellen nicht ohne Weiteres in das System ausgeschwemmt werden können. Schließlich ist das Auge einer Transplantation ohne erhebliche systemische Eingriffe leicht zugänglich, und die weitere Entwicklung der transplantierten Zellen innerhalb des Auges kann nichtinvasiv verfolgt werden.

Die meisten der gegenwärtig durchgeführten klinischen Studien, für die aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen genutzt werden, zielen auf die Behandlung verschiedener Formen der Makuladegeneration. Bei diesen Erkrankungen kommt es zu einem (allmählichen) Verlust der Sehschärfe und schließlich zur Erblindung infolge degenerativer Prozesse in den Zellen eines bestimmten Areals der Netzhaut, der *Macula lutea*. Neben der sehr häufig auftretenden altersbedingten Makuladegeneration (AMD), die die mit Abstand häufigste Ursache für Altersblindheit darstellt, soll mit den gegenwärtig erprobten regenerativen Ansätzen auch die Behandlung seltenerer Formen der Makuladegeneration ermöglicht werden: des sich bereits im Jugendalter manifestierenden genetisch bedingten Morbus Stargardt und der myopen Makuladegeneration. Ursächlich für all diese Erkrankungen ist das Absterben von Zellen des retinalen Pig-

mentepithels (RPE-Zellen), der „Nährzellen“ der Netzhaut, infolge einer Akkumulation von Protein- und Lipidabfällen (Lipofuszin) und in der Konsequenz ein Verlust der für die Sinneswahrnehmung verantwortlichen Zellen der neuralen Retina. Zudem wird in einer chinesischen Studie auch eine Zelltherapie der Retinitis pigmentosa erprobt, einer genetisch bedingten Erkrankung, die zum Verlust der Fotorezeptoren und damit zur Erblindung führt.

Die in klinischer Prüfung befindlichen Therapieansätze zielen auf den Ersatz abgestorbener RPE-Zellen durch RPE-Zellen, die aus hPS-Zellen gewonnen werden, und damit auf den Schutz des Auges vor dem Verlust weiterer Fotorezeptoren. Einige der insgesamt 21 Studien wurden unter Nutzung von hES-Zellen bereits vor mehreren Jahren begonnen, so dass erste Ergebnisse mittlerweile publiziert wurden (Schwartz et al., 2012 und 2015). Die Sicherheit und Verträglichkeit des Transplantates wurden grundsätzlich bestätigt. Nebenwirkungen, die mit den transplantierten Zellen in Zusammenhang stehen, wurden in zwei Studien mit insgesamt 22 Probanden bislang nicht beobachtet. In zwei in den USA, Großbritannien und Korea durchgeführten Studien, die 18 Patienten einschlossen (je neun mit altersbedingter Makuladegeneration und mit Morbus Stargardt), wurden innerhalb des bislang durchschnittlich 22 Monate währenden Beobachtungszeitraums nach der Transplantation keine der für hES-Zell-Therapien befürchteten Nebenwirkungen beobachtet, wie beispielsweise die Entstehung von Teratomen, die Differenzierung der Zellen in unerwünschte Zelltypen, Hyperproliferation der transplantierten Zellen oder Immunreaktionen auf das Transplantat. Nebenwirkungen wurden lediglich im Zusammenhang mit dem operativen Eingriff und der 12-wöchigen Immunsuppression festgestellt. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Unbedenklichkeit des Transplantates wurden auch als Zwischenergebnis einer in Korea durchgeführten Studie publiziert, allerdings für bislang nur vier Patienten und nach bislang nur einem Jahr seit Beginn der Studie (Song et al., 2015).

Neben der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit des Transplantates waren mögliche therapeutische Effekte ein sekundärer Endpunkt der genannten Studien. In der erstgenannten Studie wurde eine Verbesserung der Sehschärfe bei zehn der 18 behandelten Augen konstatiert; in sieben Augen war kein Effekt zu beobachten und bei einem Auge verringerte sich die Sehschärfe. Für die jeweils unbehandelten und als Kontrolle untersuchten Augen wurde keine Verbesserung der Sehschärfe festgestellt. In der zweitgenannten Studie verbesserte sich die Sehschärfe von drei behandelten Augen und blieb bei einem Patienten unverändert. Obwohl diese Ergebnisse ermutigend sind, wurden die positiven Effekte der Transplantation hinterfragt, da im Vorfeld der Operation das behandelte (von der Erkrankung stärker betroffene) Auge jeweils keinem Sehtraining unterzogen worden war. Zudem ist zu beachten, dass die Patientenzahl niedrig

und die Erkrankung bereits weit fortgeschritten war. Die sich anschließende nächste Phase der klinischen Testung soll ein breiteres Spektrum von Methoden zur Messung des therapeutischen Erfolges einschließen, die insbesondere auch Rückschlüsse auf die Korrelation von Struktur und Funktion zulassen, ein auf die Zelldosis abgestimmtes Regime der Immunsuppression beinhalten und unter Einschluss einer ausreichend großen Kontrollgruppe erfolgen soll, um Placebo-Effekte ausschließen zu können.

Die Behandlung von Patienten mit AMD ist auch Gegenstand der ersten klinischen Studie, die unter Nutzung von hiPS-Zell-abgeleiteten Zellen durchgeführt wird. Im Rahmen dieser Studie, in der die Sicherheit und Verträglichkeit des Transplantates überprüft werden sollten, sollten zwei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration autologe, hiPS-abgeleitete RPE-Zellen erhalten. Bei der Sequenzierung des Genoms der hiPS-Zellen, die aus dem zweiten Patienten gewonnen worden waren, wurden jedoch mehrere Mutationen unter anderem in Genen detektiert, die teils potenziell für Tumorsuppressor-Proteine codieren. Offenbar waren diese Mutationen in den zur Herstellung der hiPS-Zellen genutzten somatischen Zellen des Patienten noch nicht vorhanden (Garber, 2015). Die klinische Studie wurde daraufhin unterbrochen, später aber unter Verwendung eines allogenen (ebenfalls aus hiPS-Zellen abgeleiteten) Transplantates fortgesetzt.

### 5.2.3 Diabetes mellitus Typ I

Bei Diabetes mellitus Typ I (T1DM) kommt es infolge einer Autoimmunreaktion zur selektiven Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas, was zu einem absoluten Mangel an Insulin und zu Hyperglykämie führt. Der unbehandelte Insulinmangel kann sehr schnell zu einer lebensbedrohlichen Stoffwechsellentgleisung führen. Die nahezu vollständig verlorengegangene  $\beta$ -Zellmasse kann vom Körper nicht wiederhergestellt werden, so dass Typ-1-Diabetiker auf eine lebenslange exogene Insulinzufuhr angewiesen sind. Die Substitutionsbehandlung mit Insulin kann jedoch die Ausbildung von diabetischen Spätschäden nicht völlig verhindern. Die Pankreastransplantation oder die Transplantation von pankreatischen Inseln ist daher eine gute Behandlungsoption; jedoch ist sie vor allem aufgrund des Mangels an Spenderorganen in ihrer Anwendung eingeschränkt. Pankreatische  $\beta$ -Zellen aus hPS-Zellen, die theoretisch in unbegrenzten Mengen gewonnen werden können, stellen hier eine vielversprechende Alternative dar; jedoch bestanden jahrelang erhebliche Schwierigkeiten bei der Differenzierung von hPS-Zellen in reife  $\beta$ -Zellen sowie ungelöste Fragen nach immunologischen Reaktionen auf die transplantierten Zellen.



Auf der Basis langjähriger Grundlagenforschung, in deren Ergebnis die schrittweise Entwicklung von hES-Zellen in funktionsfähige  $\beta$ -Vorläuferzellen *in vitro* rekapituliert werden konnte (Quiskamp et al., 2015), und vor dem Hintergrund der Entwicklung von Methoden zur Verkapselung der Zellen in immuninhärente Materialien konnte in mehreren tierexperimentellen Studien ein auf hES-Zellen basierendes Therapiekonzept entwickelt werden, was schließlich in die Zulassung einer entsprechenden klinischen Studie durch die FDA im Jahr 2014 mündete. In der Studie, die von der US-amerikanischen Firma ViaCyte an mehreren Zentren in den USA und in Kanada bis voraussichtlich August 2017 durchgeführt wird, soll an 40 Patienten die Sicherheit, Verträglichkeit und therapeutische Wirksamkeit verschiedener Dosen des aus hES-Zellen abgeleiteten Produktes VC-01 überprüft werden. Nach Angaben von ViaCyte zeigen vorläufige Daten, dass die transplantierten Vorläuferzellen sich 12 Wochen nach Transplantation zu reifen und funktionsfähigen  $\beta$ -Zellen entwickelt hatten (Pressemitteilung von Bruce V. Bigelow auf Xconomy.com, 2014). Die Veröffentlichung erster Daten zur Wirksamkeit des erprobten therapeutischen Ansatzes wird noch in diesem Jahr erwartet.

#### 5.2.4 Ischämische Herzerkrankungen

Ischämische Herzkrankheiten (z. B. Angina pectoris und akuter Myokardinfarkt) werden durch eine verminderte Blutzufuhr und den dadurch entstehenden Sauerstoff- und Nährstoffmangel im Herzmuskel verursacht. Da das geschädigte Herzgewebe nur über ein stark limitiertes Regenerationsvermögen verfügt, wird die Gewebeersatztherapie hier als vielversprechende Therapieoption angesehen. In den vergangenen zehn Jahren wurden bereits zahlreiche klinische Studien mit dem Ziel der Verbesserung der Herzfunktion durchgeführt, beispielsweise nach Myokardinfarkt und unter Verwendung von im Knochenmark residierenden Stammzellen, mesenchymalen Stammzellen und Herzmuskelvorläuferzellen (Myoblasten) aus Spenderherzen, allerdings mit ambivalenten Ergebnissen (Gyöngyösi et al., 2015). Zudem wurde die ursprüngliche Annahme nicht bestätigt, dass transplantierte Stammzellen aus dem Knochenmark das Potenzial besitzen, sich zu Herzmuskelzellen zu entwickeln und in das Gewebe zu integrieren; die beobachteten (moderaten) therapeutischen Effekte werden eher auf parakrine Mechanismen zurückgeführt. Präklinische Studien, die in den letzten Jahren an verschiedenen Tiermodellen durchgeführt wurden, ergaben vielmehr deutliche Hinweise darauf, dass – unabhängig vom Mechanismus ihrer Wirkung – kardial differenzierte Ausgangszellen nach Transplantation erheblich stärkere therapeutische Effekte zeigen als undifferenzierte (beispielsweise mesenchymale) Stammzellen.

Die Fortschritte, die in den letzten Jahren bei der Entwicklung effizienter kardialer Differenzierungsprotokolle, bei der Herstellung großer Mengen klinisch verwendbarer kardialer Vorläuferzellen, im *Tissue Engineering* sowie bei der Testung kardialer Vorläuferzellen in Tiermodellen (auch in Primaten) gemacht wurden, mündeten in die Zulassung der ersten klinischen Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von aus hES-Zellen abgeleiteten kardialen Vorläuferzellen in Patienten mit infarktbedingter (drastisch) verminderter Pumpleistung des Herzens. Die Phase-1-Studie, die bereits 2013 initiiert wurde, soll mit zunächst sechs Patienten bis 2018 durchgeführt werden. Im Gegensatz zu früheren Studien mit Zellen anderer Provenienz werden die hES-Zell-abgeleiteten Vorläuferzellen nicht als Suspension (über einen Katheter oder mittels transepikardialer Injektion) verabreicht, sondern nach Einlagerung in ein „Fibrin-Pflaster“ („fibrin patch“) transplantiert. Kürzlich wurden Daten über die erste im Rahmen dieser Studie transplantierte Patientin veröffentlicht (Menasche et al., 2015). Die Transplantation von 4 Millionen Zellen, die im Zuge einer Bypass-Operation erfolgte, zeigte nach sechs Monaten keine unerwünschten Nebenwirkungen; insbesondere ergaben sich keine Hinweise auf eine Teratom- oder Tumorentwicklung. Zudem wurde eine Verbesserung der klinischen Parameter beobachtet: die linke ventrikuläre Auswurffraktion („left ventricular ejection fraction“) stieg deutlich von 22 auf 36 % an (Normalwert: > 55 %), im Areal des Transplantates bestand kontraktile Aktivität, und die physische Belastbarkeit der Patientin verbesserte sich.

Obwohl diese Daten ermutigend sind, lassen sich aus Ergebnissen über nur eine Patientin, die überdies bislang nur für sechs Monate nach der Transplantation beobachtet wurde, noch keine Schlüsse über die Sicherheit und/oder Wirksamkeit der Therapie ziehen. Die Zahl der transplantierten Zellen war hier zudem gering und Kontrollen sind nicht vorgesehen. Die Studie wurde ferner unter Nutzung einer spezifischen Population sehr früher kardialer Vorläuferzellen durchgeführt, die positiv für bestimmte Marker sind (ISL-1 und SSEA1) und ein breites Differenzierungspotenzial aufweisen. Im präklinischen Tiermodell konnte ein entsprechendes Transplantat – trotz eines anhaltenden therapeutischen Effektes – vier Monate nach Transplantation nicht mehr nachgewiesen werden; dies weist gegebenenfalls darauf hin, dass auch in diesem Fall parakrine Prozesse die regenerativen Prozesse im infarzierten Herzen stimulieren könnten. In einer anderen Studie führte die Transplantation reifer Kardiomyozyten in das Herz (nichthumaner) Primaten hingegen zu einer Remuskularisierung der Infarktgebiete mit den transplantierten Zellen sowie zu deren elektromechanischer Kopplung an das Herz des Transplantatempfängers; allerdings traten hier Arrhythmien auf (Chong et al., 2014). Eine entsprechende klinische Studie ist in Vorbereitung und wird von der Wa-

shington Research Foundation mit 10 Millionen US\$ unterstützt (Newsbeat University of Washington Health Sciences, 2015).

### 5.2.5 Morbus Parkinson

Morbus Parkinson entsteht durch degenerative Veränderungen im extrapyramidal-motorischen System. Betroffen sind vor allem die Basalganglien, in denen es zu einem Untergang von Neuronen in der *Substantia nigra* kommt, die den Neurotransmitter Dopamin synthetisieren und eine hemmende Wirkung auf die Neurone des Striatums ausüben. Eine Heilung der Krankheit ist derzeit nicht möglich. Bisherige zelltherapeutische Ansätze zielten auf den Ersatz der abgestorbenen Zellen durch Transplantation dopaminerger Neurone. Bereits in den späten 80er und frühen 90er Jahren wurden mehrere klinische Studien initiiert, bei denen (noch unreife) dopaminerge Neurone, die aus dem sich entwickelnden Gehirn von sechs bis neun Wochen alten abgetriebenen Föten isoliert werden können, in die *Substantia nigra* von Parkinson-Patienten transplantiert wurden. Obwohl die transplantierten Neurone im Gehirn des Transplantatempfängers überlebten und signifikante und teils langanhaltende klinische Effekte bewirkten, waren diese Effekte stark uneinheitlich und teils mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden (Barker et al., 2015). Zudem ist die Herkunft des Materials aus abgetriebenen Föten in ethischer Hinsicht problematisch, ferner ist die Zahl der für die Transplantation verfügbaren Zellen stark limitiert.

Die Entwicklung von Zellersatztherapien zur Behandlung von Morbus Parkinson unter Nutzung von stammzellabgeleiteten Neuronen war seit Beginn der Forschung an hPS-Zellen ein wesentliches Forschungsziel. In den letzten Jahren wurden Protokolle für die Differenzierung von hPS-Zellen in dopaminerge Neurone entwickelt, die nach Transplantation in Tiermodelle des Parkinson für lange Zeit überlebten, sich in funktionale Zellen entwickelten und Verbesserungen der klinischen Symptome bewirkten (Kriks et al., 2011; Niclis et al., 2016). Allerdings wird die erste klinische Studie auf diesem Feld mit einem anderen und relativ neuen Typ pluripotenter Stammzellen durchgeführt. Im Dezember 2015 wurde von der in Australien ansässigen Firma Cyto Therapeutics eine klinische Phase I/IIa-Studie angekündigt (International Stem Cell Corporation, 2015), in der aus parthenogenetisch hergestellten Stammzellen abgeleitete neurale Vorläuferzellen in drei verschiedenen Dosen in 12 Parkinson-Patienten transplantiert werden sollen. Humane parthenogenetisch erzeugte pluripotente Stammzellen (hpPS-Zellen) werden nicht (wie herkömmliche embryonale Stammzellen) aus einem Befruchtungsembryo gewonnen, sondern entstammen einer Entität, die durch (i. d. R. chemische) Stimulation aus einer *unbefruchteten* Eizelle entsteht. HpPS-Zellen

haben einen diploiden (maternalen) Chromosomensatz, weisen ein mit hES-Zellen vergleichbares Differenzierungspotenzial auf und können unter anderem nach für hES-Zellen nutzbaren Vorgehensweisen auch in neurale (Stamm)Zellen differenziert werden (Daughtry/Mitalipov, 2014). Zudem weisen homozygote hpPS-Zellen bezüglich der sogenannten Haupt-Histokompatibilitäts-Antigene (beim Menschen sind dies die humanen Leukozyten-Antigene, HLA) immunologische Eigenschaften auf, die bei einer allogenen Transplantation von Vorteil sind. In der genannten Studie sollen nun Sicherheit und Verträglichkeit des Transplantats getestet werden, darüber hinaus sollen auch Effekte insbesondere auf die motorischen Fähigkeiten der Patienten bestimmt werden. Allerdings wurde die von Cyto Therapeutics begonnene Studie in der Wissenschaft kritisch hinterfragt (Baker et al., 2016). Dies betraf vor allem Unklarheiten über die Identität der transplantierten Zellen, ihre weitere Entwicklung nach der Transplantation, die Mechanismen ihrer Wirkung und die Signifikanz der im Tiermodell beobachteten Verbesserung der klinischen Symptome des experimentell erzeugten Morbus Parkinson. Hinzuzufügen ist, dass hpPS-Zellen und aus ihnen abgeleitete Zellen aufgrund der Identität der beiden Allele (also des Fehlens eines väterlichen Allels) ein erhöhtes Risiko der malignen Entartung haben: zahlreiche Tumorerkrankungen entstehen infolge von Mutationen in beiden Allelen eines Tumorsuppressorgens, von denen eine ererbt und eine erworben sein kann, wobei die Veränderung in nur einem Allel für die Tumorentstehung gemeinhin nicht ausreichend ist. Zwar kann ein solches Risiko durch rigide Analyse der genetischen Identität des stammzellbasierten Produktes vermindert werden, jedoch wäre angesichts eines solchen Risikos gegebenenfalls ein deutlich längerer als der in der Studie vorgesehene zwölfmonatige Beobachtungszeitraum nach Transplantation erforderlich.

### 5.3 Experimentelle klinische Anwendungen von hES-Zellen

Neben den registrierten und in Datenbanken aufgeführten klinischen Studien finden sich in der Literatur auch Publikationen, die über Ergebnisse experimenteller klinischer Verwendungen von hES-Zellen berichten (sogenannte ungeprüfte Stammzelltherapien; siehe Kapitel 6: Besser, Herrmann, Heyer). So publizierte Geeta Shroff zwischen 2014 und 2016 mehr als 30 Arbeiten, in denen über die Anwendung hES-Zell-basierter Therapeutika in einer Privatklinik in Neu Delhi, Indien, zur Behandlung einer großen Anzahl unheilbarer Erkrankungen berichtet wird. Demnach sollen bereits seit 2002 mehr als 1.300 Patienten therapiert worden sein, die mit Erkrankungen wie beispielsweise Zerebralparese, chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit, Friedreich-Ataxie, spinocerebellärer Ataxie, der Muskeldystrophie des Typs Duchenne, AMD, Schä-

del-Hirn-Trauma, Diabetes mellitus Typ 2, Verletzungen des Rückenmarks, Glaukom, chronischen Wunden, Morbus Parkinson, multipler Sklerose, Morbus Crohn sowie Down- Syndrom diagnostiziert worden waren. In allen Fällen sollen entweder hES-Zellen oder aus hES-Zellen abgeleitete Derivate (neuronale, kardiale, hepatische, hämatopoetische, epitheliale, mesenchymale und Insulin-produzierende Vorläuferzellen alleine oder in Kombination) zur Behandlung genutzt worden sein. Welche Zellen bzw. Zellgemische letztendlich verwendet wurden, geht aus den veröffentlichten Daten nicht hervor. In allen Fällen soll eine wesentliche Verbesserung der klinischen Symptome beobachtet worden sein, ernsthafte Nebenwirkungen sollen nicht aufgetreten sein. Es muss betont werden, dass es sich hierbei um ungeprüfte und unkontrollierte klinische Verwendungen von hES-Zellen handelt. Die Ergebnisse wurden zudem vorwiegend in Low-Impact-Zeitschriften publiziert, die teilweise nicht das für einen Artikel in der Wissenschaft übliche Peer-Review-Verfahren vorsehen. Auch insofern erscheinen diese Berichte in hohem Maße fragwürdig, und nicht nur angesichts der schier unglaublichen Anzahl schwerster Erkrankungen verschiedener Organe und Organsysteme, die in nur einem einzigen klinischen Zentrum unter Verantwortung einer einzigen Person vorgeblich erfolgreich mit hES-Zellen behandelt wurden.

## 5.4 Autologe versus allogene Stammzelltherapie

Wie bereits weiter oben erwähnt, werden als Ausgangsmaterial für die meisten klinischen Studien, die auf hPS-Zellen basieren, derzeit *embryonale* Stammzellen genutzt. Dies mag damit zusammenhängen, dass hES-Zellen der am längsten bekannte und derzeit bestverstandene Typ pluripotenter Stammzellen des Menschen sind und dass klinische Studien erhebliche Vorlaufzeiten haben. hiPS-Zellen, die erst seit 2007 überhaupt verfügbar sind, werden gegenwärtig bereits in drei klinischen Studien verwendet. Während aus embryonalen Stammzellen abgeleitete Transplantate naturgemäß allogene sind (also von einem anderen Individuum derselben Spezies stammen), wurde ein erheblicher Vorteil der Nutzung von hiPS-Zellen für klinische Anwendungen anfangs in der Möglichkeit der Herstellung autologer Transplantate gesehen. Demnach ist es denkbar, patienteneigene somatische Zellen zu hiPS-Zellen zu reprogrammieren, die hiPS-Zellen in die jeweils benötigten Zellen (z. B. Herzmuskelzellen) zu differenzieren und diese dann für die Gewebeersatztherapie zu nutzen. Infolge des Ursprungs der transplantierten Zellen aus dem Patienten selbst wäre eine Immunsuppression dann theoretisch nicht erforderlich. Mittlerweile ist hier eine gewisse Ernüchterung eingetreten. Zum einen würde bei standardmäßiger Anwendung in einem nicht unerheblichen Teil der Fälle (beispielsweise nach akutem Herzinfarkt oder bei Rückenmarksver-

letzungen) das Transplantat relativ kurzfristig benötigt; die Herstellung und Testung eines patientenspezifischen Zellproduktes ist aber ein langwieriger Prozess, was letztlich nur bei Behandlung chronischer Erkrankungen in Kauf genommen werden kann. Zudem lieferten tierexperimentelle Untersuchungen teils widersprüchliche Ergebnisse darüber, ob autologe hiPS-Zell-abgeleitete Transplantate tatsächlich vom Immunsystem des Transplantatempfängers toleriert und nicht abgestoßen werden (Zhao et al., 2011; Guha et al., 2013; de Almeida et al., 2014). Zum anderen – und auch dies ist maßgeblich – ist die Herstellung individueller Transplantate nach derzeitigem Stand der Technologie mit derart erheblichen Kosten verbunden, dass eine breite Anwendung solcher Therapien aus Kostengründen ausgeschlossen scheint. So wurden die Kosten allein für die Testung der Sicherheit des patientenspezifischen Zellproduktes, das im Rahmen der ersten klinischen hiPS-Zell-Studie in eine Patientin mit altersbedingter Makuladegeneration transplantiert wurde, auf etwa 500.000 US\$ geschätzt, die gesamten Behandlungskosten auf ca. eine Million US\$ (Chakradhar, 2016). Obwohl die Aufwendungen für die Therapie in frühen klinischen Phasen pro Patient besonders hoch sind und mit fortschreitender Entwicklung erfahrungsgemäß sinken, wären die Kosten für derart individualisierte Therapien immer noch immens.

Besonders unter diesem Aspekt wird bereits seit mehreren Jahren die Etablierung von Stammzellbanken diskutiert, in denen ein Reservoir umfangreich charakterisierter pluripotenter Stammzellen gelagert wird, die für klinische Zwecke genutzt werden sollen und in immunologischer Hinsicht ein breites Spektrum potenzieller Transplantatempfänger abdecken (Turner et al., 2013). Auf diesem Wege sollen für möglichst viele Patienten mit unterschiedlichen immunologischen Phänotypen künftig jeweils weitgehend „passende“ pluripotente Stammzellen (bzw. aus diesen Zellen abgeleitete therapeutisch nutzbare Zellen) zur Verfügung gestellt werden können. Im Gegensatz zu hES-Zellen besteht dabei für hiPS-Zellen der Vorteil, im Vorfeld der Ableitung einer pluripotenten Stammzelllinie geeignete Spender auswählen und Zellen mit einem bestimmten immunologischen Phänotyp herstellen zu können. Eine erste entsprechende Stammzellbank wurde mittlerweile in Kyoto, Japan, etabliert; dort werden bezüglich der HLA-Haplotypen HLA-A, HLA-B und HLA-DR homozygote hiPS-Zell-Linien abgeleitet und charakterisiert. Für Japan wird geschätzt, dass bereits ca. 50 (bezüglich der wesentlichen HLA-Typen verschiedene) hiPS-Zell-Linien ausreichen würden, um für 90 % der Bevölkerung ein geeignetes Transplantat bereitstellen zu können. Für Großbritannien, das eine deutlich weniger homogene Bevölkerung als Japan hat, wird diese Zahl auf 150 geschätzt (Taylor et al., 2012). Allerdings ist zu beachten, dass es zahlreiche Neben-Histokompatibilitäts-Antigene gibt, die ebenfalls die Abstoßung des Trans-

plantates bewirken können, so dass auch bei guter Übereinstimmung in den genannten HLA eine (wenn auch ggf. geringfügigere) Immunsuppression erfolgen muss.

Die Verfügbarkeit eines möglichst breiten Reservoirs an klinisch nutzbaren humanen pluripotenten Stammzelllinien ist auch aus einem weiteren Grund erforderlich: verschiedene pluripotente Stammzelllinien weisen teils erhebliche Unterschiede in ihrem Vermögen auf, sich in bestimmte somatische Zelltypen differenzieren zu lassen. Dies wurde bereits vor mehreren Jahren systematisch für 17 hES-Zell-Linien untersucht, die am Harvard Stem Cell Institute abgeleitet wurden und die gewisse Unterschiede in ihrer Fähigkeit zeigten, sich in Derivate der verschiedenen embryonalen Keimblätter zu differenzieren (Osafune et al., 2008). Deutlich stärker ausgeprägt ist dieses Phänomen bei hiPS-Zellen, die teils erhebliche Unterschiede in ihrem Differenzierungspotenzial zeigten. Dies kann bei verschiedenen Spendern der zur Herstellung der hiPS-Zellen genutzten somatischen Zellen durch den jeweils unterschiedlichen genetischen Hintergrund (Kyttala et al., 2016) oder das Alter des Spenders (Trokovic et al., 2015) bzw. bei demselben Spender durch Reprogrammierungsartefakte wie unvollständige Reprogrammierung (Ohi et al., 2011) oder De-novo-Mutagenese während des Reprogrammierungsprozesses (Ruiz et al., 2013), aber auch durch den für die Reprogrammierung jeweils genutzten Zelltyp (Blutzellen, Fibroblasten, Keratinozyten etc.; Hargus et al., 2014) oder die für die Reprogrammierung gewählte Methode verursacht werden. Insofern ist derzeit nicht davon auszugehen, dass eine in einer Zellbank verfügbare hiPS-Zell-Linie mit einem spezifischen immunologischen Phänotyp für die Differenzierung in alle potenziell benötigten Zellen/Gewebe in gleicher Weise geeignet ist, was die Auswahl der für einen bestimmten klinischen Zweck nutzbaren pluripotenten Stammzelllinie weiter verkompliziert.

## 5.5 Klinisch nutzbare humane pluripotente Stammzelllinien

In der Dekade nach Etablierung der ersten hES-Zell-Linien wurde davon ausgegangen, dass für klinische Zwecke hES-Zellen nötig seien, die unter den Bedingungen sog. guter Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) sowie unter Vermeidung jeglichen Kontaktes mit tierischen Zellen (wie Feeder-Zellen aus der Maus) oder tierischen Medienbestandteilen (wie fötalem Kälberserum) hergestellt und von Anbeginn an unter solchen Bedingungen kultiviert worden sind (Skottman et al., 2006). Kontakt humaner Zellen mit tierischen Zellen birgt beispielsweise das Risiko der Transmission von Viren; die Präsenz tierischer Proteine auf humanen Zellen kann gegebenenfalls zusätzliche immunologische Probleme verursachen. Vor diesem Hintergrund wurden vor mehr als zehn Jahren in Singapur erstmals sechs hES-Zell-Linien unter GMP-Bedin-

gungen und ohne Kontakt zu jeglichem tierischen Material hergestellt („clinical grade cell lines“), die auch für Forschungszwecke adaptiert („research grade cell lines“) und zu angemessenen Bedingungen der Forschung zur Verfügung gestellt wurden (Crook et al., 2007). Allerdings wurden diese Linien nur in 12 zwischen 2010 und 2014 publizierten Forschungsprojekten verwendet; die bereits 1998 etablierten hES-Zell-Linien H1 und H9 waren in demselben Zeitraum hingegen 1.372-mal beziehungsweise 666-mal Gegenstand von veröffentlichten Untersuchungen. Zudem wurden die genannten Clinical-Grade-Linien, obwohl sie umfassend charakterisiert wurden, bislang in keiner klinischen Studie eingesetzt. Bei den derzeit in klinischen Studien eingesetzten hES-Zell-Linien handelt es sich vielmehr um Linien, die ursprünglich als Research-Grade-Linien etabliert und erst im Nachhinein an GMP-Bedingungen adaptiert wurden (siehe Tabelle 2). Offenbar werden seitens der Genehmigungsbehörden in der *frühen* Phase der Entwicklung eines Zellproduktes auch gewisse Zugeständnisse gemacht, wenn das Risiko für den Patienten vertretbar ist. So wurden beispielsweise die hES-Zellen, deren Derivate in der ersten klinischen Studie zur Behandlung von Makuladegeneration verwendet wurden, auf (allerdings unter GMP-Bedingungen abgeleiteten und umfangreich getesteten) Feeder-Zellen murinen Ursprungs kultiviert (Schwartz et al., 2012). In späteren Phasen der klinischen Entwicklung und der darin implizierten Anwendung des therapeutischen Produktes bei einer größeren Patientenzahl sind derartige Zugeständnisse allerdings nicht zu erwarten. Zwischenzeitlich wurden daher zahlreiche weitere hES-Zell-Linien unter GMP-Bedingungen und ohne Kontakt zu tierischen Materialien etabliert (so z. B. mehr als 30 allein in Großbritannien) und umfassend charakterisiert; ihre Verwendung in klinischen Studien steht noch aus. Auch für hiPS-Zellen wurden effektive Vorgehensweisen für die Adaption herkömmlich gewonnener Zellen an GMP-Bedingungen (Durruthy-Durruthy et al., 2014) ebenso wie die Herstellung von hiPS-Zellen unter GMP-Bedingungen (Baghbaderani et al., 2015; Wang et al., 2015) beschrieben.

## 5.6 Klinische Studien unter Nutzung von Derivaten pluripotenter Stammzellen in Deutschland

Klinische Studien, bei denen aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen oder Gewebe in Patienten transplantiert werden, sind aus Deutschland bislang öffentlich nicht bekannt. Genehmigungsbehörde für die Durchführung derartiger Studien ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen.

Für den Fall, dass bei einer in Deutschland geplanten klinischen Studie Zellen oder Gewebe zum Einsatz kommen sollen, die in Deutschland unter Verwendung humaner *embryonaler* Stammzellen hergestellt werden, ist zusätzlich eine Genehmigung nach



dem Stammzellgesetz erforderlich. Das Stammzellgesetz (StZG) aus dem Jahr 2002 reguliert die Einfuhr von hES-Zellen nach Deutschland und deren Verwendung. Gemäß StZG dürfen hES-Zellen (und folglich auch aus hES-Zellen in Deutschland gewonnene Stammzellderivate) ausschließlich für *Forschungsarbeiten* verwendet werden, die hochrangigen Forschungszielen in der Grundlagenforschung und/oder in der medizinischen angewandten Forschung dienen. Sollen also Zellen oder Gewebe, die für klinische Studien genutzt werden sollen, aus hES-Zellen in Deutschland hergestellt werden, müsste im Vorfeld auch ein entsprechender Antrag nach StZG gestellt werden. Nach Auffassung des Robert Koch-Instituts, das über Anträge nach dem Stammzellgesetz zu entscheiden hat, fallen klinische Studien durchaus unter den Forschungsbegriff des StZG und sind folglich grundsätzlich dann genehmigungsfähig, wenn alle weiteren Voraussetzungen des StZG erfüllt sind. Dies betrifft klinische Studien der Phasen I bis III; eine sich an die klinische Prüfung anschließende routinemäßige Herstellung und Anwendung von auf hES-Zellen basierenden Stammzelltherapien könnte hingegen aller Voraussicht nach nicht genehmigt werden, da hier die Verwendung der hES-Zellen vorrangig für die klinische Anwendung und nicht primär zur Erreichung von Forschungszielen erfolgen dürfte (siehe auch Kapitel 9: Gerke/Taupitz).

Ausgenommen von der Genehmigungspflicht nach dem StZG wäre allerdings die klinische Verwendung hES-Zell-abgeleiteten Materials, das nicht in Deutschland, sondern im Ausland hergestellt und anschließend nach Deutschland eingeführt wird. Hier ist eine Genehmigung nach dem StZG dann *nicht* erforderlich, wenn dieses Material keine hES-Zellen mehr enthält. Das StZG regelt ausschließlich die Einfuhr und Verwendung von embryonalen Stammzellen. Embryonale Stammzellen sind jedoch in § 3 Nr. 2 StZG als „aus Embryonen gewonnene pluripotente Stammzellen“ definiert; aus hES-Zellen abgeleitete Zellen und Gewebe, die keine hES-Zellen mehr enthalten, fallen nicht unter diese Legaldefinition. Aus diesem Grunde können sie ohne Genehmigung nach dem StZG importiert und (u. a. für klinische Zwecke) genutzt werden. Die Herstellung und Einfuhr von aus humanen Parthenoten gewonnenen pluripotenten Stammzellen sowie deren Verwendung (beispielsweise für klinische Zwecke) fallen im Übrigen ebenfalls nicht unter den Genehmigungsvorbehalt des StZG. Dies ist darin begründet, dass es sich bei humanen Parthenoten nicht um Embryonen (und folglich bei aus Parthenoten erzeugten pluripotenten Stammzellen nicht um embryonale Stammzellen) im Sinne des StZG handelt. Auch die Verwendung von hiPS-Zellen bedarf weder für die Forschung noch für die Durchführung klinischer Studien einer Genehmigung nach dem StZG.

Unabhängig davon, ob gegebenenfalls eine stammzellrechtliche Genehmigung erforderlich ist, besteht in jedem Fall die Notwendigkeit einer behördlichen Genehmi-

gung durch das Paul-Ehrlich-Institut im Vorfeld der klinischen Testung von Zell- und Gewebeprodukten, die aus pluripotenten Stammzellen abgeleitet wurden.

## 5.7 Fazit und Ausblick

Erste klinische Studien haben gezeigt, dass aus pluripotenten Stammzellen des Menschen abgeleitete Zellen das Potenzial haben, zur Behandlung einiger bislang nicht heilbarer Erkrankungen ohne das Auftreten befürchteter Nebenwirkungen eingesetzt zu werden. Alle Studien befinden sich noch in frühen Phasen. Für die Effektivität der Zelltherapien liegen bislang lediglich Anhaltspunkte vor, jedoch geben erste Hinweise auf die Wirksamkeit der Behandlung Anlass zu Optimismus. Derzeit werden die meisten der klinischen Studien unter Verwendung von Derivaten humaner embryonaler Stammzellen durchgeführt; Zellprodukte auf der Grundlage humaner induzierter pluripotenter Stammzellen werden aber aller Voraussicht nach in nächster Zeit verstärkt in klinischen Prüfungen zum Einsatz gelangen. Ob und inwieweit künftig auch individualisierte, patientenspezifische Gewebeersatztherapien auf breiter Basis entwickelt und eingesetzt werden, ist derzeit offen.

## 5.8 Literatur

- Amit, M./Itskovitz-Eldor, J. (2002): Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. In: *J Anat* 200: 225–232.
- Asterias Biotherapeutics, Inc. (2016): Asterias Biotherapeutics Announces Dosing of First Patient in New SCiSTAR Clinical Trial Cohort Testing AST-OPC1 in an Expanded Cervical Spinal Cord Injury Patient Population. 27.09.2016. Unter: [http://asteriasbiotherapeutics.com/inv\\_news\\_releases\\_text.php?releaseid=2244504&date=September+27%2C+2016&title=Asterias+Biotherapeutics+Announces+Dosing+of+First+Patient+in+New+SCiSTAR+Clinical+Trial+Cohort+Testing+AST-OPC1+in+an+Expanded+Cervical+Spinal+Cord+Injury+Patient+Population](http://asteriasbiotherapeutics.com/inv_news_releases_text.php?releaseid=2244504&date=September+27%2C+2016&title=Asterias+Biotherapeutics+Announces+Dosing+of+First+Patient+in+New+SCiSTAR+Clinical+Trial+Cohort+Testing+AST-OPC1+in+an+Expanded+Cervical+Spinal+Cord+Injury+Patient+Population) [21.08.2017].
- Asterias Biotherapeutics, Inc. (2017): Asterias Announces Additional Motor Function Improvement at 6-months and 9-months Following Treatment with AST-OPC1 in Patients with Complete Cervical Spinal Cord Injuries. 24.01.2017. Unter: [http://asteriasbiotherapeutics.com/inv\\_news\\_listings.php?listing=1589&#asteriasNews](http://asteriasbiotherapeutics.com/inv_news_listings.php?listing=1589&#asteriasNews) [21.08.2017].
- Baghbaderani, B. A. et al. (2015): cGMP-Manufactured Human Induced Pluripotent Stem Cells Are Available for Pre-clinical and Clinical Applications. In: *Stem Cell Reports* 5(4): 647–659.
- Baker, D. et al. (2016): Detecting Genetic Mosaicism in Cultures of Human Pluripotent Stem Cells. In: *Stem Cell Reports* 7(5): 998–1012.
- Barker, R. A. et al. (2015): Cell-based therapies for Parkinson disease-past insights and future potential. In: *Nat Rev Neurol* 11(9): 492–503.

- Bruce, V. Bigelow (2014): Doctors Close to Implanting First Stem-Cell Therapy for Diabetes. 10.10.2014. Unter: <http://www.xconomy.com/san-diego/2014/10/10/doctors-close-to-implanting-first-stem-cell-therapy-for-diabetes/> [21.08.2017].
- Chakradhar, S. (2016): An eye to the future: Researchers debate best path for stem cell-derived therapies. In: *Nat Med* 22(2): 116–119.
- Chong, J. J. et al. (2014): Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. In: *Nature* 510(7504): 273–277.
- Crook, J. M. et al. (2007): The generation of six clinical-grade human embryonic stem cell lines. In: *Cell Stem Cell* 1(5): 490–494.
- D'Amour, K. A. et al. (2006). In: *Nat Biotechnol* 24: 1392–1401.
- Daughtry, B./Mitalipov, S. (2014): Concise review: parthenote stem cells for regenerative medicine: genetic, epigenetic, and developmental features. In: *Stem Cells Transl Med* 3(3): 290–298.
- de Almeida, P. E. et al. (2014): Transplanted terminally differentiated induced pluripotent stem cells are accepted by immune mechanisms similar to self-tolerance. In: *Nat Commun* 5: 3903.
- Durruthy-Durruthy, J. et al. (2014): Rapid and efficient conversion of integration-free human induced pluripotent stem cells to GMP-grade culture conditions. In: *PLoS One* 9(4): e94231.
- Garber, K. (2015): RIKEN suspends first clinical trial involving induced pluripotent stem cells. In: *Nat Biotechnol* 33(9): 890–891.
- Gore, A. et al. (2011): Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. In: *Nature* 471(7336): 63–67.
- Guha, P. et al. (2013): Lack of immune response to differentiated cells derived from syngeneic induced pluripotent stem cells. In: *Cell Stem Cell* 12(4): 407–412.
- Gyöngyösi, M. et al. (2015): Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. In: *Circ Res* 116(8): 1346–1360.
- Habets, M. G. et al. (2016): One Size Fits All? Ethical Considerations for Examining Efficacy in First-in-Human Pluripotent Stem Cell Studies. In: *Mol Ther* 24(12): 2039–2042.
- Hargus, G. et al. (2014): Origin-dependent neural cell identities in differentiated human iPSCs in vitro and after transplantation into the mouse brain. In: *Cell Rep* 8(6): 1697–1703.
- ISCO (2015): International Stem Cell Corporation Receives Authorization to Initiate Phase I/IIa Clinical Trial of ISC-hpNSC for the Treatment of Parkinson's Disease. 14.12.2015. Unter: <http://investors.internationalstemcell.com/profiles/investor/ResLibraryView.asp?ResLibraryID=80072&GoToPage=3&Category=958&BzID=1468> [21.08.2017].
- Ji, J. et al. (2012): Elevated coding mutation rate during the reprogramming of human somatic cells into induced pluripotent stem cells. In: *Stem Cells* 30(3): 435–440.
- Kriks, S. et al. (2011): Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. In: *Nature* 480(7378): 547–551.

- Kyttala, A. et al. (2016): Genetic Variability Overrides the Impact of Parental Cell Type and Determines iPSC Differentiation Potential. In: *Stem Cell Reports* 6(2): 200–212.
- Lund, R. D. et al. (2006): Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. In: *Cloning Stem Cells* 8(3): 189–199.
- Menasche, P. et al. (2015): Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. In: *Eur Heart J* 36(30): 2011–2017.
- Newsbeat University of Washington Health Sciences (2015): \$10M award to enable trials for Heart Regeneration Program : Washington Research Foundation invests in UW Medicine stem-cell therapy to restore heart muscle. 21.10.2015. Unter: <http://hsnewsbeat.uw.edu/story/10m-award-enable-trials-heart-regeneration-program> [21.08.2017].
- Niclis, J. C. et al. (2016): Efficiently Specified Ventral Midbrain Dopamine Neurons From Human Pluripotent Stem Cells Under Xeno-Free Conditions Restore Motor Deficits in Parkinsonian Rodents. In: *Stem Cells Transl Med* 6(3): 937–948.
- Ohi, Y. et al. (2011): Incomplete DNA methylation underlies a transcriptional memory of somatic cells in human iPSCs. In: *Nat Cell Biol* 13(5): 541–549.
- Osafune, K. et al. (2008): Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. In: *Nat Biotechnol* 26(3): 313–315.
- Quiskamp, N. et al. (2015): Differentiation of human pluripotent stem cells into beta-cells: Potential and challenges. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29(6): 833–847.
- Ruiz, S. et al. (2013): Analysis of protein-coding mutations in hiPSCs and their possible role during somatic cell reprogramming. In: *Nat Commun* 4: 1382.
- Schwartz, S. D. et al. (2012): Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. In: *Lancet* 379(9817): 713–720.
- Schwartz, S. D. et al. (2015): Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt’s macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. In: *Lancet* 385(9967): 509–516.
- Scottman, H. et al. (2006): The derivation of clinical-grade human embryonic stem cell lines. In: *FEBS Lett* 580(12): 2875–2878.
- Song, W. K. et al. (2015): Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. In: *Stem Cell Reports* 4(5): 860–872.
- Takahashi, K. et al. (2007): Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. In: *Cell* 131(5): 861–872.
- Takahashi, K./Yamanaka, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. In: *Cell* 126(4): 663–676.
- Tannenbaum, S. E. et al (2012): Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells – platforms for future clinical applications. In: *PLoS One* 7(6):e35325.

- Taylor, C. J. et al. (2012): Generating an iPSC bank for HLA-matched tissue transplantation based on known donor and recipient HLA types. In: *Cell Stem Cell* 11(2): 147–152.
- Thomson, J. A. et al. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: *Science* 282(5391): 1145–1147.
- Trokovic, R. et al. (2015): Combined negative effect of donor age and time in culture on the reprogramming efficiency into induced pluripotent stem cells. In: *Stem Cell Res* 15(1): 254–262.
- Trounson, A. O. (2001): The derivation and potential use of human embryonic stem cells. In: *Reprod Fertil Dev* 13(7-8): 523–532.
- Turner, M. et al. (2013): Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library. In: *Cell Stem Cell* 13(4): 382–384.
- Wang, J. et al. (2015): Generation of clinical-grade human induced pluripotent stem cells in Xeno-free conditions. In: *Stem Cell Res Ther* 6: 223.
- Yu, J. et al. (2007): Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. In: *Science* 318(5858): 1917–1920.
- Zhao, T. et al. (2011): Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. In: *Nature* 474(7350): 212–215.

**Tabelle 1:** Klinische Studien auf Basis humaner pluripotenter Stammzellen (Stand 31.01.2017)

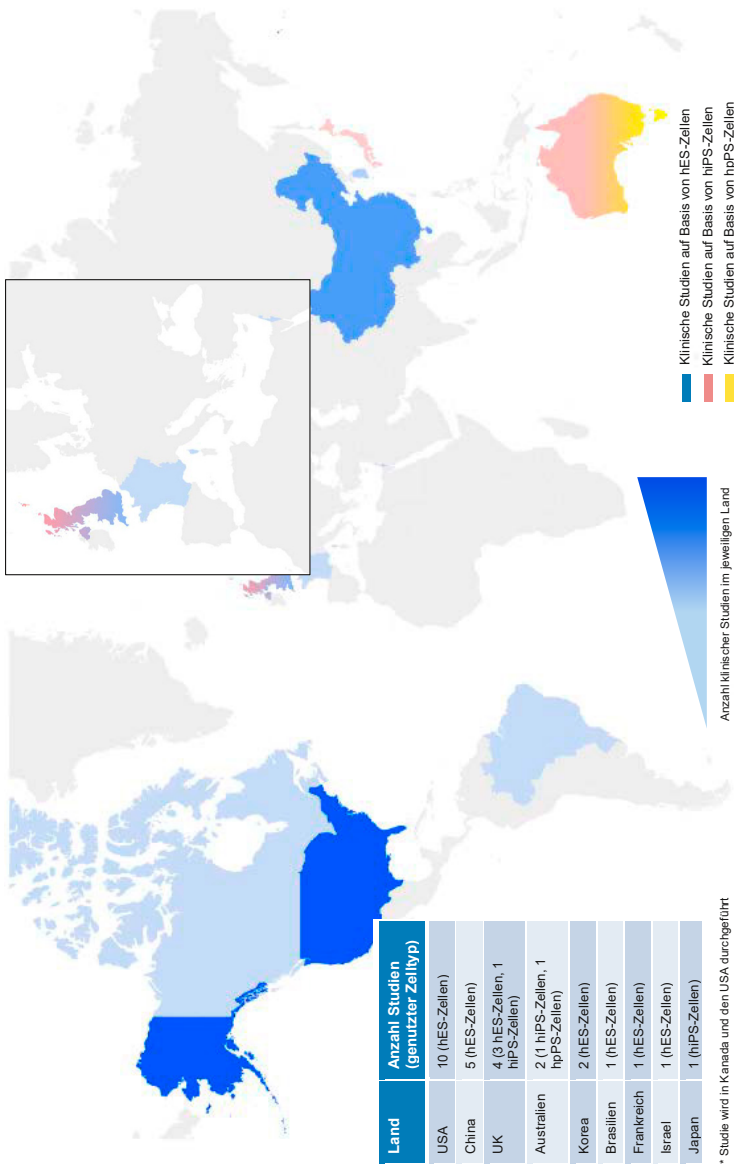
	Krankheit (nach ICD-10)	Anzahl Studien	Anzahl Teilnehmer
hES-Zellen	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>19</b>	<b>295</b>
	altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	9	166
	Morbus Stargardt (erblich bedingte juvenile Form der Makuladegeneration)	5	59
	myopische Makuladegeneration	1	12
	Retinitis pigmentosa	1	10
	Sonstige Erkrankungen des Auges	3	48
	<b>Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	<b>1</b>	<b>40</b>
	Diabetes mellitus Typ I	1	40
	<b>Krankheiten des Kreislaufsystems</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
	Ischämische Herzkrankheiten	1	6
hES-Zellen	<b>Krankheiten des Nervensystems</b>	<b>2</b>	<b>40</b>
	Verletzungen des Rückenmarks	2	40
hiPS-Zellen	<b>Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde</b>	<b>2</b>	<b>16</b>
	altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	2	16
	<b>Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen</b>	<b>1</b>	<b>16</b>
	<i>Graft-versus-Host</i> -Krankheit	1	16
hpPS-Zellen	<b>Krankheiten des Nervensystems</b>	<b>1</b>	<b>12</b>
	Morbus Parkinson	1	12
	Insgesamt	27	425

Das jeweils transplantierte Zellprodukt wurde entweder aus humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen), humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) oder aus humanen parthenogenetisch erzeugten pluripotenten Stammzellen (hpPS-Zellen) abgeleitet.

**Tabelle 2:** hES-Zell-Linien, deren Derivate derzeit in klinischen Studien eingesetzt werden (Stand: 31.01.2017)

hES-Zell-Linie	Anzahl klinischer Studien	Jahr der Erstpublikation	Publikation
CyT49	1	2006	D'Amour, K. A. et al. (2006): Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. In: <i>Nat Biotechnol</i> 24(11): 1392–1401.
H1	2	1998	Thomson, J. A. et al. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: <i>Science</i> 282(5391): 1145–1147.
H9	2	1998	Thomson, J. A. et al. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: <i>Science</i> 282(5391): 1145–1147.
HADC102	1	2012	Tannenbaum, S. E. et al (2012): Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells--platforms for future clinical applications. In: <i>PLoS One</i> 7(6): e35325.
I6	1	2002	Amit, M./Itskovitz-Eldor, J. (2002): Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. In: <i>J Anat</i> 200: 225–232.
Ma09	12	2006	Lund, R. D. et al. (2006): Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. In: <i>Cloning Stem Cells</i> 8(3): 189–199.
Öffentlich nicht bekannt	4		

**Abbildung 1:** Geographische Verteilung der klinischen Studien auf Basis pluripotenter Stammzellen (Stand: 31.01.2017)







## 6. Ungeprüfte Stammzelltherapieangebote

### 6.1 Einleitung

Unter ungeprüften Stammzelltherapien („unproven stem cell therapies“) werden kommerzielle Behandlungsangebote verstanden, die nicht im Rahmen von klinischen Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und die als Therapie keine behördliche Zulassung beziehungsweise Genehmigung haben. Allerdings ist je nach Beschaffenheit des Zellpräparates und dem Land, in dem die Behandlung erfolgt, eine solche Zulassung bzw. Genehmigung rechtlich für die Vermarktung nicht unbedingt notwendig. Häufig liegen keine näheren Informationen zu den verwendeten Zellen oder deren Derivaten, der Anwendungsmethode und der angestrebten Wirkungsweise vor. Trotzdem bieten weltweit mehrere hundert Kliniken, Praxen und sonstige Einrichtungen stammzellbasierte Produkte und Therapien für die Behandlung von oft unheilbaren Erkrankungen an. Behandelt wird ambulant oder stationär und oft in Kombination mit längeren Physiotherapieeinheiten. Die Anbieter haben ihren Sitz in China und Mexiko, aber durchaus auch in den USA und in Mitteleuropa. Eine Studie aus dem Jahr 2016 hat mittels eines wissenschaftlichen Algorithmus weltweit 417 unabhängige Webseiten mit Angeboten für Stammzelltherapien ermittelt (Berger et al., 2016). Neben 187 Angeboten in den USA waren auch 11 Angebote aus Deutschland zu verzeichnen. Oft wechselnde Webseiten ohne genaue Darstellung der Behandlungsmethode, vermeintliche Patientenempfehlungen und Behandlungsorte in nicht benannten Drittländern machen eine rechtliche Einordnung und Verfolgung für die zuständigen Behörden schwer. Allen gemein ist das Anpreisen des stammzelleigenen Regenerationspotenzials und die Ansprache von Menschen in oft verzweifelten Situationen. Der vorliegende Bericht fasst das Angebot an sogenannten ungeprüften Stammzelltherapien zusammen,

ordnet sie rechtlich ein und verweist auf Informationsangebote für Interessierte und Betroffene.

## 6.2 Angebote ungeprüfter Stammzelltherapien

Stammzellforscher und wissenschaftliche Organisationen sehen sich häufig mit Anfragen von Patienten und deren Angehörigen zu Therapiemöglichkeiten mit Stammzellen konfrontiert. Das Spektrum der Erkrankungen reicht von Multipler Sklerose, über Morbus Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) bis hin zu Diabetes mellitus. Patienten interessieren sich dabei auch für die Behandlung von seltenen Erkrankungen („rare diseases“) wie der Sichelzellanämie oder frühkindlichen Hirnschädigungen, beispielsweise der infantilen Zerebralparese. Hinter diesen Anfragen stehen meist tragische Krankengeschichten, die mit der Verzweigung der Patienten und deren Angehörigen einhergehen. Es sind allerdings auch Anfragen zu verzeichnen, die auf „Verjüngung“ und kosmetische Therapien (beispielsweise Antifaltenbehandlungen) abzielen.

Allen ist gemeinsam, dass die Personen auf der Suche nach stammzellbasierten regenerativen Therapien sind. In den meisten Fällen lautet die Antwort von Stammzellforschern und wissenschaftlichen Organisationen, dass zwar international intensiv an neuartigen Therapien geforscht wird und erste klinische Studien durchgeführt werden (siehe Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn), eine zugelassene Standardtherapie allerdings nicht zur Verfügung stehe. Ausnahmen bilden die Erkrankungen, bei denen durch Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzellen) schwerwiegende Krankheiten wie beispielsweise Leukämien behandelt werden können (siehe Kapitel 3.4: Basilio/Göttgens und Deutsche Krebsgesellschaft, 2014). Auch für Unfallopfer mit großflächigen Verbrennungen oder mit Schädigungen der Hornhaut des Auges, wie sie durch Unfälle mit Chemikalien verursacht werden können, stehen mit der Expansion und Transplantation von Hautepidermis (Alonso/Fuchs, 2003) oder limbalen<sup>1</sup> Stammzellen (Pellegrini/De Luca, 2014) Anwendungen von stammzellbasierten Therapien in Spezialkliniken zur Verfügung.

Bei ungeprüften stammzellbasierten Behandlungen werden verschiedene Stammzelltypen und Derivate auf unterschiedliche Weise verabreicht (Berger et al., 2016):

1. Angebote von embryonalen (ES-Zellen) oder induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) und daraus differenzierten Zellen sind nur vereinzelt zu beobachten (Coghlan, 2017), obwohl deren wissenschaftlich nachgewiesenes (Entwicklungs-)Poten-

<sup>1</sup> Als „limbale Stammzellen“ bezeichnet man Stammzellen, welche die Hornhaut des Auges erneuern. Sie entstammen der Limbus-Region an der Grenze zwischen Hornhaut und Bindegewebe des Auges.

zial (Pluripotenz) oft auf den Angebotsseiten zitiert wird, um die Möglichkeiten von Stammzellen plausibel zu machen.

2. Therapieformen mit fötalen Zellen von abgetriebenen Föten waren und sind teilweise noch im Angebot. Auswirkungen nach einer Behandlung mit diesen Zellen sind aufgrund ihres Differenzierungspotenzials besonders gefährlich und können zu Tumorentwicklungen führen (Ballantyne, 2009; Kolata, 2016).

3. Die meisten Angebote beziehen sich auf die Verabreichung von adulten Stammzellen. Entnahmeort ist oft der Beckenkamm des Patienten, es handelt sich somit also um eine autologe (körpereigene) Anwendung der Zellen. Die Stammzellen sind dabei wahrscheinlich körpereigene, sogenannte mesenchymale<sup>2</sup> Stamm- oder Stromazellen („mesenchymal stem/stroma cells“, MSC) und/oder hämatopoetische Stammzellen. Aber auch allogene (nicht vom Empfänger selbst stammende) Behandlungen auf Basis einer Zellspende zum Beispiel von Verwandten werden angeboten. Über die Aufbereitung, Eigenschaften und etwaige Zusätze des eigentlichen Zelltransplantates werden wenige Informationen geliefert. Hier wird unbestimmt von „Aufreinigung“, „Konzentration“ oder dem „Zusatz weiterer regenerationsfördernder Stoffe“ gesprochen.

Auch die Art und der Ort der Applikation können Gefahrenquellen für Patienten darstellen. Häufig wird das Zelltransplantat in das erkrankte Organ oder seine Nähe appliziert. Es werden auch intrakardiale, intrathekale und perineurale Verabreichungen (Injektionen ins Herz, in den Liquorraum des Zentralen Nervensystems und in das Gewebe um Nervenzellen) beschrieben. Bei zwei Vorfällen in einer bis 2011 in Düsseldorf ansässigen Privatklinik sind durch Komplikationen während der intrathekalen Verabreichungen Patienten schwer verletzt worden (MacGregor et al., 2015). Preise für die Behandlungen werden auf den öffentlich zugänglichen Angebotsseiten selten genannt. Aus bekannten Fällen lässt sich schließen, dass für Behandlungen Preise im Bereich von einigen tausend bis einigen zehntausend Euro (ca. 3.000 – 30.000 €) je nach Anbieter und durchgeführter Therapie verlangt werden.

Die Schwierigkeiten der zuständigen Überwachungsbehörden, gegen diese Behandlungsangebote vorzugehen, deren therapeutischer Erfolg wissenschaftlich nicht gesichert oder wahrscheinlich ist, liegen teilweise an den Eigenschaften der Zellpräparate, die angewendet werden sollen. Bei den autologen Stammzell- oder Zellpräparaten, die direkt im gleichen Behandlungsraum und an demselben -termin („point of care“) verwendet werden und die nach der Behandlung die gleichen biologischen Funktionen ausüben sollen wie ursprünglich im Körper („homologous use“), bedarf es internatio-

<sup>2</sup> Mesenchym und Stroma sind Bestandteile des Bindegewebes und bestehen aus Zellen, die den Körper stützen und ernähren.

nal oftmals keiner gesonderten Genehmigung für das Verfahren, obwohl in Deutschland eventuell eine Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) notwendig ist (Scherer et al., 2013). Die Behandlung obliegt dann ausschließlich der Abstimmung zwischen dem Patienten und dem behandelnden Mediziner (vgl. Unterpunkt 6.3). Allerdings sind hier die Grenzen fließend und die versprochene Wirkung des Stammzellpräparates ist von deren ursprünglicher Funktion im Körper oft nicht eindeutig zu trennen.

Stammzellen sind nicht immer direkt an regenerativen Prozessen im Körper beteiligt. Sie können am Ort der Erkrankung beispielsweise durch die Vermittlung von Wachstumsfaktoren sogenannte immunmodulatorische Effekte ausüben und so die selbsteheilenden Kräfte des Körpers aktivieren. Bei einer Reihe von Anwendungen der MSCs wird diese Wirkweise wissenschaftlich diskutiert und auch in einer Vielzahl von klinischen Studien überprüft (Keating, 2012). Auch sezernierte Faktoren von MSCs, beispielsweise in extrazellulären Vesikeln, werden als Mechanismus für beobachtete positive Effekte angeführt (Börger et al., 2015; Lener et al., 2015). Diese von Forschern ins Feld geführten Argumente, die wissenschaftlich belegt sind, liefern allerdings auch Anbietern ungeprüfter Therapien eine Argumentationslinie, die wissenschaftlich schwer zu widerlegen ist. Es kommt hinzu, dass in den Angeboten an Patienten, die meist öffentlich auf webbasierten Plattformen beschrieben werden, die Verbindung zwischen Informationen zu Stammzellen und ihren bestätigten Eigenschaften und den angebotenen Behandlungen nur indirekt hergestellt wird. Wissenschaftlich erwiesene Tatsachen werden korrekt in einem Text dargestellt und die durchzuführende Behandlung dann in unabhängigen Texten auf der gleichen Webseite angeboten. Für den Patienten entsteht dadurch der Eindruck, dass der Erfolg der Behandlung wissenschaftlich erwiesen ist, ohne dass der Anbieter dies ausdrücklich formuliert. Es wird auch meist der Eindruck erweckt, dass eine Behandlung mit dem angebotenen Stammzellpräparat gegen eine Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen angewendet werden kann. Wissenschaftlich ist allerdings schwer nachzuvollziehen, wie *eine* Art von Stammzellpräparat so unterschiedliche Erkrankungen wie Autismus, Zystische Fibrose oder Diabetes heilen soll.

Die Argumentation der Anbieter von ungeprüften Therapien zielt neuerdings auch auf homöopathische Effekte ab, da ein wissenschaftlicher Nachweis (z. B. im Rahmen von klinischen Studien) bislang nicht erbracht worden ist und die potenziellen Patienten diese Informationen inzwischen meist auch haben. Aussagen von „erfolgreich“ behandelten Patienten in Form von Videobotschaften und Zitaten unterstützen die Therapieansätze auch ohne wissenschaftlichen Nachweis. Diese Erklärungsansätze sind aber nicht neu. Die Anwendung von sogenannten „Frischzellen“ aus Tieren, beispielsweise aus Schlachtabfällen von Kälbern oder Lämmern, die seit den 1930er Jahren

basierend auf den Aktivitäten des Schweizer Arztes Paul Niehans durchgeführt wird, folgt ebenfalls dieser Argumentation. Die Wirkweise kann zwar wissenschaftlich nicht erklärt werden, Fälle von berühmten Personen wie Konrad Adenauer oder Fritz Walter sollen jedoch nahelegen, dass es eindeutige positive Effekte gibt (Berndt, 2015). In Deutschland wird vor diesen Behandlungen aufgrund des Auftretens von Erkrankungen durch Viren aus den xenogenen (aus einer anderen Tierart stammenden) Organextrakten gewarnt, die Therapien sind allerdings nicht explizit verboten (Bundesgesundheitsministerium, 2016).

Durch die Angabe der Herkunft des leitenden Mediziners aus oder des Standorts der Klinik in einem Land mit strengen Regularien (z. B. in Mitteleuropa) wird der Eindruck eines hohen medizinischen Standards bei den Patienten erweckt. Die eigentliche Behandlung wird jedoch oftmals in Ländern mit weniger hohen Standards durchgeführt. Dieser Umstand macht eine Kontrolle für Zulassungsbehörden zusätzlich schwierig. Oft sind Kliniken mit ungeprüften stammzellbasierten Behandlungsangeboten auch auf Webseiten mit einem breiten Angebot an privat zu zahlenden medizinischen Leistungen im Ausland zusammengefasst. Diese Seiten bieten Informationen zu Behandlungen in einer Vielzahl von Sprachen an, inklusive der Organisation der Reise, Visaformalitäten, touristischem Rahmenprogramm sowie begleitenden physiotherapeutischen Maßnahmen oder weiteren Behandlungen. Analog spricht man inzwischen vom „Stammzelltourismus“. Auch in anderen Fällen wird durch das Verlegen von Behandlungen in Drittländer versucht, der Regulation durch Behörden zu entgehen. Ein durch die Medien bekannter Fall aus der Schweiz, bei dem medizinische Eingriffe von einem in Deutschland ansässigen Mediziner durchgeführt wurden, macht diese Schwierigkeiten für die regulierenden Behörden deutlich (Boss/Zihlmann, 2016). Da diese Kliniken oft in rechtlichen Grauzonen operieren, ist es erst recherchierenden Journalisten zu verdanken, wenn die Vorgänge schließlich publik werden.

Was bedeuten ungeprüfte Therapien für die betroffenen Patienten? Aussagen von einzelnen Patienten und Umfragen unter den Behandelten fallen meist positiv aus, wobei oft auch von Placebo-Effekten ausgegangen werden kann. Eine Person, die auf Heilung hofft und dafür eine hohe Geldsumme zuzüglich Reise- und Unterbringungskosten aufgewendet hat, wird die Behandlung oft vorerst positiv beurteilen und sich subjektiv auch besser fühlen. Festzustellen ist, dass die Anbieter von ungeprüften Therapien keinerlei Interesse an der Publikation von detaillierten Behandlungsergebnissen und einer wissenschaftlichen Diskussion darüber zeigen. In vielen Fällen ist es daher bereits positiv, wenn keinerlei negative Veränderung und/oder zusätzliche Erkrankungen auftreten. Die Konsequenz für die Patienten und deren Angehörige ist dann neben den enttäuschten Hoffnungen meistens nur ein großer finanzieller Verlust.

In einigen Fällen kann eine ungeprüfte Therapie jedoch leidvolle und verschlimmernde Konsequenzen bis hin zum Tod von Patienten nach sich ziehen. Offizielle Zahlen sind in diesem Graubereich nicht veröffentlicht, jedoch können diese Rückschlüsse aus den wenigen veröffentlichten Ergebnissen gezogen werden (Berger et al., 2016; Turner/Knoepfler, 2016). Über die Probleme einer 2011 geschlossenen deutschen Klinik wurde oben schon berichtet (MacGregor, 2015). Die Schließung erfolgte nach dem Tod eines zweijährigen Jungen aus Italien aufgrund von Komplikationen nach der Injektion von Stammzellpräparaten in das Gehirn des Patienten. Der Gründer dieser Klinik bietet inzwischen wieder Behandlungen mit Stammzellen in einem Unternehmen mit Sitz in Bulgarien an. Ein anderer Fall, der im Juni 2016 in der New York Times veröffentlicht wurde (Kolata, 2016), betrifft das Schicksal eines Patienten nach einem Schlaganfall im Jahr 2009. Der Patient hatte sich daraufhin mehreren Stammzellbehandlungen in Mexiko, China und Argentinien unterzogen. 2016 berichtete ein medizinisches Fachblatt von einem Tumor bzw. einer Neoplasie (Neubildung von Gewebe) an seinem Rückenmark, der nicht von Zellen des Patienten gebildet wurde und medizinische Komplikationen auslöste (Berkowitz et al., 2016). Bei vielen dieser Fälle liegen die Behandlungen schon einige Jahre zurück. Aber auch in jüngster Zeit führten ungeprüfte Behandlungen zu schwerwiegenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten. Beispielsweise führten die Behandlungen mit Stammzellen bei Makuladegeneration in einer Klinik in Florida zur dauerhaften Erblindung von drei Patientinnen (McGinley, 2017; Kuriyan et al., 2017).

### 6.3 Rechtliche Einordnung

Stammzellbezogene Behandlungen fallen weltweit unter sehr unterschiedliche regulatorische Vorgaben (Institute of Medicine and National Academy of Sciences, 2014). Oft ist schon innerhalb einer nationalen Rechtsordnung schwer auszumachen, welche Rechtsnormen für stammzellbasierte Behandlungen zur Anwendung kommen. Dies liegt einerseits darin begründet, dass nicht wenige Regelwerke älteren Datums sind<sup>3</sup> und die darin enthaltenen Normen von vorneherein nicht auf Stammzellen bezogen wurden bzw. neuere Entwicklungen das wissenschaftliche Verständnis, das den Gesetzen zugrunde liegt, infrage stellen. Andererseits ist dies auch der Unschärfe des

<sup>3</sup> Das deutsche Embryonenschutzgesetz etwa, das – neben dem später datierenden Stammzellgesetz – den entscheidenden Rahmen für den Umgang mit embryonalen Stammzellen liefert, trat 1991 in Kraft und wurde seitdem in wesentlichen Grundzügen nicht mehr revidiert, obwohl viele der zugrunde liegenden Begrifflichkeiten (etwa Totipotenz als entscheidendes Merkmal zur Zuschreibung von Schutzwürdigkeit) durch neuere wissenschaftliche Entwicklungen durchaus unter Druck geraten sind. Ausführlich dazu etwa Ach et al. (2006) und Heinemann et al. (2014).

Begriffs „stammzellbezogene Behandlungen“ geschuldet. Obgleich es sich bei den Behandlungsangeboten in der Mehrzahl um autologe (körpereigene) Transplantationen adulter Stammzellen handelt, kann schon eine leichte Variation des angebotenen Behandlungskonzeptes<sup>4</sup> zu einer abweichenden rechtlichen Bewertung führen.

Während die rechtliche Situation in Bezug auf den Umgang mit embryonalen Stammzellen noch einigermaßen einfach zu ermitteln ist, da sich viele Länder in der jüngeren Vergangenheit regulatorisch mit diesem Feld befasst haben, fußt die rechtliche Situation beim Umgang mit adulten Stammzellen oft auf älteren und weniger spezifischen Regeln. Dies hat auch damit zu tun, dass – anders als bei den gerade in der Anfangsphase stark umstrittenen embryonalen Stammzellen – in Bezug auf adulte Stammzellen seitens der Gesetzgeber kein erhöhter Handlungsbedarf wahrgenommen wird.

Es gelten daher die allgemeinen rechtlichen Rahmenbedingungen für Therapeutika, die keine klinische Studie durchlaufen haben. In Deutschland, wie auch in der gesamten Europäischen Union, ist die Behandlung mit adulten, körpereigenen Stammzellen in der Regel als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) zu qualifizieren und fällt somit unter die Verordnung EG Nr. 1394/2007 (ATMP-Verordnung) (Paul-Ehrlich-Institut, 2012). In der Systematik der Verordnung handelt es sich bei den meisten derartigen Produkten um somatische Zelltherapeutika. Seit 2013 unterliegen solche Produkte – nach einer bis Ende 2012 dauernden Übergangsphase – einem zentralen Zulassungsverfahren, das durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) koordiniert wird und unter anderem eine klinische Prüfung vorsieht.

Ausgenommen von der zentralen Zulassung sind Härtefälle des sogenannten individuellen Heilversuchs („compassionate use“) (§ 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG). Gemeint ist damit eine kostenlose Abgabe (noch) nicht zugelassener Medikamente (auch ATMPs) an schwer erkrankte Menschen. Die zweite Ausnahme ist die sogenannte Krankenhausbefreiung („hospital exemption“) (Art. 28 Abs. 2 der ATMP-Verordnung, in deutsches Recht umgesetzt durch § 4b AMG)<sup>5</sup>. Danach können Anbieter ATMPs ausnahmsweise ohne zentrale Zulassung abgeben, wenn das Therapeutikum (1) als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben, (2) nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt und (3) in einer spezialisierten Ein-

4 So etwa die Frage, ob entnommene Blut- bzw. Rückenmarksstammzellen vor der Retransplantation in der gleichen Einrichtung oder einem externen Labor verarbeitet wurden.

5 Art. 28 (2) Verordnung (EC) no. 1394/2007 i. V m. Art. 3 Nr. 7 Richtlinie 2001/83/EC bildet die Grundlage für die Anwendung in den anderen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und lässt den nationalen Gesetzgebern Raum für die Gestaltung der Vorgehensweise bei Anwendung der „hospital exemption“.



richtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet wird.

Mit Bezug auf ungeprüfte Therapien ist es auch diese „hospital exemption“, die im Wesentlichen das Angebot ungeprüfter stammzellbasierter Behandlungen in Deutschland (und Europa) ermöglicht. Anders als der Fall des „compassionate use“, der eine kostenlose Abgabe des ungeprüften Therapeutikums voraussetzt, öffnet die „hospital exemption“ auch Raum für kommerzielle Anbieter. Sind ihre Voraussetzungen gegeben, ist keine zentrale Zulassung durch die Europäische Kommission notwendig. Auch in diesem Fall ist allerdings die Anwendung somatischer Zelltherapeutika nicht völlig unreguliert. Die Genehmigung richtet sich nach den Rahmenbedingungen des § 21a Abs. 2–8 AMG (Genehmigung von Gewebezubereitungen), wobei insbesondere eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG erforderlich ist. Diese Vorschriften setzen den Anbietern autologer Stammzellbehandlungen in Deutschland einen gewissen ordnungsrechtlichen Rahmen. Hinzu kommt noch, dass ein routinemäßiges Angebot derartiger Behandlungen den engen Rahmen des individuellen Heilversuches im Grunde überschreitet. Eine Transplantation autologer Stammzellen nach einem standardisierten Verfahren kommt nicht umhin, auf die Erfahrungen früherer Behandlungen zurückzugreifen, so denn die Regeln ärztlicher Sorgfaltspflicht eingehalten werden. Spätestens an dieser Stelle ist aber die enge und auf individuelle Heilung gerichtete Intention um die Komponente des Erfahrungsgewinns erweitert und man kann zu dem Ergebnis kommen, dass Anbieter in diesen Szenarien letztlich eine ungenehmigte klinische Studie durchführen (Koch, 2009: 33 ff.) und sich so einem nicht unbeträchtlichen Strafbarkeitsrisiko aussetzen. Die Möglichkeiten für Anwender ungeprüfter Stammzelltherapien sind in Deutschland daher aus ordnungsrechtlicher Perspektive relativ eng begrenzt.

Schon in anderen Mitgliedsstaaten der EU sehen die Handlungsspielräume, je nach der örtlichen Rechtslage, allerdings ganz anders aus. Das gilt umso mehr für Anbieter, deren Standort außerhalb der EU liegt. Eine Bestandsaufnahme der weltweiten Regelungen zu der Frage wäre ein lohnendes, aber extrem aufwendiges Forschungsunterfangen, das zudem dauernde Anpassung an neue Rechtsentwicklungen verlangen würde (Munsie/Pera, 2014). Hinzu kommt, dass schon leichte Veränderungen der Behandlungsmethodik – abhängig vom gültigen Recht am Standort des Anbieters – die rechtliche Bewertung der Angebote völlig verändern können. So wirbt beispielsweise ein Anbieter mit einer Stammzelltherapie nach einem Verfahren, welches nicht mehr die Stammzellen selbst, sondern „die in ihnen enthaltenen therapeutisch wirksamen Komponenten“ nutzt. Derartige Behandlungen lassen sich nicht unter den Begriff der ATMPs subsumieren und unterfallen daher weder der zentralen Zulassung innerhalb

der EU noch dem Regelungsregime, das auch für die „hospital exemption“ gilt. Auf diesem Weg wird Patienten das „heilende Potenzial von Stammzellen“ angepriesen, ohne sich dabei zulassungsrechtlichen Risiken auszusetzen.

An dieser Stelle wäre aus rechtlicher Perspektive allenfalls noch zu prüfen, ob die Anbieter sich bei der Beschreibung ihrer Behandlungen und mit den angepriesenen Heilungschancen, im Rahmen des jeweils vom Gewerbe- und Wettbewerbsrecht zugelassenen bewegen oder ob gegebenenfalls Betrugsstrafbarkeit nach § 263 StGB in Betracht kommt. Zumindest bei der Mehrzahl der in Europa agierenden Anbieter ist allerdings ersichtlich, dass bei der Erstellung der Texte juristischer Rat eingeholt wurde und sorgfältig darauf geachtet wird, so zu formulieren, dass aus wettbewerbsrechtlicher Sicht nicht ohne Weiteres gegen sie vorgegangen werden kann. Eine weitere Erschwerung der rechtlichen Handhabe liegt darin begründet, dass inzwischen einzelne Anbieter ungeprüfter Stammzellbehandlungen diese nicht (ausschließlich) selbst, sondern über Plattformen zum Stammzelltourismus bewerben. Haftungsrechtliche Erwägungen, die Zuordnung der eigentlichen Anbieter und nicht zuletzt die Ermittlung eines im Streitfall zugrunde liegenden Gerichtsstandes werden dadurch wesentlich verkompliziert.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das Phänomen des weltweiten Stammzelltourismus und der ungeprüften Therapieangebote angesichts der Vielzahl betroffener Rechtsfragen und der höchst heterogenen Regelungen regulatorisch kaum in den Griff zu bekommen ist. Vielmehr wird es in Zukunft darum gehen, transparent und umfassend über die in den nächsten Jahren zu erwartenden wissenschaftlich belegten „proven therapies“ zu kommunizieren und sie von den wissenschaftlich nicht belegten „unproven therapies“ abzusetzen. Ziel muss es weiterhin sein, Patienten und Angehörigen Material an die Hand zu geben, welches es ihnen erlaubt, Therapieangebote bezüglich der Seriosität der Anbieter und der Erfolgswahrscheinlichkeit des Therapieansatzes zu bewerten (ISSCR, 2008; GSCN, 2016). Hierbei kommt nationalen wie internationalen Fachgesellschaften eine zentrale Verantwortung zu. Allerdings ist realistischerweise zuzugestehen, dass einem solchen Ansatz enge Grenzen gesetzt sind. Zunächst einmal ist die mediale Reichweite medizinischer Fachgesellschaften und ihrer Stellungnahmen oft begrenzt und beschränkt sich auf Fachleute. Schon Hausärzte, die als medizinische Primärversorger oft die ersten Ansprechpartner für Patienten sind, die über eine Stammzelltherapie nachdenken, sind in vielen Fällen über die aktuellen therapeutischen Optionen mit Stammzellen und die Empfehlungen der Fachgesellschaften ungenügend informiert. Ein sehr guter und ständiger Austausch zwischen Patientenverbänden, Fachgesellschaften und der Hausärzteschaft hat daher im Sinne des Patientenschutzes höchste Priorität.

Doch auch die beste Aufklärung wird nicht verhindern können, dass Anbieter von ungeprüften Stammzelltherapien weiterhin ein gutes Geschäft mit den Hoffnungen der Patienten machen werden. Die Zahl der Kliniken, die stammzellbasierte Therapien für die verschiedensten Indikationen offerieren, ist in den letzten Jahren weiter gestiegen. Allein in Australien, wo das Phänomen des Stammzelltourismus ausführlich beforscht wurde, haben zwischen 2011 und 2014 mehr als 40 Kliniken ungeprüfte Stammzelltherapien in ihr Angebot aufgenommen bzw. bieten solche ausschließlich an (Munsie/Pera, 2014). Trotz verhaltener bis massiv kritischer Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und klaren Positionierungen von Stammzellexperten (vgl. Unterkapitel 6.4), lässt die Entwicklung der Anbieter ungeprüfter Stammzelltherapien auf eine ungebrochene und wohl auch weiterhin steigende Nachfrage schließen. Diese wird zum Teil auch befeuert von Menschen, die solche Angebote in Anspruch genommen und aus ihrer persönlichen Sicht Linderung ihrer Symptome erfahren haben (Petersen et al., 2016). Für Menschen mit schweren und bislang unheilbaren Erkrankungen bieten ungeprüfte Therapien einen Hoffnungsschimmer und diese Menschen sind mit komplexen wissenschaftlichen Daten und komplizierten Argumentationsketten nicht oder nur schwer zu überzeugen. Es steht zu hoffen, dass die dynamischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung und der regenerativen Medizin insgesamt den Menschen in den nächsten Jahren klinisch überprüfte und wirksame Therapieangebote zur Verfügung stellen und so den Markt für ungeprüfte und spekulative Angebote nach und nach austrocknen.

## 6.4 Informationsangebote

Angebote zu ungeprüften Therapien mit Stammzellen werden inzwischen in einer Vielzahl von Publikationen und webbasierten Informationen unter vielen verschiedenen Gesichtspunkten diskutiert. Mit der Plattform „A Closer Look at Stem Cells“ klärt die „International Society of Stem Cell Research (ISSCR)“ umfassend über die Möglichkeiten und Risiken von Stammzelltherapien auf (ISSCR, 2017). Die ISSCR hat 2016 auch neue Richtlinien für die Forschung mit Stammzellen und die klinische Anwendung herausgegeben (ISSCR, 2016). Die europäische Webseite „EuroStemCell.org“ erklärt – auch in deutscher Sprache – allgemeinverständlich die Ursachen von vielen schwerwiegenden Erkrankungen und die aktuellen und etwaigen zukünftigen Möglichkeiten, die Stammzellen bei der Behandlung bieten und bieten könnten (EuroStemCell, 2017). Eine australische Forschergruppe hat sich im Buch „Stem Cell Tourism and the Political Economy of Hope“ (Petersen et al., 2017) eingehend und international mit den Fragestellungen auseinandergesetzt. Eine Aufstellung unseriöser Anbieter von Stammzellbehandlungen

gen, wie sie zum Beispiel für Rückenmarksverletzungen von der „European Spinal Cord Injury Federation (ESCIF)“ (ESCIF, 2012) angeboten wird, wäre für verschiedene Erkrankungen wünschenswert. Allerdings sind derartige Aufstellungen rechtlich angreifbar und aufwendig. Die ESCIF-Webseite wurde unter anderem aus diesen Gründen leider seit 2012 nicht mehr aktualisiert. Für die USA wurde 2016 eine Liste von über 350 Unternehmen erstellt, die Patienten direkt, das heißt ohne einen Gesundheitsdienstleister (z. B. Krankenkassen), stammzellbasierte Therapien anbieten (Turner/Knoepfler, 2016). Das „German Stem Cell Network (GSCN)“ hat 2016 die Broschüre „Informationen für Patienten und Angehörige: Therapien mit Stammzellen“ publiziert (GSCN, 2016), um für Patienten im deutschen Raum einen Leitfaden beim Umgang mit Angeboten zu geben. Für die einzelnen Erkrankungen bieten selbstverständlich auch die nationalen medizinischen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen detaillierte Informationen zu Behandlungsmöglichkeiten in deutscher Sprache. All diese Angebote dienen dazu, Patienten in die Lage zu versetzen, die Chancen und Risiken solcher Behandlungen besser einschätzen zu können und mit den behandelnden Ärzten zu besprechen.

## 6.5 Fazit

Auch andere Bereiche der Medizin hatten und haben mit unseriösen Angeboten zu kämpfen. Besonders problematisch ist bei den Angeboten ungeprüfter Stammzelltherapien die große Anzahl an angeblich damit heilbaren Erkrankungen und damit an potenziell angesprochenen Patienten. Mit Berufung auf das generelle Regenerationspotenzial von Stammzellen wird die Heilung oder Linderung von Erkrankungen aller Gewebearten – oft mit ein und demselben Zellpräparat – behauptet. Das schließt insbesondere degenerative und unheilbare Erkrankungen ein. Patienten schildern oft zumindest kurzfristige Verbesserungen der geistigen und/oder körperlichen Konstitution. Schwerstkranke, die oft seit Längerem als austerapiert gelten, berichten von „gefühlten“ und hoffnungsgebenden, zum Teil auch von „messbaren“ Fortschritten. Diese Berichte sind jedoch aus diversen Gründen nicht überprüfbar. Zum einen ist die Echtheit der Patientenangaben mangels Kontaktadressen nicht nachzuvollziehen. Zum anderen sind medizinische Unterlagen aus der Zeit vor und nach der Behandlung sowie auch Informationen über die genaue Art der Behandlung nicht erhältlich. Oder es fehlen mangels bisher durchgeführter klinischer Tests Vergleichsdaten aus zugelassenen Studien. Misserfolge werden – besonders nach Zahlung von hohen Beträgen – oft nicht kommuniziert. Zumal die meisten Patienten sich darüber bewusst sind, eine „alternative“ Behandlungsmethode ausgewählt zu haben. Denn hier hat in den letzten Jahren ein Strategiewechsel in der Bewerbung durch die Anbieter stattgefunden. Einige An-

bieter weisen proaktiv auf die noch nicht gesicherte Datenlage oder fehlende klinische Studien hin und stellen sich als Alternative dar, die statistisch noch nicht bewiesen sei, aber bereits im Einzelfall überzeugt habe.

Wichtig ist, dass die wissenschaftliche Gemeinschaft sich darauf einstellt, dass besonders Patienten mit wenigen bis gar keinen schulmedizinischen Alternativen immer häufiger gewillt sind, mit eigenen Mitteln „alternative“ Methoden auszuprobieren und Dank des Internets auch schnell an solche Angebote gelangen. Gegensteuern kann man nur mit einer umsichtigen Kommunikation von Forschungsergebnissen und Informationsangeboten, die eine wohlinformierte Entscheidung des Patienten ermöglichen.

## 6.6 Literatur

- Ach, J. et al. (2006): Totipotenz und Potentialität: Zum moralischen Status von Embryonen bei unterschiedlichen Varianten der Gewinnung humaner embryonaler Stammzellen. In: *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 11: 261–321.
- Alonso, L./Fuchs, E. (2003): Stem cells of the skin epithelium. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100: 11830–11835.
- Ballantyne, C. (2009): Fetal stem cells cause tumor in a teenage boy. In: *Scientific American, News Blog*, Online-Publikation 19.02.2009. Unter: <https://blogs.scientificamerican.com/news-blog/embryonic-stem-cells-cause-cancer-i-2009-02-19/> [12.10.2017].
- Berger, I. et al. (2016): Global Distribution of Businesses Marketing Stem Cell-Based Interventions, In: *Cell Stem Cell* 19: 158–162.
- Berkowitz, A. et al. (2016): Glioproliferative Lesion of the Spinal Cord as a Complication of „Stem-Cell Tourism“. In: *New England Journal of Medicine* 375: 196–198.
- Berndt, C. (2015): Dubiose Therapie in Deutschland. In: *Süddeutsche Zeitung*, Online-Publikation 27.10.2015. Unter: <http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/dubiose-therapie-in-deutschland-mekka-der-frischzellenkur-1.2710691> [12.10.2017].
- Börger, V. et al. (2015): Therapeutisches Potenzial von extrazellulären Vesikeln aus mesenchymalen Stamm- bzw. Stromazellen. In: *Transfusionsmedizin* 5: 131–137.
- Boss, C./Zihlmann, O. (2016): Das Geschäft mit der Hoffnung. In: *Sonntagszeitung*, Online-Publikation 03.07.2016. Unter: <http://dok.sonntagszeitung.ch/2016/stammzellen/> [12.10.2017].
- Bundesgesundheitsministerium (2016): Konsolidierte Kurzfassung der Gutachten des PEI und BfArM zur parenteralen Anwendung von Frischzellen und xenogenen Organextrakten beim Menschen. In: Bundesgesundheitsministerium, Online-Publikation 29.08.2016. Unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Gemeinsame\\_Kurzfassung\\_Frischzellengutachten.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Gemeinsame_Kurzfassung_Frischzellengutachten.pdf) [12.10.2017].
- Coghlan, A. (2017): Clinic claims it has used stem cells to treat Down's syndrome. In: *New Scientist*, Online-Publikation 01.02.2017. Unter: <https://www.newscientist.com/article/mg23331113-900-clinic-claims-it-has-used-stem-cells-to-treat-downs-syndrome/> [12.10.2017].

- Deutsche Krebsgesellschaft (2014): Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. In: Onko Internetportal, Online-Publikation 10.09.2014. Unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/stammzelltransplantation.html> [12.10.2017].
- European Spinal Cord Injury Federation (2012): Unproven Therapies. In: European Spinal Cord Injury Federation (ESCIF), Online-Publikation 03.2012. Unter: [http://www.escif.org/ESCIF,,extra\\_navi,unproven\\_therapies,unproven\\_therapies.htm](http://www.escif.org/ESCIF,,extra_navi,unproven_therapies,unproven_therapies.htm) [12.10.2017].
- EuroStemCell (2017): Informationen zu Stammzellen. Online-Quelle. Unter: <http://www.eurostemcell.org/de> [12.10.2017].
- German Stem Cell Network (2016): Therapien mit Stammzellen, Informationen für Patienten und Angehörige. In: German Stem Cell Network, Online-Publikation 06.2016. Unter [http://www.gscn.org/Portals/0/Dokumente/Flyer/GSCN\\_PatientenFolder\\_2016\\_final.pdf](http://www.gscn.org/Portals/0/Dokumente/Flyer/GSCN_PatientenFolder_2016_final.pdf) [12.10.2017].
- Heinemann, T. et al. (2014): Entwicklungsbiologische Totipotenz in Ethik und Recht. V&R Unipress, Göttingen.
- International Society of Stem Cell Research (2008): Übersetzung des Patientenhandbuchs zur Stammzelltherapie. In: ISSCR: A Closer Look at Stem Cells, Online-Publikation 03.12.2008. Unter: <http://www.closerlookatstemcells.org/docs/default-source/patient-resources/patient-handbook---german.pdf> [12.10.2017].
- International Society of Stem Cell Research (2016): Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. In: ISSCR, Online-Publikation 12.05.2016. Unter: <http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf> [12.10.2017].
- Institute of Medicine and National Academy of Sciences (2014): Comparative Regulatory and Legal Frameworks. In: Stem Cell Therapies: Opportunities for Ensuring the Quality and Safety of Clinical Offerings: Summary of a Joint Workshop. The National Academic Press, Washington DC.
- International Society of Stem Cell Research (2017): A Closer Look at Stem Cells. Learn about stem cell research and its potential to impact human health. Online-Quelle. Unter: <http://www.closerlookatstemcells.org> [12.10.2017].
- Keating, A. (2012): Mesenchymal Stromal Cells: New Directions. In: Cell Stem Cell 10: 709–716.
- Koch, H.-G. (2009): Rechtsgutachterliche Stellungnahme zu strafrechtlichen Aspekten bei Behandlungen mit adulten Stammzellen. In: Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW [Publikation auf Anfrage].
- Kolata, G. (2016): A Cautionary Tale of ‚Stem Cell Tourism‘. In: The New York Times, Online-Publikation 22.06.2016. Unter: <https://www.nytimes.com/2016/06/23/health/a-cautionary-tale-of-stem-cell-tourism.html> [12.10.2017].
- Kuriyan, A. E. (2017): Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous „Stem Cells“ for AMD. In: New England Journal of Medicine 376: 1047–1053.

- Lener, T. et al. (2015): Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. In: *Journal of Extracellular Vesicles* 4: 30087.
- MacGregor, C. et al. (2015): Stem cell tourism: selling hope through unproven stem cell treatments – lessons from the X-Cell Center controversy. In: EuroStemCell, Online-Publikation 30.04.2015. Unter: <http://www.eurostemcell.org/stem-cell-tourism-selling-hope-through-unproven-stem-cell-treatments-lessons-x-cell-center> [12.10.2017].
- McGinley, L. (2017): Three women blinded by unapproved stem-cell ‚treatment‘ at South Florida clinic. In: *The Washington Post*, Online-Publikation 15.03.2017. Unter: <https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2017/03/15/three-women-blinded-by-unapproved-stem-cell-treatment-at-south-florida-clinic/> [12.10.2017].
- Munsie, M./Pera, M. (2014): Regulatory Loophole Enables Unproven Autologous Cell Therapies to Thrive in Australia. In: *Stem Cells and Development* 23: 34–38.
- Paul-Ehrlich-Institut (2012): Arzneimittel für neuartige Therapien: ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products. Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise. In: Paul-Ehrlich-Institut, Online-Publikation 06.2012. Unter: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/pu/innovationsbuero/broschuere-atmp-anforderungen-hinweise.pdf> [12.10.2017].
- Pellegrini, G./De Luca, M. (2014): Eyes on the Prize: Limbal Stem Cells and Corneal Restoration. In: *Cell Stem Cell* 15: 121–122.
- Petersen, A. et al. (2016): Stem cell miracles or Russian roulette? Patients’ use of digital media to campaign for access to clinically unproven treatments. In: *Health, Risk & Society* 17: 592–604.
- Petersen, A. et al. (2017): *Stem Cell Tourism and the Political Economy of Hope*. Palgrave Macmillan, Basingstoke, Vereinigtes Königreich.
- Scherer, J. et al. (2013): Autologe Zellpräparate: Wenn Ärzte „Arzneimittel“ im OP oder am Krankenbett herstellen. In: *Deutsches Ärzteblatt* 110: A872–A876.
- Turner, L./Knoepfler, P. (2016): Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry. In: *Cell Stem Cell* 19: 154–157.

## 7. Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem?

Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung kreiste um die Jahrtausendwende im Wesentlichen um die Frage, ob für die Forschung mit embryonalen Stammzellen menschliche Embryonen genutzt werden dürften. Dagegen sprach, dass sie als potenzielles künftiges menschliches Leben betrachtet werden könnten und damit weder vernichtet noch instrumentalisiert werden dürften. Dieser Diskurs ist weitgehend verstummt, was unter anderem auch daran liegen mag, dass zunächst parthenogenetisch erzeugte Stammzellen und ab 2006 dann induzierte Stammzellen einen Weg der Forschung ohne Embryonenverbrauch versprachen. Beide Herstellungsverfahren insinuierten, dass aus den mit ihnen erzeugten pluripotenten Stammzellen keine Embryonen entwickelt werden könnten, sodass die ethischen Bedenken entfielen (Fangerau, 2005). Diese Sichtweise wurde auch in populären Medien vertreten. Die *Frankfurter Allgemeine Zeitung* etwa frohlockte im Zusammenhang mit Shinya Yamanakas inzwischen nobelpreisgewürdigter Entwicklung von induzierten pluripotenten Stammzellen: „Künstliche Herstellung von Stammzellen gelungen. Embryonale Potenz ohne ethische Zwickmühle“ (Fangerau, 2012; FAZ Net, 2007).

Seit Oktober 2016 aber ist diese scheinbar technische Lösung des ethischen Problems Makulatur. In folgerichtiger und konsequenter Weise des eingeschlagenen Weges, induzierte pluripotente Stammzellen zur Entwicklung in möglichst jede Zellart zu bewegen, ist es einer Arbeitsgruppe um den Japaner Katsuhiko Hayashi im Mausmodell gelungen, aus Bindegewebszellen der Haut befruchtungsfähige Eizellen zu entwickeln (Hikabe et al., 2016). Würden diese nun befruchtet, wäre theoretisch die Herstellung von Embryonen aus Stammzellen möglich und die alten ethischen Bedenken wären wieder virulent.



Das Lösen der technischen Bremse hat nun aber kein wesentliches Wiederaufleben der ethischen Debatte um „embryonenverbrauchende“ Forschung mit sich gebracht. Vielmehr scheint es, als seien im Vergleich mit dem früheren Diskurs grundsätzliche ethische Diskussionen über Forschung mit Embryonen und die Herstellung von Embryonen mittels Stammzellen etwas hinter der Faszination für die Technik und die „Kunst des Möglichen“ (Hubig, 2006) zurückgetreten. Ein Grund dafür könnte darin liegen, dass schon im Jahrzehnt vor Hayashis Entwicklung mit der zunehmenden Forschung grundsätzliche ethische Bedenken eher hinter eine, auf das Technische fokussierte Betrachtung zurückgetreten sind.

Im vorliegenden Beitrag wollen wir diese These überprüfen und den Blick dabei auf den unter Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen geführten Diskurs über die legitimierbaren Dimensionen der Stammzellforschung der vergangenen zehn Jahre richten. Im Fokus sollen hier humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) stehen.

## 7.1 Ziele und Methoden der Studie

### 7.1.1 Rahmen der Studie

Zur Rekonstruktion der innerwissenschaftlichen Debatte über die ethischen Aspekte der Forschung mit hiPS-Zellen haben wir eine systematische Suche in der Literaturlieferantenbank *Web of Science* durchgeführt. Unser Ziel lag darin, einerseits einen ersten quantitativen Überblick darüber zu gewinnen, inwieweit Autoren/Autorinnen in Fachpublikationen überhaupt ethische Aspekte und Dimensionen ansprechen, wenn sie zu hiPS-Zellen publizieren. Andererseits wollten wir identifizieren, welche ethischen Bewertungen von hiPS-Zellen im Falle des Falles ausformuliert werden.

Für die Literaturrecherche haben wir die Zeitspanne zwischen 2006 und 2015 gewählt.<sup>1</sup> Einbezogen in die Analyse wurden nur englische und deutschsprachige Beiträge. Ferner haben wir uns darauf konzentriert, die Abstracts und Schlüsselwörter der identifizierten Arbeiten zu analysieren – basierend auf der Annahme, dass sowohl die

---

1 Im Jahr 2006 hatte das Team um den japanischen Forscher Yamanaka zum ersten Mal gezeigt, dass adulte Zellen in iPS-Zellen konvertiert werden können, indem vier Gene in die Hautzellen eingeführt werden, um eine Neuprogrammierung zu starten (Takahashi/Yamanaka, 2006; Takahashi/Yamanaka, 2016).

Abstracts als auch die Schlüsselwörter in Bezug auf ethische Einschätzungen die wichtigsten Aussagen in kondensierter Form wiedergeben.<sup>2</sup>

### 7.1.2 Suchstrategie

Für die elektronische Literaturrecherche (Fangerau et al., 2002) wurde die Literaturdatenbank *Web of Science* ausgewählt. Der Inhalt von *Web of Science* ist multidisziplinär, umfasst Artikel aus wissenschaftlichen Zeitschriften und deckt einen weltweiten Radius ab. Sie beinhaltet naturwissenschaftliche, sozialwissenschaftliche sowie geistes- und kulturwissenschaftliche Publikationen, die im *Science Citation Index* (SCI), *Social Sciences Citation Index* (SSCI) und *Arts and Humanities Citation Index* (A&HCI) erfasst sind. In einer thematischen Suche (Suche nach „Topic“) wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „ethic\*“ OR „risk\*“ OR „contingency“ OR „benefit\*“ OR „acceptance“ OR „social norm\*“ OR „human nature“ OR „dignity“ OR „value of life“ OR „chance\*“ OR „moral\*“ OR „hope\*“ verbunden mit dem Begriff „induced pluripotent stem cell\*“.

### 7.1.3 Auswahlverfahren

Zwei Reviewerinnen (V. R. & U. B.) haben alle Suchergebnisse anhand ihres Titels und ihrer Zusammenfassung analysiert. Nicht englische oder nicht deutsche Titel wurden verworfen. Auch Abstracts, in denen iPS-Zellen beziehungsweise hiPS-Zellen gar nicht vorkommen oder nur peripher erwähnt werden, wurden ausgeschlossen. Diskrepanzen hinsichtlich der Inklusion oder des Ausschlusses bestimmter Abstracts in die Analyse wurden diskutiert und im Konsens entschieden.

### 7.1.4 Datenanalyse

Die Abstracts wurden mittels qualitativer Inhaltsanalyse nach Mayring (2002) ausgewertet. In Bezug auf die Fragestellung sinntragende Textabschnitte aus den Abstracts wurden markiert und kategorisiert. Für die Datenanalyse haben wir MAXQDA 12 als Software verwendet, um die Erstellung der Kategorien zu formalisieren. Einige Kategorien sind deduktiv erwachsen, was bedeutet, dass das Textkorpus zum Beispiel ex-

---

2 Den Ausgangspunkt für dieses Vorgehen bildet die Überlegung, dass Autoren/Autorinnen in Abstracts und Schlüsselwörtern die ihrer Ansicht nach wichtigsten Ergebnisse und Aussagen reproduzieren und zusammenbinden.

plizit auf die Frage der „ethischen Beurteilung“ von iPS-Zellen<sup>3</sup> hin überprüft wurde und die gefundenen Textabschnitte nach dieser Kategorie markiert und sortiert wurden. In Fällen, in denen relevante Themenfelder nah an den oben genannten Zielfragen lagen, wurde induktiv eine entsprechende neue Kategorie gebildet. Dies ist beispielsweise der Fall bei der in der qualitativen Analyse neu gebildeten Kategorie „Auffällige Beschreibungen um die Entdeckung der iPS-Zellen“. Hier ist in der Analyse eine Nähe zwischen der ethischen Beurteilung von iPS-Zellen und den Umschreibungsbegriffen der iPS-Zellen ins Auge gefallen (Mayring, 2002). Zum Beispiel wurde die Einführung der hiPS-Zell-Forschung in die Stammzellforschung als ethisch „unproblematisch“ betrachtet und gleichzeitig wurden Begriffe wie zum Beispiel „revolutionär“ benutzt, um die hiPS-Zell-Forschung zu beschreiben. Unstimmigkeiten, die bei der Kategorienbildung oder Codierung entstanden, wurden im Konsens durch die Reviewerinnen (V. R. & U. B.) gelöst. Außerdem haben wir mit dem Tool AntConc die Inzidenzrate unserer für die Suche bestimmten Schlüsselwörter analysiert (Anthony, 2014).

## 7.2 Ergebnisse

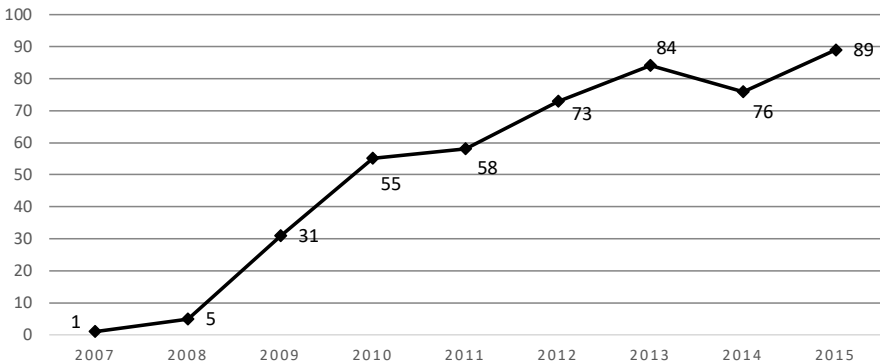
### 7.2.1 Quantitative Analyse

Die Suche in *Web of Science* (WoS) mit den oben genannten Stichwörtern in der Zeitspanne zwischen 2006 und 2015 ergab 507 Treffer. Von diesen wurden N = 472 (92,7%) Abstracts in die Studie eingeschlossen.

Die Verteilung der 472 Artikeltreffer nach Jahren ist in Abbildung 1 dargestellt:

---

3 In die Studie wurden Abstracts inkludiert, die sowohl die Schreibweisen „iPS“ als auch „hiPS“ benutzen. Denn zum einen beziehen sich die Autoren/Autorinnen bei iPS-Zellen auf hiPS-Zellen, ohne das explizit so zu benennen, zum anderen, wenn es sich um nicht humane iPS-Zellen handelt, verweisen die Autoren/Autorinnen in diesem Zusammenhang auch auf die ethische Problemlösbarkeit der potenziellen Herstellung und Kultivierung von hiPS-Zellen.

**Abbildung 1:** Verteilung der 472 Treffer nach Jahren

Im Jahr 2006, dem Jahr, in dem Yamanaka und sein Team gezeigt haben, dass adulte Zellen durch Reprogrammierung zu pluripotenten Zellen umgewandelt werden können, ergab unsere Suche noch keinen Treffer. Abbildung 1 illustriert nach 2006 eine stetige Zunahme der Zahl der Publikationen in Übereinstimmung mit unseren festgelegten Stichwörtern. Besonders ab dem Jahr 2009 stieg die Zahl der Artikel deutlich an. Die Mehrheit der Artikel erschien in den USA ( $N = 188$ ), weit dahinter stand China mit  $N = 55$  Artikeln, dicht gefolgt von Deutschland mit  $N = 46$  Artikeln. Über die Hälfte der Publikationen wurden in der Datenbank als Originalarbeiten geführt ( $N = 251$ ),  $N = 201$  der Publikationen als Reviews. Der Rest der Publikationen verteilt sich auf Editorials, Meeting-Publikationen, Bücher, Briefe oder Kurzberichte/Abstracts.

Die aufgefundenen Arbeiten lassen sich nach folgenden im WoS klassifizierten Themenfeldern sortieren (Abbildung 2):

**Abbildung 2:** Verteilung der Treffer nach Themenfeldern

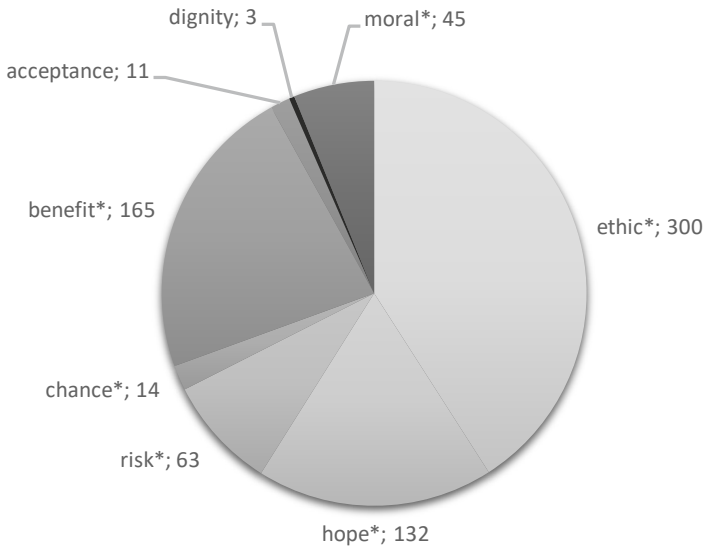
Science Technology	Life Science Biomedicine	Technology	Social Science	Arts Humanities	Physical Science
462	424	23	18	6	5

Einige Beiträge sind mehreren wissenschaftlichen Feldern zugeordnet, sodass sich die Anzahl der Zuordnungen von der Gesamtanzahl der Artikel unterscheidet. Die überwiegende Mehrheit der Publikationen wird den naturwissenschaftlichen und technischen Bereichen zugeschrieben. Diese Artikel behandeln beispielsweise die Möglichkeit

der Entwicklung von Stammzelltherapien für verschiedene bisher unheilbare Krankheiten und die Geweberegeneration. Immer wieder genannt werden hier neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes, Makuladegeneration, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder die Knorpelregeneration (Barker/de Beaufort, 2013; Abdelalim et al., 2014; Nazari et al., 2015; Nsair/MacLellan, 2011; Augustyniak et al., 2015). Diese Studien befinden sich noch in der experimentellen Phase, zum Teil in Tierversuchsstadien oder im Stadium erster klinischer Studien (siehe dazu auch Kapitel 5: Löser, Guhr, Kobold, Seiler Wulczyn). Darüber hinaus werden vornehmlich das technologische Potenzial und die technischen Errungenschaften der Erforschung der hiPS-Zellen thematisiert.

Obwohl sich in den Abstracts und den dazugehörigen Schlüsselwörtern vornehmlich die medizinischen, technischen und naturwissenschaftlichen Herausforderungen widerspiegeln, die mit der Stammzellforschung einhergehen, wird im Rahmen der Forschung mit hiPS-Zellen sowohl wertendes und präskriptives Vokabular genutzt als auch direkt auf ethische Aspekte in Bezug auf den Umgang mit hiPS-Zellen rekurriert. In Abbildung 3 ist die Häufigkeitsverteilung der gefundenen Suchbegriffe in den ausgewählten Abstracts und den von den jeweiligen Autoren/Autorinnen vergebenen Schlüsselwörtern (Keywords) dargestellt:

**Abbildung 3:** Häufigkeitsverteilung der Suchbegriffe im Textkorpus



Das in der Datenbank gesuchte semantische Feld konzentriert sich im Informationsabruf aus der Datenbank (im retrieval) auf das übergeordnete Schlagwort „Ethik“, die Kategorie „Hoffnung“ und die Zielsetzung des Nutzens, obwohl fast alle Artikel selbst wiederum aus dem naturwissenschaftlichen Bereich stammen (siehe Abbildung 2).

Begriffe wie „human nature“, „contingency“, „social norm“ oder „value of life“ tauchen in den Abstracts, deren Titeln und bei den Schlüsselwörtern nicht auf.

## 7.2.2 Qualitative Analyse

### Auffällige Beschreibungen um die Entdeckung der iPS-Zellen

In den Abstracts haben die Autoren/Autorinnen eine sehr positive Darstellung der hiPS-Zellen gewählt, die sich unter anderem sprachlich in Superlativen für die Umschreibung ihrer potenziellen Wirkung auf die regenerative Medizin ausdrückt. In einigen der Abstracts wird von einer „Revolution“ (Liebau et al., 2014; Liras, 2011; Nsair/MacLellan, 2011), die die hiPS-Zellen in das Feld der Stammzellforschung gebracht habe, gesprochen. Diese Revolution sei nicht nur mit neuen Stammzelltherapien, sondern auch mit Krankheitsmodellierungen und patientenspezifischen pharmakologischen Anwendungen verbunden. Die Forschung mit hiPS-Zellen impliziert somit ein weites potenzielles klinisches Anwendungsfeld mit hoher Erfolgsrate für viele Patienten/Patientinnen.

Ein Beispiel aus dem Jahr 2014 verdeutlicht die aufgezeigten vielversprechenden, neuen Perspektiven für die Forschungslandschaft:

„S. Yamanaka, a medical doctor and researcher, reported the possibility of reprogramming somatic cells to so-called induced pluripotent stem cells [...]. This Nobel Prize winning work has since revolutionized stem cell research and paved the way for countless new avenues within regenerative medicine.“ (Liebau et al., 2014)

Andere Autoren/Autorinnen sprechen im Zusammenhang mit hiPS-Zellen von einem „Durchbruch“, gerade auch im Zusammenhang mit den ethischen Limitationen der „embryonenverbrauchenden“ Stammzellforschung:

„The discovery of induced pluripotent stem cells (iPSCs) unraveled a mystery in stem cell research, after identification of four re-programming factors for generating pluripotent stem cells without the need of embryos. This breakthrough in generating iPSCs from somatic cells has overcome the ethical issues and immune rejection involved in the use of human embryonic stem cells“ (Rao et al., 2013).

Die hiPS-Zell-Technologie wird als überlegen gegenüber anderen Techniken bewertet (im Beispiel in Bezug auf das Problem der Immunreaktion). Andere Beiträge verdeutlichen mit Umschreibungen wie „beispiellos“, „bahnbrechend“ („epoch-making

technology“) oder „revolutionär“, welche disruptive Technologie sie mit den hiPS-Zellen assoziieren (Fujita/Fukuda, 2014; Sohn et al., 2012; Nsair/MacLellan, 2011; Robinton/Daley 2012).

### Die Konnotation der Abstracts

Die Abstracts dienen nicht nur als Grundlage für die Darstellung der (technischen) Aspekte und Ergebnisse der wissenschaftlichen Arbeit der Autoren/Autorinnen, sondern auch der (positiven) Bewertung der Legitimität der Forschung mit hiPS-Zellen – mehrheitlich wird der Einsatz von hiPS-Zellen positiv bis sehr positiv konnotiert.

In den Abstracts wird davon gesprochen, dass weltweit Patienten/Patientinnen von der Forschung mit hiPS-Zellen profitieren würden. Das folgende Beispiel illustriert, in welcher Weise die an hiPS-Zellen geknüpften großen Erwartungen und Hoffnungen artikuliert werden: „Use of these cells in high throughput analyses should broaden our insight into fundamental disease mechanisms and provide many benefits for patients, including new therapeutics and individually tailored therapies“ (Mercola et al., 2013).

Ein negativer Aspekt, der mit der Reprogrammierung von adulten Zellen zu hiPS-Zellen verbunden wird, ist das Risiko einer möglichen Tumorbildung: „the use of viral vectors, some of which are oncogenes raises the risk of tumor formation in patients, the differentiation of iPSCs into required functional cells in vivo remains to be established, the obtaining of pure populations of target cells from iPSCs is still difficult“ (Li et al., 2010).

Die mögliche Tumorbildung, verursacht durch die virale Einschleusung der Reprogrammierungsfaktoren, wird als eine Art „Sicherheitsengpass“ („safety bottleneck“) für die klinische Anwendung von hiPS-Zellen zu therapeutischen Zwecken gesehen (Bayart/Cohen-Haguenaer, 2013).<sup>4</sup>

In keinem der Abstracts werden ausschließlich negative Gesichtspunkte genannt, die mit hiPS-Zellen verbunden werden können.

### Die postulierte ethische „Überlegenheit“ der Herstellung und Erforschung von hiPS-Zellen

Den Autoren/Autorinnen erscheint es als wichtig, die hiPS-Zellen in einen breiteren Evaluierungskontext zu setzen. Sie beziehen sich in ihren Abstracts auf ethische Restriktionen oder allgemeine ethische Diskussionen, die in der Stammzelldebatte seit

<sup>4</sup> Dieses mögliche Problem kann inzwischen beispielsweise durch die Verwendung neuer nicht viraler Vektorsysteme als gelöst angesehen werden (Robinton/Daley 2012; Bayart/Cohen-Haguenaer, 2013; Takahashi/Yamanaka, 2016).

ihren Anfängen aufgetreten sind, und werben überwiegend für die hiPS-Zellen, mit denen eben diese Bedenken nun ihrer Ansicht nach endlich überwunden werden könnten. In fast der Hälfte aller Abstracts (nämlich 229, d. h. 48,5%) werden bereits ethische Besonderheiten in Bezug auf die hiPS-Zellen in der Stammzellforschung betont. Allerdings geht es hier kaum um ethische Probleme, die die Erforschung beziehungsweise der Umgang mit hiPS-Zellen in der Stammzellforschung mit sich bringen, sondern eher um ethische Problemlagen, die immer schon mit der Stammzellforschung einhergingen und jetzt durch die hiPS-Zellen aufgelöst zu sein scheinen. Da humane iPS-Zellen reprogrammierte adulte Stammzellen darstellen, bewerten die meisten Autoren/Autorinnen die Herstellung und Erforschung von hiPS-Zellen gegenüber humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) als moralisch „überlegen“.<sup>5</sup> Insbesondere würden hiPS-Zellen die ethischen Bedenken, die beispielsweise die Gewinnung von hES-Zellen mit sich bringen, umgehbar machen.

Die Autoren/Autorinnen verwenden verschiedene Formulierungen für diese Grundwertung. Eine Variation, die hier nur exemplarisch angedeutet werden kann, deren Auftreten aber den Duktus der Forschungslage im Untersuchungszeitraum prägt, ist exemplarisch in den folgenden Zitaten dargestellt:

- ▶ „In addition, iPS cells avoid the ethical concerns raised by the sourcing of human embryonic stem cells (hESCs) from embryos.“ (Carpenter/Couture, 2010)
- ▶ „iPS cells hold great promise for regenerative medicine, because iPS cells circumvent not only immunological rejection but also ethical issues.“ (Chen/Liu, 2009)
- ▶ „The pace of research on human induced pluripotent stem (iPS) cells is frantic worldwide, based on the enormous therapeutic potential of patient-specific pluripotent cells free of the ethical and political issues that plagued human embryonic stem cell research.“ (Csete, 2010)
- ▶ „The advantages of using induced pluripotent stem cells (iPSCs) instead of embryonic stem (ES) cells in regenerative medicine centre around circumventing concerns about the ethics of using ES cells and the likelihood of immune rejection of ES-cell-derived.“ (Araki et al., 2013)

Das semantische Feld umfasst folglich den Bereich des „Umgehens“, „Vermeidens“, der „Alternative“ und der „Befreiung“ von ethischen Restriktionen. In den Abstracts wird indes nicht im Detail darauf eingegangen, welche ethischen Probleme genau bei der

<sup>5</sup> Schon zu frühen Zeitpunkten der hiPS-Erforschung wird die moralische „Überlegenheit“ der Herstellung der hiPS-Zellen gegenüber hES-Zellen hervorgehoben.



Forschung mit hES-Zellen auftauchen und warum es schwierig für die Autoren/Autorinnen ist, mit diesen Problemen umzugehen. Es scheint für die Autoren/Autorinnen eine ausreichende Aussage zu sein, dass die Überlegenheit der hiPS-Zellen darin begründet liegt, dass sie einfach keine ethischen Bedenken hervorrufen.

Nur wenige der untersuchten Abstracts weisen darauf hin, dass hiPS-Zellen nicht alle ethischen Probleme umgehen beziehungsweise, dass sie trotz verschiedener Vorteile doch auch einige ethisch relevante Felder öffnen und ethische Konfliktlinien evozieren. Lediglich in elf der 472 Abstracts werden hiPS-Zellen und die Forschung mit ihnen kritisch betrachtet, indem beispielsweise potenzielle Probleme und Schäden, die durch hiPS-Zellen entstehen können, angesprochen werden. Einen ersten kurzen Blick auf die Vielfalt möglicher ethischer Diskussionspunkte rund um hiPS-Zellen eröffnet beispielsweise das folgende Zitat:

„This includes issues to do with the source of the cells, their ownership and exploitation along with questions about patient recruitment, consent and trial design when they translate to the clinic for therapeutic use.“ (Barker/de Beaufort, 2013)

Eine Übersicht über die ethischen Problemfelder, die im Zusammenhang mit hiPS-Zellen in dem untersuchten Textkorpus thematisiert wurden, bietet die folgende tabellarische Auflistung:

**Abbildung 4:** Übersicht der ethischen Themenfelder

1. Potenzialitätsargument (vgl. Stier/Schöne-Seifert, 2013)
2. Menschenwürde (vgl. Stier, 2014)
3. Klonierungsgefahr (vgl. Denker, 2009)
4. Chimärenbildung (vgl. Tang et al., 2012)
5. Gefahr der Komplizenschaft („complicity“; vgl. Brown, 2009)
6. Zellenherkunft und Besitztum der Zellen (vgl. Barker/de Beaufort, 2013).
7. Umgang mit Zufallsbefunden (vgl. Isasi et al., 2012)
8. Zustimmung des Spenders/der Spenderin zur Forschung mit „seinen/ihren“ hiPS-Zellen („informed consent“) (vgl. Lomax/Shepard, 2013)

Nicht alle Autoren/Autorinnen folgen demnach dem Argument, dass mit hiPS-Zellen die ethisch problematischen Aspekte des Verbrauchs von Embryonen umgangen werden können. So wird argumentiert, dass die zukünftige Stammzellforschung auch weiterhin mit dem Verbrauch von Embryonen einhergehen werde (Brown, 2013). In diesem

Zusammenhang wird auch über das Problem der Komplizenschaft („complicity“) in der Forschung mit hiPS-Zellen gesprochen. Da die Forschung mit hiPS-Zellen ihren Ursprung in der Erforschung von hES-Zellen (Brown, 2009) habe, stehe sie im Zusammenhang mit der Forschung, die Embryonen „verbraucht“.

In zwei der Abstracts wird aus forschungsethischer Sicht betont, dass es eine ethische Pflicht gebe, die Forschungsergebnisse an die Beteiligten zurückzugeben, insbesondere wenn es bei der Gewinnung von hiPS-Zellen zu zufälligen Befunden komme, die eine klinische Bedeutung für den/die Zellspender/in haben könnten (Isasi et al., 2012; Lomax/Shepard, 2013). Auch befassen sich die Autoren/Autorinnen mit der informierten Zustimmung und fordern, dass diese speziell auf die Anforderungen der Stammzellforschung und insbesondere auf die hiPS-Zell-Forschung zugeschnitten sein sollte (Lomax et al., 2013).

In vier Beiträgen wird die Möglichkeit der Totipotenz von hiPS-Zellen, das heißt der Fähigkeit, sich zu einem vollständigen Organismus zu entwickeln, und die damit verbundene Möglichkeit der Erschaffung von lebensfähigen Embryonen unter Verwendung der tetraploiden Komplementierung<sup>6</sup> diskutiert und die daraus resultierenden ethischen Probleme angesprochen (Stier/Schöne-Seifert, 2013; Stier, 2014; Lee et al., 2009; Sawai, 2014). Im Wesentlichen werden das Potenzialitätsargument und die Klonierung von Individuen als diskussionswürdig genannt.

Die hier identifizierten und analysierten vier Abstracts stellen fest, dass vor dem Hintergrund einer möglichen Anwendung der tetraploiden Komplementierung unter Verwendung von hiPS-Zellen das Potenzialitätsargument analog zu menschlichen Embryonen auch in Bezug auf hiPS-Zellen greifen müsse. Daraus schließt ein Beitrag, dass entsprechend auch hiPS-Zellen schützenswert seien (Sawai, 2014). Zwei Beiträge argumentieren dagegen, dass eben dieser Analogieschluss das Potenzialitätsargument als solches unterminiere, da die daraus folgende Konsequenz absurd sein müsse, dass auch hiPS-Zellen und letztlich jede adulte menschliche Zelle in derselben Weise schützenswert sei wie menschliche Embryonen („absurd extension argument“) (Stier/Schöne-Seifert, 2013; Stier, 2014). Da das Potenzialitätsargument durch sein normatives Kriterium der Totipotenz nicht in der Lage sei, schützenswerte von nicht schützenswerten Entitäten abzugrenzen, sei es grundsätzlich (das heißt auch in Bezug auf menschliche

<sup>6</sup> Als „tetraploide Komplementierung“ bezeichnet man ein bestimmtes Verfahren zum Nachweis der Pluripotenz von tierischen Stammzellen. Dabei werden aus ES-Zellen durch Fusion miteinander Zellen mit einem doppelten Chromosomensatz erzeugt, die nur noch extraembryonales Gewebe (Trophoblast) bilden können. Fügt man diesem tetraploiden Zellverband pluripotente Stammzellen hinzu, entwickelt sich aus diesen ein überlebensfähiger Embryo (siehe hierzu: <http://www.drze.de/im-blickpunkt/forschungsklonen/module/tetraploide-embryo-komplementierung>).

Embryonen) abzulehnen. Daneben wird in einem Abstract erwähnt, dass ethische Bedenken bestünden, da es durch die tetraploide Komplementierung theoretisch möglich sei, Individuen zu klonen (Denker, 2009). Da sich der bei der tetraploiden Komplementierung entstehende Embryo aus den zugegebenen hiPS-Zellen entwickelt und die gleiche Erbinformation hat wie diese Zellen, ist er genetisch betrachtet ein Klon des/der Hautzellenspenders/in, aus dem die hiPS-Zellen generiert wurden. Daher ist das Verfahren an sich eine Klonierungstechnik und wird nur im Mausmodell angewendet, da eine Anwendung am Menschen als reproduktives Klonen weltweit verboten ist.<sup>7</sup>

### Risiko-Nutzen-Relation

Neben der Betrachtung der Ausführungen zu ethischen Beurteilungen des Umgangs mit hiPS-Zellen ist ebenfalls ein analytischer Blick auf die Risiko-Nutzen-Argumentationen rund um die hiPS-Zell-Thematik lohnenswert. Es scheint, dass grundlegende ethische Debatten um moralische Werte, die in den Anfangszeiten der Stammzellforschung dominant waren, zugunsten von technisch-geprägten Verhandlungen über zu minimierende Risiken und zu maximierenden Nutzen in den Hintergrund treten. In dieser Lesart sind auch Beschreibungen zu verorten, die sich etwa mit Argumenten rund um die Sicherheit oder (technische) Anwendbarkeit von hiPS-Zellen beschäftigen.

So weisen einige Autoren/Autorinnen darauf hin, dass die Verwendung von aus hiPS-Zellen abgeleiteten therapeutischen Zellprodukten auch Risiken beinhaltet. Beispielsweise heißt es in einer Studie: „However, recent genomic studies have revealed epigenetic and genetic abnormalities associated with induced pluripotency, a risk of teratomas, and immunogenicity of some iPSC derivatives“ (Fu/Xu, 2012). Entweder wird wie hier nur erwähnt, dass Risiken bestehen, oder es wird zusätzlich beschrieben, dass die Risiken ähnlich seien wie bei hES-Zellen – und somit eine Art Aufrechnung von Risikoprofilen vorgenommen. Aus den ausgewerteten Abstracts wird nicht ersichtlich, wie hoch die eigentlichen Risiken eingeschätzt werden. Nur in Auszügen wird erwähnt, dass dieser Sicherheitsengpass überwunden werden müsse und dass die „Sicherheit“ bei zukünftigen klinischen Anwendungen die höchste Priorität haben müsse (Bayart/Cohen-Haguenauer, 2013).

7 Begründet wird dieses Verbot mit moralischen Argumenten wie der Missachtung der Individualität und der Persönlichkeit der so erschaffenen Menschen. Dem menschlichen Embryo wird durch das reproduktive Klonen ein bestimmtes und ausgewähltes Erbgut zugewiesen und somit untersteht die so erschaffene Person den Vorstellungen und Wünschen des „Herstellers“. Diese gezielte Herstellung eines Individuums wird als eine Verletzung der Würde angesehen, denn dieses Individuum sei kein „Selbstzweck“, sondern diene nur als Mittel für die Interessen Dritter (Oduncu, 2001).

Ein sehr großer Vorteil beziehungsweise Nutzen von hiPS-Zellen gegenüber hES-Zellen wird darin gesehen, dass durch sie eine spendereigene (autologe) Transplantation von Zellen möglich sei, wodurch eine Immunabwehr in der klinischen Anwendung von hiPS-Zellen vermieden werden könne (Lin et al., 2011).

In den Abstracts weisen die Autoren/Autorinnen außerdem auf die Bedeutung von hiPS-Zellen für die Pharmakologie und die Möglichkeit therapeutischer Anwendungen hin (Fujita/Fukuda, 2014; siehe dazu auch Grskovic et al., 2011).

Häufig werden in den Abstracts bereits Hoffnungen artikuliert, hiPS-Zellen könnten zur Therapie konkreter Krankheiten eingesetzt werden, bei denen bisher begrenzte therapeutische Möglichkeiten bestehen. Die Hoffnungen konzentrieren sich fast immer auf eine personalisierte regenerative Medizin (Condic/Rao, 2008). Es wird auch von der Hoffnung gesprochen, dass Krankheiten besser erforscht und verstanden werden könnten (Abdelalim et al., 2014). Zusätzlich wird der Begriff „Versprechen“ verwendet, um das Potenzial von hiPS-Zellen zu beschreiben. So wird der Begriff genutzt, um den zukünftigen Nutzen für die regenerative Medizin im Allgemeinen hervorzuheben: „iPS cells hold great promise for regenerative medicine“ (Chen/Liu, 2009).

Bei der Modellierung von Krankheiten mit hiPS-Zellen zur Erforschung der pathologischen Mechanismen werden vor allem chromosomale oder monogenetisch bedingte Erkrankungen wie das Down-Syndrom oder Chorea Huntington, aber auch komplexe Krankheiten wie Diabetes mellitus als Zielmodelle in Betracht gezogen. Für mögliche therapeutische Ansätze stehen nach Aussagen der Autoren/Autorinnen vornehmlich neurodegenerative Erkrankungen im Fokus. Zuletzt werden hiPS-Zellen zur Gewebegewinnung vorgesehen für geschädigte Knorpel, Nieren, Leber oder für den Zahnersatz (Chen/Xiao, 2011; Park/Im, 2014; Chen et al., 2014; Sriyaya et al., 2012). Gelegentlich werden sie wie eine Panazee präsentiert, wie das folgende Zitat verdeutlicht:

„Stem cells have the remarkable potential to develop into many different cell types, essentially without limit to replenish other cells as long as the person or animal is still alive, offering immense hope of curing Alzheimer’s disease, repairing damaged spinal cords, treating kidney, liver and lung diseases and making damaged hearts whole.“ (Chen et al., 2014)

### 7.3 Diskussion

Unsere Analyse hatte zum Ziel, die in den Abstracts der Beiträge thematisierten ethischen Aspekte zu hiPS-Zellen seit Beginn ihrer Entdeckung zu rekonstruieren und zu prüfen, ob eher eine Risikodebatte als eine moralische Diskussion den Diskurs dominiert. Eine der Einschränkungen der Untersuchung liegt darin, dass die Suche auf die

in englischer und deutscher Sprache publizierten Abstracts beschränkt war. Eine andere Einschränkung könnte darin bestehen, dass die gewählten Suchbegriffe nicht alle relevanten Abstracts in Bezug auf unsere Forschungsziele aus der genutzten Literaturliteraturdatenbank extrahiert haben.

### Risikodebatte

Dennoch illustriert die Analyse, dass das Aufkommen von hiPS-Zellen die diskursive Landschaft der Stammzellforschung beeinflusst hat. Die Einführung von hiPS-Zellen in die Forschung wird von der Mehrheit der Autoren/Autorinnen als äußerst positiv bewertet, wenn nicht sogar ausdrücklich begrüßt. In der überwiegenden Zahl der Abstracts werden von den Autoren/Autorinnen die mit dem hiPS-Zell-Einsatz einhergehenden Risiken im Vergleich zu anderen Stammzelltypen als geringer eingeschätzt, insbesondere was die Möglichkeit der körperfremden (allogenen) Transplantation und das Umgehen der immunologisch bedingten Abstoßung betrifft. Die Kombination dieser Aspekte ist offenbar ausreichend, um hiPS-Zellen als bahnbrechende Entdeckung in der Stammzellforschung oder gar als „revolutionär“ für die Ansätze der regenerativen Medizin zu feiern. Risiken, die durch eine virale Herstellung von hiPS-Zellen entstehen können (wie etwa die Bildung von Teratomen oder epigenetische und genetische Veränderungen) werden zwar erwähnt und eindeutig als ein Sicherheitsrisiko für zukünftige potenzielle klinische Anwendungen hervorgehoben. Jedoch scheinen diese Risiken die weitere Forschung mit hiPS-Zellen für ihren späteren therapeutischen Einsatz nicht nachhaltig zu behindern, so der Duktus der Mehrzahl der untersuchten Abstracts. Eher wird in den Abstracts davon ausgegangen, dass dieses Sicherheitsrisiko eine Herausforderung für die Forschung darstelle, die mittels entsprechender Techniken wie die Verwendung von neuen nicht viralen Vektorsystemen in naher Zukunft gemeistert werden könne.

So zumindest lässt sich das Argumentationsmuster fassen, das erklären helfen könnte, weshalb das Risiko zum Beispiel möglicher Teratombildungen die Euphorie der Autoren/Autorinnen über hiPS-Zellen nicht gravierend dämpft. Hinter dieser Argumentationslinie scheint sich eine Konzeption von Risiko zu verbergen, die es ermöglicht, die Entscheidung zu treffen, mit der Forschung mit hiPS-Zellen fortzufahren. Diese Konzeption geht davon aus, dass das Erkennen von Risiken schon dazu beiträgt, sie zu minimieren. So sprechen die Autoren/Autorinnen explizit nicht von Gefahren, die von hiPS-Anwendungen für zukünftige Patienten/Patientinnen ausgehen könnten, sondern lediglich von Risiken, die kontrollierbar und beherrschbar zu sein scheinen und die sogar zukünftig positiv gewendet werden könnten, sodass letztendlich die Risiken nicht mehr bestehen. Das den Ausführungen der Autoren/Autorinnen zugrunde liegende Ri-

sikokzept scheint sich an einer Zukunftsvorstellung zu orientieren, die – wie Bora es formuliert – durch Forschung und Technik berechenbar erscheint oder zumindest nicht akzeptiert, „dass Zukunft intransparent und unkalkulierbar ist“ (Bora, 2012).

Nur in den (im Korpus wenigen) rein an ethischen Fragestellungen orientierten Abstracts findet Erwähnung, dass bei der Analyse des Genoms der gewonnenen hiPS-Zellen nicht nur genetische Mutationen, die Tumore bilden können, identifiziert werden können, sondern auch das Risiko für Zufallsbefunde besteht, die möglicherweise eine klinische Bedeutung für den/die Spender/in der adulten Zellen haben könnten. Die daraus folgenden prädiktiven, prophylaktischen oder therapeutischen Konsequenzen ziehen die Forderung nach einer spezifischen Aufklärung nach sich. Zum einen betreffen die Zufallsbefunde die Gesundheit des/der Zellspenders/in. Daraus wird das Anrecht des/der Spenders/in auf das Wissen über mögliche diagnostisch oder prädiktiv relevante Informationen abgeleitet. Zum anderen sollte aber auch das Recht des/der Spenders/in auf Nichtwissen berücksichtigt werden, falls diese ausdrücklich nicht über derartige Befunde informiert werden wollen. Das kann etwa der Fall sein, wenn ein/e Spender/in befürchtet, seine/ihre Lebensführung nach einer solchen Information verändern zu müssen oder bei einer fatalen Vorhersage zum sogenannten „gesunden Kranken“ zu werden. Der Umstand, dass genetische Informationen zusätzlich noch Familienangehörige betreffen können, verkompliziert die Folgenabschätzung weiter. Daher wird bei hiPS-Zellen ein dringender Regelungsbedarf gesehen, wie mit Zufallsbefunden umgegangen werden soll (Rudnik-Schöneborn et al., 2014). Zellspender/-innen für die Gewinnung von hiPS-Zellen müssten umfassend auch über die Möglichkeit von Zufallsbefunden informiert werden und im Sinne eines informierten Einverständnisses der Entnahme und Weiterverarbeitung ihrer Zellen zustimmen.

### Besitz und Consent

Die Frage, wem die gewonnenen hiPS-Zellen gehören, ist ebenfalls im Kontext der Gewinnung von hiPS-Zellen zu klären. Da die Zellen von lebenden Personen stammen, und nicht wie hES-Zellen von dann zerstörten Embryonen, ist offen, in wessen Besitz diese hiPS-Zellen sich befinden und wer über sie zu welchem Zeitpunkt wie bestimmen darf. Der Krebspatientin Henrietta Lacks<sup>8</sup> wurden beispielsweise 1951 von ihrem behandelnden Arzt in den USA unwissentlich Gewebeproben entnommen, wodurch ihr Fall negative Berühmtheit erlangte: als Fall eindeutiger Missachtung sowohl der infor-

**8** Der afroamerikanischen Patientin, welche an einem Zervixkarzinom litt, wurden in den USA Gewebeproben dieses Tumors entnommen, aus welchem 1952 die ersten humanen Zelllinien gewonnen wurden. Diese sog. HeLa-Zellen wurden nach der Patientin benannt (Schmitz, 2011).

mierten als auch der selbstbestimmten Zustimmung. Die so entnommenen Krebszellen der Patientin bildeten die Grundlage vieler Forschungserfolge wie zum Beispiel bei der Entwicklung einer Schutzimpfung gegen Polio – jedoch ohne dass die Patientin, die kurz nach der Entdeckung ihres Krebsleidens verstarb, oder ihre Familie darüber in Kenntnis gesetzt oder finanziell an den Erfolgen beteiligt wurden (Tanne, 2010). Dieser Themenkomplex wird durch die Etablierung von nationalen und internationalen hiPS-Zell-Banken und Repositorien in zunehmendem Maße adressiert.

Im Zentrum der Debatte stehen die Aspekte der Reichweite und Detailliertheit von Aufklärung und Zustimmung zu Studien mit hiPS-Zellen wie etwa die Darlegung der wirtschaftlichen Interessen, der Rückverfolgbarkeit, der Handhabung der Kontaktaufnahme im Forschungsverlauf, der Teilhabe der Zellspender/-innen an den gewonnenen Forschungsergebnissen, der Weitergabe von Zellmaterial an Dritte, der Lagerung und Nutzungsdauer oder auch der Gestaltung der Möglichkeit zum Rücktritt vom Forschungsvorhaben (Lowenthal et al., 2012). Weiter wird diskutiert, ob und inwiefern hiPS-Zellen zu Forschungszwecken in tierische Embryonen transplantiert werden dürfen, was an diesen erforscht werden darf, wo die Nutzungsrechte liegen und ob bei einem Rückzug der Zustimmung des Spenders/der Spenderin zur Forschung alle beteiligten Institutionen, an die Zellen weitergegeben wurden, die Proben vernichten müssen. Bei all diesen Themenfeldern geht es um die Wahrung der Autonomie des Zellspenders/der Zellspenderin. Wenn ein potenzieller Zellspender/eine potenzielle Zellspenderin erwägt, seine/ihre somatischen Zellen für die Programmierung zu induzierten pluripotenten Stammzellen und für die Forschung mit diesen freizugeben, sollte dieser/diese umfassend darüber aufgeklärt werden, was mit seinen/ihren Zellen in der Forschung geschehen soll und zu welchen Zwecken. Nur so kann ein potenzieller Zellspender/eine potenzielle Zellspenderin tatsächlich auch eine informierte selbstbestimmte Entscheidung darüber treffen, ob er/sie seine/ihre somatischen Zellen tatsächlich unter den gegebenen Bedingungen spenden möchte oder nicht.

Exemplarisch sei hier auf die Arbeit von Lowenthal und Kollegen/Kolleginnen verwiesen, die 25 Formulare zu informierter Zustimmung aus dem iPS-Kontext analysiert sowie Befragungen von Interessensvertretern/Interessensvertreterinnen durchgeführt haben, um ein ganzheitliches „informed-consent-Modell“ zu entwickeln (Lowenthal et al., 2012). Die Dimensionen, die nach dieser Arbeit in Aufklärungsgesprächen und -dokumenten adressiert werden, umfassen danach:

- ▶ „future research uses“ – die Aufklärung der Zellspender/-innen über die Möglichkeit zukünftiger Forschung, die zum Zeitpunkt der Zellspende noch nicht bekannt sind,
- ▶ „traceability“ – die Rückverfolgbarkeit der Zellspenden,

- ▶ „return of benefit and information“, wobei die Präferenzen der Teilnehmer/-innen bezüglich der Rückmeldung der Forschungsergebnisse festgehalten werden sollten, auch wenn es unwahrscheinlich ist, dass die Teilnehmer/-innen von den Forschungsergebnissen direkt profitieren,
- ▶ „risk to confidentiality“, was die Beschreibung der Risiken für die Datensicherheit eines/einer Probanden/in beinhalten sollte,
- ▶ „sustained interaction“, womit eine anhaltende Interaktion zwischen den an Studien Teilnehmenden und den Forschern/Forscherinnen erstrebt wird,
- ▶ „withdrawal“, was das Recht beinhaltet, die gespendeten Zellen aus der Forschung zurückzuziehen,
- ▶ „commercial product development“, womit die Teilnehmer/-innen über potenzielle kommerzielle Gewinne informiert werden sollten, da diese ihr Verhalten zum Spenden ihrer Zellen beeinflussen könnten,
- ▶ „storage, banking, and exchange“, womit die Teilnehmer/-innen über die Rückstellungen der Zellen für zukünftige Verwendungen informiert werden sollten, unabhängig von Ziel oder Ort der Verteilung der gespendeten Zellen,
- ▶ „recontact and recontact“, was die Möglichkeit des Kontaktierens der Zellspender/-innen meint, wenn andere als die abgesprochene Forschung mit den gespendeten Zellen durchgeführt werden soll oder wenn sich für den/die Spender/in neue gesundheitsrelevante Informationen aus der Forschung ergeben,
- ▶ „reassurance“ als Hinweis darauf, dass die Spender/-innen informiert werden sollen, dass bestimmte Zellanwendungen nicht durchgeführt werden, wie zum Beispiel die Klonierung.

Mithilfe eines solchen ganzheitlichen hiPS-spezifischen Ansatzes soll den Zellspendern/Zellspenderinnen die Möglichkeit gegeben werden, auf der Grundlage ihrer Werte, Überzeugungen und Lebensvorstellungen zu entscheiden, welche hiPS-Zell-Forschung sie als unterstützenswert erachten und für welche sie folglich gegebenenfalls Zellen spenden möchten. Dies ist nur möglich, wenn sichergestellt wird, dass die Beteiligten tatsächlich verstehen, was hiPS-Zellen beziehungsweise allgemein Stammzellen sind und welches Potenzial sie für die Forschung und die potenzielle klinische Anwendung haben könnten.<sup>9</sup> Gleichzeitig gilt es aber auch, wie Lowenthal und Kollegen/Kolleginnen betonen, die Interessen der Forscher/-innen oder der Gesellschaft mitzu-

<sup>9</sup> Z. B. hat eine Studie aus dem Jahre 2016 ergeben, dass die Mehrheit der Studienteilnehmer/-innen angegeben hat, grundsätzlich zu verstehen, was Stammzellen sind, aber beim genaueren Nachfragen lediglich etwas mehr als 16 % tatsächlich Fragen zu Stammzellen richtig beantwortet haben (McCaughy et al., 2016).



denken sowie Praktikabilitätsaspekte und den administrativen Aufwand zu berücksichtigen (Lowenthal et al., 2012). An dieser Stelle sei hier auch auf die „International Society for Stem Cell Research – ISSCR“ verwiesen, die auf den neuen Forschungsstand reagierend 2016 ihre Richtlinien erweitert hat. Viele der von Lowenthal et al. vorgebrachten Gesichtspunkte finden hier Berücksichtigung. Neben grundsätzlichen ethischen Empfehlungen wurden in ihre Richtlinien auch Empfehlungen zum Umgang mit hiPS-Zellen in der Forschung aufgenommen. Die Richtlinie beinhaltet in ihrem Appendix eine ausführliche Liste relevanter Aspekte für die informierte Zustimmung bezüglich der Forschung mit humanen Stammzellen. Je nach Projekt, für welches humane Zellen gesammelt werden, sollten bestimmte Aussagen aufgenommen werden, wie zum Beispiel, dass möglicherweise pluri- oder totipotente Zellen hergestellt werden, dass diese genetisch manipuliert werden oder auch Tier-Mensch-Chimären gebildet werden könnten. Auch gehört dazu, dass die Teilnehmer/-innen aufgeklärt werden, für welche Forschung die Zellen verwendet werden könnten und wem (falls es tatsächlich dazu kommt) die abgeleiteten Zellen transplantiert werden würden.<sup>10</sup>

Von zentraler Bedeutung erscheint hier die Transparenz im Umgang mit Zelllinien und der Praxis ihrer Sammlung und Lagerung. Der Forderung nach mehr oder weniger standardisierten Aufklärungs- und Anwendungsverfahren wird hier zunehmend nachgekommen. Auf den Webseiten einiger hiPS-Zell-Banken finden sich Verweise auf interne Richtlinien zum Umgang mit Zellen und Zelllinien. Beispielhaft sei hier die Implementierung interner Richtlinien für den Zugang und den Austausch von Daten und Materialien des Forschungskonsortiums des „Stem cells for Biological Assays of Novel drugs and predictive toxicology“ (StemBANCC) erwähnt. Das Ziel des Projektes ist es, 1.500 hiPS-Zell-Linien von 500 Personen zu generieren und sie den Forschern/Forscherinnen für Untersuchungen von Krankheiten, Entwicklungen neuer Therapien und der Testung der Wirksamkeit und Sicherheit neuer Medikamente zur Verfügung zu stellen.<sup>11</sup> Michael Morrison und Kollegen/Kolleginnen stellten 2015 dar, wie mit Daten und Materialien innerhalb des Forschungskonsortiums umgegangen werden soll. Ausgehend davon, dass es sich um sensibles Material handelt (Zelllinien), wird ein Regelungsrahmen implementiert, in dem festgehalten wird, dass zum Beispiel alle Konsor-

<sup>10</sup> Unter: <http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translatiiond67119731dff6ddb37cff0000940c19.pdf?sfvrsn=4> [15.12.2017].

<sup>11</sup> Unter: <http://stembancc.org> (siehe weitere Webseiten, auf welchen zum Teil zum Umgang mit Daten und Material eingegangen wird: <http://www.ebisc.org/>, <https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/e/research/stock.html>; und die Webseite, welche sich auf die ethischen Aspekte der hiPS-Zell-Forschung konzentriert: <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/uehiro-ethics/en/>).

tiumspartner/-innen den gleichen und fairen Zugang zu allen hiPS-Zell-Linien haben sollen oder dass Forschung mit seltenen hiPS-Zell-Linien in Bezug auf das jeweilige Forschungsvorhaben einer gesonderten Genehmigung bedurften (Morrison et al., 2015).

### Embryonenforschung und Komplizenschaft

Als bemerkenswerter Befund aus der Inhaltsanalyse der untersuchten Abstracts ist ferner zu benennen, dass vor allem die ethische Debatte zur Forschung mit hES-Zellen die Sichtweise der Wissenschaftler/-innen stark geprägt und beeinflusst zu haben scheint. Dies legen zumindest unsere Ergebnisse nahe, die verdeutlichen, wie oft und mit welcher Ausdruckskraft die ethischen Aspekte um hiPS-Zellen mit den ethischen Argumenten rund um hES-Zellen kontrastiert werden.

Das in den Abstracts aufgeführte Potenzialitätsargument spricht humanen Embryonen das Vermögen zu, sich zu einer Person, das heißt einem Subjekt, entwickeln zu können. Daraus resultiert, dass humanen Embryonen die Würde einer Person zukomme. Nach dieser Argumentation bestimmt demnach nicht das aktuelle Vorhandensein bestimmter moralisch relevanter Eigenschaften oder Fähigkeiten wie zum Beispiel Bewusstsein oder Urteilskraft über den Personenstatus eines Embryos, sondern das prinzipielle Potenzial zur Ausbildung derlei personaler Eigenschaften (Wieland, 2003). Die Kritik an diesem Argument besteht im Wesentlichen darin, dass postuliert wird, man könne nicht aus dem Potenzial humaner Embryonen logisch deren Würde und Personenstatus herleiten, sodass folglich Embryonen auch keine volle Schutzwürdigkeit zugesprochen werden dürfe.

In einem Abstract wird von einer moralischen Komplizenschaft („complicity“) der hiPS-Zell-Forschung mit der „embryonenverbrauchenden“ Stammzellforschung gesprochen. Hier wird davon ausgegangen, dass die Forschung mit hiPS-Zellen ihren Ursprung in der Forschung mit hES-Zellen habe beziehungsweise die Forschung mit hiPS-Zellen mehr Forschung mit hES-Zellen erfordere, weil das Vergleichsmoment der besser erforschten hES-Zellen für die hiPS-Zell-Forschung gebraucht wird (Brown, 2013). Unter einer moralischen Komplizenschaft kann eine indirekte Teilhabe an einem moralisch als kritisch erachteten Verfahren verstanden werden (Birnbacher, 2003). Wenn aber die hiPS-Zell-Forschung ihren Ursprung in der hES-Zell-Forschung hat und zudem die hiPS-Zell-Forschung zu einem großen Anteil Forschung mit hES-Zellen erfordert, trägt diese indirekt zur Zerstörung von Embryonen bei. Wenn also den Argumenten, die gegen die Zerstörung von Embryonen zu Forschungszwecken sprechen, gefolgt wird, dann müsste in letzter Konsequenz auch ein Veto gegen die Forschung mit hiPS-Zellen postuliert werden. Dieser Gedankengang wird allerdings in den untersuchten Abstracts kaum ar-

tikuliert, vielmehr wird in der Mehrheit der Abstracts betont, dass hiPS-Zellen eben keine Embryonen für die Stammzellforschung zerstören und damit hES-Zellen gegenüber ethisch „überlegen“ seien. Tatsächlich erscheint jedoch eine derartige tiefer gehende Verhandlung darüber, inwiefern die aktuelle hiPS-Zell-Forschung auf hES-Zellen angewiesen ist und zusätzlich auch diese möglicherweise befördert, notwendig, um eine hinreichend bioethische Reflexion sicherzustellen. Denn würde die hiPS-Zell-Forschung auf der hES-Zell-Forschung beruhen beziehungsweise diese zusätzlich erfordern, wäre die Euphorie über die „ethische Problemlosigkeit“ der Forschung um hiPS-Zellen besonders kritisch zu betrachten. Stellte sich heraus, dass die Forschung mit hiPS-Zellen auf hES-Zellen angewiesen wäre, dann müsste folgerichtig die Debatte um die Legitimation des Verbrauches von Embryonen zu Forschungszwecken verstärkt auf den Prüfstand gestellt werden. Die ethische Debatte um den moralischen Status von Embryonen, deren Dreh- und Angelpunkt die Pro- und Kontraargumentation um S(pezies), K(ontinuum), I(dentität) und P(otenzialität) darstellt (siehe hierzu Damschen/Schönecker, 2003), bliebe somit bestehen. Positionen, wonach letztlich diese Debatte aber steril bleibt, da sich die Pro- und Kontraargumente aufzuheben scheinen und sich die ethische Debatte an der Stelle in einer Aporie auflöst, wären ebenfalls zu beachten (Wallner, 2008). Darüber hinaus drängt sich die Frage auf, ob die hES-Zell-Forschung, die bis dato als der „Goldstandard“ in der Stammzellforschung eingestuft wird, trotz hiPS-Zell-Forschung nicht auch weiterhin diese Rolle einnehmen wird.

### Gerechtigkeit

Weitgehend offen bleibt im Untersuchungskorpus die Frage nach der Zuordnung und Priorisierung von Ressourcen: In den Abstracts wird nicht darauf eingegangen, nach welchen Priorisierungskriterien sich die Forschung mit hiPS-Zellen auf jeweils bestimmte Erkrankungen ausrichten sollte. Weder die technischen Möglichkeiten oder Beschränkungen werden als Begründung angeführt, die Forschung auf bestimmte Krankheiten zu richten, noch ist ersichtlich, warum für bestimmte Krankheiten besondere Forschungsanstrengungen aufgewandt werden sollten (z. B. weil sehr viele Menschen an diesen Krankheiten leiden oder weil es sonst keine anderen Therapieoptionen für diese Krankheiten gibt). So stellt sich hier aus ethischer Sicht die Frage nach einer „gerechten“ Forschung mit hiPS-Zellen. Das bedeutet, dass zu diskutieren und zu klären wäre, welche Kriterien es dafür gibt, die Forschung auf eine bestimmte Krankheit auszurichten, mithin Ressourcen fair im Hinblick auf die hiPS-Zell-Forschung zu verteilen. Daher sollten gute Gründe angegeben werden, warum eine Forschungsrichtung bevorzugt wird. Das bedeutet, dass die Input-Outcome-Relation der jeweiligen Forschung zu

bewerten und in der Konsequenz dann die entsprechenden Prioritäten bezüglich der hiPS-Zell-Forschung zu setzen wären. Außerdem sollten die Zugangsmöglichkeiten für potenzielle klinische Anwendungen für Patienten/Patientinnen mitgedacht und gesichert werden (Wallner, 2008), insbesondere wenn die Ergebnisse dieser Forschung darauf abzielen, Gesundheit im Sinne einer Bedingung für Chancengleichheit auf Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu fördern oder wiederherzustellen (z. B. Daniels, 1985).

## 7.4 Fazit und Schlussbemerkung

Vor dem Hintergrund dieses Spektrums an ethischen Feldern scheint uns die Auseinandersetzung mit zwei Komplexen der hiPS-Zell-Forschung zumindest für die bioethische Debatte besonders sinnvoll. Zum einen sollten die Fragen geklärt werden, inwiefern die hiPS-Zell-Forschung auf die hES-Zell-Forschung angewiesen ist und inwiefern die hiPS-Zell-Forschung vor diesem Hintergrund überhaupt die Möglichkeit birgt, hES-Zell-Forschung irgendwann (vollständig) ersetzen zu können. Würden beide Fragen dahingehend beantwortet werden können, dass keine hES-Zell-Forschung mehr notwendig ist, könnte die Forschung mit hiPS-Zellen partiell – zumindest bezüglich der eher fundamentalen Fragestellungen – als unproblematisch eingestuft werden. Würde nur eine der beiden Fragen negativ beantwortet, ist die ethische Debatte um den Status des Embryos und seines Verbrauchs in der Stammzellforschung nicht vermeidbar.

Des Weiteren geht es eher um anwendungsorientierte Fragestellungen. So sollte zum Beispiel der Umgang mit möglichen Risiken, die die hiPS-Zellen in der potenziellen klinischen Anwendung mit sich bringen, abwägend diskutiert werden. Hier ist etwa die Frage zu verorten, inwiefern bestimmte Risiken bei bestimmten möglicherweise nur bedingt oder gar nicht zu therapierenden Erkrankungen für Patienten/Patientinnen als hinnehmbar bewertet werden können – oder eben auch nicht. Auch Eigentumsfragen, Fragen zu Zufallsbefunden und informierter Zustimmung sowie Fragen nach gerechter Ressourcenverteilung, die sowohl für den Forschungskontext, aber auch für die potenzielle klinische Anwendung relevant sind, müssten speziell mit Bezug zur klinischen Stammzellforschung erörtert werden. Hier wäre die Etablierung einheitlicher Richtlinien sinnvoll, um eine verantwortungsvolle Forschung gegenüber den Zellspendern/Zellspenderinnen und zukünftigen Patienten/Patientinnen zu gewährleisten.

So ist noch vieles im Umgang mit diesem relativ neuen Forschungszweig offen oder wie Yamanaka selbst es in einem Interview mit der *New York Times* jüngst formulierte:

„iPS cells are only 10 years old. The research takes time. That’s what everybody needs to understand.“ (NY, 2017)

## 7.5 Danksagung

Die vorliegende Studie ist Teil des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsprojekts „Multiple Risks: Coping with Contingency in Stem Cell Research and Its Applications“. Wir danken Hannah Schickl und Martin Zenke für ihre hilfreichen Kommentare.

## 7.6 Literatur

- Abdelalim, E. M. et al. (2014): Pluripotent Stem Cells as a Potential Tool for Disease Modelling and Cell Therapy in Diabetes. In: *Stem Cell Rev and Rep* 10(3): 327–337.
- Anthony, L. (2014): AntConc (Version 3.4.4) [Computer Software]. Tokyo, Japan: Waseda University. Unter: <http://www.laurenceanthony.net/>.
- Araki, R. et al. (2013): Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells. In: *Nature* 494(7435): 100–104.
- Augustyniak, E. et al. (2015): The role of growth factors in stem cell-directed chondrogenesis: a real hope for damaged cartilage regeneration. In: *Int Orthop* 39(5): 995–1003.
- Barker, R. A./de Beaufort, I. (2013): Scientific and ethical issues related to stem cell research and interventions in neurodegenerative disorders of the brain. In: *Prog Neurobiol* 110: 63–73.
- Bayart, E./Cohen-Haguenaer, O. (2013): Technological Overview of iPS Induction from Human Adult Somatic Cells. In: *Curr Gene Ther* 13(2): 73–92.
- Birnbacher, D. (2003): Forschung an embryonale Stammzellen – die Rolle der “complicity”. In: Vollmann, J. (Hrsg.): *Medizin und Ethik. Aktuelle ethische Probleme in Therapie und Forschung*. Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e. V., Erlangen: 61–82.
- Brown, M. T. (2009): Moral Complicity in Induced Pluripotent Stem Cell Research. In: *Kennedy Inst Ethics J* 19(1): 1–22.
- Brown, M. (2013): No Ethical Bypass Of Moral Status In Stem Cell Research. In: *Bioethics* 27(1): 12–19.
- Bora, A. (2012): Technologische Risiken. In: Albrecht, G./Groenemeyer, A. (Hrsg.): *Handbuch Soziale Probleme*, Bd. 2. Springer, Wiesbaden: 1174–1197.
- Carpenter, M. K./Couture L. A. (2010): Regulatory considerations for the development of autologous induced pluripotent stem cell therapies. In: *Regen Med* 5(4): 569–579.
- Chen, C./Xiao, S. F. (2011): Induced pluripotent stem cells and neurodegenerative diseases. In: *Neurosci Bull* 27(2): 107–114.
- Chen, J. H. et al. (2014): A brief review of recent advances in stem cell biology. In: *Neural Regen Res* 9(7): 684–687.
- Chen, L. Y./Liu, L. (2009): Current progress and prospects of induced pluripotent stem cells. In: *Sci China C Life Sci* 52(7): 622–636.
- CIRA = Center for iPS Cell Research and Application: <https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/e/research/stock.html> [30.08.2017].

- CIRA = Center for iPS Cell Research and Application: Uehiro Research Division for iPS Cell Ethics: <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/uehiro-ethics/en/> [30.08.2017].
- Condic, M. L./Rao M. (2008): Regulatory Issues for Personalized Pluripotent Cells. In: *Stem Cells* 26(11): 2753–2758.
- Csete, M. (2010): Translational prospects for human induced pluripotent stem cells. In: *Regen Med* 5(4): 509–19.
- Damschen, G./Schönecker, D. (2003): Der moralische Status menschlicher Embryonen: pro und contra Spezies-, Kontinuums-, Identitäts- und Potentialitätsargument. De Gruyter, Berlin.
- Daniels, N. (2008): *Just health: meeting health needs fairly* Cambridge. Cambridge University Press, New York.
- Denker, H. W. (2009): Induced pluripotent stem cells: how to deal with the developmental potential. In: *Reproductive Biomedicine Online* 19: 34–37.
- DRZE = Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften: Tetraploide Embryo-Komplementierung. Unter: <http://www.drze.de/im-blickpunkt/forschungsklonen/module/tetraploide-embryo-komplementierung> [03.07.2017].
- EBiSC = European Bank for induced pluripotent Stem Cells: <http://www.ebisc.org/> [30.08.2017].
- Fangerau, H. et al. (2002): Bericht aus der Werkstatt Teil 1: Ein Beispiel für die Nutzung bioethischer Infrastruktur. In: *ZfmE* 4: 402–414.
- Fangerau, H. (2005): Can Artificial Parthenogenesis sidestep ethical pitfalls in human therapeutic cloning? A historical perspective. In: *J Med Ethics* 31(12): 733–735.
- Fangerau, H. (2012): Technische Biologie und Jungfernzeugung. Der Wissenschaftler als Schöpfer im ausgehenden 19. Jahrhundert. In: Breuninger, R., Oesterreich, P. L. (Hrsg.): *Autoinvenienz. Möglichkeiten und Grenzen menschlicher Selbsterfindung*. Königshausen und Neumann, Würzburg: 59–68.
- FAZ Net (2007) = Frankfurter Allgemeine Zeitung: Embryonale Potenz ohne ethische Zwickmühle. (21.11.2007). Unter: <http://www.faz.net/aktuell/wissen/leben-gene/stammzellenforschung-embryonale-potenz-ohne-ethische-zwickmuehle-1488646.html>. [03.11.2016].
- Fujita, J./Fukuda, K. (2014): Future Prospects for Regenerated Heart Using Induced Pluripotent Stem Cells. In: *J Pharmacol Sci* 25(1): 1–5.
- Fu, X./Xu, Y. (2012): Challenges to the clinical application of pluripotent stem cells: towards genomic and functional stability. In: *Genome Med* 4(6): 55.
- Grskovic, M. et al.(2011): Induced pluripotent stem cells—opportunities for disease modelling and drug discovery. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 10: 915–929.
- Hikabe, O. et al. (2016): Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. In: *Nature* 539: 299–303.
- Hubig, C. (2006): *Die Kunst des Möglichen: Grundlinien einer dialektischen Philosophie der Technik, Bd. 1: Technikphilosophie als Reflexion der Medialität*. Transcript, Bielefeld.

- Isasi, R. et al. (2012): Disclosure and management of research findings in stem cell research and banking: policy statement. In: *Regen Med* 7(3): 439–448.
- ISSCR = The International Society for Stem Cell Research: <http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationald67119731dff6ddb37cff0000940c19.pdf?sfvrsn=4> [30.08.2017].
- Lee, H. et al. (2009): Induced pluripotent stem cells in regenerative medicine: an argument for continued research on human embryonic stem cells. In: *Regen Med* 4(5): 759–769.
- Li, M. R. et al. (2010): How far are induced pluripotent stem cells from the clinic? In: *Ageing Res Rev* 9(3): 257–264.
- Liebau, S. et al. (2014): Induced pluripotent stem cells. A new resource in modern medicine. In: *Internist* 55(4): 460–469.
- Liras, A. (2011): Induced human pluripotent stem cells and advanced therapies Future perspectives for the treatment of haemophilia? In: *Throm Res* 128(1): 8–13.
- Lin, J. et al. (2011): Development of Feeder-Free Culture Systems for Generation of ckit+sca1+Progenitors from Mouse iPS Cells. In: *Stem Cell Reviews and Reports* 7(3): 736–747.
- Lomax, G. P. et al. (2013): The DISCUSS Project: Induced Pluripotent Stem Cell Lines From Previously Collected Research Biospecimens and Informed Consent: Points to Consider. In: *Stem Cells Transl Med* 2(10): 727–730.
- Lomax, G. P./Shepard, K. A. (2013): Return of results in translational iPS cell research: considerations for donor informed consent. In: *Stem Cell Res Ther* 4: 6.
- Lowenthal, J. et al. (2012): Specimen Collection for Induced Pluripotent Stem Cell Research: Harmonizing the Approach to Informed Consent. In: *Stem Cells Transl Med* 1(5): 409–21.
- MAXQDA (1989-2016): Software für qualitative Datenanalyse. VERBI Software. Consult. Sozialforschung GmbH, Berlin, Deutschland.
- Mayring, P. (2002): Einführung in die qualitative Sozialforschung. Beltz, Weinheim.
- McCaughy, T. et al. (2016): Participant understanding and recall of informed consent for induced pluripotent stem cell biobanking. In: *Cell Tissue Bank* 17(3): 449–456
- Mercola, M. et al. (2013): Induced Pluripotent Stem Cells in Cardiovascular Drug Discovery. In: *Circ Res* 112(3): 534–548.
- Morrison, M., et al. (2015): StemBANCC: Governing Access to Material and Data in a Large Research Consortium. In: *Stem Cell Rev and Rep* 11(5): 681–687.
- Nazari, H. et al. (2015): Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: The promises and the challenges. In: *Prog Retin Eye Res* 48: 1–39.
- Nsair, A./MacLellan, W. R. (2011): Induced pluripotent stem cells for regenerative cardiovascular therapies and biomedical discovery. In: *Adv Drug Deliv Rev* 63(4-5): 324–330.
- NY Times (2017) = New York Times: The Stem-Cell Revolution Is Coming – Slowly. 16.01.2017. Unter: [https://www.nytimes.com/2017/01/16/science/shinya-yamanaka-stem-cells.html?\\_r=1](https://www.nytimes.com/2017/01/16/science/shinya-yamanaka-stem-cells.html?_r=1) [28.01.2017].
- Oduncu, F. S. (2001): Klonierung von Menschen – biologisch-technische Grundlagen, ethisch-rechtliche Bewertung. In: *Ethik Med* 13(1-2): 111–126.

- Park, S./Im, G. I. (2014): Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells for Skeletal Regeneration. In: *Tissue Eng Part B Rev* 20(5): 381–391.
- Rao, M. S. et al. (2013): Thinking outside the liver: Induced pluripotent stem cells for hepatic applications. In: *World J Gastroenterol* 19(22): 3385–96.
- Robinton, D. A./Daley, G. Q. (2012): The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. In: *Nature* 481(7381): 295–305.
- Rudnik-Schöneborn, S. et al. (2014): Ethische und rechtliche Aspekte im Umgang mit genetischen Zufallsbefunden – Herausforderungen und Lösungsansätze. *Ethik Med* 26: 105–119.
- Sawai, T. (2014): The moral value of induced pluripotent stem cells: a Japanese bioethics perspective on human embryo research. In: *J Med Ethics* 40(11): 766–769.
- Schmitz, S. (2011): *Der Experimentator: Zellkultur*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 3. Auflage.
- Sohn Y. D. et al. (2012): Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Somatic Cells. In: *Prog Mol Biol Transl Sci* (111): 1–26.
- Srijaya, T. C. et al. (2012): The Promise of Human Induced Pluripotent Stem Cells in Dental Research. In: *Stem Cells Int*, Online-Publikation 09.05.2012. DOI: 10.1155/2012/423868.
- StemBANCC = Stem cells for Biological Assays of Novel drugs and predictive toxicology: [http://stembancc.org/index.php?option=com\\_content&view=featured&Itemid=101](http://stembancc.org/index.php?option=com_content&view=featured&Itemid=101) [30.08.2017].
- Stier, M./Schöne-Seifert, B. (2013): The Argument from Potentiality in the Embryo Protection Debate: Finally “Depotentialized”? In: *Am J Bioeth* 13(1): 19–27.
- Stier, M. (2014): Tetraploide Komplementierung von iPS-Zellen: Implikationen für das Potenzialitätsargument. In: *Ethik Med* 26(3): 180–194.
- Takahashi, K./Yamanaka, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. In: *Cell* 126(4): 663–76.
- Takahashi, K./Yamanaka, S. (2016): A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 17: 183–193.
- Tang, L. N. et al. (2012): Proliferative Capacity and Pluripotent Characteristics of Porcine Adult Stem Cells Derived from Adipose Tissue and Bone Marrow. In: *Cell Reprogram* 14(4): 342–352.
- Tanne, J. H. (2010): Who owns my cells? In: *BMJ* 340: c1598.
- Wallner, J. (2008): *Stammzellforschung: Die Diskussionslage im Bereich der philosophischen Ethik*. In: Körtner, U. H./Kopetzki, C. (Hrsg.): *Stammzellforschung: Ethische und rechtliche Aspekte*. Springer, Wien/New York: 106–171.
- Wieland, W. (2003): Moralfähigkeit als Grundlage von Würde und Lebensschutz. In: Damschen, G./Schönecker, D. (Hrsg.): *Der moralische Status menschlicher Embryonen: pro und contra Spezies-, Kontinuums-, Identitäts- und Potentialitätsargument*. De Gruyter, Berlin: 149–168.





## 8. Embryonen, Tiermodelle, Chimären. Stammzell-Ethik in Großbritannien und Deutschland

### 8.1 Übersicht

Deutschland und Großbritannien werden in Europa oft als Gegenpole in der gesetzlichen Regelung des Embryonenschutzes und damit auch der Stammzellforschung gesehen. Wir argumentieren, dass das zwar in manchen konkreten Hinsichten zutrifft, die Unterschiede aber stilisiert scheinen und Gemeinsamkeiten ungenannt bleiben. Ein Vergleich der Regelungen zur Stammzellforschung sowie der ethischen Problematisierung zeigt viele Ähnlichkeiten. Wir zeigen das, indem wir ethisch strittige Themen der letzten zehn Jahre in Stammzellforschung und Reproduktionsmedizin diskutieren. Wir analysieren Debatten und Regelungen zur Mensch-Tier-Grenze, zu Embryonen mit DNA von mehr als zwei Personen und zum Tierschutz. Eine Folgerung ist, dass der praktische Forschungsalltag in der Stammzellforschung in beiden Ländern heute kaum von den unterschiedlichen Formen der Forschungsregulation beeinflusst wird. Hingegen zeigen die Beispiele Unterschiede in der nationalen Diskussions- und Regulierungskultur in Bezug auf bioethische Zukunftsfragen auf. Transparenz und die offene Erforschung der Folgen bestimmter Regelungen sind typisch in Großbritannien, während Deutschland systematische Kontrollen vornehmlich bei nur in Ausnahmefällen nicht strafrechtlich verbotenen Praktiken wie der Präimplantationsdiagnostik, der embryonalen Stammzellforschung oder der Tierforschung durchführt. Ein weiterer klarer Unterschied besteht in der Haltung der Politik und Ethik zur genetischen Veränderung des menschlichen Genoms in therapeutischer Absicht, die in Deutschland strikt verboten ist.

## 8.2 Einleitung

1978 löste die Geburt des ersten Kindes nach In-vitro-Fertilisation (IVF) in Großbritannien und Deutschland breite öffentliche Diskussionen aus. Die IVF als Therapie gegen Unfruchtbarkeit basiert auf der extrakorporalen Befruchtung und der In-vitro-Kultivierung eines menschlichen Embryos in den ersten Tagen seines Wachstums. Sind menschliche Embryonen erst einmal im Labor, können sie nicht nur für IVF, sondern auch für Forschung und Experimente verwendet werden. Nach intensiven Debatten darüber, wie IVF erlaubt und andere Nutzungen von Embryonen kontrolliert oder verhindert werden können, verabschiedeten die Parlamente beider Länder Gesetze zur Regelung der Nutzung von und Forschung mit menschlichen Embryonen. In Deutschland trat 1990 das Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz, ESchG) in Kraft, in Großbritannien der Human Fertilisation and Embryology Act (HFE Act). Letzterer hat seither mehrere Änderungen erfahren. Zum ESchG wurden Zusatzgesetze verabschiedet, die zwei Ausnahmenutzungen regeln, nämlich die Forschung an humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen)<sup>1</sup> und die Präimplantationsdiagnostik (PID)<sup>2</sup>.

In den bioethischen Debatten wurden damals wie heute die Herangehensweisen und Antworten beider Nationen auf die Frage des Umgangs mit menschlichen Embryonen als Extrempunkte auf einer Achse zwischen liberal und konservativ angesiedelt. Der HFE Act bestimmt Bedingungen der Embryonenforschung und Änderungen des Gesetzes haben Anwendungsziele und Formen dieser Forschung erweitert. Das ESCHG hingegen verbietet die Forschung an menschlichen Embryonen und damit die Herstellung von hES-Zell-Linien. Auch die Vorgehensweisen der IVF, besonders was die mögliche Entstehung von mehr Embryonen als notwendig für die Behandlung betrifft, sind stark eingeschränkt, damit und sodass überzählige Embryonen nicht entstehen.

Es mag daher durchaus so erscheinen, als sei, was die Forschung an und mit menschlichen Embryonen angeht, Großbritannien liberal und Deutschland konservativ; konservativ auch in der Bedeutung, dass die natürlichen Bedingungen, in denen menschliches Leben sich entwickelt, weitgehend bewahrt werden sollen. Daraus aber in einem kurzen Rückschluss, der in deutschen Ethikdiskussion immer wieder auftaucht, zu folgern, dass in Deutschland Lebensschutz wichtiger sei als in Großbritannien, ist falsch. Es ist nicht der Fall, dass im einen Land alles verboten ist und im anderen alles erlaubt. Tiefgreifende politisch-moralische Unterschiede zwischen dem konservativen

1 Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz, StZG).

2 Gesetz zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikgesetz, PräimpG) bzw. § 3a ESchG.

Deutschland und dem generell liberaleren Großbritannien anzunehmen, verkennt die Komplexität der Diskussionen und Situationen beider Länder. Zumindest im Hinblick auf das konkrete bioethische Thema „Forschung mit pluripotenten hES-Zellen“ und Techniken, die damit zusammenhängen, sehen wir keinen einfachen Gegensatz, sondern eine komplexe Konfiguration unterschiedlicher Schwerpunktsetzungen in der ethischen Urteilsbildung und politischen Herangehensweise an moralische Problemthemen wie den Umgang mit Embryonen.

Politische Entscheidungen werden beeinflusst von früheren Beschlüssen, deren gesellschaftlichen Auswirkungen, und wie diese gegenwärtig bewertet werden. Vergleiche zur deutschen und britischen Bioethik verweisen oft auf abweichende moralphilosophische und juristische Traditionen, besonders auf Utilitarismus und Common Law in Großbritannien und auf die prinzipienbasierte Ethik der Menschenwürde und das grundrechtsfundierte Rechtssystem in Deutschland (Hauskeller, 2004; Jasanoff, 2005). Empirisch beeinflussen diese, wie sozialpolitische Konflikte angegangen werden: In einem Land wird ein gesellschaftlicher und moralischer Konflikt mit dem Strafgesetzbuch beantwortet, im anderen mit dem Aufbau einer Aufsichtsbehörde mit Entscheidungskompetenzen. Dadurch haben sich, über die 1990 etablierten Haltungen zum Schutz und Status menschlicher Embryonen hinaus, unterschiedliche Praktiken des Forschungsmonitorings, der Erzeugung öffentlicher Transparenz der Reproduktionsmedizin und der Partizipation der breiteren Öffentlichkeit in ethischen Diskursen zu neuen Möglichkeiten der Forschung und Therapie formiert. Kulturtraditionen prägen die Moral und Ethik sowie die Praxis der politischen Regulierung und ihrer Umsetzung. Möglicherweise leicht überzeichnet könnte von unterschiedlichen Selbstbestimmungen des Nationalcharakters im Sinne einer kulturellen Identität gesprochen werden. Diese betreffen auch Gesetzgebungen zur Reproduktionsmedizin und werden auf einer internationalen Bühne der Selbstdarstellungen kommuniziert. Der Einfluss dieser Unterschiede auf den Alltag im Stammzelllabor scheint uns hingegen weniger dramatisch als solche Darstellungen oft suggerieren.

Allgemein betrachtet scheint die hES-Zell-Forschung heute von Gesetzen und Regelungen zugleich weniger und weitgehender beeinflusst als um das Jahr 2000, als die Entwicklung der ersten hES-Zell-Linien zu Gesetzesänderungen in Großbritannien und Zusatzgesetzen in Deutschland führte. Das Forschungsfeld ist technisch und in seinen Methoden heute ausdifferenzierter. Insbesondere spielt die Herstellung neuer hES-Zell-Linien eine weniger große Rolle in der Wissenschaft und für die Karrieren der Forschenden, wenngleich neue Kultivierungsformen von pluripotenten Stammzelllinien neue Forschungspotenziale eröffnen. Auch sind die Forschungspraktiken international

ähnlicher, seit im Jahr 2007 gentechnische Verfahren zur Herstellung humaner induzierter pluripotenter Stammzelllinien (hiPS-Zellen) bekannt wurden.

Angesichts solcher Angleichungen stellt sich die Frage, welchen diskurspolitischen Interessen die ritualisierte Debatte über liberale versus konservative Politik, Großbritannien versus Deutschland, heute dient. Ohne dies hier in einem starken Sinn belegen zu können, vermuten wir, dass es Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen um lokale Interessenpolitik geht und auf parlamentarischer Ebene um die Balancierung nationaler Interessenkonflikte und Images. In einer Konkurrenz der Selbstdarstellung rücken sich beide Nationen ins jeweils erwünschte öffentliche und internationale Licht, indem sie einen starken Gegensatz beschwören.<sup>3</sup> Wissenschaftspolitische Aktivistinnen bauen auf solche Stilisierung, wenn sie zum Beispiel vor einem *brain drain* warnen, der Auswanderung von Forschern/Forscherinnen in Nachbarländer aufgrund der liberaleren Gesetze dort. Für Abwanderung wissenschaftlichen Talents aus Deutschland wegen dem ESchG hat eine empirische Untersuchung keine Belege gefunden (Krones et al., 2008: 1039–1049). Die Multinationalität der Forschung im Feld unterstreicht vielmehr, dass ambitionierte Forscher/-innen in geeigneten Lebensphasen international mobil sind.

Wir argumentieren, dass ein klar bestimmbarer kultureller oder moralisch-ethischer Gegensatz zwischen einem konservativen Deutschland und einem liberalen Großbritannien nicht existiert, obgleich die politischen Entscheidungen über biomedizinische Forschungspraktiken in einzelnen Punkten unterschiedlich sind. Wir unterscheiden zwischen den konkreten inhaltlichen Regelungen und dem Stil der Regelung, da die Thesen über das liberale Großbritannien und konservative Deutschland dazu tendieren, beides zu vermischen: Die britische Lösung sei liberal und sehe den Lebensschutz nicht so eng, weil sie vieles nicht kategorisch verbiete. Uns geht es darum, zu zeigen, dass eben diese ethischen Urteilsfindungsprozesse den widersprüchlichen Interessen und moralischen Ansprüchen der betroffenen Lebewesen besser gerecht werden. Die Angst vor einem Dambruch oder der sogenannten schiefen Ebene, auf der jede Gesellschaft abrutscht, wenn sie Ausnahmen von allgemeinen moralischen Normen zulässt, muss dabei mitdiskutiert werden. Fragen der Biomedizin werden im Verhältnis zu Werten verhandelt und Prioritäten sowie historische Hintergründe spielen eine Rolle

<sup>3</sup> In ihrer Studie zur Stammzellforschung als globalem Wissenschaftsfeld in USA, Großbritannien, Italien, Deutschland, Japan und Südkorea führen Gottweis und Kollegen/Kolleginnen an, dass Regulierungsunterschiede nicht auf kulturelle Faktoren reduziert werden können. Sie sollten im Kontext einer sich entfaltenden politischen Dramaturgie verstanden werden, bei der vorhandene Diskursstrukturen mobilisiert, jedoch auch durch wissenschaftliche „Ereignisse“ immer wieder neu formiert werden. Siehe Gottweis et al., 2009.

in ethischen Urteilsbildungsprozessen und ihrer politischen Umsetzung. Deutschland und Großbritannien unterscheiden sich in der Kontrolle neuer Forschungsmöglichkeiten, die in die Biologie und Reproduktion des Menschen eingreifen. Doch diese bilden keinen einfachen Gegensatz ab, sondern basieren auf vielfältigen Unterschieden im Umgang mit innovativer Forschung und experimentellen Therapien. Auch Fragen danach, welche Lebensformen welchen staatlichen Schutz brauchen und wie dieser ausgeübt wird, werden anders beantwortet. In Bezug auf Tierschutz zeigen wir, dass Großbritannien eine konservative Tradition hat und Deutschland eine liberale. Dabei zeigt sich moralische Verantwortung des Staates auch bei diesem Thema in Form von minutiösen Regelungspraktiken und in der Forderung nach Transparenz und Einbindung der Öffentlichkeit. Die britische Flexibilität gegenüber neuen Techniken der Therapie und Forschung, die sich in Verfahren der Bewilligung im Einzelfall ausdrückt, ist missverstanden, wenn sie als gleichgültige Haltung gegenüber Embryonen oder Tieren gesehen wird. Ethische und politische Fürsorge drücken sich gerade durch den Aufwand aus, einen institutionellen Apparat wie die HFEA langfristig aufrechtzuerhalten. Dass jüngere Regelungen in Deutschland zur Einfuhr von hES-Zell-Linien und in den Praktiken der PID auch Einzelfallentscheidungen durch neue Kommissionen vorsehen, deutet darauf hin, dass diese Alternative zur Verbotslösung auch in Deutschland heute eher geeignet scheint, auf die komplexen ethischen Dilemmata der Biomedizin Antworten zu finden, die der Logik einer pluralistischen demokratischen Wissensgesellschaft gerecht werden.

Wir diskutieren einige umstrittene Entwicklungen im Schnittfeld Stammzellforschung und Reproduktionsmedizin, um die These vom liberalen Großbritannien und dem konservativen Deutschland zu hinterfragen. Wir beginnen mit einem kurzen Überblick über die Entwicklung der Gesetze und Regulierungen der Forschung mit menschlichen Embryonen, die seit 1990 sehr unterschiedlich sind (8.3), und gehen dann ein auf die Diskussion zu Embryonen, die mit dem genetischen Material von mehr als einer Art oder mehr als zwei Keimzellen hergestellt werden (8.4). Anschließend diskutieren wir die Haltungen zum Tierschutz in der Forschung an und mit Tieren (8.5). Beim Thema Tierschutz zeigt sich die Umkehrung der Positionen liberal versus konservativ trotz gleichbleibender Verfahren der ethischen Kontrolle und damit, dass die ethisch-politischen Formen der Aufsicht in Großbritannien nicht einfach als liberal gekennzeichnet werden können. Relevant sind vielmehr die Unterschiede in der Form der Beschränkung und Offenlegung gegenüber der Öffentlichkeit, was in Laboren vorgeht.

### 8.3 Gesetze zur Regulierung der Forschung mit und an menschlichen Embryonen

In Großbritannien ist die Forschung an menschlichen Embryonen unter definierten Bedingungen und behördlicher Aufsicht durch die HFEA erlaubt. Neue Forschungsmethoden und Therapiemöglichkeiten führen daher immer wieder zu juristischen und öffentlichen Debatten darüber, was erlaubt sein soll und darf sowie über die Zuständigkeiten der HFEA.

Der HFE Act etablierte eine neue Behörde, die HFEA, deren Aufgabe es ist, die Fortpflanzungsmedizin und die Forschung mit menschlichen Embryonen sowohl zu regulieren als auch zu kontrollieren. Die Aufgaben dieser Aufsichtsbehörde wurden seit ihrer Einsetzung im Detail oft erweitert. Sie umfassten immer auch die Datenerfassung zu fortpflanzungsmedizinisch relevanten Praktiken wie Samen- und Eizellspende, das Register der mit solchen Techniken hergestellten Embryonen, der geborenen Kinder und ihrer Gesundheit. Auch unternimmt die HFEA regelmäßige Kontrollen und Begehungen (Monitoring) der Forschungslabore, die mit menschlichen Embryonen umgehen, und der reproduktionsmedizinischen Einrichtungen. Über die Entstehungsgeschichte des HFE Acts ist ausführlich berichtet worden, unter anderem von der Vorsitzenden der Kommission, die das Gesetz entwarf, der Philosophin Mary Warnock (1985), die den Prozess, der zum HFE Act führte, von innen heraus im Rückblick präsentiert. Auch hat der Soziologe Michael Mulkey eine systematische Analyse der verschriftlichten parlamentarischen Debatten und öffentlichen Diskurse der 80er Jahre vorgelegt (Mulkey, 1997). Der Vergleich zwischen diesen Berichten mit den in Deutschland zeitgleich stattfindenden Debatten zeigt, dass dieselben sozialetischen Überlegungen und moralischen wie politischen Argumente ausgetauscht wurden. Die Kommissionen beider Länder bezogen ähnlich konstituierte Interessengruppen in ihre Entscheidungsfindung mit ein und als Experten/Expertinnen hinzu. Unter Druck von Seiten der Wissenschaft und verschiedener Gruppen der Öffentlichkeit mussten beide Regierungen klare Regelungen implementieren, um Akzeptanz in der Öffentlichkeit zu erreichen. Die öffentlichen und Expertendiskurse und moralischen Problembestimmungen waren sehr ähnlich, wenngleich die Rechtsempfehlungen an den Gesetzgeber unterschiedliche Gestalt annahmen.

Der Installierung einer neuen Aufsichts- und Regulierungsbehörde, die relativ autonom von der Tagespolitik Einzelanträge entscheidet und Praktiken kontrolliert, steht in Deutschland ein Strafgesetz gegenüber. Das ESchG von 1990 verbietet kategorisch die Forschung an und mit menschlichen Embryonen. Ein Embryo im Sinne des ESchG ist „bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt

der Kernverschmelzung an“ sowie „jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag“ (§ 8 Abs. 1 ESchG). „Totipotenz“ war ein in diesen Debatten von Biologen erfundener *terminus technicus*, der das Entwicklungspotenzial einer Zelle bezeichnen sollte, sich bei geeigneten Bedingungen zu einem Menschen entwickeln zu können.<sup>4</sup> Er sollte die Zellen der ersten Teilungsstadien von allen anderen Zellen im späteren Entwicklungsverlauf und von allen Zellen geborener Menschen eindeutig unterscheiden und klare biologische Fakten markieren, anhand derer erlaubte von nicht erlaubter Forschung an menschlichen Zellen klar unterschieden werden kann. Sprachliche Innovationen dieser Art haben das Verhältnis von Ethik und Wissenschaft geprägt und suggerieren ontologische Differenzen, die entwicklungsbiologisch so eindeutig nicht sind. In der Diskussion zu Embryonen mit dem genetischen Material von mehr als einer Art oder mehr als zwei Keimzellen wird das Bemühen, moralische Fragen durch die Schaffung neuer Namen, die Fakten benennen sollen, an neueren Beispielen noch näher beleuchtet.

Der Jurist Ralf Müller-Terpitz legte 2016 ein Gutachten zur Rechtslage in Deutschland im Auftrag des Kompetenznetzwerks Stammzellforschung Nordrhein-Westfalen vor. Demnach ist die Entwicklungsfähigkeit des Embryos oder einer dem Embryo entnommenen totipotenten Zelle ausschlaggebend dafür, wie strikt der Schutz von Embryonen rechtlich auszulegen sei. Die Entwicklungsfähigkeit eines Embryos müsse entweder eng oder weit, aber in jedem Falle konsistent ausgelegt werden. Eine enge Auslegung bestimmt Totipotenz als das inhärente, autopoetische Potenzial, sich unter geeigneten Bedingungen zu einem extrauterin überlebensfähigen Fötus zu entwickeln (Müller-Terpitz, 2016). Die strikte deutsche Rechtslage solle die Menschenwürde schützen, wobei Menschenwürde die Würde des Embryos einschlieÙe. Infolge der strafrechtlichen Form der Regulierung könne nur eine Strafgesetzzänderung die Bestimmungen im ESchG ersetzen. Da diese nicht stattfand, sind die Regeln des ESchG unverändert zu beachten.

Es kann als Vor- oder Nachteil bewertet werden, dass das Strafgesetz im Vergleich zur britischen Institutionenlösung so unflexibel gegenüber neuen biotechnologischen Entwicklungen ist. Das ESchG und der HFE Act waren langwierig erarbeitete Antworten auf die In-vitro-Befruchtung in der Fortpflanzungsmedizin. Die Entwicklung von hES-Zell-Linien führte nur knapp zehn Jahre später zu neuen Debatten darüber, welche Forschungsobjekte und methoden wünschenswert seien. Der hES-Zell-Forschung wurde 1998 das Potenzial zugeschrieben, Behandlung von bislang nicht behandelbaren

4 Siehe die Diskussion zum Begriff „Totipotenz“ in Hauskeller, 2005: 815–835.



Krankheiten zu ermöglichen. Doch die Forschung an diesen Zellen war in England nur eingeschränkt und in Deutschland gar nicht erlaubt. Beide Parlamente reagierten mit neuen Regelungen, Deutschland 2002 mit dem Stammzellgesetz, Großbritannien mit einer Änderung des HFE Act. In Letzterem wurde die Liste der Forschungsziele, zu deren Verfolgung Wissenschaftler/-innen Anträge auf die Nutzung menschlicher Embryonen bei der HFEA stellen können, von fünf auf acht erweitert.

Die fünf im HFE Act 1990 genannten Forschungsziele sind:

- ▶ Verbesserung der Infertilitätsbehandlung
- ▶ Gewinnung von Erkenntnissen über Erbkrankheiten
- ▶ Gewinnung von Erkenntnissen über die Ursachen von Fehlgeburten
- ▶ Entwicklung wirksamerer Verhütungsmittel
- ▶ Entwicklung von Methoden zur Entdeckung von Gen- und Chromosomenanomalien vor der Implantation

Diese wurden 2001 ergänzt um weitere drei genehmigungsfähige Forschungsziele:

- ▶ Gewinnung von Erkenntnissen über die Entwicklung von Embryonen
- ▶ Gewinnung von Erkenntnissen über schwere Krankheiten
- ▶ Ermöglichung der Anwendung solchen Wissens für die Behandlung schwerer Krankheiten<sup>5</sup>

Diese Erweiterung erlaubt Forschern/Forscherinnen in Großbritannien die Erzeugung von hES-Zell-Linien mit verschiedenen Methoden, wenn zumindest eines der gelisteten Forschungsziele plausibilisiert werden kann. Auch das sogenannte „therapeutische Klonen“, das Erzeugen eines teilungsfähigen Embryos durch Fusion einer entkernten menschlichen Eizelle mit dem Zellkern aus einer Zelle einer anderen Person, ist nicht verboten. Die Neuregelung trat 2002 in Kraft, nachdem der Wissenschaftsausschuss des Oberhauses einen ausführlichen Bericht vorgelegt hatte (House of Lords, 2002).

Eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes wurde in Deutschland von vielen als politisch nicht durchsetzbar angesehen. Die öffentlichen Debatten um die Stammzellforschung waren hitzig und langwierig gewesen. Am grundsätzlichen Widerstand der katholischen Kirchen wie auch vieler Gruppen, die aus politischen, feministischen oder anderen Gründen gegen die Forschung an menschlichen Embryonen sind, hatte sich

---

5 Die Erweiterung der Forschungszwecke wurde verankert durch die „The Human Fertilisation and Embryology (Research Purposes) Regulations“ (Übersetzung C. H.).

nichts geändert. Ein Kompromiss wurde gefunden, der im Stil der Verfahrensform, die Großbritannien schon mit dem HFE Act gewählt hatte, nicht ganz unähnlich ist. Alle Regelungen des ESchG sind nach wie vor gültig, es ist in Deutschland verboten, mit und an menschlichen Embryonen und totipotenten Zellen zu forschen. Doch ein zusätzliches Gesetz, das Stammzellgesetz (StZG) von 2002, regelt, dass es unter eng definierten Bedingungen erlaubt werden kann, hES-Zell-Linien aus dem Ausland einzuführen und daran zu forschen. Forschung an importierten Zelllinien muss dem Zweck der „Entwicklung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen“ dienen (§ 5 Abs. 1 StZG) und der Forschungsansatz muss so weit wie möglich vorher im Tierversuch erprobt worden sein (§ 5 Abs. 2a StZG). Eine Kommission von Experten/Expertinnen wurde eingesetzt, die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung, deren Aufgabe es ist, die Übereinstimmung zwischen den gesetzlichen Genehmigungsbedingungen und dem beantragten Projekt im Einzelfall zu prüfen. Dann schlägt sie der Aufsichtsbehörde, dem Robert Koch-Institut, die Ablehnung oder Annahme des jeweiligen Antrages auf Einfuhr von hES-Zell-Linien vor.

Eingeführt werden können außerdem nur hES-Zell-Linien, die vor der Inkraftsetzung des Stammzellgesetzes hergestellt worden sind. Dadurch soll verhindert werden, dass für den deutschen Forschungsbedarf anderswo menschliche Embryonen zerstört werden. In der ursprünglichen Fassung des Gesetzes war dieser Stichtag der 1. Januar 2002. Er wurde 2008 auf den 1. Mai 2007 verlegt. In den ersten zehn Jahren hES-Zell-Forschung spielte die Menge der zugänglichen Stammzelllinien forschungstechnisch eine große Rolle, und manche Wissenschaftler/-innen sahen sich durch das Verbot der Herstellung solcher Linien gemäß ESchG und die beschränkte Einfuhrmöglichkeit nach dem StZG in ihrer Forschungsfreiheit beeinträchtigt. Heute gibt es international eine große Anzahl von Stammzelllinien und deren Herstellung ist für die internationale Konkurrenzfähigkeit eines Forschungsteams nicht mehr wichtig. Der Stichtag, der zehn Jahre zurückliegt, bedeutet hingegen, dass Stammzelllinien neueren Datums, die mit neueren Kultivierungsmethoden erzeugt wurden und andere Eigenschaften aufweisen, die sie für die medizinische Anwendung besser geeignet erscheinen lassen, nicht eingeführt werden dürfen. Darunter könnte die Qualität der Forschung leiden, da die Kompetenzentwicklung und Konkurrenzfähigkeit deutscher Forschungsteams beeinträchtigt sind.

2006/7 entwickelten japanische und US-amerikanische Wissenschaftler eine Methode, Pluripotenz in adulten Zellen zu induzieren, indem sie im Labor bestimmte Gene in adulte Körperzellen einschleusten. Diese Technologie hat die Forschungsprozesse und ansätze sehr schnell radikal verschoben. Heute forschen die meisten Teams in der hES-Zell-Forschung in Europa zumindest auch, wenn nicht vorrangig, mit diesen

hiPS-Zellen. Die hES-Zell-Linien sind nicht mehr selbst das primäre Forschungsobjekt (Hauskeller/Weber, 2011: 415–431), sondern werden vor allem als Vergleichsindikatoren für die Pluripotenz und Qualität der hergestellten hiPS-Zell-Linien benutzt. Sie fungieren als Modell, als *Goldstandard*. Für Vergleiche der Kultureigenschaften von hES- und hiPS-Zell-Linien sind auch lange etablierte hES-Zell-Linien nützlich, da ihre Eigenschaften gut bekannt und im Detail beschrieben sind.

Daher stellt sich heute die Frage sehr viel differenzierter als noch in 2007/8, wie sehr die deutsche Stammzellforschung und deren internationaler Erfolg durch die bestehende Gesetzeslage eingeschränkt sind. Die vielfältigen Regulierungen zur Embryonenforschung haben internationale Forschungsverbünde mit differenzierten Expertise-Zentren entstehen lassen. Forscher/-innen in Deutschland, Italien, Japan und anderen Ländern, in welchen Bedenken oder Gesetze gegen die Embryonenforschung bestehen, haben Forschungstechniken und ansätze perfektioniert, die anderswo nachgeordnet waren. In der so entstandenen arbeitsteilig ausdifferenzierten Forschungslandschaft (Liverani, 2011) ist die Möglichkeit, selbst neue hES-Zell-Linien herstellen zu dürfen heute weniger wichtig für den Forschungsfortschritt. Die begrenzte Einfuhrerlaubnis, deren Stichtag mittlerweile zehn Jahren zurückliegt, hingegen ist ein deutlicher Nachteil, da nur Zellkulturen aus der Anfangszeit der Stammzellforschung importiert werden dürfen. Dank der Einführung der hiPS-Zellen konstatieren wir daher, dass die Forschungspraxis heute durch das ESchG im internationalen Vergleich nicht so stark beeinträchtigt ist wie durch die konkrete Stichtagsregelung des StZG.

In Großbritannien gelten weniger derartige Verbote für die Stammzellforschung. Dort ist der regulatorische Rahmen flexibler und im Fluss. Im Folgenden gehen wir auf Änderungen in den Methoden und Techniken ein, die für die Stammzellforschung wichtig sind und die in Großbritannien in den letzten 15 Jahren erlaubt wurden, um zu zeigen, dass die große Differenz in der Herangehensweise an neue biotechnologische Möglichkeiten oft an Schnittstellen von Stammzellforschung, Reproduktionsmedizin und Tierschutz liegt. Dadurch werden diese Schnittstellen und Überschneidungen in der britischen Debatte deutlicher als in der Deutschen, die dazu tendiert, diese in der Praxis unvermeidlichen technologischen Schnittstellen und Transfers regulatorisch zu separieren.

## 8.4 Genetisch angemischte Embryonen

### a) Die (genetische) Mensch-Tier-Grenze

Die Ergänzung des HFE Act von 2001, auch Human Reproductive Cloning Act genannt, verbietet explizit das reproduktive Klonen, und definiert die Einbringung eines Embryos, welcher nicht durch die Verschmelzung einer männlichen und einer weiblichen Keimzelle zustande gekommen ist (Befruchtung), in die Gebärmutter einer Frau als kriminelle Handlung. Auch bestimmt das Gesetz, dass die Regulierung aller Forschung mit humanen Embryonen generell der HFEA untersteht, unabhängig von der Art ihrer Erzeugung. Letztere Bestimmung stellte sich bald wiederum als zu unbestimmt heraus. Zwei Forscherteams beantragten im Herbst 2006 Lizenzen, um Embryonen mit menschlicher Zellkern-DNA, aber mit entkernten Eizellen von Kuh oder Hase herstellen zu dürfen (Walsh, 2006). In der darum geführten öffentlichen Debatte ging es vor allem um Fragen von Identität und Manipulation der menschlichen Natur, Experten/Expertinnen hingegen debattierten nicht nur, ob diese Forschung genehmigungsfähig sei, sondern auch, ob die HFEA die richtige Institution für die Entscheidung über solche Anträge sei, da es ja nicht eindeutig um menschliche Embryonen ginge. Sind Embryonen aus menschlichen und tierischen Zellbestandteilen menschlich im Sinne des geltenden Gesetzes? Diese Frage nach der Speziesidentität war mit der ersten Frage, nämlich ob die Herstellung solcher Embryonen im Labor genehmigt werden könne, direkt gekoppelt.

Eine der Legitimationsbedingungen für die embryonale Stammzellforschung in Großbritannien ist das bessere Verständnis schwerer Krankheiten und deren Behandlung. Die Möglichkeit im Labor die frühe Entwicklung zu studieren und gegebenenfalls zu lernen, wie Schäden in Geweben korrigiert werden können, motiviert Forscher/-innen, Stammzelllinien mit genetischen Krankheiten herzustellen. Dazu können Embryonen verwendet werden, die im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik (PID) als krankheitstragend identifiziert und darum nicht implantiert wurden, oder aber adulte Zellen von Patienten/Patientinnen können „reprogrammiert“ werden, indem sie in entkernte Eizellen eingeschleust werden. Eizellspende ist in Großbritannien aufgrund der Gesundheitsrisiken für die Spenderinnen eng begrenzt, und nach dem südkoreanischen Skandal um Eizellspende 2005 waren britische Forscher/-innen abgeneigt, Forschungsprotokolle zu verfolgen, die davon abhängen. Die Möglichkeit, Embryonen aus der PID zu verwenden, ist ebenfalls sehr begrenzt. Präimplantationsdiagnostik wurde in Großbritannien 1990 eingeführt und anfangs waren nur wenige Erbkrankheiten von der HFEA lizenziert. Die Liste der lizenzierten Krankheiten umfasst mehrere hundert (HFEA, 2017b), und pro Jahr finden in Großbritannien ca. 700 PIDs statt. Aus

deutscher Sicht mag das viel erscheinen. Doch für Forscher/-innen, die eine ganz bestimmte klinisch relevante Krankheit untersuchen, sind nur selten und wenige Embryonen vorhanden, die zur Herstellung von Stammzelllinien mit der gesuchten Krankheit dienen können. Darum hatten Forschergruppen 2006/07 beantragt, Embryonen mit entkernten Eizellen von Tieren (Hase oder Kuh) und der nuklearen DNA von Patienten/Patientinnen herstellen zu dürfen, deren Krankheitsphänotyp und genetisches Profil bekannt sind. Die Entwicklung dieser Embryonen im Labor könnte bis zum Limit der Labornutzung, max. 14 Tage, studiert werden – dann müssen alle menschlichen Forschungsembryonen in Großbritannien zerstört werden – oder es könnten Stammzelllinien damit hergestellt werden. Die Reaktionen in Öffentlichkeit und Presse, die durch diese Überlegungen angestoßen wurden, waren heftig.

Die Zellfusion hat eine lange und sehr umstrittene Geschichte in der Zellbiologie und Pathologie, die bis ins 19. Jahrhundert zurückgeht. Um etwas Hintergrund zur Debatte über Mensch-Tier-Hybride in Großbritannien zu bieten, fassen wir hier kurz Duncan Wilsons Arbeit darüber zusammen (2011: 70–91). 1963 hatte der Nobelpreisträger John Enders etabliert, dass Zellfusion durch die Einbringung eines Virus in die Zellkultur induziert werden kann. 1962 publizierte ein japanisches Team um Yoshio Okada, wie ein mit Strahlen behandeltes Virus seine Infektionskraft verliert und zugleich Mauszellen in Kultur fusioniert, sodass sie mehrere Zellkerne haben. Daran anknüpfend begann Henry Harris, Professor für Pathologie in Oxford, Forschung zur Zellfusion im Team mit dem Virologen John Watkins. Sie änderten einen Aspekt des Forschungsprotokolls von Okada und fusionierten Zellen von zwei verschiedenen Arten, die menschlichen HeLa-Zellen und die Ehrlich-Lette-Mauskrebs-Zellen. So entstanden die ersten Mensch-Tier-Zellen, die monatelang in Kultur überleben und sich teilen konnten, beschrieben in *Nature* im Februar 1965. Die britische Presse reagierte mit Schlagzeilen wie „Mouse-Man Hybrid Cells“ (*Times*, 14.02.1965). Der *Daily Mirror* artikulierte am darauffolgenden Montag die dominante Pressehaltung. Sie extrapolierte von einer Diskussion über Hybride in der Zellkulturforschung auf lebendige Mensch-Tier-Organismen. Wilson führt Beispiele dafür an, dass Harris selbst von Zellkulturen auf lebendige Organismen extrapolierte, wenn er zum Beispiel im Fernsehen davon sprach, dass die Keimzellen von Mensch und Affe verschmolzen werden könnten, um einen „mape“ herzustellen.

Großbritannien wird als globaler Vorreiter in der Forschung an Mensch-Tier-Zellfusionen und Klonierung gesehen, obgleich diese Arbeiten auch dort seit den 1960er Jahren heftig umstritten sind. Vor diesem Hintergrund erstaunt es nicht, dass die Anträge von Forschern/Forscherinnen, menschliche Zellkerne in Tiereizellen zu Stammzelllinien zu entwickeln, diese Diskussion neu belebten. Nun ging es zudem wirklich um Mensch-Tier-Hybrid-Embryonen, nicht Krebszelllinien. Die Fragen, was denn diese

neuen Objekte wären und welcher Spezies sie zuzurechnen seien, wurden ausführlich diskutiert.

Anfangs wurden in der aufflammenden Diskussion die Begriffe „Mensch-Tier-Chimäre“ („human animal chimera“) und „Zwischenarten-Embryo“ („interspecies embryo“) gebauht. Der heute geläufigere Name „Zybrid“ („cybrid“) wurde von Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen konstruiert und weitläufig propagiert, unter anderem vom UK National Stem Cell Network in 2007. Embryonen aus entkernten Eizellen von nicht menschlichen Säugetieren und menschlichen Zellkernen sind diesem Verständnis nach Zellplasma-Hybride (zytoplasmatische Hybride, kurz: Zybride). Diese Denkweise setzt voraus, dass Arten durch ihr Genom abgegrenzt und definiert sind und dass das, was ein Individuum ausmacht, die DNA im Zellkern ist. Zybride tragen menschliche Zellkern-DNA, und nur im Zellplasma findet sich die DNA der Spezies der Eizellspenderin. Das Zellplasma wird im natürlichen Befruchtungsvorgang von der Mutter auf ihre Kinder vererbt und ist in allen ihren Eizellen gleich. Es enthält ein Element mit DNA, nämlich die Mitochondrien. Mensch-Tier-Hybrid-Embryonen, die nach der hier diskutierten Methode hergestellt werden, tragen demnach nicht menschliche DNA in der Form dieser mitochondrialen DNA (kurz: mtDNA).

Die Diskussion über die Genehmigung der Anträge der Forscher/-innen zog sich hin. Die HFEA hielt eine ihrer Öffentlichkeitsbefragungen ab. Sie ergänzte ihre Webseite mit Informationen zur Technik und dem Potenzial, das Forscher/-innen damit offen stünde. Auch lud sie die interessierte Öffentlichkeit und Interessenvertreter/-innen ein, Stellungnahmen einzureichen. Diese wurden ausgewertet und die Ergebnisse auf der HFEA-Webseite präsentiert.<sup>6</sup> Ethiker/-innen haben dazu kritisch Stellung genommen (Baylis, 2009: 41–62; Taddeo/Robert, 2014). Eine Analyse der Antworten und deren Auswertung durch die HFEA ergibt, dass Stellungnahmen, die Ängste oder Befürchtungen bezüglich der Veränderungen der menschlichen Natur artikulierten, als nicht relevant für die Genehmigungsbegründung eingestuft wurden. Das ist konsistent mit Blick auf die Problembeschreibung zum Komplex „zytoplasmatische Hybride“, die sich die HFEA zu eigen gemacht hatte, könnte aber als Verweigerung gesehen werden, sich mit Fragen der genetischen Identität und Keimbahnintervention zu befassen. Die HFEA genehmigte die ersten der eingereichten Anträge auf Erlaubnis zur Herstellung solcher Zybride 2007.

In einer dokumentierten Debatte im Oberhaus am 15. Januar 2008 wurde vorgeschlagen, den vermeintlichen ‚Regenbogenbegriff‘ „interspecies embryo“ durch einen

6 Alle Dokumente der HFEA dazu sind auf HFEA-Webseiten zugänglich: <http://www.hfea.gov.uk>.

angemesseneren Ausdruck zu ersetzen, nämlich „human admixed embryo“.<sup>7</sup> „Admixed“ kann mit „angemischt“ ins Deutsche übersetzt werden, was mit Bezug auf die Chemie auch den Kontext evozieren würde, mit welchem diese Begriffswahl im Oberhaus gerechtfertigt wurde.<sup>8</sup> Es kann aber auch als „rassisch vermischt“ übersetzt werden, was den zweiten Bedeutungshorizont evoziert, in dem das Wort im Englischen häufig auftaucht, nämlich Diskussionen über Ethnizität und Rasse. Es könnte darum gefragt werden, ob das Bedürfnis, Verwirrung zu vermeiden, mit dem der Antrag auf die Umbenennung begründet wurde, als erfolgreich angesehen werden kann – eine Frage, auf die wir hier nicht ausführlicher eingehen wollen. Im beschlossenen britischen Gesetzestext wird aber entsprechend diesem Vorschlag „human admixed embryo“ gebraucht.

Wie bereits zum Begriff „Totipotenz“ angeführt, dienen Benennungen für ein Verfahren oder Laborobjekt auch heute, wie in den 1960er Jahren, oft als gezielt rhetorische Waffen, die wertende Beurteilungen zur konfliktbeladenen biomedizinischen Forschung in einen Diskurs einschreiben. Die Angemischtheit soll suggerieren, dass es sich um einen sehr kleinen Beitrag handelt. MtDNA macht demnach nur 1 % der DNA in der Zelle aus, und beeinflusst keine menschlichen Eigenschaften, sondern nur Zellentwicklungs- und Teilungsprozesse. Sie von einer anderen Spezies zu haben, bedeute keine ernsthafte Infragestellung der Identität solcher Zellen oder Embryonen als menschlich.

Diese Kategorisierung war wichtig für die Entscheidung, welcher Behörde Zybride unterstehen. Zum Zeitpunkt der Diskussionen im Oberhaus über Änderungen des HFE Act hatte die HFEA den ersten Antrag zur Herstellung von Zybriden bereits genehmigt. Dies schürte eine bereits seit Längerem laufende Diskussion über den Status und die Vollmachten der HFEA. Die sozialpolitische Bedeutung der HFEA liegt in ihrer Aufsichts- und Regulierungsfunktion für die Reproduktionsmedizin. Sie kontrolliert Institutionen, sammelt Zahlen und stellt Listen und Statistiken darüber bereit, was in diesem Bereich in Großbritannien im öffentlichen Raum vor sich geht. Die Zuständigkeitsbestimmungen der HFEA umfassten seit 1990 eine genau identifizierte Gruppe von Handlungen, Prozessen und Problemen, nämlich die Forschung und der Umgang mit menschlichen Embryonen. Sie wurden 2008 geändert.

7 Siehe: <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld200708/ldhansrd/text/80115-0002.htm>.

8 Ebd.: „The term ‚admixed‘ is preferable as it does not lend itself to that sort of interpretation and is used in the chemical sciences to refer to a substance where two or more components are mixed in to each other. This term, developed in consultation with professional bodies such as the Academy of Medical Sciences, the Medical Research Council and the Wellcome Trust, allows for more focused debate on the research issues addressed in the Bill. This new term is more suitable by specifying that we mean human admixed embryos as opposed to animal admixed embryos, the use of which remains more appropriately within the regulatory oversight of the Home Office“.

Die im überarbeiteten HFE Act von 2008 (Kapitel 22) festgeschriebene Artdefinition der Zybride, die als Verengung oder Aufweichung der Grenze des Menschen interpretiert werden kann, ordnet explizit Hybrid-Embryonen in die erweiterten Zuständigkeiten der HFEA ein. Wenn Zybride nicht als vornehmlich Mensch, sondern Tier bestimmt worden wären, wäre die Zuständigkeit dem Innenministerium zugefallen, welchem die Regulierung und Kontrolle der Nutzung von und Forschung an Tieren unterliegt. Das neue Gesetz von 2008 tut aber mehr. Es setzt auch europäische Richtlinien zur Verwendung von Zellen und Geweben in britisches Recht um. Der parlamentarische Prozess zog sich über zwei Jahre hin und war von öffentlichen Auseinandersetzungen begleitet, die sich besonders auf drei Themen bezogen: den „human admixed embryo“, die Verkürzung des Zeitlimits für Abtreibung nach medizinischer Indikation (Vorschlag der Begrenzung auf 20 Wochen: abgelehnt), IVF auch für Frauen ohne festen männlichen Partner (angenommen).<sup>9</sup>

Der Status der Zybride war damit eindeutig geklärt. Die geringe Menge mtDNA reicht demnach nicht, um den menschlichen Status, die Identität, zu beeinträchtigen, die dem verschmolzenen Objekt aus einer entkernten tierischen Eizelle und menschlichem Zellkern zugeschrieben wird. Das Menschsein macht, nach dieser Lesart, die DNA im Zellkern aus.

Die lange öffentliche Debatte zu diesem Objekt hat zu einer Regelung geführt, die der britischen Herangehensweise an diese Probleme folgt, nämlich Erlaubnis der Herstellung unter definierten Bedingungen mit Lizenz und unter strenger Aufsicht. Bis heute hat aber in Großbritannien niemand solche Zybride hergestellt. Diese Debatte über Zybride und die Aufgaben der HFEA verlief zeitlich parallel zur Entwicklung der Techniken zur Herstellung von hiPS-Zell-Linien, wurde aber in Großbritannien in der öffentlichen Debatte nicht damit in Verbindung gebracht, wohl weil die hiPS-Zell-Techniken das zur Novellierung anstehende Gesetz nicht berührten. Der große Effekt der hiPS-Zell-Linien auf die Entwicklung der Stammzellforschung war 2007 nicht abzusehen. Doch heute forschen fast alle Teams, die Krankheitsprofile studieren wollen, mit hiPS-Zellen und stellen mit genetischen Eingriffen Zelllinien her, die überlegen scheinen gegenüber den moralisch belasteten Zelllinien, die britische Forscher/-innen durch Zellkerntransfer in Tieriezellen herstellen wollten. Diese induzierte Pluripotenz schien seither der Zybrid-Forschung technisch und ethisch so überlegen, dass die Zybrid-Forschung an den Rand gedrängt wurde und bis heute keine Zybride in Großbritannien hergestellt wurden. Die drei Forschungsteams, die HFEA-Genehmigungen zur Herstel-

---

<sup>9</sup> Die britische Botschaft in Deutschland hat zur Neufassung des Gesetzes eine detaillierte und leistungswerte Erklärung veröffentlicht (UK in Germany Foreign and Commonwealth Office, 2008).



lung von Zybriden hatten, haben diese Forschungen bislang nicht durchgeführt. Die Anträge für Forschungsgelder wurden von den entsprechenden Vergabeeinrichtungen nicht bewilligt. Die in diesem Zeitraum anderswo stattfindende Entwicklung und rasche Verbreitung der hiPS-Technik war ein entscheidender Grund, warum die Forschung an Zybriden als wissenschaftliche Neuerung 2009 weniger attraktiv erschien als 2006. Die hiPS-Zell-Forschung hat den Ansatz der Klonierung mit Eizellen generell zumindest für die letzten zehn Jahre verdrängt, da sich daran weniger moralische Bedenken knüpfen und es einfacher und kostengünstiger ist, Zellen umzuprogrammieren. Was das Beispiel zeigt, ist, dass Forschung, besonders wenn sie auf öffentliche Mittel angewiesen ist und Peer-Review-Beurteilungsverfahren unterliegt, aus vielen Gründen nicht stattfinden kann, nicht nur, weil sie verboten wurde. Daraus folgt nicht, dass nicht mittelfristig auf diese Techniken wieder zurückgegriffen werden könnte und dass die britische Rechtslage deutlich anders ist als die deutsche.

Obleich daraus keine Regel gefolgert werden kann, illustriert dieses Beispiel aber, dass die gesetzliche oder regulatorische Erlaubnis, oder ein Nicht-Verbot, keineswegs dazu führt, dass eine Forschungstechnik auch eingesetzt wird, wie Vertreter/-innen von Argumenten der schiefen Ebene, einem moralisch-ethischen Abrutschen auf ein niedrigeres Niveau, oft nahelegen. Nicht alles was erlaubt ist wird auch gemacht, sei es aus finanziellen, moralischen oder wissenschaftsinternen Gründen. Und die prozedurale Ethik der Erlaubnis nur nach Bewilligung verhindert, soweit das geht, dass die nicht-verbotenen Techniken von irgendwem, irgendwo, legal eingesetzt werden können. Öffentlich-rechtliche Kontrolle der biomedizinischen Techniken um die Reproduktionsmedizin, Stammzell- und Tierforschung herum ist strikt. Insofern erscheint uns die Unterscheidung liberal versus konservativ unzulässig konfrontierend und vereinfacht.

## b) Embryonen und Menschen mit DNA von drei Personen

Hier führen wir Gedankenstränge aus dem vorherigen Abschnitt fort, um zu zeigen, wie der technische Fortschritt der Intervention in Zellen und Embryonen in Großbritannien immer wieder zu Anpassungen der Regulierungen führen. Dies zeigt, wie flexibel eine Genehmigungsbehörde ist, im Unterschied zum Strafgesetz. Es illustriert auch, warum Argumente der schiefen Ebene den Gegnern/Gegnerinnen von Eingriffen in die menschliche Fortpflanzung so überzeugend erscheinen, obgleich sie empirisch nur plausibel sind, wenn jeder Eingriff in die Natur biologischer Abläufe als unmoralisch angesehen wird. Dies wäre eine in der Hochtechnologiegesellschaft kaum zu verteidigende Ansicht, deren Geltungsanspruch und Begrenzungen im Grunde auf der Annah-

me einer Sonderstellung des Menschen in der Natur oder auf einem Naturfatalismus beruhen.

Forschungstechniken aus der Embryologie und Stammzellforschung stellen Anwendungen bereit, deren therapeutische Nutzung viele als problematisch ansehen. Verglichen mit der technischen Machbarkeit des Klonens und der Zybridherstellung ist der Austausch defekter mtDNA in menschlichen Eizellen nur ein kleiner weiterer Schritt und könnte betroffenen Frauen ermöglichen, ein „genetisch eigenes“ Kind im Sinne der Zellkern-DNA auszutragen, wenn der Eingriff zugelassen wird. Das Kind trägt dann die mtDNA der Eizellspenderin und, sofern es weiblich ist, vererbt es diese an alle eventuellen Nachkommen.

Der HFE Act 2001 sah vor, dass unter Einhaltung bestimmter Konditionen an menschlichen Embryonen geforscht werden kann mit dem Ziel, Krankheiten besser zu verstehen und zur „Ermöglichung der Anwendung solchen Wissens für die Behandlung schwerer Krankheiten“. Eine solche Anwendung ist die sogenannte Mitochondrien-Austauschtherapie. Ziel derselben ist, wie der Name suggeriert, fehlerhafte mtDNA durch gesunde zu ersetzen. In seltenen Fällen trägt die mtDNA genetische Defekte, die zu sehr schweren Krankheiten führen. Wenn die Eizellen einer Frau, die alle die gleiche mtDNA im Plasma tragen, solche Defekte haben, können Störungen in der Embryonal- und Fötalentwicklung, Fehlbildungen und früher Tod folgen. Diese Behandlungsoption, prospektiv erwähnt im HFE Act 1990 (§ 3 ZA Abs. 5 HFEA), hat das Stadium der reinen Grundlagenforschung im Labor verlassen und ist heute technisch möglich.

Bei der Mitochondrien-Austauschtherapie im Verfahren des Spindel-Transfers wird die Eizelle einer Spenderin entkernt und der Zellkern einer Eizelle der Mutter in diese eingesetzt. Eine Alternative ist, den befruchteten Zellkern des Elternpaares aus den Eizellen im Labor zu entfernen und in die Eizelle einer Spenderin einzusetzen. Beim ersten Verfahren werden nur Eizellen zerstört, beim zweiten „vornukleare“ Embryonen, die kurz vor der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle stehen (ein anderer problematischer Begriff, der die Grenzen des menschlichen Embryos moralisch-biologisch vereindeutigen soll). Letztere Methode ist aus Sicht mancher problematischer, da dabei Embryonen zerstört werden, nicht „nur“ Eizellen. Die Debatte um diese Punkte wurde 2012 bis 2015 in Großbritannien intensiv geführt, wir gehen darauf aber hier nicht weiter ein.<sup>10</sup> Wir erwähnen diese Diskussion vor allem, weil hier die mtDNA, deren „Anmischung“ in der Zybrid-Debatte als unwichtig für die Identität des Forschungsobjekts im Labor galt, zur Therapie schwerer genetischer Erkrankungen ersetzt wird. Die mtDNA macht vielleicht nur 1 % der gesamten DNA des Embryos aus (Wolf et al., 2015), ist wenig

10 Siehe z. B. Chadwick, 2009: 10–19; Jones/Holme, 2013.

und unspezifisch und trägt wenig oder nichts zur genetischen Identität der Person bei, die im Zellkern definiert ist – außer freilich, dass die Gesundheit und das Leben des Kindes daran hängen, wenn sie fehlerhaft ist. Die HFEA hielt eine Informations- und Umfrage-Kampagne ab und analysierte deren Ergebnisse (HFEA, 2012) und im Februar 2015 stimmte das Unterhaus mit großer Mehrheit dafür, die Therapie zuzulassen. Am 13. April 2017 teilte die HFEA dann mit, dass Anträge für diese Form von Gentherapie ab sofort gestellt werden können.<sup>11</sup>

Somit ist die Mitochondrien-Austauschtherapie zwar prinzipiell erlaubt, jedoch wird im Einzelfall von der HFEA geprüft, ob Reproduktionsmediziner/-innen die Lizenz für diese Verfahren erhalten. Großbritannien ist damit das erste Land, das diese Therapie ausdrücklich erlaubt, wobei sie in Ländern, die keine Regulierung dazu haben, wie zum Beispiel Brasilien, ebenfalls durchgeführt werden kann. Die Entscheidung der HFEA kam nach mehreren Jahren der Konsultation mit Forschern/Forscherinnen und dem Nuffield Council on Bioethics, Meinungsforschung in der Bevölkerung und einem Parlamentsbeschluss zustande. Eine pragmatische und von utilitaristischen Motiven geprägte Herangehensweise an ethische Fragen wird hier deutlich, die gekennzeichnet ist von einem demokratischen Imperativ. Trotz aller Schwächen, die öffentliche Partizipationsprojekte zumeist kennzeichnen, wie mangelnde Repräsentativität wegen der Selbstselektion der Teilnehmenden, zeigt sich hier, dass mit der britischen Form der flexibleren Verfahren der Regulierung eine immer wieder politisch relevante Einbindung und Beteiligung der Öffentlichkeit einhergeht. Einzelfälle und neue Situationen werden in umfangreichen Debatten geprüft und abgestimmt. In Deutschland ist die Mitochondrien-Austauschtherapie durch das Embryonenschutzgesetz verboten und Debatten über das, was anderswo diskutiert oder auch erlaubt wird, bleiben vor dem Hintergrund der statischen Rechtslage spekulativ und unkonkret. Es geht in diesem Fall zum Beispiel nicht um einzelne Menschen mit Krankheiten, denen geholfen werden könnte, sondern ums Prinzip des Eingriffs in den Embryo.

Das ethisch-moralische Hauptproblem dieser Genehmigung und Therapie wird von vielen darin gesehen, dass sie de facto der erste legale Keimbahneingriff am Menschen ist. Durch den Eingriff wird die weibliche mtDNA-Linie einer Familie für nachfolgende Generationen verändert. Die seit den 1970er Jahren laufende internationale Diskussion

---

11 Siehe Pressemitteilung auf der HFEA-Webseite vom 13. April 2017: „The House of Lords has today approved regulations that will permit techniques designed to eradicate the transmission of serious mitochondrial disease from mother to child. This completes the process of parliamentary approval and the regulations will come into force from 29 October this year.“ (HFEA, 2017a).

zur Keimbahnveränderung hat sich auch mit dieser Form derselben befasst, und viele sehen sie sehr kritisch.<sup>12</sup>

Die Begrifflichkeit in den Beschreibungen reflektiert auch hier die Uneinigkeit darüber, worum es geht. So wird zum Beispiel, wie bisher von uns tendenziell auch, vom Austausch der Zellmotoren gesprochen, damit die Entwicklung des Embryos und seiner „eigentlichen“ (Zellkern-) DNA richtig verläuft, oder aber davon, dass Embryonen aus dem Zellmaterial von drei Personen hergestellt werden, die dadurch genetische „Eltern“ des späteren Kindes sind und deren genetische Marker von diesen Kindern an deren Kinder weitergegeben werden. Letztere Beschreibung hat die Imagination der berichtenden Presse und debattierenden Öffentlichkeit fraglos stärker beeindruckt.<sup>13</sup>

Die Soziologen Rebecca Dimond und Neil Stephens haben die Debatte zum „3-Eltern-Baby“ analysiert (Dimond/Stephens, 2017: 1–19) und zeigen, dass, wie bei der Debatte, die Wilson zu Chimären aus Mensch und Tier in den 1960ern beschreibt, stark emotionsgeladene Metaphern benutzt werden wie „3-Eltern-Baby“ oder „3-Eltern-Familie“. Solche Begriffe schüren Ängste vor einer Auflösung der traditionellen Familienstruktur. Gegen die therapeutische Nutzung spricht auch, dass eine gespendete Eizellspende nötig ist, jene problematische Spende, die durch die Herstellung von Zybriden für die Stammzellforschung eingedämmt werden sollte. Terminologisch wurde im offiziellen Kontext der Diskussion zur Mitochondrien-Austauschtherapie die dafür nötige Eizellspende an die Praxis der Organspende angenähert. Nunmehr geht es um Therapie und nicht Embryonen für die Forschung. Damit, so Dimond und Stephens, haben die Befürworter erreicht, dass die Technologie in einem Licht erscheint, welches den genetischen Defekt der Frau und dessen Behandlung hervorhebt, anstatt Ängste vor der Genmanipulation an Paaren mit Kinderwunsch zu bekräftigen oder vor der Auflösung des althergebrachten Familienverständnisses.

Diese Punkte zusammenfassend lässt sich argumentieren, dass Regulierungspraxis und -form in Großbritannien, im Vergleich mit dem eher monolithischen deutschen ESchG, sehr viel besser an die Erwartungen von fortpflanzungswilligen Menschen und ihren Ärzten/Ärztinnen angepasst werden können. Neue Techniken können in die Gesetzgebung integriert werden, ohne dabei die Kontrolle über die Reproduktionsmedizin aufzugeben. In Großbritannien ist vieles erlaubt, was in Deutschland verboten ist, doch alleine darauf das Augenmerk zu richten, verstellt den Blick auf andere Aspekte der regulatorischen Herangehensweise an die Biomedizin. Es werden nämlich auch Experimente an Menschen und Tieren in Großbritannien viel engmaschiger

---

12 Für mehr Informationen über diese Diskussion siehe auch Dimond, 2013.

13 Siehe z. B. New Scientist vom 15.12.2016.

kontrolliert, besonders auch, wenn es um nach langen Debatten erlaubte Experimente geht. In Deutschland werden nur „Ausnahmen“ so intensiv institutionell überwacht, das heißt Praktiken, deren Einzelfallgenehmigung sie aus der strafrechtlichen Verfolgung herausnimmt. Beispiele für Letztere sind die hES-Zell-Forschung, PID oder auch der Umgang mit Tieren im Labor. Die Harmonisierung der Umsetzung europäischer Regulierungen hat in den letzten fünf Jahren zu europaweiten Annäherungen der Forschungspraxis geführt. Aber über die 20 Jahre vorher könnte aus britischer Sicht gesagt werden, dass Tierschutz und experimentelle reproduktionsmedizinische Techniken, wie zum Beispiel IVF oder die Samenspende, in Deutschland vergleichsweise kaum oder gar nicht öffentlich beaufsichtigt wurden. In diesem Mangel an Aufsicht und Kontrolle über nicht verbotene Praktiken sehen wir demokratische, ethische und wissenschaftliche Defizite in Deutschland, über deren schrittweise Aufhebung durch europäische Richtlinien und Institutionen sich nicht alle Wissenschaftler/-innen euphorisch äußern.

Zybride und Mitochondrien-Austauschtherapie illustrieren, dass Großbritannien Eingriffe in die menschliche Reproduktion problematisiert und generell engmaschig kontrolliert, sie aber erlaubt, wenn gute Gründe dafür vorliegen, wie zum Beispiel Leidensdruck bei Patienten/Patientinnen. Deutschland hingegen verbietet prinzipiell alle Forschung mit Embryonen und genetische Eingriffe in die Keimbahn.

In Großbritannien ist nur die Keimbahnveränderung als Therapie für einen Gendefekt in der mtDNA der Mutter legal möglich. Dass diese ethisch problematisch ist, begründen Roland Kipke und Kollegen (2017) damit, dass eine Technik, mit der heute Krankheiten erforscht und bekämpft werden, in Zukunft auch dafür verwendet werden könnte, nicht krankheitsbezogene Genveränderungen vorzunehmen. Sie verwenden das bereits genannte Argument der schiefen Ebene, das die gegenwärtige klinische Nutzung einer Technik problematisiert, weil sie theoretisch auch anders verwendet werden kann oder bei allgemeiner Anwendung schädlich wäre. Solche Argumente wurden jüngst gegen die Forschung zum Genome Editing vorgetragen. Sie beziehen sich ausdrücklich auf die Legalisierung der „Keimbahnmanipulation“ in Großbritannien, die zeigt, dass eine erneute Debatte darüber nötig ist, inwieweit wir in die Erschaffung neuen Lebens eingreifen sollten. Veränderung der menschlichen Keimbahn könnten das Tor öffnen zur Eugenik, selektiven Genmanipulation und Designerbabies. Zwar finden sich auch in Deutschland Stimmen, die die Forschung zum Genome Editing unterstützen (Rütsche, 2017), doch die Argumentation von Kipke und Kollegen ist nicht untypisch für eine Ethikreflexion, die auf eine regelhaft und geschichtsfatalistische Tradition in der Interpretation des Kantischen kategorischen Imperativs aufbaut. Die Möglichkeit eines zukünftigen Missbrauchs von Genome Editing oder potenzieller langfristiger Fol-

gen rechtfertigt demnach das allgemeine Verbot der Veränderung der Keimbahn, auch wenn diese ausschließlich eine Therapie vererbbarer Krankheiten darstellt.

Im Kontrast dazu steht die britische Entscheidung, die Mitochondrien-Austauschtherapie bedingt zu erlauben. Es gibt in Großbritannien auch Befürworter/-innen der Gentechnik, die die Erlaubnis der Austauschtherapie als Beginn eines differenzierten Umgangs mit den Möglichkeiten der Gen- und Keimbahntherapie sehen und auf mehr hoffen. Dabei wird gerne die vormalige Debatte um PID und Designerbabies zitiert, in der ebenfalls Ängste über die Veränderung der menschlichen Natur ins Feld geführt wurden. Demnach würden nach über 20 Jahren und bei stets wachsendem Indikationenkatalog auch heute in Großbritannien nur ca. 700 PIDs pro Jahr durchgeführt. Diese geringe Anzahl von Anwendungen ist keinesfalls in der Lage, das Genom der Menschheit zu beeinflussen. Von der einst beschworenen schiefen Ebene von der PID zum Designerbaby kann also kaum geredet werden. Die PID hat nicht das Genom der Menschheit verändert. Hingegen konnten durch die PID vielen Paaren und Familien ein gesundes Kind geboren werden. Eine kritische Evaluation des Umgangs mit solchen Slippery-Slope-Argumenten in britischen Institutionen findet sich bei Roger Brownword (2006: 413–433).

Aus einer kritischen Sicht auf die implizierte Moral solcher Argumentationen zeigt sich folgende Alternative, in der die Gegenüberstellung konservativ versus liberal zunehmend unpassend wirkt. Aus Sicht der Frau mit erblichem mtDNA-Gendefekt stellt die Austauschbehandlung eine Therapiemöglichkeit dar, die es ihr und möglicherweise ihren Töchtern ermöglichen kann, ein gesundes Kind zu haben. Aus Sicht derjenigen, die die Gentechnik im Lichte der Atomphysik diskutieren, als abstrakte Technologie mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten und nahezu unbegrenzbarer Reichweite der Effekte, sieht diese Behandlung nach einem dramatischen Dammbbruch hin zu einer zukünftigen Genome-Designer-Menschheit aus. Die Menschen mit defekter DNA werden ausgeblendet, ihr Anspruch ausgelöscht, untergeordnet unter einen Imperativ, die Menschheit vor potenziellen Genomveränderungen zu bewahren.

Beide ethischen Motivkonstellationen werden in beiden Ländern vertreten. Die Diskussionen ähneln sich zwar in vielen Punkten, sowohl inhaltlich in der Debatte um die IVF in den 1980er Jahren wie auch argumentationslogisch heute. Das unterschiedliche Selbstverständnis der Politik im Umgang mit der Reproduktionsmedizin sowie andere kulturelle Traditionen der öffentlichen Kontrolle und Aufsicht über problematische Praktiken führen aber zu verschiedenen Ergebnissen in Recht, institutionellem Aufsichtshandeln, Medizin und Forschung. Dass die Einordnung dieser Differenzen im Ergebnis nicht sinnvoll dadurch beschrieben werden kann, wenn ein Land als liberal

und das andre als konservativ gekennzeichnet wird, wollen wir anhand des letzten Beispiels noch einmal hervorheben.

## 8.5 Tierschutz

Große Unterschiede zwischen Großbritannien und Deutschland bestehen in der Einschätzung des moralischen Status von Tieren und dementsprechend in den Regelungen zum Tierschutz. Am Beispiel „Tierschutz“ wollen wir zeigen, dass Großbritannien in Bezug auf Forschungsfreiheit nicht generell weitaus liberaler ist als Deutschland. Im Gegenteil, Großbritannien legt großen Wert auf die Regulierung und Kontrolle von Forschung mit Tieren, sowie auf die Transparenz der forschenden Institutionen und die Nachverfolgung und Bestrafung von Verstößen gegen Tierschutzgesetze.

Historisch ist Großbritannien Vorreiterland im Tierschutz. 1822 wurden erstmalig Gesetze gegen die Misshandlung von Tieren in der Landwirtschaft und Jagd verabschiedet. Diese wurden erweitert und schlossen seit dem späten 19. Jahrhundert auch Regeln zur Behandlung von Tieren in der Forschung ein. Tierschutz ist ein gesellschaftlich wichtiges Thema, was sich in klaren Regelungen, der Zahl und Größe verschiedener Tierschutz- und Hilfsorganisationen sowie in heftigen Debatten zu Themen wie zum Beispiel Schädlingsbekämpfung versus Artenschutz und Kulturtraditionen zeigt (siehe Englands Bemühen um eine systematische Jagd auf Dachse oder den wiederkehrenden Streit um die Fuchsjagd).

Im Vergleich dazu hat Tierschutz in Deutschland deutlich weniger Bedeutung und ist in der jüngeren Geschichte ambivalent konnotiert, nicht zuletzt durch die Tierschutzrhetorik Adolf Hitlers, die sich scheinbar problemlos mit der menschenverachtenden Ideologie des Nationalsozialismus vereinbaren ließ (*Der Spiegel*, 2007). Daher ist seit Ende des nationalsozialistischen Regimes moralisch und rechtlich die Menschenwürde unantastbar, wenngleich es freilich nicht immer eindeutig ist, was dies konkret und praktisch bedeuten soll, wie die Debatten zu Embryonenforschung und Lebensbeginn zeigen. Tiere sind keine Menschen, Versuche einer Annäherung des moralischen Status von Mensch und Tier sehen viele in Deutschland als an sich gefährlich an. Als Illustration dafür mögen hier Verweise auf die aggressiven Reaktionen in Deutschland gegen die Überlegungen des australischen Philosophen Peter Singer zu Rechten für Tiere und dem Personenstatus genügen.<sup>14</sup>

Aus Stammzellen entwickelte Laborkulturen könnten langfristig Tiermodelle in Bereichen der Pharmaentwicklung und Forschung ersetzen, aber für die Stammzell-

14 Siehe z. B. Die Welt, 2015.

forschung war und ist gegenwärtig die Nutzbarkeit von Tieren, insbesondere von Mäusen, unverzichtbar (Guasch/Fuchs, 2005: 1201–1206). Hannah Schickl (2015) erörtert die Spannung zwischen Embryonenschutz und Tierschutz in Deutschland und die besondere Rolle der Stammzellforschung für die Umsetzung der 3R („replacement, reduction and refinement of the use of animals in research“).

Seit 2010 gelten in Großbritannien und Deutschland verbindliche minimale EU-Standards, die technische Details des Umgangs mit Tieren in der Forschung vereinheitlichen und die seit dem 1. Januar 2013 für alle Mitgliedsstaaten rechtlich verbindlich sind (Richtlinie 2010/63/EU). Dieser Richtlinie zufolge soll einerseits die Forschung an Tieren soweit wie möglich eingeschränkt werden und andererseits müssen länderübergreifende Regeln zum ethischen Umgang mit Tieren und deren Föten ab dem dritten Trimester eingehalten werden. Die EU orientiert sich mit dieser Richtlinie an dem Grundsatz der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung. Das heißt, Tierforschung soll vermieden werden, wo sie nicht zwingend notwendig ist, die Anzahl von Tieren, an denen geforscht wird, reduziert, und die Umgebungen und Bedingungen, in und unter denen Tiere für Forschung gehalten, behandelt und getötet werden, sollen in der ganzen EU vereinheitlicht und verbessert werden.

Die EU-Richtlinie bezieht sich auch auf Gewebe und Organe von Tieren für die Entwicklung von In-vitro-Methoden. Alle EU-Staaten müssen Programme einführen, denen gemäß Organe und Gewebe Tieren entnommen werden, die ohnehin getötet werden, um dem Prinzip der Verminderung gerecht zu werden (2010/63/EU, Artikel 18). Weiterhin fordert die EU Mindeststandards in der Ausbildung des Personals, das an Tieren forscht, auch um die Freizügigkeit nicht zu gefährden (2010/63/EU, Artikel 23).

Die Ziele der Richtlinie hat Großbritannien unter der Bezeichnung 3R schon seit 1986 in eigenen Tierschutzgesetzen und mit Forschungsmitteln programmatisch verfolgt. Vor 2013 regelte in Großbritannien der Animal Scientific Procedures Act (Animals Act) von 1986 den Umgang mit Tieren in der Forschung im Sinne der 3R, der 2013 erneuert werden musste um alle EU-Regelungen umzusetzen. Das Gesetz enthält einen bindenden *Code of Practice*, der minimale Vorschriften für Tierforschung und ergänzende Ratschläge für Forscher/-innen zum ethischen Umgang mit Tieren ausformuliert. Außerdem wird die Transparenz der Forschung mit Tieren geregelt: Alle Forschungsprojekte mit Tierversuchen müssen in einem jährlichen Bericht, dem Animals in Science Regulation Unit Annual Report, dokumentiert und veröffentlicht werden. Das Home Office, dem die Regulierung und Aufsicht des Tierschutzes untersteht, berichtet der Öffentlichkeit jährlich außerdem über alle Ermittlungen zu Verstößen gegen die Vorschriften im Animals Act in anonymisierter Form.



Großbritannien hat nicht nur strikte Tierschutzgesetze, die den Regelungen der EU Jahrzehnte voraus waren, sondern legt auch großen Wert auf die Verfolgung von Verstößen und auf die Veröffentlichung aller Forschungsprojekte mit Tieren. Das Beispiel der Tierversuche verdeutlicht also, wie bereits angedeutet, dass Transparenz und der aktive Wunsch die Öffentlichkeit in Debatten um nationale Forschung zu integrieren, elementare Bausteine der britischen Forschungsregulation sind.

Dies steht in deutlichem Kontrast zum Umgang mit Tierversuchen in Deutschland. Auch da musste diese EU-Richtlinie rechtskräftig umgesetzt und die Prinzipien des Tierschutzgesetzes (TierSchG) entsprechend angepasst werden. Dementsprechend gelten dort heute die gleichen Regeln der Lizenzierung der Forscher/-innen und der öffentlichen Berichterstattung, die dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft unterliegt. Alle Tierversuchsvorhaben werden in einer allgemein zugänglichen Datenbank beim Bundesinstitut für Risikobewertung veröffentlicht.<sup>15</sup> Dabei sind die Forschenden verpflichtet, das Versuchsvorhaben in einer allgemein verständlichen, nicht technischen Projektzusammenfassung zu beschreiben und diesen Text mit dem Tierversuchsantrag einzureichen und zu veröffentlichen. Die Leiter/-innen des Versuchsvorhabens und deren Stellvertreter/-innen müssen eine Lizenz für Tierversuche halten, ebenso wie die Forscher/-innen, welche die Versuche durchführen (§ 8 Abs. 1 TierSchG). Dass Lizenzierung in Großbritannien dabei generell strenger geregelt und kontrolliert ist als in Deutschland, wurde auch in anderen Bereichen festgestellt, die zum Beispiel die klinische Stammzellforschung betreffen (Hauskeller et al., 2017).

Deutliche Unterschiede bestehen in der Einstellung und in den Vorschriften zum Umgang mit Tieren. Langbestehende strengere Regulierungen in Großbritannien wurden in Deutschland erst im Zuge der europaweiten Harmonisierung eingeführt.

## 8.6 Zusammenfassende Überlegungen – Analyse

Aus den diskutierten Themenabrissen zeigt sich, dass der Konflikt „liberal versus konservativ“ nur dann zutrifft, wenn eine spezifische Nutzung dieser Termini und konkrete Einzelfälle bioethischer Probleme in den Blick gefasst werden. Auffällig ist, dass die Ergänzungsgesetze zum ESchG in der Umgangsweise mit neuen Problemen der regulatorischen Praxis in Großbritannien im Stil ähnlicher sind, als die 1990er Gesetze erwarten ließen. Das lange erfolglose Bemühen um eine systematische Regelung aller fortpflanzungsmedizinischen Fragen und Technologien nach 1990, das zu großen Unsicherheiten für Paare und Einzelne führte, die diese nutzten, hat womöglich zu diesem

---

15 Siehe unter: <https://www.animaltestinfo.de/>.

Perspektivenwechsel beigetragen. Ohne klare Regelungen der Samenspende beispielsweise ist der juristisch-legale Status eines Kindes zu den Eltern nicht klar, wie Maren Klotz gezeigt hat (Klotz, 2014).

Techniken wie die PID sind am Anfang ihrer Einführung experimentell; niemand wusste in den 1990er Jahren, ob und wie die Entnahme einer Zelle aus einem Embryo dessen weitere Entwicklung beeinflusst. Wissenschaftliche Antworten auf diese Frage wurden nur durch die systematische Datensammlung und wissenschaftliche Auswertung in Großbritannien und anderen Ländern möglich, und damit auch die beschränkte Zulassung der Technik in Deutschland. Nur, wer der Ansicht ist, dass niemand diese Technik benutzen dürfen sollte oder dass PID ohne jegliche Aufsicht benutzt werden sollte, kann die strengen institutionalisierten Aufsichtspraktiken, die in den 1990er Jahren in Großbritannien etabliert wurden, heute noch kritisieren. Wie die PID, werden auch Therapien aus der hES-Zell- und hiPS-Zell-Forschung experimentell an Menschen überprüft werden müssen. Der Standard des wissenschaftlichen klinischen Versuchs ist nur in den ersten Phasen der Sicherheitsprüfung geeignet, lebende Zelltransplanta-te als Therapie auszutesten (Hauskeller, 2017). Neue medizinische Anwendungen tragen unvermeidlich einen experimentellen Charakter, sowohl biologisch-medizinisch als auch, vielleicht besonders in der Reproduktionsmedizin, im Hinblick auf Familienformationen, Recht und gesellschaftliche Beziehungen. Die Rechtfertigung für das StZG in Deutschland basiert auf solchen langfristigen therapeutischen Optionen. In Deutschland werden Zelltherapien nicht streng kontrolliert und ungetestete Therapien weitläufig an Patienten/Patientinnen direkt verkauft, während hES-Zell-Forschung nur als Grundlagenforschung erlaubt ist. Die Debatte um Keimbahnveränderungen und Zellchimärismus wurde in Deutschland nicht detailliert geführt. Großbritannien hingegen hat klare Regelungs- und Monitoringpraktiken und eine administrative Infrastruktur entwickelt, die es erlaubt, neue Formen von Eingriffen in den menschlichen Organismus in diese auf verschiedene Weisen einzugliedern.

Bezüglich Embryonen- versus Tierschutzdebatte, sind die ethisch-moralischen Schwerpunkte in beiden Ländern unterschiedlich: Das erste Tierschutzgesetz in Deutschland wurde 1933 verabschiedet. Aufgrund der historischen Verstrickung von Tierschutz und den menschenverachtenden Praktiken im Nationalsozialismus, die noch heute das Image Deutschlands im In- und Ausland prägen, steht am Beginn der deutschen Verfassung eine Verpflichtung, die Menschenwürde zu achten. Dieser starke Fokus auf den Schutz der Würde des Menschen, der als Embryo beginnt, impliziert auch, dass der Mensch als grundsätzlich von allen anderen Tieren unterschieden von Staat und Recht behandelt wird. Großbritannien hingegen hat ein flexibleres Verständnis davon, wie Embryonenschutz, medizinische Behandlungen, Forschung und die

Rechte geborener und nicht geborener Menschen zueinander stehen. Tiere aber haben ebenfalls einen geschützten Status, besonders da sie nicht selbst die Entscheidung treffen, an Forschung teilzuhaben, wie es menschliche Patienten/Patientinnen tun, sondern dem Menschenwillen unterworfen werden.

Wir hoffen, diese Darstellung ethischer Debatten in Großbritannien hat deutlich gemacht, dass die Flexibilität gegenüber neuen Techniken der Therapie und Forschung nicht einfach als gleichgültige Haltung zu ethischen Bedenken gegenüber Embryonen oder Leben interpretiert werden kann. Der organisatorische, personelle und finanzielle Aufwand, Institutionen wie die HFEA über 25 Jahre aufzubauen, anzupassen und ihre technische Infrastruktur zu modernisieren, ist groß. Großbritannien staatliche oder öffentliche Gleichgültigkeit gegenüber diesen moralischen und für die gesellschaftliche Zukunft wichtigen Fragen vorzuwerfen, ignoriert diese Selbstverpflichtung wechselnder britischer Regierungen seit den 1980er Jahren, den moralisch-ethischen und sozialpolitischen Herausforderungen der Biomedizin gerecht zu werden.

Die HFEA hat seit 1991 exakte Zahlen zur patienten- und klinikbezogenen Entnahme, Befruchtung und erfolgreichen Implantation von Embryonen sowie die Zahl aller eingelagerten Embryonen gesammelt und regelmäßig veröffentlicht.<sup>16</sup> Diese stehen der Öffentlichkeit zur Verfügung, wenn neue Fragen anstehen. Zahlenförmige Erfassung, regulierte Forschung und die Veröffentlichung der Ergebnisse derselben erlauben differenzierte Diskussionen darüber, was wünschenswerte Praktiken sind und welche therapeutischen Möglichkeiten wie umgesetzt werden sollen. Die Debatte um die verschiedenen Techniken der Mitochondrien-Austauschtherapie illustriert dies.

Die Lizenzen für die Nutzung von menschlichen Embryonen in allen gegenwärtig laufenden Forschungsprojekten sind auf den Webseiten der HFEA gelistet (2009). Die Liste gibt Aufschluss über alle Institutionen, die Forschung mit menschlichen Keimzellen oder Embryonen durchführen. Diese buchhalterische Berichtstätigkeit ist in Großbritannien ein durchgängiges Charakteristikum der Regelung von Praktiken, die in der Öffentlichkeit als moralisch problematisch angesehen werden. Sie können genehmigt werden, wenn gute Gründe dafür artikuliert werden.

In Deutschland ist es bis auf wenige Anwendungen kaum möglich, zuverlässige Zahlen zu erhalten, besonders nicht über Verfahren wie IVF oder Samenspende, die nicht verboten sind. Ausnahmen sind die Einfuhr embryonaler Stammzelllinien (seit 2002) und die PID (seit 2011). Beide betreffen durch das ESchG verbotene Praktiken, die nur im Einzelfall mit Ausnahmegenehmigung legal stattfinden dürfen. Für die hES-Zell-

---

**16** Die HFEA ist verpflichtet, bestimmte Daten in einem Register zu erheben, und hat u. a. 2006 Langzeitstatistiken auf der Basis der Daten ab 1991 veröffentlicht.

Forschung müssen detaillierte Einzelanträge an die ZES gestellt werden und diese prüft dann die Übereinstimmung zwischen der geplanten Forschungsaktivität und den Einfuhrkonditionen im StZG und genehmigt Anträge dementsprechend. Die ZES berichtet darüber jährlich, und diese Berichte sind im Internet der Öffentlichkeit zugänglich. Dieses Modell wurde für die Ausnahmegenehmigungen zur PID übernommen, auch wenn Zahlen per Bundesland aggregiert werden müssen. Auch aufgrund des unübersichtlichen Systems der Krankenversicherungen und Krankenhäuser gibt es darüber hinaus keine Möglichkeit, zu wissen, welche erlaubten Behandlungen wo und wie oft durchgeführt werden. Nur das Verbotene wird überwacht.

Die Berichterstattung mit harten Zahlen bildet Vertrauen in der Öffentlichkeit, und hält die Praktiken offen und zugänglich für Kritik. Die HFEA-Erklärung vom April 2017, dass Anträge zur mitochondrialen Austauschbehandlung gestellt werden können, ist mit einem zweijährigen Wiedervorlagevermerk versehen, wie die Pressemitteilung im Internet zeigt. Es ist unseres Erachtens nicht gezeigt, dass die Schaffung dieser begrenzten Erlaubnispielräume und Verständigungsforen ein anderes Verhältnis zwischen der Expertenkultur in Laboratorien und Kliniken und der interessierten Öffentlichkeit herbeiführt. Aber es gut möglich, dass Menschen in einem Umfeld, das von einem reichen Angebot an Öffentlichkeitsarbeit zur Biomedizin profitiert, mehr darüber wissen und durch die vertrauensstiftende Transparenz der Regelungen und die strikte Kontrolle weniger abstrakte Ängste über die gesellschaftlichen Konsequenzen von Forschung und neuen Spezialtherapien haben.

Neue Verfahren sind in Großbritannien oft erst nach hitzigen Debatten von Regierung und HFEA genehmigt worden. So ist seit 2008 die Herstellung von Stammzelllinien mit menschlicher Zellkern-DNA in Eizellen von Tieren in Großbritannien bewilligbar, in Deutschland ist sie vom ESchG verboten. Doch forschungspraktisch ist diese Methode nie wichtig geworden. Andere zentrale Alltagsprobleme der Stammzellforschung heute wie die Nutzung von Tiermodellen sind in Großbritannien strikt und eng überwacht.

Darum argumentieren wir, dass es deutlich erkennbare Unterschiede zwischen der deutschen und britischen Politik zu Fragen der Forschung gibt, dass es aber eine Verzerrung ist, die britische Stammzellforschung pauschal als „frei“ und die deutsche als stark eingeschränkt darzustellen. Im Licht der bürokratischen und administrativen Kontrollen, die ein breit gefächertes Regularium aus Gesetzen, Institutionen und transnationalen Regulierungen auf den Forschungsalltag ausübt, lässt sich dies schwer aufrechterhalten. Es handelt sich vielmehr um eine ethisch und demokratisch vertretbare Umgangsweise mit moralischen Konflikten über Zukunftstechnologien wie der Stammzellforschung, die Wert darauf legt, Regulierungen zukunfts offen zu halten, genau zu beobachten, was die Folgen sind, und die Konfliktfragen immer wieder auf-

greifen zu können, besonders wenn jede Form der Regelung potenzielle Ungerechtigkeit oder Benachteiligungen legitimer Interessengruppen in der Gesellschaft mit sich zu bringen scheint.

## 8.7 Literatur

- Baylis, F. (2009): The HFEA Public Consultation Process on Hybrids and Chimeras: Informed, Effective, and Meaningful? In: *Kennedy Institute of Ethics Journal* 19(1): 41–62.
- BBC News = British Broadcasting Corporation (2006): Plan to create human-cow embryos. 06.11.2006. Unter: <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/6121280.stm> [03.08.2017].
- Brownsword, R. (2006): Regulating Stem Cell Research in the United Kingdom: Filling in the Cultural Background. In: Bender W. et al. (Hrsg.): *Grenzüberschreitungen. Kulturelle, religiöse und politische Differenzen im Kontext der Stammzellenforschung weltweit*. Agenda Verlag, Münster: 413–433.
- Chadwick, R. (2009): Gender and the human genome. In: *Mens Sana Monographs* 7(1): 10–19.
- Der Spiegel (2007): Nazis und Tierschutz: Tierliebe Menschenfeinde. 19.09.2007. Unter: [www.spiegel.de/einestages/nazis-und-tierschutz-a-947808.html](http://www.spiegel.de/einestages/nazis-und-tierschutz-a-947808.html) [04.06.2017].
- Die Welt (2015): So begründet Peter Singer Tötung behinderter Babys. 26.05.2015. Unter: <https://www.welt.de/politik/deutschland/article141455268/So-begrueudet-Peter-Singer-Toetung-behinderter-Babys.html> [12.07.17].
- Dimond, R. (2013): Patient and family trajectories of mitochondrial disease: diversity, uncertainty and genetic risk. In: *Life Sciences, Society and Policy* 9(2).
- Dimond, R./Stephens, N. (2017): Three persons, three genetic contributors, three parents: Mitochondrial donation, genetic parenting and the immutable grammar of the ‚three x x‘. In: *Health* 21(1): 1–19.
- Gottweis, H. et al. (2009): *The Global Politics of Human Embryonic Stem Cell Science. Regenerative Medicine in Transition*. Palgrave MacMillan, UK.
- Guasch, G./Fuchs, E. (2005): Mice in the world of stem cell biology. In: *Nature Genetics* 37(11): 1201–1206.
- Hauskeller, C. (2004): How traditions of ethical reasoning and institutional processes shape stem cell research in the UK. In: *Journal of Medicine and Philosophy* 29(5): 509–532.
- Hauskeller, C. (2005): Science in Touch. Functions of biomedical terminology. In: *Biology and Philosophy* 20(4): 815–835.
- Hauskeller, C. et al. (2017): Standards, Harmonization and Cultural Differences: Examining the Implementation of a European Stem Cell Clinical Trial. In: *Science as Culture*, Online-Publikation 14.07.2017. DOI: 10.1080/09505431.2017.1347613.
- Hauskeller, C. (2017): Can Harmonized Regulation Overcome Intra-European Differences? Insights from a European Phase III Stem Cell Trial. In: *Regenerative Medicine* (im Druck).

- Hauskeller, C./Weber, S. (2011): Framing Pluripotency. IPS cells and the Shaping of Stem Cell Science. In: *New Genetics and Society* 30(4): 415–431.
- HFEA (2006) = Human Fertilisation and Embryology Authority: HFEA Data 1991–2006. Unter: <http://www.hfea.gov.uk/en/1540.html> [23.02.2009].
- HFEA (2009) = Human Fertilisation and Embryology Authority: Current Research Projects. Unter: <http://www.hfea.gov.uk/en/374.html> [23.02.2009].
- HFEA (2012) = Human Fertilisation and Embryology Authority: Mitochondria public consultation 2012. Review. Unter: <http://hfearchive.uksouth.cloudapp.azure.com/www.hfea.gov.uk/9359.html> [12.08.2017].
- HFEA (2017a) = Human Fertilisation and Embryology Authority: Statement on mitochondrial donation. Unter: <https://www.hfea.gov.uk/about-us/news-and-press-releases/2015-news-and-press-releases/statement-on-mitochondrial-donation/> [09.08.2017].
- HFEA (2017b) = Human Fertilisation and Embryology Authority: List of conditions you can test for. Unter: <https://www.hfea.gov.uk/treatments/embryo-testing-and-treatments-for-disease/pre-implantation-genetic-diagnosis-pgd/> [15.8.2017].
- House of Lords (2002): Stem Cell Research Report. Online-Publikation 13.02.2002. Unter: <https://publications.parliament.uk/pa/ld200102/ldselect/ldstem/83/8301.htm> [12.08.2017].
- Jasanoff, S. (2005): *Designs on Nature. Science and Democracy in Europe and the United States*. Princeton University Press, Princeton, NJ.
- Jones C./Holme, I. (2013): Relatively (im)material: mtDNA and genetic relatedness in law and policy. In: *Life Sciences, Society and Policy*, Online-Publikation 28.05.2013. DOI: 10.1186/2195-7819-9-4.
- Kipke, R. et al. (2017): Contra: Soll das sogenannte „Gene Editing“ mittels CRISPR/Cas-9 Technologie an menschlichen Embryonen erforscht werden? In: *Ethik in der Medizin*, Online-Publikation 06.02.2017. DOI: 10.1007/S00481-017-0435-y.
- Klotz, M. (2014): *(K)information. Gamete Donation and Kinship Knowledge in Germany and Britain*. Campus Verlag, Frankfurt, New York.
- Krones, T. et al. (2008): Brain Drain in der Stammzellforschung? In: *Bundesgesundheitsanzeiger* 51(9): 1039–1049.
- Liverani, M. (2011): *The Politics and Practice of Research Policies in the European Union*. In: *European Futures Thesis for the degree of Doctor in Sociology*, University of Exeter, awarded April 2011.
- Mulkay, M. (1997): *The Embryo Research Debate: Science and the Politics of Reproduction*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Müller-Terpitz, R. (2016): *Embryonenbegriffe im deutschen und europäischen Recht. Gutachten*. Unter: <http://www.stammzellen.nrw.de/aktuelles-presse/aktuelles/details/article/gutachten-zu-embryonenbegriffen-im-deutschen-und-europaeischen-recht.html> [03.08.2017].
- New Scientist (2016): UK becomes first country to give go ahead to three-parent babies. 15.12.2016. Unter: [www.newscientist.com/article/2116407-uk-becomes-first-country-to-give-go-ahead-to-three-parent-babies/](http://www.newscientist.com/article/2116407-uk-becomes-first-country-to-give-go-ahead-to-three-parent-babies/) [03.08.2017].

- Rütsche, B. (2017): Pro: Soll das sogenannte „Gene Editing“ mittels CRISPR/Cas-9 an menschlichen Embryonen erforscht werden? In: Ethik in der Medizin. Online-Publikation 07.02. 2017. DOI: 10.1007/s00481-017-0436-x.
- 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. LIT-Verlag, Berlin: 83–109.
- Taddeo, S./Robert, J. S. (2014): „Hybrids and Chimeras: A Report on the findings of the consultation“ by the Human Fertilisation and Embryology Authority in October, 2007. In: The Embryo Project, Online-Publikation 22.11.2014. Unter: <https://embryo.asu.edu/pages/hybrids-and-chimeras-report-findings-consultation-human-fertilisation-and-embryology-authority> [03.08.2017].
- UK in Germany Foreign and Commonwealth Office (2008): Rechtlicher Rahmen für die Forschung an Embryonen und embryonalen Stammzellen in Großbritannien. Unter: <http://ukingermany.fco.gov.uk/de/newsroom/?view=News&id=4615876> [12.08.2017].
- UKNSCN (2007) = Submission from the United Kingdom National Stem Cell Network: Memorandum 34. Unter: <https://www.publications.parliament.uk/pa/cm200607/cmselect/cmsstech/272/272we36.htm> [12.07.2017].
- Warnock, M. (1985): A Question of Life: The Warnock Report on Human Fertilization and Embryology. Blackwell, Oxford.
- Wilson, D. (2011): A Cell is Not an Animal: Negotiating Species Boundaries in the 1960s and 1970s. In: Wilson, D. (Hrsg.): Tissue Culture in Science and Society Palgrave Macmillan, United Kingdom: 70–91.
- Wolf, D. et al. (2015): Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine. In: Science Direct 21(2): 68–76.

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

## 9.1 Die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nach dem Stammzellgesetz

### 9.1.1 Das Konzept zum Schutz von Embryonen und hES-Zellen

#### a) Einleitung

Das Stammzellgesetz vom 28. Juni 2002<sup>1</sup> legt fest, dass die Einfuhr und Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) grundsätzlich verboten ist (§§ 1 Nr. 1 und 4 Abs. 1 StZG). Ausnahmsweise kann jedoch ihre Einfuhr und Verwendung unter bestimmten Voraussetzungen vom Robert Koch-Institut (RKI)<sup>2</sup> genehmigt werden (§§ 1 Nr. 3, 4 Abs. 2, 5 und 6 StZG). Embryonale Stammzellen sind nach § 3 Nr. 2 StZG pluripotente Stammzellen, die aus Embryonen gewonnen wurden, „die extrakorporal erzeugt und nicht zur Herbeiführung einer Schwangerschaft verwendet worden sind oder einer Frau vor Abschluss ihrer Einnistung in der Gebärmutter entnommen

---

**1** Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28.06.2002. In: BGBl. I (2002): 2277 ff.

**2** § 1 der Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18.07.2002. In: BGBl. I (2002): 2663 ff.



wurden“. Nach § 3 Nr. 1 StZG sind Stammzellen definiert als „alle menschlichen Zellen, die die Fähigkeit besitzen, in entsprechender Umgebung sich selbst durch Zellteilung zu vermehren, und die sich selbst oder deren Tochterzellen sich unter geeigneten Bedingungen zu Zellen unterschiedlicher Spezialisierung, jedoch nicht zu einem Individuum zu entwickeln vermögen (pluripotente Stammzellen)“. Der Pluripotenzbegriff des Stammzellgesetzes ist weiter gefasst als die naturwissenschaftlich-medizinische Definition der Pluripotenz, da bereits die Fähigkeit einer Zelle genügt, sich in *unterschiedliche* (d. h. mindestens zwei verschiedene) Typen von Zellen, nicht aber notwendig in *alle* Zelltypen des menschlichen Körpers zu entwickeln.<sup>3</sup> Somit können auch Progenitorzellen (Vorläuferzellen) „Stammzellen“ i. S. d. § 3 Nr. 1 StZG sein.<sup>4</sup> Differenzierte, spezialisierte Zellen wie zum Beispiel Muskel-, Leber- oder Nervenzellen, die im Ausland aus hES-Zellen abgeleitet wurden, sind hingegen nicht pluripotent i. S. d. Stammzellgesetzes und dürfen *ohne* eine Genehmigung des RKI nach Deutschland eingeführt und verwendet werden.<sup>5</sup>

## b) Die Änderung des Stammzellgesetzes 2008

Mit dem Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14. August 2008<sup>6</sup> wurde der Anwendungsbereich des Stammzellgesetzes ausdrücklich auf die Einfuhr von hES-Zellen und auf die Verwendung von solchen hES-Zellen beschränkt, „die sich im Inland befinden“ (§ 2 StZG). Die Strafvorschrift (§ 13 Abs. 1 S. 1 StZG) wurde ebenfalls entsprechend geändert, sodass mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft wird, wer ohne die Genehmigung des RKI hES-Zellen einführt oder hES-Zellen, „die sich im Inland befinden, verwendet“<sup>7</sup>. Vor den genannten Änderungen bestanden erhebliche Unsicherheiten bei den betreffenden Forschern sowie in der Rechtswissenschaft über die Reichweite der Strafdrohung des Stammzellgesetzes, insbesondere im Hinblick auf die Teilnahme von deutschen Forschern an internationalen Kooperationen.<sup>8</sup> Mit der aus-

3 Siehe ausführlich Faltus, 2016b: 370–374 m. w. N.

4 Näheres zu Vorläuferzellen und ihrem Differenzierungspotenzial siehe Lüllmann-Rauch, 2015: 315; Müller/Hassel, 2012: 465; Schumacher, 2015: 245 f.; Seaberg/VanderKooy, 2003. Siehe ebenfalls Müller-Terpitz, in: Spickhoff, 2014: § 3 StZG Rdnr. 2.

5 Die arzneimittelrechtlichen Vorschriften sind allerdings zu beachten (z. B. für klinische Prüfungen, §§ 40 ff. AMG). Siehe dazu auch ZES, 2011: 9.

6 In: BGBl. I (2008): 1708.

7 Ob Strafdrohungen des Stammzellgesetzes als angemessene Mittel betrachtet werden können, ist äußerst zweifelhaft. Vielmehr sollten diese durch das Ordnungswidrigkeitenrecht ersetzt werden; siehe dazu Taupitz, 2007: 120; Nationaler Ethikrat, 2007: 51.

8 BT-Drucks. 16/7981: 2.

drücklichen Beschränkung auf das Inland ist eine Strafbarkeit wegen Teilnahme beziehungsweise mittäterschaftlicher Mitwirkung an im Ausland durchgeführter Forschung mit dort befindlichen hES-Zellen ausgeschlossen.<sup>9</sup>

### c) Vorschriften zum Schutz von Embryonen

Das Gesetz enthält Bestimmungen, die an die *Gewinnung* von hES-Zellen aus Embryonen anknüpfen, das heißt sich letzten Endes auf den Schutz von (lebenden) *Embryonen* richten.<sup>10</sup> Ein Embryo i. S. d. § 3 Nr. 4 StZG ist „bereits jede menschliche totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag“. Erfasst werden somit sowohl durch *In-vitro-Fertilisation* als auch durch *Splitting* oder *Zellkerntransfer* (Somatic Cell Nuclear Transfer, SCNT) erzeugte Embryonen.<sup>11</sup> Fraglich ist allerdings, ob eine menschliche Parthenote unter die Begriffsbestimmung „Embryo“ i. S. d. § 3 Nr. 4 StZG fällt. Die Parthenogenese ist ein Verfahren, bei dem eine unbefruchtete Eizelle mit verschiedenen elektrischen und chemischen Techniken zur Teilung angeregt wird.<sup>12</sup> Allerdings kann sich eine solche aktivierte Eizelle (die sog. Parthenote) nach gegenwärtigem Erkenntnisstand allenfalls bis zum Blastozystenstadium entwickeln; ihr fehlt die inhärente Fähigkeit, sich zu einem Menschen zu entwickeln.<sup>13</sup> Eine Parthenote ist somit nach aktuellem Forschungsstand nicht totipotent, sodass es sich bei ihr um keinen Embryo i. S. d. § 3 Nr. 4 StZG handelt.<sup>14</sup> Daraus folgt, dass die Einfuhr und die Verwendung von humanen pluripotenten Stammzellen, die aus durch Parthenogenese erzeugten Blastozysten gewonnen wurden,<sup>15</sup> *nicht* nach dem Stammzellgesetz genehmigungsbedürftig sind.

<sup>9</sup> Ebd.: 6.

<sup>10</sup> Taupitz, 2003a: 11.

<sup>11</sup> Müller-Terpitz, in: Spickhoff, 2014: § 3 StZG Rdnr. 5. Beim SCNT-Verfahren wird der Zellkern einer Körperzelle in eine entkernte Eizelle übertragen. Die Einbeziehung der Stammzellgewinnung aus SCNT-Embryonen (sog. therapeutisches Klonen) wird in der Gesetzesbegründung explizit genannt; siehe BT-Drucks. 14/8394: 9.

<sup>12</sup> EuGH, Urt. v. 18.12.2014, Rs. C-364/13, Rdnr. 17; Schlussanträge des Generalanwalts Pedro Cruz Villalón v. 17.07.2014, Rs. C-364/13, Rdnr. 29.

<sup>13</sup> EuGH, Urt. v. 18.12.2014, Rs. C-364/13, Rdnr. 17/33; Schlussanträge des Generalanwalts Pedro Cruz Villalón v. 17.07.2014, Rs. C-364/13, Rdnr. 29/74.

<sup>14</sup> So auch Taupitz, in: Günther/Taupitz/Kaiser, 2014: § 8 Rdnr. 63; Taupitz, 2007: 122.

<sup>15</sup> Die ersten pluripotenten Stammzellen aus durch Parthenogenese erzeugten Blastozysten wurden von dem südkoreanischen Forscher Woo-Suk Hwang und seinem Team im Jahr 2004 gewonnen. Siehe dazu und dem damit verbundenen Fälschungsskandal über die erfolgreiche Etablierung von hES-Zell-Linien aus durch Zellkerntransfer erzeugten menschlichen Embryonen: Hwang et al., 2004; Hwang et al., 2005; Kühl/Kühl, 2012: 170.

Nach § 4 Abs. 2 Nr. 1 StZG dürfen hES-Zellen allenfalls dann importiert und verwendet werden, wenn „zur Überzeugung der Genehmigungsbehörde feststeht, dass

- a) die embryonalen Stammzellen in Übereinstimmung mit der Rechtslage im Herkunftsland dort vor dem 1. Mai 2007 gewonnen wurden und in Kultur gehalten werden oder im Anschluss daran kryokonserviert gelagert werden (embryonale Stammzell-Linie),
- b) die Embryonen, aus denen sie gewonnen wurden, im Wege der medizinisch unterstützten extrakorporalen Befruchtung zum Zwecke der Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugt worden sind [also nicht z. B. durch Zellkerntransfer und auch nicht z. B. für Forschungszwecke], sie endgültig nicht mehr für diesen Zweck verwendet wurden [die Embryonen also „überzählig“ waren] und keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass dies aus Gründen erfolgte, die an den Embryonen selbst liegen [die Embryonen also nicht nach einer Präimplantationsdiagnostik (PID) verworfen wurden],
- c) für die Überlassung der Embryonen zur Stammzellgewinnung kein Entgelt oder sonstiger geldwerter Vorteil gewährt oder versprochen wurde“.

Die Gewinnung von hES-Zellen im Ausland wird mit diesen Voraussetzungen nicht für legal erklärt.<sup>16</sup> Das Stammzellgesetz legt zum Schutz von Embryonen nur Mindestanforderungen fest, die für die Genehmigung der Einfuhr und damit auch der inländischen Verwendung von hES-Zellen erfüllt sein müssen.<sup>17</sup> Die inländische Gewinnung von hES-Zellen aus (lebenden) Embryonen ist auch weiterhin nach dem Embryonenschutzgesetz verboten und strafbar (§ 2 Abs. 1 ESchG).<sup>18</sup> Strafbar ist zudem die Mittäterschaft (§ 25 Abs. 2 StGB), Anstiftung (§ 26 StGB) und Beihilfe (§ 27 StGB) zur Gewinnung von hES-Zellen im Ausland, sofern sie vom Inland aus vorgenommen wird, und zwar gilt dies auch, wenn die Gewinnung von hES-Zellen im Ausland nach dem dort geltenden Recht nicht strafbar ist (§ 9 Abs. 1 StGB zur Mittäterschaft und § 9 Abs. 2 S. 2 StGB zur Anstiftung und Beihilfe).<sup>19</sup>

<sup>16</sup> Taupitz, 2003a: 11.

<sup>17</sup> Ebd.

<sup>18</sup> Ebd. Die Herstellung von Embryonen im Inland zur Gewinnung von hES-Zellen ist nach § 1 Abs. 1 Nr. 2 ESchG strafbar. Die Subsumierbarkeit des therapeutischen Klonens im Wege des Zellkerntransfers unter §§ 6 Abs. 1, 8 Abs. 1 ESchG ist strittig. Siehe dazu Günther, in: Günther/Taupitz/Kaiser, 2014: § 6 Rdnr. 8–17 m. w. N.; Heyer/Dederer, 2007: 16 ff.

<sup>19</sup> Schroth, 2002: 280; Taupitz, 2007: 114; Taupitz, 2003a: 11.

## d) Vorschriften zur Verhinderung einer beliebigen Verwendung von hES-Zellen

Das Stammzellgesetz enthält neben den Vorschriften zum Schutz von Embryonen auch Bestimmungen, die die Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen im Inland betreffen, nachdem sie entsprechend den obigen Anforderungen im Ausland gewonnen wurden.<sup>20</sup> Diese Vorschriften dienen der Verhinderung einer beliebigen Verwendung von *hES-Zellen*, also wenn man so will dem *Schutz dieser Zellen*.<sup>21</sup> Der Import und die Verwendung von hES-Zellen kann zu Forschungszwecken (§ 4 Abs. 2 StZG) vom RKI genehmigt werden, wenn die Voraussetzungen nach § 5 StZG erfüllt sind, das Forschungsvorhaben in diesem Sinne ethisch vertretbar ist und eine entsprechende Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) vorliegt (§ 6 Abs. 4 Nr. 2, Nr. 3 StZG).<sup>22</sup> Die ethische Bewertung stellt dabei eine „Gesamtbewertung“ des Forschungsvorhabens aus dem Blickwinkel der unterschiedlichen Kriterien des § 5 StZG dar.<sup>23</sup> Eine vom RKI erteilte Genehmigung zur Einfuhr und Verwendung einer hES-Zell-Linie erstreckt sich nicht nur auf die hES-Zell-Linie als solche, sondern auch auf den Import und die Verwendung von aus dieser hES-Zell-Linie abgeleiteten Sublinien (z. B. genetisch modifizierte Derivate oder klonale Sublinien).<sup>24</sup>

„Forschungsarbeiten an embryonalen Stammzellen“ dürfen gemäß § 5 StZG „nur durchgeführt werden, wenn wissenschaftlich begründet dargelegt ist, dass

1. sie hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn im Rahmen der Grundlagenforschung oder für die Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen dienen und
2. nach dem anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik
  - a) die im Forschungsvorhaben vorgesehenen Fragestellungen so weit wie möglich bereits in In-vitro-Modellen mit tierischen Zellen oder in Tierversuchen geklärt worden sind und
  - b) der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn sich voraussichtlich nur mit embryonalen Stammzellen erreichen lässt“.

Es sind somit von vornherein nur *Forschungsarbeiten* an hES-Zellen genehmigungsfähig, das heißt Tätigkeiten, die darauf abzielen, durch eine methodische, systematische

<sup>20</sup> Taupitz, 2003a: 11.

<sup>21</sup> Ebd.

<sup>22</sup> Ebd. Gemäß § 9 StZG prüft und bewertet auch die ZES „ob die Voraussetzungen nach § 5 erfüllt sind und das Forschungsvorhaben in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“.

<sup>23</sup> Taupitz, 2003a: 15.

<sup>24</sup> RKI, 2017.

und nachprüfbar Herangehensweise neue Erkenntnisse zu gewinnen.<sup>25</sup> Die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen zu *diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken* ist demgegenüber nach dem Stammzellgesetz verboten.<sup>26</sup> Dies folgt bereits aus dem Gesetzeszweck (§ 1 Nr. 3 StZG) und aus § 4 Abs. 2 StZG, die die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nur ausnahmsweise „zu Forschungszwecken“ zulassen.

In zahlreichen Ländern der Welt werden bereits *klinische Studien* mit hES-Zellen durchgeführt.<sup>27</sup> Es stellt sich deshalb die Frage, ob auch in Deutschland eine solche klinische Studie nach dem Stammzellgesetz genehmigt werden könnte. Klinische Studien dienen dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und sind somit als „Forschungsarbeiten“ einzustufen.<sup>28</sup> Nach dem Wortlaut des § 5 StZG dürfen zwar nur „Forschungsarbeiten an embryonalen Stammzellen [Hervorhebung, S. G./J. T.]“ unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt werden. Allerdings schließt eine Forschung „an“ hES-Zellen immer auch eine Forschung „mit“ hES-Zellen ein.<sup>29</sup> Denn den Patienten beziehungsweise Probanden werden im Rahmen von klinischen Studien keine pluripotenten Stammzellen i. S. d. naturwissenschaftlich-medizinischen Definition<sup>30</sup> transplantiert. Vielmehr werden im Labor aus den betreffenden Stammzellen zunächst die gewünschten Zellerivate (z. B. Progenitorzellen der Bauchspeicheldrüse<sup>31</sup> oder retinale Pigmentepithelzellen<sup>32</sup>) abgeleitet, bevor eine Transplantation auf den Menschen erfolgt. Klinische Studien „mit“ hES-Zellen sind somit immer auch Forschungsarbeiten „an“ hES-Zellen und nach dem Stammzellgesetz genehmigungsfähig.<sup>33</sup>

Neben der erforderlichen Genehmigung des RKI für die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen, die für eine klinische Studie genutzt werden sollen, sind zusätzlich die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes über klinische Prüfungen bei Menschen (§§ 40 ff. AMG) zu beachten. Therapeutika auf der Grundlage von hES-Zellen und ihren Differenzierungsderivaten sind als Arzneimittel für neuartige Therapien (auch Advan-

25 Zum Begriff der Forschung siehe BT-Drucks. V/4335: 4.

26 Taupitz, 2008: 366.

27 Siehe dazu das Verzeichnis [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Suchbegriff: „embryonic stem cells“) [24.05.2017].

28 Taupitz, 2002a: 40 ff.

29 Müller-Terpitz, 2006: 91.

30 Pluripotente Stammzellen nach der naturwissenschaftlich-medizinischen Definition besitzen die Fähigkeit, sich in jeden der über 200 verschiedenen Zelltypen des menschlichen Körpers zu entwickeln.

31 Ein Beispiel für eine solche Studie ist [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT02239354 (ViaCyte – Diabetes mellitus Typ 1) [24.05.2017].

32 Ein Beispiel für eine solche Studie ist [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT02941991 (Astellas Institute for Regenerative Medicine – Morbus Stargardt) [24.05.2017].

33 Taupitz, 2007: 120; Müller-Terpitz, 2006: 89 ff. Dasselbe Ergebnis kann ebenfalls im Wege einer „teleologischen Reduktion“ des Wortlauts erreicht werden, siehe dazu Dederer, 2012: § 5 Rdnr. 2.

ced Therapy Medicinal Products, ATMPs) zu klassifizieren.<sup>34</sup> Ein ATMP ist gemäß § 4 Abs. 9 AMG ein Gentherapeutikum, somatisches Zelltherapeutikum oder ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt nach Art. 2 Abs. 1 lit. a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007.

Das in § 5 Nr. 1 StZG enthaltene Kriterium der Hocharrangigkeit betrifft die *Ziele* der geplanten Forschung.<sup>35</sup> § 5 Nr. 2 StZG ist hingegen auf die dazu eingesetzten *Mittel* gerichtet und besteht aus zwei Teilvoraussetzungen.<sup>36</sup> Das Stammzellgesetz verlangt einerseits eine hinreichende Vorklärung der im Forschungsvorhaben vorgesehenen Fragestellungen in Tierversuchen oder In-vitro-Modellen mit tierischen Zellen (§ 5 Nr. 2 lit. a StZG) und andererseits die Darlegung, dass der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte Erkenntnisgewinn sich voraussichtlich nur mit hES-Zellen (und nicht z. B. mit humanen adulten Stammzellen, fötalen Stammzellen menschlicher Herkunft oder hiPS-Zellen) erreichen lässt (§ 5 Nr. 2 lit. b StZG).<sup>37</sup> Beide Teilvoraussetzungen sind auf miteinander verflochtene Aspekte der Erforderlichkeit und der Subsidiarität zurückzuführen und gemeinsam unter dem Begriff der Alternativlosigkeit zusammenzufassen.<sup>38</sup>

### 9.1.2 Kritik und Lösungsvorschläge

Im Folgenden sollen einige Kritikpunkte in Bezug auf das Stammzellgesetz aufgezeigt und Lösungsvorschläge unterbreitet werden.

#### a) Stichtagsregelung

In § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. a StZG ist als Genehmigungsvoraussetzung festgelegt, dass die Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen zu Forschungszwecken nur zulässig ist, wenn zur Überzeugung des RKI feststeht, dass die hES-Zellen „in Übereinstimmung

<sup>34</sup> Zur Klassifikation von zellbasierten Produkten siehe z. B. Europäische Arzneimittel-Agentur, 2017; Paul-Ehrlich-Institut, 2012. Siehe ebenfalls Faltus, 2016a: 250 ff., der allerdings unzutreffend die Genehmigungsfähigkeit von klinischen Studien zur Prüfung von hES-Zell-basierten Arzneimitteln unter Berücksichtigung des Patentrechts verneint. Faltus verkennt, dass das Brüstle-Urteil des EuGH v. 18.10.2011 (Rs. C-34/10) zum patentrechtlichen Umgang mit hES-Zellen keine Ausstrahlungswirkung über das Patentrecht hinaus (und somit auch nicht ins Arzneimittelrecht) hat. Vgl. dazu Taupitz, 2013: 514 ff.

<sup>35</sup> Taupitz, 2003a: 11.

<sup>36</sup> Ebd.: 11 f.

<sup>37</sup> Ebd.: 12.

<sup>38</sup> Ebd.

mit der Rechtslage im Herkunftsland dort vor dem 1. Mai 2007 gewonnen wurden und in Kultur gehalten werden oder im Anschluss daran kryokonserviert gelagert werden (embryonale Stammzell-Linie)<sup>39</sup>. Mit dem Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14. August 2008<sup>40</sup> wurde der Stichtag einmalig vom 1. Januar 2002 auf den 1. Mai 2007 verschoben. Der Grund für die Verschiebung lag darin, dass immer weniger hES-Zell-Linien für die deutsche Forschung zur Verfügung standen.<sup>41</sup> Zudem wurde der wissenschaftliche Nutzen der vor dem 1. Januar 2002 etablierten hES-Zellen als deutlich eingeschränkt angesehen, da die Stammzellen zu diesem Zeitpunkt noch unter vergleichsweise suboptimalen Kulturbedingungen kultiviert wurden.<sup>42</sup>

Seit der Verschiebung des Stichtags sind allerdings nun mehr als neun Jahre vergangen, in denen sich die hES-Zell-Forschung erheblich weiterentwickelt hat. Seit 2010 können beispielsweise sogenannte „naive“ hES-Zellen hergestellt werden, die gegenüber den derzeit genutzten hES-Zellen im sogenannten „primed“-Zustand von Pluripotenz vorteilhafte Eigenschaften besitzen wie zum Beispiel die Fähigkeit, sich effizient in jede Richtung zu differenzieren.<sup>43</sup> Im Jahr 2013 gelang es zudem Shoukhrat Mitalipov und seinem Team von der Oregon Health & Science University in Portland, USA, erstmalig, hES-Zellen aus SCNT-Embryonen zu gewinnen.<sup>44</sup> Mit dem SCNT-Verfahren können patientenspezifische hES-Zell-Linien gewonnen werden, die sowohl zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen über erblich bedingte Krankheiten als auch zur Entwicklung neuer autologer Therapien beitragen könnten.<sup>45</sup> Doch dürfen aufgrund der Stichtagsregelung weder naive hES-Zellen noch aus SCNT-Embryonen gewonnene hES-Zellen aus dem Ausland nach Deutschland eingeführt und zu Forschungszwecken verwendet werden. Des Weiteren bietet zum Beispiel die UK Stem Cell Bank mittlerweile (seit Februar 2017) auch hES-Zell-Linien für die klinische Anwendung (sog. „clinical-grade hESC lines“) an.<sup>46</sup> Der Import und die Verwendung dieser hES-Zell-Linien ist allerdings ebenfalls verboten, da sie alle nach dem derzeit geltenden Stichtag gewon-

39 Das Gesetz definiert den Begriff „embryonale Stammzell-Linie“ sogar zweimal, in § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. a StZG und § 3 Nr. 3 StZG.

40 In: BGBl. I (2008): 1708.

41 BT-Drucks. 16/7981: 2.

42 Ebd.: 6.

43 ZES, 2016: 11; BT-Drucks. 18/4900: 8/17 f. m. w. N. Siehe dazu Hanna et al., 2010.

44 Tachibana et al., 2013.

45 Das SCNT-Verfahren ist derzeit noch ein sehr aufwendiges Verfahren. Für Näheres zum Verfahren siehe z. B. BT-Drucks. 18/4900: 20 f.; DFG, 2007: 9 f./18 f.

46 UK Stem Cell Bank, 2017a. Weitere Informationen sind zu finden unter: [www.nibsc.org/ukstemcellbank](http://www.nibsc.org/ukstemcellbank) [24. 05. 2017].

nen wurden.<sup>47</sup> Insgesamt wird letztlich wohl keine der vor dem 1. Mai 2007 gewonnenen hES-Zell-Linien für die klinische Anwendung geeignet sein.

Die mit dem Stammzellgesetz geschaffenen Verbote mit Erlaubnisvorbehalt stellen Eingriffe in die Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG) sowie in die Berufsfreiheit (Art. 12 Abs. 1 GG) und allgemeine Handlungsfreiheit der Forscher (Art. 2 Abs. 1 GG) dar.<sup>48</sup> Ein Grundrechtseingriff ist jedoch allein verfassungsgemäß, wenn er einem legitimen Zweck dient und die Anforderungen des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit gewahrt sind.<sup>49</sup> Insbesondere kann der Gesetzgeber die Forschungsfreiheit nur dann verfassungsgemäß einschränken, wenn sich die Schranken aus der Verfassung selbst, vor allem aus kollidierenden Grundrechten, ergeben (sog. vorbehaltlos gewährleistetes Grundrecht).<sup>50</sup>

Der Gesetzgeber nennt in § 1 StZG die Achtung und den Schutz der Menschenwürde und des Rechts auf Leben als *legitime Zwecke* für die vom Stammzellgesetz bewirkten Grundrechtseingriffe.<sup>51</sup> Der Wortlaut spezifiziert zwar nicht, wer die „Geschützten“ sind; aus der Begründung des dem Stammzellgesetz maßgeblich zugrundeliegenden Entwurfs vom 27. Februar 2002 ergibt sich jedoch, dass offensichtlich die zur Gewinnung von hES-Zellen verwendeten und verbrauchten Embryonen (und nicht die in Zukunft womöglich von der hES-Zell-Forschung profitierenden Kranken) gemeint sind.<sup>52</sup>

Die Stichtagsregelung des Stammzellgesetzes, nach der bestenfalls hES-Zellen importiert und verwendet werden dürfen, die vor dem 1. Mai 2007 auf legale Weise im Herkunftsland gewonnen wurden, ist zuverlässig *geeignet*, zu vermeiden, dass von Deutschland aus eine Gewinnung von hES-Zellen oder eine Erzeugung von Embryonen zur Gewinnung von hES-Zellen veranlasst wird (§ 1 Nr. 2 StZG).<sup>53</sup>

Allerdings ist die Stichtagsregelung zur Erreichung der legitimen Zwecke *nicht erforderlich* und damit materiell *verfassungswidrig*.<sup>54</sup> Denn eine *erneute Verschiebung des Stichtags* auf ein jüngeres Datum würde beispielsweise ein *weniger belastendes Mittel* darstellen, da es unter anderem den Import und die Verwendung von „naiven“ hES-Zel-

47 Vgl. UK Stem Cell Bank, 2017b.

48 Taupitz, 2003a: 13.

49 Ebd.

50 Ebd. Näheres dazu siehe Taupitz, 2002a: 23 ff. m. w. N.

51 Taupitz, 2003a: 13.

52 BT-Drucks. 14/8394: 7 f; Taupitz, 2003a: 13/Fn.14.

53 Dies kann festgestellt werden, ohne dass auf die umstrittenen Themen des Menschenwürde- und Lebensschutzes der für die hES-Zell-Forschung verwendeten Embryonen näher eingegangen werden müsste; Taupitz, 2003a: 13 m. w. N.

54 Dafür ebenfalls plädierend Dederer, 2012: Einleitung, Rdnr. 21; Schroth, 2002: 280. Anderer Ansicht Faßbender, 2003: 283.



len ermöglichen würde.<sup>55</sup> Der neue Stichtag wäre auch *in gleicher Weise* geeignet, die Menschenwürde und das Leben der zur Gewinnung von hES-Zellen verwendeten und verbrauchten Embryonen zu schützen. Durch die Festlegung des Stichtags auf einen aktuellen Tag wäre sichergestellt, dass nur im Ausland bereits existierende *hES-Zell-Linien* nach Deutschland eingeführt und dort verwendet werden dürften. Alle hES-Zell-Linien, die nach dem aktuellen Tag gewonnen würden, wären für den Import und die Verwendung ausgeschlossen. Eine von Deutschland ausgehende Veranlassung der Gewinnung von hES-Zellen beziehungsweise Erzeugung von Embryonen zur Gewinnung von hES-Zellen würde somit zuverlässig verhindert.<sup>56</sup>

Ein fixer Stichtag hat allerdings den Nachteil, dass er immer wieder neu justiert werden muss, um nicht zu einem faktischen Forschungsverbot zu führen.<sup>57</sup> Die *Einführung eines gleitenden Stichtags* würde ein *noch milderes* und *ebenfalls gleich wirksames Mittel* zur Erreichung der legitimen Zwecke darstellen. Zum Beispiel könnte *widerleglich vermutet* werden, dass hES-Zellen nicht antragsbezogen hergestellt wurden, wenn sie mindestens sechs Monate vor Antragstellung gewonnen wurden.<sup>58</sup> Die widerlegliche Vermutung hätte den Vorteil, dass es dem RKI offen stünde, die Genehmigung zu verweigern, falls doch Anhaltspunkte für eine antragsbezogene Herstellung vorliegen sollten.<sup>59</sup> Zusätzlich könnte verlangt werden, dass die betreffende hES-Zell-Linie bereits zuvor für ein anderes Forschungsvorhaben im Ausland verwendet worden sein muss.<sup>60</sup> Dies würde nahezu gänzlich ausschließen, dass diese hES-Zell-Linie gerade für deutsche Forschungsarbeiten gewonnen wurde.<sup>61</sup>

Alternativ zu einem gleitenden Stichtag käme auch eine *Abschaffung der Stichtagsregelung* in Betracht. Hierfür haben sich unter anderem<sup>62</sup> 2006 die DFG<sup>63</sup> und 2007 der Nationale Ethikrat ausgesprochen und als Ersatz ein *milderes und gleichermaßen geeignetes Mittel*, und zwar eine *Einzelfallprüfung*, vorgeschlagen, ob die hES-Zell-Gewinnung von Deutschland aus veranlasst wurde.<sup>64</sup> Im Gegensatz zur pauschalen Stichtagsrege-

55 Für eine Dynamisierung des Stichtags und die Einbeziehung von naiven hES-Zellen spricht sich auch die ZES aus; ZES, 2016: 11.

56 Es ist auch nicht davon auszugehen, dass wegen einer bevorstehenden Gesetzesänderung extra für deutsche Forschungsvorhaben im Ausland hES-Zellen „auf Vorrat“ gewonnen würden.

57 Dederer, 2012: Einleitung, Rdnr. 23.

58 Taupitz, 2007: 117.

59 Ebd.

60 Ebd.

61 Ebd.

62 Siehe ferner den Gesetzentwurf der Abgeordneten Flach u. a., BT-Drucks. 16/7982 (neu).

63 DFG, 2007: 3/7/60 f.

64 Nationaler Ethikrat, 2007: 51.

lung würde dieser Vorschlag deutschen Forschern die Möglichkeit eröffnen, auch solche hES-Zell-Linien importieren und verwenden zu dürfen, die zweifelsfrei ohne jeden Einfluss vom Inland aus im Ausland gewonnen wurden.<sup>65</sup> Auch ohne eine Stichtagsregelung würde bereits durch § 2 Abs. 1 ESchG i. V. m. §§ 25–27 StGB i. V. m. § 9 StGB zuverlässig verhindert, dass von Deutschland aus eine Gewinnung von hES-Zellen oder eine Erzeugung von Embryonen zur Gewinnung von hES-Zellen veranlasst wird.<sup>66</sup> Denn die genannten Vorschriften, wie bereits in Abschnitt 9.1.1 c) erläutert, stellen die Mittäterschaft, Anstiftung oder Beihilfe zur Gewinnung von hES-Zellen im Ausland, sofern sie vom Inland aus vorgenommen wird, selbst dann unter Strafe, wenn die Gewinnung im Ausland nach dem dort geltenden Recht nicht mit Strafe bedroht ist. Durch die Stichtagsregelung wird allein der zusätzliche Fall erfasst, dass Unternehmen beziehungsweise Forscher im Ausland aus *eigenem* Antrieb in der Erwartung einer *späteren Nachfrage* aus Deutschland hES-Zellen gewinnen.<sup>67</sup> Dieser Fall ist allerdings realitätsfremd, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass extra für deutsche Forscher ein „Vorrat“ an Stammzellen im Ausland angelegt wird.<sup>68</sup> Es besteht weder ein „deutscher hES-Zell-Markt“ noch ein Zusammenhang zwischen der Zahl der in Deutschland verwendeten hES-Zell-Linien und der Zahl der verwendeten und verbrauchten Embryonen.<sup>69</sup> Aus einer hES-Zell-Linie können beliebig viele hES-Zellen gewonnen werden, sodass sie nicht nur für *ein*, sondern für *unzählige* Forschungsvorhaben verwendet werden kann. Folglich wäre selbst die ersatzlose Streichung der Stichtagsregelung verfassungsgemäß. Dem Gesetzgeber wird dringend angeraten, den derzeitigen Zustand der Verfassungswidrigkeit des Stammzellgesetzes zu beheben und die Stichtagsregelung ersatzlos zu streichen oder zumindest einen gleitenden Stichtag beziehungsweise eine Einzelfallprüfung einzuführen.

#### b) Forschung an hES-Zellen *nur* aus extrakorporal befruchteten, überzähligen und gesunden Embryonen

Nach § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. b StZG dürfen nur solche hES-Zellen importiert und zu Forschungszwecken verwendet werden, die aus Embryonen gewonnen wurden, die „im Wege der medizinisch unterstützten extrakorporalen Befruchtung zum Zwecke der Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugt worden sind“ und die „endgültig nicht

<sup>65</sup> Ebd.: 41 f.

<sup>66</sup> Schroth, 2002: 280; Taupitz, 2007: 114.

<sup>67</sup> Taupitz, 2011: 45; Taupitz, 2008: 360.

<sup>68</sup> Taupitz, 2015: 69.

<sup>69</sup> Dederer, 2012: Einleitung, Rdnr. 20; Taupitz, 2011: 45; Taupitz, 2008: 360.

mehr für diesen Zweck verwendet wurden“ (sog. „überzählige“ Embryonen). Das Wort „Befruchtung“ macht deutlich, dass nur hES-Zellen aus *sexuell erzeugten Embryonen* einführbar sind. Der Import und die Verwendung von aus SCNT-Embryonen gewonnenen hES-Zellen ist verboten.<sup>70</sup> Des Weiteren müssen die hES-Zellen aus Embryonen stammen, die im Wege der „extrakorporalen“ Befruchtung erzeugt worden sind, sodass aus *intrakorporal* befruchteten Embryonen gewonnene hES-Zellen nicht importiert und verwendet werden dürfen.<sup>71</sup> Hierunter fallen etwa Embryonen, die durch intratubaren Gametentransfer oder durch Insemination erzeugt und vor ihrer Einnistung in die Gebärmutter durch die uterine Lavage (Ausspülung der Gebärmutter) wieder entnommen wurden.<sup>72</sup> § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. b StZG setzt weiter voraus, dass „keine Anhaltspunkte dafür vorliegen“ dürfen, dass die Nichtverwendung solcher überzähligen Embryonen „aus Gründen erfolgte, die an den Embryonen selbst liegen“. Somit ist die Forschung mit krankheitsspezifischen hES-Zell-Linien verboten, die aus solchen Embryonen stammen, die im Rahmen der PID als Träger eines Gendefekts verworfen wurden.<sup>73</sup>

Durch die Verbote des Imports und der Verwendung von hES-Zellen aus Embryonen, die extra zu Forschungszwecken extrakorporal befruchtet, intrakorporal befruchtet, nicht im Wege der Befruchtung hergestellt oder wegen eines genetischen Defekts nicht zur Befruchtung verwendet wurden, wird in erheblichem Maße in die Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG) eingegriffen. Der Eingriff in das Grundrecht ist mangels Erforderlichkeit materiell verfassungswidrig, da es ein milderes, gleich wirksames Mittel zur Erreichung der legitimen Zwecke (des Menschenwürde- und Lebensschutzes der zur hES-Zell-Gewinnung verwendeten und verbrauchten Embryonen<sup>74</sup>) gibt. Denn wie bereits in Abschnitt 9.1.2 a) erläutert, wird eine von Deutschland ausgehende Veranlassung einer hES-Zell-Gewinnung oder einer Erzeugung von Embryonen zur hES-Zell-Gewinnung bereits verlässlich dadurch vermieden, dass § 2 Abs. 1 ESchG i. V. m. §§ 25–27 StGB i. V. m. § 9 StGB die Mittäterschaft, Anstiftung oder Beihilfe zur hES-Zell-Gewinnung im Ausland, sofern sie vom Inland aus vorgenommen wird, auch dann unter Strafe stellt, wenn die hES-Zell-Gewinnung im Ausland nach dem dort geltenden Recht nicht strafbar ist. Der Gesetzgeber sollte deshalb an den Voraussetzungen des § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. b StZG nicht festhalten und so unter anderem die wichtige Forschung mit

70 Die Einfuhr und die Verwendung solcher hES-Zellen wäre zudem bereits mit der Stichtagsregelung unvereinbar (§ 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. a StZG).

71 Raasch, 2002: 294; Taupitz, 2007: 120.

72 Ebd.

73 Und dies, obwohl mittlerweile auch in Deutschland die PID unter bestimmten Voraussetzungen ausnahmsweise erlaubt ist (§ 3a ESchG).

74 BT-Drucks. 14/8394: 7 f.

krankheitsspezifischen hES-Zell-Linien ermöglichen, die zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen über humangenetische Krankheiten wie Thalassämie, Huntingtonsche Krankheit oder Muskeldystrophie beitragen kann.<sup>75</sup> Vor allem das Verbot des Imports und der Verwendung von hES-Zellen aus Embryonen, die nach einer PID nicht zur Herbeiführung einer Schwangerschaft verwendet wurden, ist in hohem Maße unplausibel: Derartige Embryonen haben absolut keine Lebenschance, da auch keine andere Frau als diejenige, von der die Eizelle stammt, sich einen solchen Embryo übertragen lassen würde. Das Verbot verträgt sich zudem nicht mit der mittlerweile auch im Inland beschränkt zugelassenen PID gemäß § 3a ESchG; durch diese Neuregelung hat der Gesetzgeber 2011 zu verstehen gegeben, dass die PID als solche kein so strafwürdiges Vergehen darstellt, dass schon allein deshalb niemand von dem durch eine PID begangenen Unrecht profitieren darf.

c) Weitere Genehmigungsvoraussetzungen – „hochrangige, alternativlose und ethisch vertretbare Forschungsvorhaben“

Wie bereits in Abschnitt 9.1.1 d) erläutert, hat der Gesetzgeber die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen über die Stichtagsregelung hinaus von weiteren Genehmigungsvoraussetzungen abhängig gemacht: Es muss sich zudem um „hochrangige, alternativlose und ethisch vertretbare Forschungsvorhaben“ handeln.<sup>76</sup> Vor allem das in § 5 Nr. 2 StZG niedergelegte Kriterium der Alternativlosigkeit war in den Diskussionen über die hES-Zell-Forschung ein limitierender Faktor, der von außen an die Forscher herangetragen wurde.<sup>77</sup> Die Idee des Gesetzgebers hinter dem Erfordernis der Alternativlosigkeit ist, dass ethisch unproblematischere Mittel (als die Forschung mit hES-Zellen) vorrangig anzuwenden sind.<sup>78</sup>

Aus dem Blickwinkel der Ethik ist dies zwar eine legitime Forderung, da die Ethik stets auch nach der Begründung für ein Tun fragt.<sup>79</sup> Allerdings ist dies aus verfassungsrechtlicher Sicht eine unrichtige Ausgangsbasis: Das Verfassungsrecht stellt darauf ab, was der Staat verbieten darf (und gerade nicht darauf, was der Mensch tun darf, das heißt auf die Legitimation eines Handelns).<sup>80</sup> Dies gilt aus der Perspektive der Berufsfreiheit

75 Eine Liste krankheitsspezifischer hES-Zell-Linien findet sich in DFG, 2007: 35.

76 BT-Drucks. 14/8394: 8; siehe ebenfalls § 6 Abs. 4 Nr. 2 StZG.

77 Taupitz, 2003a: 12. Hier wird nicht verkannt, dass die anderen Genehmigungsvoraussetzungen wie das Kriterium der Hochrangigkeit in § 5 Nr. 1 StZG ebenfalls einschränkende Faktoren darstellen.

78 Taupitz, 2003a: 12.

79 Ebd.

80 Ebd.; siehe ebenfalls Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer vom 19.06.2002, abgedruckt bei Taupitz, 2003b: 262.

der Forscher (Art. 12 Abs. 1 GG) und der allgemeinen Handlungsfreiheit (Art. 2 Abs. 1 GG) als Kondensat der Freiheitsvermutung einer liberalen Gesellschaft sowie insbesondere auch aus der Perspektive der Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG),<sup>81</sup> Wie bereits in Abschnitt 9.1.2 a) erläutert, ist ein Grundrechtseingriff nur dann verfassungsgemäß, wenn er einem legitimen Ziel dient und die Anforderungen des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes erfüllt. Da es sich bei der Forschungsfreiheit um ein vorbehaltlos gewährleistetes Grundrecht handelt, dessen Grenzen die verfassungsimmanenten Schranken bilden, ist sie nur durch kollidierendes Verfassungsrecht (z. B. Grundrechte Dritter) und sonstige Rechtsgüter von Verfassungsrang einschränkbar.<sup>82</sup>

Die nach dem Stammzellgesetz für eine zulässige Einfuhr und Verwendung in Betracht kommenden hES-Zell-Linien genießen *unstreitig* keinen verfassungsrechtlichen Menschenwürde- und Lebensschutz.<sup>83</sup> In der Begründung zum Stammzellgesetz wird zutreffend festgestellt, dass dem Grundrecht auf Forschungsfreiheit bei der hES-Zell-Forschung „im Gegensatz zur Forschung an Embryonen keine unmittelbar kollidierenden Grundrechte von Embryonen gegenüber[stehen], welche eine Einschränkung der Ausübung des Grundrechts der Freiheit von Wissenschaft und Forschung erlaubten“<sup>84</sup>. Zudem wird in der Gesetzesbegründung darauf hingewiesen, dass „der Erwerb nicht in Deutschland hergestellter embryonaler Stammzellen sowie die Forschung mit ihnen [...] nicht im Konflikt mit anderen Verfassungsgütern [steht], sofern er auf bereits existierende Stammzellen beschränkt wird“<sup>85</sup>. Fraglich ist deshalb, welche(s) Ziel(e) der Gesetzgeber mit den inhaltlichen und verfahrensförmigen Anforderungen des Stammzellgesetzes verfolgt, die über die Stichtagsregelung hinausreichen und zu denen insbesondere das Kriterium der Alternativlosigkeit zählt, das die Forschung beschränkt und einer bestimmten Forschungsrichtung gegebenenfalls sogar jede Berechtigung verwehrt.<sup>86</sup>

In der Begründung zum Stammzellgesetz wird betont, dass eine Einschränkung der Ausübung des Grundrechts auf Forschungsfreiheit zur Vorbeugung „mittelbare[r] Gefährdungen anderer mit Verfassungsrang ausgestatteter Rechtsgüter“ sowie zur Wahrung der „Einheit der Verfassung und der von ihr geschützten Rechtsgüter“ erlaubt sei.<sup>87</sup> Da die Gewinnung von hES-Zellen „die Vernichtung eines Embryos zum Ursprung

**81** Taupitz, 2003a: 12.

**82** Näheres dazu siehe Taupitz, 2002a: 23 ff. m. w. N.

**83** Taupitz, 2003a: 13; Taupitz, 2002c: 113.

**84** BT-Drucks. 14/8394: 7.

**85** Ebd.: 8.

**86** Taupitz, 2003a: 12/14.

**87** BT-Drucks. 14/8394: 7.

hatte“, könnten hES-Zellen aus ethischer Sicht „nicht wie jedes andere menschliche biologische Material angesehen werden“<sup>88</sup>. Diese Tatsache gebiete es, „über eine Stichtagsregelung hinaus die Einfuhr und die Verwendung embryonaler Stammzellen von weiteren strengen Voraussetzungen abhängig zu machen“<sup>89</sup>.

Stimmt man der Gesetzesbegründung insoweit zu, dass hES-Zellen nicht zu einer beliebigen Ware gemacht werden sollten, da sie menschlichen Ursprungs und deshalb als etwas „Besonderes“ zu klassifizieren sind, bleibt dennoch unklar, inwiefern diese ethische Betrachtung zu einem verfassungsrechtlichen Kriterium wird.<sup>90</sup> Selbst wenn eine solche Sichtweise die Einschränkung der Berufsfreiheit aus „vernünftigen Gründen des Gemeinwohls“ zu rechtfertigen vermag, kann sie jedenfalls die Forschungsfreiheit mangels verfassungsimmanenter Gewichts *nicht* legitim einschränken.<sup>91</sup>

Auch im Übrigen ist die Begründung zum Stammzellgesetz wenig plausibel. Die weiteren Einschränkungen über die Stichtagsregelung hinaus sollen offensichtlich bezwecken, dass die „Früchte des verbotenen Baumes“<sup>92</sup> nur ausnahmsweise unter strengen Voraussetzungen importiert und verwendet werden dürfen.<sup>93</sup> Doch fehlt es an einer Erklärung, weshalb dieser „postmortale Würdeschutz pränatalen Lebens“<sup>94</sup> ein verfassungsrechtliches legitimes und derart hochrangiges Anliegen ist, dass die Ausübung des Grundrechts auf Forschungsfreiheit beschränkt werden kann.<sup>95</sup> Ein pauschaler Verweis auf die „Einheit der Verfassung und der von ihr geschützten Rechtsgüter“ genügt hierfür gewiss nicht.<sup>96</sup>

In der Gesetzesbegründung zu § 5 StZG wird ferner darauf hingewiesen, dass durch eine restriktive Genehmigungsmöglichkeit „die Nachfrage in Deutschland tätiger Forscher nach embryonalen Stammzellen auf ein Mindestmaß beschränkt werden“ soll.<sup>97</sup> So heißt es weiter: „Dadurch soll auch der Gefahr einer möglicherweise entstehenden künftigen Forderung nach einer weiteren Öffnung der gesetzlichen Bestimmungen von

88 Ebd.: 7/8.

89 Ebd.: 8.

90 Taupitz, 2003a: 14 f.

91 Ebd.

92 Siehe dazu Taupitz, 2002b: 734 f.

93 Taupitz, 2003a: 14.

94 Siehe Löwer, Schriftliche Stellungnahme vom 08.03.2002, Drucks. 14-5741 des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung. Der postmortale Würdeschutz pränatalen Lebens geht weit über den postmortalen Würdeschutz geborenen oder abgetriebenen Lebens hinaus; siehe dazu Taupitz, 2003a: 14/Fn. 27.

95 Taupitz, 2003a: 14.

96 Ebd.

97 BT-Drucks. 14/8394: 9.

vorneherein begegnet werden“<sup>98</sup>. Dieses Argument hat sich jedoch als nicht stichhaltig erwiesen. Denn wie sich gezeigt hat, wurde aufgrund von Forderungen aus der Medizin und den Naturwissenschaften eine Lockerung des Stammzellgesetzes herbeigeführt und die als zu eng empfundene Stichtagsregelung geändert, um weitere hES-Zell-Linien in die Forschung einbeziehen zu können.<sup>99</sup>

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass keine überzeugenden Argumente vorliegen, nach denen die Beschränkungen der Forschungsfreiheit im Hinblick auf die Forschung mit *hES-Zellen* verfassungsrechtlich gerechtfertigt wären. Zu Recht werden deshalb von vielen Autoren die über die Stichtagsregelung hinausreichenden Einschränkungen des Stammzellgesetzes als verfassungswidrig erklärt.<sup>100</sup> Im Lichte dieser Bewertung müsste das Stammzellgesetz dringend reformiert und auf die weiteren Genehmigungsvoraussetzungen eines *hochrangigen, alternativlosen und ethisch vertretbaren Forschungsvorhabens* (§ 6 Abs. 4 Nr. 2 und 3 StZG) verzichtet werden.

#### d) Keine Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen für diagnostische, präventive und therapeutische Zwecke

In zahlreichen Ländern weltweit werden mittlerweile klinische Studien mit hES-Zellen durchgeführt.<sup>101</sup> Wie bereits in Abschnitt 9.1.1 d) festgestellt, wäre eine solche klinische Studie auch in Deutschland genehmigungsfähig. Das Stammzellgesetz lässt allerdings den Import und die Verwendung von hES-Zellen von vornherein nur zu *Forschungszwecken* zu. Die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen zu anderen Zwecken wie *diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken* ist somit nach der derzeitigen Gesetzeslage verboten, obwohl die hES-Zell-Forschung doch gerade auf die Entwicklung neuer Therapien abzielt.<sup>102</sup>

Zu beachten ist, dass nach dem Stammzellgesetz zwar keine hES-Zellen aus dem Ausland nach Deutschland importiert und am Standort Deutschland verwendet werden dürfen, um Vorläuferzellen oder spezialisierte Zellen (z. B. Haut- oder Muskelzellen) zu therapeutischen Zwecken abzuleiten. Es dürfen aber hES-Zell-Derivate, die im Ausland aus hES-Zellen abgeleitet wurden und keine Stammzellen i. S. d. § 3 Nr. 1 StZG sind, *ohne* eine Genehmigung des RKI nach Deutschland importiert und zu therapeuti-

98 Ebd.

99 Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14.08.2008. In: BGBl. I (2008): 1708.

100 Taupitz, 2003a: 15 m. w. N. Siehe ebenfalls Dederer, 2012: Einleitung, Rdnr. 14 f.; Klopfer, 2006: 84; Taupitz, 2008: 356.

101 Siehe dazu das Verzeichnis [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Suchbegriff: „embryonic stem cells“) [24.05.2017].

102 Taupitz, 2008: 366.

schen Zwecken verwendet werden.<sup>103</sup> Dennoch führt die derzeitige Gesetzeslage – wie bereits die Bioethik-Kommission Rheinland-Pfalz im Jahr 2005 beklagt hatte – zu der widersprüchlichen Situation, „dass in Deutschland stattfindende Forschung leer läuft, weil biotechnologische Verfahren, Anwendungen und wirtschaftliche Nutzung nur im Ausland praktiziert werden dürfen“<sup>104</sup>.

Fraglich ist, inwieweit dieser „Antagonismus ‚Forschung: ja – Anwendung nein‘“<sup>105</sup> verfassungsrechtlich zu rechtfertigen ist. Zwar steht den Schutzzwecken des Stammzellgesetzes nun im Stadium der klinischen Anwendung nicht mehr das Grundrecht der Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG) gegenüber.<sup>106</sup> Allerdings wird durch das Verbot des Imports und der Verwendung von hES-Zellen zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken in die Berufsfreiheit (Art. 12 Abs. 1 GG) der inländischen Unternehmen, die hES-Zellen importieren und zu diesen Zwecken im Inland verwenden möchten, sowie in deren allgemeine Handlungsfreiheit (Art. 2 Abs. 1 GG) eingegriffen. Darüber hinaus stellt jede staatliche Beschränkung des Zugangs zu einer prinzipiell verfügbaren hES-Zell-Therapie, die eine Krankheit heilen beziehungsweise lindern könnte, ein Eingriff in das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG) und in die allgemeine Handlungsfreiheit (Art. 2 Abs. 1 GG) der Patienten dar.<sup>107</sup> Auch wenn das Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit aufgrund eines Gesetzes eingeschränkt werden kann (Art. 2 Abs. 2 S. 3 GG), wiegt der Eingriff hier doch so schwer, dass er als unverhältnismäßig zu bewerten ist. So sollen Stammzelltherapien doch gerade der Heilung schwerer, bislang unheilbarer Krankheiten dienen, die das Leben der Patienten verlängern beziehungsweise zumindest ihr Leiden lindern.<sup>108</sup> Darüber hinaus stellt das Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit nicht nur ein Abwehrrecht des Bürgers gegen den Staat dar, sondern es hat ebenfalls eine objektiv-rechtliche Dimension, das heißt der Staat hat sogar die Pflicht, sich schützend und fördernd vor die in Art. 2 Abs. 2 S. 1 GG genannten Rechtsgüter

<sup>103</sup> Näheres unter 9.1.1 a).

<sup>104</sup> Bioethik-Kommission Rheinland-Pfalz, 2006: 75.

<sup>105</sup> Kreß, 2015a: 17.

<sup>106</sup> Brewe, 2006: 198. Obwohl hier sogar vertretbar argumentiert werden könnte, dass durch das Verbot der kommerziellen Nutzung von hES-Zellen *mittelbar* in die Forschungsfreiheit eingegriffen wird, da Sponsoren faktisch davon abgehalten werden, in kostenintensive klinische Studien (d. h. Forschung) zu investieren. Zum modernen Eingriffsbegriff siehe BVerfG 105, 279 (299 ff.). Im Ergebnis auch Kreß, 2015b: 389.

<sup>107</sup> Brewe, 2006: 198 f.

<sup>108</sup> Ebd.



(das Leben und die körperliche Unversehrtheit) zu stellen.<sup>109</sup> In Anbetracht der erheblichen negativen Konsequenzen, die mit dem Verbot der Einfuhr und der Verwendung von hES-Zellen zu anderen Zwecken als zu Forschungszwecken verbunden sind, sollte die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zugelassen werden.<sup>110</sup> Diese Änderung geht zwingend mit der ersatzlosen Streichung der Stichtagsregelung des § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. a StZG (bzw. zumindest der Einführung einer Einzelfallprüfung bzw. eines gleitenden Stichtags) einher, damit Forscher hES-Zellen importieren und verwenden können, die auch für die klinische Anwendung geeignet sind.<sup>111</sup>

## 9.2 Die Hoffnungsträger: hiPS-Zellen

### 9.2.1 Einleitung

Im Jahr 2007 wurden humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) erstmalig aus menschlichen Körperzellen erzeugt.<sup>112</sup> Nach dem klassischen Yamana-ka-Protokoll werden mithilfe der Transkriptionsfaktoren Oct3/4, Sox2, Klf4 und c-Myb differenzierte Körperzellen (z. B. dermale Fibroblasten) im Labor derart „reprogrammiert“, dass sie die pluripotenten Eigenschaften von hES-Zellen annehmen.<sup>113</sup> Von vielen Forschern werden hiPS-Zellen als wissenschaftliche und ethische Alternative zu hES-Zellen begrüßt.<sup>114</sup> Denn im Gegensatz zur Forschung an hES-Zellen erfordert die hiPS-Zell-Technologie weder die Bereitstellung von Eizellen noch die Zerstörung von

**109** Eine Verletzung dieser staatlichen Schutzpflicht stellt zugleich eine Verletzung des Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit dar; Sodan/Ziekow, 2016: § 22 Rdnr. 21 f. m. w. N.

**110** Ebenfalls dafür plädierend Bioethik-Kommission Rheinland-Pfalz, 2006: 75/114; Brewe, 2006: 198 f.; DFG, 2007: 7/61; Klopfer, 2006: 90; Kreß, 2015b: 389; Nationaler Ethikrat, 2007: 46 f./52; ZES, 2005: 6.

**111** Siehe dazu 9.1.2 a).

**112** Park et al., 2008; Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007.

**113** Takahashi et al., 2007.

**114** Fung/Kerridge, 2013: 90. In jüngster Zeit hat sich gezeigt, dass hiPS-Zellen wohl doch nicht so „ethisch unproblematisch“ sind wie anfangs gedacht. Sie haben neue ethische Herausforderungen geschaffen wie z. B. die theoretische Möglichkeit, menschliche Keimzellen (d. h. Spermien- und Eizellen) aus hiPS-Zellen zu generieren, die dann zur Erzeugung von Embryonen und schließlich Kindern verwendet werden könnten; siehe dazu Deutscher Ethikrat, 2014; Hikabe et al., 2016. Für Näheres über die Herausforderungen im Umgang mit der tetraploiden Embryo-Komplementierung siehe z. B. Deutscher Ethikrat, 2014; Schickl et al., 2014; und durch eine mögliche transiente Totipotenz siehe z. B. Schickl et al., 2014.

menschlichen Embryonen.<sup>115</sup> Darüber hinaus können hiPS-Zellen aus patienteneigenen Körperzellen gewonnen werden, sodass das Risiko einer Immunabwehrreaktion in potenziellen zukünftigen autologen Therapien wahrscheinlich vermieden werden kann.<sup>116</sup>

Bereits heute werden hiPS-Zellen als wichtiges Werkzeug für die Entwicklung von Krankheitsmodellen im Labor und die Testung von Arzneimitteln eingesetzt.<sup>117</sup> In Zukunft sollen sie ebenfalls für die klinische Anwendung nutzbar gemacht werden. Im September 2014 wurde im Rahmen einer Pilotstudie am Forschungsinstitut RIKEN in Kobe, Japan, eine 70-jährige Patientin mit altersbedingter Makuladegeneration (AMD) mit aus autologen hiPS-Zellen<sup>118</sup> gewonnenen Zellen des retinalen Pigmentepithels behandelt.<sup>119</sup> Erste Ergebnisse zeigten, dass die Patientin keine schwerwiegenden Nebenwirkungen erlitt.<sup>120</sup> Allerdings wurde die Studie im März 2015 dennoch gestoppt. RIKEN hat dies vor allem damit begründet, dass das Forschungsinstitut seine Strategie geändert habe und nun auf allogene Transplantationen setze, da diese kostengünstiger und weniger zeitaufwendig seien.<sup>121</sup> Es bleibt jedoch unklar, ob der Hauptgrund des plötzlichen Strategiewechsels nicht vielmehr darin liegt, dass man in den autologen hiPS-Zellen des zweiten Patienten Mutationen identifiziert hatte und aus Sicherheitsgründen auf die Transplantation verzichtete.<sup>122</sup> Selbst wenn die hiPS-Zell-Forschung noch nicht so weit fortgeschritten ist wie die hES-Zell-Forschung,<sup>123</sup> so ist sie dennoch ein vielversprechender Hoffnungsträger für die Heilung von schweren und bisher unheilbaren Krankheiten. Im Folgenden soll ein Überblick über rechtliche Aspekte der Forschung mit hiPS-Zellen, insbesondere vor dem Hintergrund des Stammzellgesetzes gegeben werden.

---

115 Devolder, 2010: 2177.

116 Kiskinis/Eggan, 2010: 55. Zwar können mit dem SCNT-Verfahren ebenfalls patientenspezifische hES-Zell-Linien gewonnen werden, allerdings ist das Verfahren derzeit noch sehr aufwendig und ethisch umstrittener. Näheres unter 9.1.2 a).

117 Ebert/Liang/Wu, 2012.

118 Die hiPS-Zellen wurden aus Hautzellen der Patientin generiert.

119 RIKEN, 2014.

120 RIKEN, 2015.

121 Garber, 2015: 890. Erst jüngst wurde der erste Patient mit aus *allogenen* hiPS-Zellen gewonnenen retinalen Pigmentepithelzellen behandelt; siehe dazu RIKEN, 2017.

122 Garber, 2015: 890.

123 In vielen Ländern der Welt werden bereits klinische Studien mit hES-Zellen durchgeführt, siehe Näheres unter 9.1.1 d).

### 9.2.2 Anwendbarkeit des Stammzellgesetzes

Das Stammzellgesetz „gilt für die Einfuhr von embryonalen Stammzellen und für die Verwendung von embryonalen Stammzellen, die sich im Inland befinden“ (§ 2 StZG). Fraglich ist, ob hiPS-Zellen vom Anwendungsbereich des Stammzellgesetzes erfasst werden. Dies ist nur der Fall, wenn hiPS-Zellen unter die Definition „embryonale Stammzellen“ i. S. d. § 3 Nr. 2 StZG fallen. Hiernach „sind embryonale Stammzellen alle aus Embryonen, die extrakorporal erzeugt und nicht zur Herbeiführung einer Schwangerschaft verwendet worden sind oder einer Frau vor Abschluss ihrer Einnistung in der Gebärmutter entnommen wurden, gewonnenen pluripotenten Stammzellen [Hervorhebungen S. G./J. T.]“. hiPS-Zellen sind zwar „pluripotente Stammzellen“ i. S. d. Stammzellgesetzes, das heißt es handelt sich um „menschlich[e] Zellen, die die Fähigkeit besitzen, in entsprechender Umgebung sich selbst durch Zellteilung zu vermehren, und die sich selbst oder deren Tochterzellen sich unter geeigneten Bedingungen zu Zellen unterschiedlicher Spezialisierung, jedoch nicht zu einem Individuum zu entwickeln vermögen“ (§ 3 Nr. 1 StZG).<sup>124</sup> Allerdings werden sie *nicht unmittelbar* aus einer totipotenten Entität, das heißt aus einem Embryo i. S. d. § 3 Nr. 4 StZG, entnommen.<sup>125</sup> Vielmehr werden hiPS-Zellen *durch Reprogrammierung* aus differenzierten Körperzellen (z. B. Fibroblasten), die in einen pluripotenten Zustand zurückversetzt werden, generiert.<sup>126</sup> Folglich sind hiPS-Zellen keine „embryonalen Stammzellen“ i. S. d. § 3 Nr. 2 StZG, sodass das Stammzellgesetz keine Anwendung findet.

Die Nichtanwendbarkeit des Stammzellgesetzes hat zur Folge, dass es keiner Genehmigung durch das RKI bedarf, um an hiPS-Zellen zu forschen. Insbesondere müssen nicht die Kriterien der Hochrangigkeit und Alternativlosigkeit (§ 5 StZG) erfüllt werden, das heißt es muss beispielsweise nicht wissenschaftlich begründet dargelegt werden, dass der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte Erkenntnisgewinn nicht auf andere Weise als durch Forschung gerade an hiPS-Zellen zu erreichen ist. Ferner ist es nach dem Stammzellgesetz somit auch nicht verboten, hiPS-Zellen zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zu verwenden.

<sup>124</sup> Siehe auch Deutscher Ethikrat, 2014: 3. Zur Möglichkeit einer transienten totipotenten Phase siehe Schickl et al., 2014.

<sup>125</sup> Deutscher Ethikrat, 2014: 3.

<sup>126</sup> Ebd.; Takahashi et al., 2007.

### 9.2.3 Der Einfluss von hiPS-Zellen auf die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen

Das Stammzellgesetz gilt zwar nicht für die Einfuhr und die Verwendung von hiPS-Zellen, allerdings könnten hiPS-Zellen über das Kriterium der Alternativlosigkeit Einfluss auf die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nehmen. Wie bereits in Abschnitt 9.1.1 d) erläutert, dürfen Forschungsarbeiten an hES-Zellen nach § 5 Nr. 2 lit. b StZG „nur durchgeführt werden, wenn wissenschaftlich begründet dargelegt ist, dass nach dem anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn sich voraussichtlich nur mit embryonalen Stammzellen erreichen lässt“.

Das Erfordernis der Alternativlosigkeit ist am derzeitigen Wissen zu bemessen, das heißt zeitbezogen zu interpretieren.<sup>127</sup> Dies ergibt sich aus dem Verweis auf den „Stand von Wissenschaft und Forschung“<sup>128</sup>. Insgesamt lässt sich feststellen, dass es auch keine absolute Alternativlosigkeit geben kann, da das Wesen von Wissenschaft und Forschung doch gerade auf Ungewissheit basiert.<sup>129</sup> Der Forscher hat das Vorliegen der Voraussetzungen des § 5 StZG *nicht zu beweisen*.<sup>130</sup> Vielmehr muss er lediglich „wissenschaftlich begründet dar[legen]“, dass die Hochrangigkeit der Forschungsziele und das Erfordernis der Alternativlosigkeit vorliegen.<sup>131</sup> In Bezug auf § 5 Nr. 2 lit. b StZG hat der Forscher somit beispielsweise lediglich wissenschaftlich begründet darzulegen, dass der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn sich „voraussichtlich nur“ – das heißt *jedenfalls nicht anders als* – durch Forschung an hES-Zellen erreichen lässt.<sup>132</sup> Er muss hingegen nicht beweisen, dass die Forschungsfrage auch tatsächlich mit der hES-Zell-Forschung beantwortet werden kann.<sup>133</sup> Denn wüsste der Forscher bereits die Antwort auf die noch zu untersuchende Frage, dann müsste er auch keine Forschung mehr betreiben.

Seit einigen Jahren hat das RKI insbesondere zu prüfen, ob der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn unter ausschließlicher Verwendung von hiPS-Zellen auch bei gänzlichem Verzicht auf die Verwendung von hES-Zellen erreicht werden könnte.<sup>134</sup> Eine diesbezügliche Vermutung genügt für eine Versagung einer Genehmigung (der Forschung mit hES-Zellen) durch das RKI jedoch

<sup>127</sup> Taupitz, 2003a: 15.

<sup>128</sup> Ebd.

<sup>129</sup> Ebd.

<sup>130</sup> Ebd.: 16.

<sup>131</sup> Ebd.

<sup>132</sup> Ebd.: 17.

<sup>133</sup> Ebd.

<sup>134</sup> BT-Drucks. 18/4900: 14; BT-Drucks. 18/12761: 15.

nicht.<sup>135</sup> Vielmehr müssen hinreichende Belege auf der Grundlage des derzeitigen Forschungsstandes dafür vorliegen, dass der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn auch unter alleiniger Nutzung von hiPS-Zellen tatsächlich realisierbar ist.<sup>136</sup> Hierbei ist zu berücksichtigen, dass hES-Zellen weiterhin als „Goldstandard“ für Pluripotenz angesehen werden, sodass ihre Verwendung zur Überprüfung von für pluripotente Zellen typische Eigenschaften erforderlich ist.<sup>137</sup> Ferner sind in der hiPS-Zell-Forschung zahlreiche Fragen bislang noch ungeklärt und vergleichende Untersuchungen mit hiPS- und hES-Zellen notwendig, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den beiden Arten von Stammzellen zu identifizieren.<sup>138</sup> Nach gegenwärtigem Kenntnisstand deutet beispielsweise vieles darauf hin, dass hiPS-Zellen im Vergleich zu hES-Zellen eine höhere Variabilität und eine niedrigere Effizienz bei der Differenzierung in bestimmte Zelltypen zeigen.<sup>139</sup>

### 9.3 Zusammenfassende Thesen

1. Der Pluripotenzbegriff des Stammzellgesetzes ist weiter gefasst als die naturwissenschaftlich-medizinische Definition der Pluripotenz, sodass auch Vorläuferzellen „Stammzellen“ i. S. d. § 3 Nr. 1 StZG sein können.
2. Differenzierte, spezialisierte Zellen wie zum Beispiel Muskel-, Leber- oder Nervenzellen, die im Ausland aus hES-Zellen abgeleitet wurden, dürfen *ohne* eine Genehmigung des RKI eingeführt und verwendet werden.
3. Die Einfuhr und die Verwendung von humanen pluripotenten Stammzellen, die aus durch Parthenogenese erzeugten Blastozysten gewonnen wurden, sind *nicht* nach dem Stammzellgesetz genehmigungsbedürftig.
4. Klinische Studien mit hES-Zellen sind auch in Deutschland nach dem Stammzellgesetz genehmigungsfähig.
5. Die Stichtagsregelung ist materiell verfassungswidrig. Der Gesetzgeber sollte die Stichtagsregelung ersatzlos streichen oder zumindest einen gleitenden Stichtag beziehungsweise eine Einzelfallprüfung einführen.

<sup>135</sup> BT-Drucks. 18/4900: 14; BT-Drucks. 18/12761: 16.

<sup>136</sup> Ebd.

<sup>137</sup> Ebd.

<sup>138</sup> Ebd. Für Näheres siehe z. B. Hyun, 2013: 34 ff.

<sup>139</sup> Die höhere Variabilität könnte unter anderem mit der Reprogrammierungsmethode und den für die Reprogrammierung genutzten Zelltypen zusammenhängen; BT-Drucks. 18/4900: 14; BT-Drucks. 18/12761: 16. Vgl. ebenfalls RKI, 2016.

6. Der Gesetzgeber sollte nicht an den Voraussetzungen des § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. b StZG festhalten und so insbesondere die wichtige Forschung mit krankheitsspezifischen hES-Zell-Linien ermöglichen.
7. Beschränkungen der Forschungsfreiheit im Hinblick auf die Forschung mit *hES-Zellen* sind verfassungsrechtlich nicht gerechtfertigt. Der Gesetzgeber sollte deshalb auf die Genehmigungserfordernisse eines *hochrangigen, alternativen und ethisch vertretbaren Forschungsvorhabens* verzichten.
8. Die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen sollte nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig sein.
9. Das Stammzellgesetz gilt nicht für die Einfuhr und die Verwendung von hiPS-Zellen, da sie keine „embryonalen Stammzellen“ i. S. d. § 3 Nr. 2 StZG sind. Über das Kriterium der Alternativlosigkeit könnten hiPS-Zellen allerdings Einfluss auf die Genehmigungsfähigkeit des Imports und der inländischen Verwendung von hES-Zellen nehmen.
10. hES-Zellen gelten weiterhin als „Goldstandard“ für Pluripotenz.

## 9.4 Danksagung

Dieser Beitrag entstand im Rahmen des vom BMBF geförderten Verbundprojektes „ClinhiPS: Eine naturwissenschaftliche, ethische und rechtsvergleichende Analyse der klinischen Anwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen in Deutschland und Österreich“ (FKZ: 01GP1602A). Der Beitrag gibt dabei ausschließlich die Auffassung der Autoren wieder.

## 9.5 Literatur

- Bioethik-Kommission Rheinland-Pfalz (2006): Fortpflanzungsmedizin und Embryonenschutz. Medizinische, ethische und rechtliche Gesichtspunkte zum Revisionsbedarf von Embryonenschutz- und Stammzellgesetz. Bericht der Bioethik-Kommission des Landes Rheinland-Pfalz vom 12. Dezember 2005. Mainz.
- Brewe, M. (2006): Embryonenschutz und Stammzellgesetz. Rechtliche Aspekte der Forschung mit embryonalen Stammzellen. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Dederer, H. G. (2012): Stammzellgesetz. Nomos-Onlinekommentar.
- Deutscher Ethikrat (2014): Stammzellforschung – Neue Herausforderungen für das Klonverbot und den Umgang mit artifiziell erzeugten Keimzellen? Ad-Hoc-Empfehlung. Berlin.

- Devolder, K. (2010): Complicity in Stem Cell Research: The Case of Induced Pluripotent Stem Cells. In: *Human Reproduction* 25(9): 2175–2180.
- DFG (2007) = Deutsche Forschungsgemeinschaft: Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven. Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft Oktober 2006. Bonn.
- Ebert, A. D./Liang, P./Wu, J. C. (2012): Induced Pluripotent Stem Cells as a Disease Modeling and Drug Screening Platform. In: *J Cardiovasc Pharmacol.* 60(4): 408–416.
- Europäische Arzneimittel-Agentur (2017): Advanced Therapy Medicinal Products. Unter: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0) [24.05.2017].
- Faltus, T. (2016a): Keine Genehmigungsfähigkeit von Arzneimitteln auf der Grundlage humaner embryonaler Stammzellen. Begrenzter Rechtsschutz gegen genehmigte klinische Studien, Herstellung und das Inverkehrbringen. In: *MedR* 34: 250–257.
- Faltus, T. (2016b): Stammzellenreprogrammierung. Nomos, Baden-Baden.
- Faßbender, K. (2003): Der Schutz des Embryos und die Humangenetik: Zur Verfassungsmäßigkeit des neuen Stammzellengesetzes und des Embryonenschutzgesetzes im Lichte des einschlägigen Arzthaftungsrechts. In: *MedR* 21: 279–286.
- Fung, R. K. F./Kerridge, I. H. (2013): Uncertain Translation, Uncertain Benefit and Uncertain Risk: Ethical Challenges Facing First-In-Human-Trials of Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells. In: *Bioethics* 27(2): 89–96.
- Garber, K. (2015): RIKEN Suspends First Clinical Trial Involving Induced Pluripotent Stem Cells. In: *Nature Biotechnology* 33(9): 890–891.
- Günther, H. L./Taupitz, J./Kaiser, P. (2014): Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen. Kohlhammer, Stuttgart.
- Hanna, J. et al. (2010): Human Embryonic Stem Cells with Biological and Epigenetic Characteristics Similar to Those of Mouse ESCs. In: *PNAS* 107(20): 9222–9227.
- Heyer, M./Dederer, H. G. (2007): Präimplantationsdiagnostik, Embryonenforschung, Klonen. Ein vergleichender Überblick zur Rechtslage in ausgewählten Ländern. Alber, Freiburg, München.
- Hikabe, O. et al. (2016): Reconstitution in Vitro of the Entire Cycle of the Mouse Female Germ Line. In: *Nature* 539: 299–303.
- Hwang, W. S. et al. (2004): Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst. In: *Science* 303: 1669–1674.
- Hwang, W. S. et al. (2005): Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts. In: *Science* 308: 1777–1783.
- Hyun, I. (2013): *Bioethics and the Future of Stem Cell Research*. Cambridge University Press, New York.
- Kiskinis, E./Eggan, K. (2010): Progress Toward the Clinical Application of Patient-Specific Pluripotent Stem Cells. In: *The Journal of Clinical Investigation* 120(1): 51–59.

- Klopfer, K. (2006): Verfassungsrechtliche Probleme der Forschung an humanen pluripotenten embryonalen Stammzellen und ihre Würdigung im Stammzellgesetz. Duncker & Humblot, Berlin.
- Kreß, H. (2015a): Humane embryonale Stammzellforschung in ethischer Sicht. Mit Anmerkungen zum Reformbedarf des Stammzellgesetzes und zum Klärungsbedarf bei der Forschung mit induzierten pluripotenten Stammzellen. In: Ach, J. S./Denkhaus, R./Lüttenberg, B. (Hrsg.): Forschung an humanen embryonalen Stammzellen. Aktuelle ethische Fragestellungen. Lit, Münster: 3–27.
- Kreß, H. (2015b): Forschung an pluripotenten Stammzellen. Klärungsbedarf zu induzierten pluripotenten Stammzellen – Öffnungsbedarf beim Stammzellgesetz. In: MedR 33: 387–392.
- Kühl, S./Kühl, M. (2012): Stammzellbiologie. Eugen Ulmer, Stuttgart.
- Lüllmann-Rauch, R. (2015): Taschenbuch Histologie. Thieme, Stuttgart.
- Müller, W. A./Hassel, M. (2012): Entwicklungsbiologie und Reproduktionsbiologie des Menschen und bedeutender Modellorganismen. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Müller-Terpitz, R. (2006): Humane Stammzellen und Stammzellderivate – Rechtliche Rahmenbedingungen einer therapeutischen Verwendung. In: JfWE 11(1): 79–105.
- Nationaler Ethikrat (2007): Zur Frage einer Änderung des Stammzellgesetzes. Stellungnahme. Berlin.
- Park, I. H. et al. (2008): Reprogramming of Human Somatic Cells to Pluripotency with Defined Factors. In: Nature 451: 141–146.
- Paul-Ehrlich-Institut (2012): Arzneimittel für neuartige Therapien. Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise. Langen.
- Raasch, J. (2002): Das Stammzellgesetz – ein beladenes Gesetzesvorhaben. In: KJ 35(3): 285–296.
- RIKEN (2014): Transplantation of iPSC-Derived RPE Sheet into First AMD Patient. Unter: [www.cdb.riken.jp/en/news/2014/researches/0915\\_3047.html](http://www.cdb.riken.jp/en/news/2014/researches/0915_3047.html) [24.05.2017].
- RIKEN (2015): Update on First Transplant Recipient in the “Clinical Study of Autologous Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium (RPE) Cell Sheets for Exudative Age-Related Macular Degeneration (AMD)”. Unter: [www.riken-ibri.jp/AMD/img/20151009en.pdf](http://www.riken-ibri.jp/AMD/img/20151009en.pdf) [24.05.2017].
- RIKEN (2017): First Donor iPSC-Derived RPE Cell Transplantation in AMD Patient. Unter: [www.cdb.riken.jp/en/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/pdfnews\\_170404\\_2.pdf](http://www.cdb.riken.jp/en/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/pdfnews_170404_2.pdf) [24.05.2017].
- RKI (2016) = Robert Koch-Institut: 117. Genehmigung nach dem Stammzellgesetz. Unter: [www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/reg-20161201-Uni-Bonn.html?nn=2377898](http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/reg-20161201-Uni-Bonn.html?nn=2377898) [24.05.2017].
- RKI (2017) = Robert Koch-Institut: Register nach § 11 Stammzellgesetz (StZG). Unter: [www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html) [24.05.2017].
- Schickl, H. et al. (2014): Abweg Totipotenz. Rechtsethische und rechtspolitische Herausforderungen im Umgang mit induzierten pluripotenten Stammzellen. In: MedR 32: 857–862.
- Schroth, U. (2002): Forschungen mit embryonalen Stammzellen und Präimplantationsdiagnostik im Lichte des Rechts. In: Oduncu, F. S./Schroth, U./Vossenkuhl, W. (Hrsg.): Stammzellenforschung und therapeutisches Klonen. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen: 249–281.



- Schumacher, B. (2015): Das Geheimnis des menschlichen Alterns. Die überraschenden Erkenntnisse der noch jungen Alternsforschung. Blessing, München.
- Seaberg, R. M./Van der Kooy, D. (2003): Stem and Progenitor Cells: The Premature Desertion of Rigo-rous Definitions. In: Trends in Neurosciences 26(3): 125–131.
- Sodan, H./Ziekow, J. (2016): Grundkurs öffentliches Recht. Staats- und Verwaltungsrecht. Beck, Mün-chen.
- Spickhoff, A. (2014): Medizinrecht. Beck, München.
- Tachibana, A. et al. (2013): Human Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer. In: Cell 153(6): 1228–1238.
- Takahashi, K. et al. (2007): Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defi-ned Factors. In: Cell 131(5): 861–872.
- Taupitz, J. (2002a): Biomedizinische Forschung zwischen Freiheit und Verantwortung. Der Entwurf eines Zusatzprotokolls über biomedizinische Forschung zum Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Taupitz, J. (2002b): Der «ethische Export» als Rechtsproblem biomedizinischer Forschung dargestellt aus dem Blickwinkel des deutschen Rechts. In: Geiser, T. et al. (Hrsg.): Festschrift für Heinz Haus-heer zum 65. Geburtstag. Stämpfli, Bern: 733–752.
- Taupitz, J. (2002c): Import embryonaler Stammzellen. Konsequenzen des Bundestagsbeschlusses vom 31. 1. 2001. In: ZRP: 111–115.
- Taupitz, J. (2003a): Der Schutz embryonaler Stammzellen durch das Stammzellgesetz. In: GenTechnik & Recht: 11–18.
- Taupitz, J. (2003b): Rechtliche Regelung der Embryonenforschung im internationalen Vergleich. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Taupitz, J. (2007): Erfahrungen mit dem Stammzellgesetz. In: JZ 3: 113–122.
- Taupitz, J. (2008): Das deutsche Stammzellgesetz: Das Gesetz vom 28. Juni 2002, die Reformdiskussion und die Gesetzesänderung vom 11. April 2008. In: Körtner, U. H. J./Kopetzki, C. (Hrsg.): Stammzell-forschung. Ethische und rechtliche Aspekte. Springer, Wien, New York: 350–371.
- Taupitz, J. (2011): Lebensbeginn und Lebensschutz aus dem Blickwinkel des deutschen Rechts. In: Tag, B. (Hrsg.): Lebensbeginn im Spiegel des Medizinrechts. Beiträge der 2. Tagung der Medizinrechts-lehrerinnen und Medizinrechtslehrer 2010 in Zürich. Nomos, Baden-Baden: 33–47.
- Taupitz, J. (2013): Menschenwürde von Embryonen: Das Patentrecht als Instrument der Fortentwick-lung europäischen Primärrechts? In: Hanschel, D. et al. (Hrsg.): Mensch und Recht. Festschrift für Eibe Riedel zum 70. Geburtstag. Duncker & Humblot, Berlin: 505–519.
- Taupitz, J. (2015): Rechtliche Regulierung in den Lebenswissenschaften – Zum richtigen Maß im Spannungsfeld von Freiheitsrechten und Schutzpflichten. In: Arnold, N. (Hrsg.): Biowissenschaften und Lebensschutz. Der schwierige Dialog zwischen Wissenschaft und Kirche. Herder, Freiburg im Breisgau: 55–77.
- UK Stem Cell Bank (2017a): UKSCB e-Newsletter April 2017. Unter: [www.nibsc.org/asset.ashx?assetid=57d15c7d-3ae7-46cc-888d-403b7a170983](http://www.nibsc.org/asset.ashx?assetid=57d15c7d-3ae7-46cc-888d-403b7a170983) [24.05.2017].
- UK Stem Cell Bank (2017b): Due Diligence Process for Cell Lines Intended for Human Application. Unter: [www.nibsc.org/science\\_and\\_research/advanced\\_therapies/uk\\_stem\\_cell\\_bank/policies\\_guidelines\\_and\\_due\\_diligence/due\\_diligence.aspx](http://www.nibsc.org/science_and_research/advanced_therapies/uk_stem_cell_bank/policies_guidelines_and_due_diligence/due_diligence.aspx) [24.05.2017].

Yu, J. et al. (2007): Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. In: *Science* 318: 1917–1920.

ZES (2005) = Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung: Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES). Dritter Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.12.2004 bis 30.11.2005. Unter: [www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/3-taetigkeitsbericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/3-taetigkeitsbericht.pdf?__blob=publicationFile) [24.05.2017].

ZES (2011) = Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung: Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES). Achter Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.12.2009 bis 31.12.2010. Unter: [www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/8-taetigkeitsbericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/8-taetigkeitsbericht.pdf?__blob=publicationFile) [24.05.2017].

ZES (2016) = Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung: Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES). 13. Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2015. Unter: [www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/13-taetigkeitsbericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/13-taetigkeitsbericht.pdf?__blob=publicationFile) [24.05.2017].



## 10. Patentierung und Kommerzialisierung im Bereich der Stammzellforschung

### 10.1 Einleitung

Seit den Anfängen der modernen Biotechnologie in den 1970er Jahren sind Patente ihre ständigen „treuen“ Begleiter oder sogar Wegbereiter, wenn es sich um innovative Anwendungen handelt. Moderne Stammzellforschung macht da keine Ausnahme: Von der Möglichkeit, dass man und wie man aus menschlichen Blastozysten pluripotente humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) gewinnen und wie man sie über längere Zeiträume im Zustand der Pluripotenz *in vitro* kultivieren kann, hat die wissenschaftliche Öffentlichkeit erstmals im November 1998 aus dem Bericht von James A. Thomson „Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts“ erfahren. Allerdings hatte Thomson, Direktor des Regenerative Biology am Mordrige Institute for Research an der University of Wisconsin, zusammen mit der Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) bereits am 20. Januar 1995 im US Patent and Trademark Office (US PTO) eine sogenannte „Provisional Patent Application“ eingereicht (US 19950376327), in der er sowohl für die von ihm angewandte Methode zur Gewinnung und *In-vitro*-Kultivierung von unter anderem menschlichen pluripotenten embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) als auch für diese Stammzellen selbst Patentschutz begehrte und sich damit international die patentrechtliche Priorität sicherte. Am 19. Januar 1996 folgte dann die diese erste Priorität beanspruchende internationale PCT-Anmeldung (WO 1996 US 00596),<sup>1</sup> die am 25. Juli 1996 veröffentlicht wurde und in den USA zu dem am 1. Dezember 1998 veröffentlichten Patent US 5,843,780 für „Primate Embryonic Stem Cells“ führte. Anspruch 1 des US-Patents lautet:

---

1 Die Abkürzung PCT steht für „Patent Cooperation Treaty“.

„[1.] Zellkultur mit embryonalen Stammzellen von Primaten, die (i) sich in einer In-vitro-Kultur über ein Jahr lang vermehren können, (ii) einen Karyotyp bewahren, in dem alle für die Primatenart normalerweise charakteristischen Chromosomen vorhanden sind und sich durch über ein Jahr langes Kultivieren nicht erkennbar verändern, (iii) während des Kultivierens ihr Potenzial bewahren, zu endo-, meso- und ektodermal abgeleitetem Gewebe zu differenzieren, und (iv) an der Differenzierung gehindert werden, wenn sie auf einer Nährschicht aus Fibroblasten kultiviert werden.“<sup>2</sup>

Auf der Grundlage derselben PCT-Anmeldung wurde WARF am 13. März 2001 das Patent US 6,200,806 erteilt, in dem ausdrücklich auch Zellkulturen von menschlichen pluripotenten ES-Zellen mit denselben Eigenschaften beansprucht wurden wie den die für Primaten allgemein im Patent vom 1. Dezember 1998 unter Schutz gestellt worden sind. Anspruch 9 des Patents von 2001 bezieht sich auf ein mehrstufiges Verfahren zur Isolierung einer pluripotenten hES-Zell-Linie. Dank den Besonderheiten des US-Patentrechts, auf die hier nicht einzugehen ist, ist WARF auf der Grundlage der Prioritätsanmeldung vom 20. Januar 1995 schließlich am 18. April 2006 noch das Patent US 7,029,913 für „Primate Embryonic Cells“ erteilt worden, das insgesamt drei Patentansprüche enthält. Während Anspruch 1 des Patents US 7,029,913 Anspruch 1 des am 13. März 2001 erteilten US 6,200,806 Patents entspricht, bezieht sich Anspruch 2 auf die Zellkultur des Anspruchs 1, in der sich die Stammzellen spontan in den Trophoblasten differenzieren und, wenn sie zur hohen Dichte gezüchtet sind, Choriongonadotropin produzieren.<sup>3</sup> In Anspruch 3 wird die Zellkultur des Anspruchs 1, deren Zellen negativ für den SSEA-1-Marker und positiv für den SSEA-4-Marker sind und alkaline Phosphatase exprimieren, beansprucht.

Die PCT-Anmeldung vom 19. Januar 1996 war auch die Grundlage für die europäische Patentanmeldung EP 96903521.1 für „Stammzellen aus Primatenembryonen“, mit der sich dieser Beitrag später noch näher beschäftigen wird.

Obwohl sich dieser Beitrag wegen ihrer besonderen ethischen Problematik primär mit der Patentierung von hES-Zellen und deren ökonomischen Aspekten in den USA und Europa beschäftigen wird, erscheinen einige Hinweise auf die parallele Problematik im Bereich der humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) angebracht. Auch hier ging den ersten wissenschaftlichen Veröffentlichungen des späteren Nobelpreisträgers Shinya Yamanaka und seines Kollegen Kazutoshi Takahashi

2 Deutsche Übersetzung übernommen aus der die US-Priorität beanspruchenden Europäischen Patentanmeldung. Siehe auch die Entscheidung der Großen Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts (EPA) vom 25.11.2008 (GRUR Int., 2010: 230 ff. – Verwendung von Embryonen/WARF).

3 „The preparation of claim 1, wherein the stem cells will spontaneously differentiate to trophoblast and produce chorionic gonadotropin when cultured to high density.“

„Induction of Pluripotent Stem Cells From Mouse Embryonic and Fibroblast Cultures by Defined Factors“ im August 2006 und „Induction of Pluripotent Stem Cells From Adult Human Fibroblast by Defined Factors“ im November 2007 eine Patentanmeldung der Kyoto University, der die Rechte übertragen wurden, vom 13. Dezember 2005 voraus. Aufgrund dieser Anmeldung hat das Japanische Patentamt (JPO) bereits am 19. November 2008 das Japanische Patent 4,183,742 erteilt. Der einzige Anspruch dieses Patents bezieht sich auf „a method of manufacturing an induced pluripotent stem cell from a somatic cell, comprising the introduction of the following four kinds of genes, Oct 3/4, Klf 4 and C-Myc, and Sox 2 into somatic cell“. Die Prioritätsanmeldung von 2005 diente später als Grundlage der PCT-Anmeldung, welche dann in vielen Ländern, unter anderem in den USA und im Europäischen Patentamt (EPA) weiterverfolgt wurde.<sup>4</sup>

Die Aufgabe dieses Beitrages ist es, sich mit der Patentierung und den ökonomischen Aspekten der Stammzellforschung allgemein zu befassen. Weil, wie noch darzustellen sein wird, in Europa hES-Zellen und hES-Zell-Linien, anders als in den USA und einer Reihe von anderen außereuropäischen Ländern, nur sehr restriktiv patentiert werden können, stehen weder in Bezug auf die Patentierung noch auf ökonomische Aspekte der Stammzellforschung für Europa zuverlässige Daten zur Verfügung, die man mit denen, die für die USA vorhanden sind, vergleichen könnte. Daran ändert auch die Tatsache wenig, dass hiPS-Zellen in Europa eine andere patentrechtliche Behandlung erfahren als hES-Zellen. Der Beitrag befasst sich daher zunächst überwiegend mit den patentrechtlichen und ökonomischen Aspekten der Situation in den USA, die relativ gut dokumentiert und daher auch aussagekräftig ist, und geht erst danach auf die patentrechtliche Situation in Europa ein. Letztere ist bereits in zahlreichen Beiträgen von Wissenschaftlern und Praktikern kritisch dargestellt und analysiert worden. Seit dem 12. September 2016 liegt auch die endgültige Version eines Berichts einer Experten-Gruppe der Generaldirektion „Binnenmarkt, Industrie, Unternehmertum und KMU“ der EU-Kommission „On the development and implications of patent law in the field of biotechnology and genetic engineering“ vom 17. Mai 2016 vor (E02973), in dem ein „Unterbericht“ zur Patentierung von humanen Stammzellen (132–177) enthalten ist. Auch angesichts dieses Berichts erscheint ein gedrängtes Eingehen auf die Patentierungssituation in Europa angebracht.

---

<sup>4</sup> Einzelheiten bei Tessensohn/Yamamoto, 2009: 815 und Abb. 3 auf 817; siehe auch Simon et al., 2010.

## 10.2 Patentierung und Lizenzierung

### 10.2.1 Erfindungen im Bereich von hES-Zellen

Allein die Tatsache, dass das US PTO WARF bereits 1998 das erste Patent sowohl für das Verfahren zur Gewinnung von pluripotenten ES-Zellen von Primaten als auch für diese Stammzellen selbst erteilt hatte, zeugt davon, dass WARFs Patentanmeldung in den USA zunächst auf keine spezifischen Patentierungshindernisse stieß. Im Einklang mit der damals bereits seit mehr als 20 Jahren geübten Gerichtspraxis, wonach zum Beispiel biologisch reine bakterielle Kulturen und „gereinigte und isolierte DNA-Sequenzen“ als patentierbar galten, da sie in reiner Form in der Natur nicht vorkommen und daher keine „products of nature“ sind, erklärte am 12. Januar 1999 der damalige Acting Commissioner of Patents and Trademarks Q. Todd Dickinson vor einem Ausschuss des US-Senats: „Accordingly, it is the present position of the Patent and Trademark Office that purified and isolated stem cell lines are patentable subject matter under 35 U.S.C. § 101.“<sup>5</sup>

Grundsätzlich gilt das auch für die WARF 2001 und 2006 erteilten US-Patente, in welchen sich die Ansprüche ausdrücklich auf die Gewinnung von menschlichen pluripotenten ES-Zell-Linien und auf die so gewonnenen Stammzelllinien und Stammzellen mit besonderen Eigenschaften bezogen haben.

Auf der Grundlage seiner 1998 und 2001 erteilten Patente hatte WARF besondere Lizenzstrategien entwickelt. Während Forscher an den Universitäten und öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen zwar für die Nutzung der Stammzelllinien Lizenzen benötigten, wurden sie in den Lizenzverträgen zur Zahlung von Lizenzgebühren erst für den Fall verpflichtet, dass aus deren Forschung kommerzielle Produkte hervorgingen. Für eine Lieferung von WARF-Zellen hatten diese Forscher 500 US\$ zu entrichten, wozu sie mit WARF komplizierte Material Transfer Agreements (MTAs) abschließen mussten. Im Gegensatz zu Forschern an den Universitäten und öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen, mussten aber kommerzielle Lizenznehmer hohe Lizenzgebühren zahlen. So lagen solche Gebühren nach Medienberichten bei 250.000 US\$ bis 400.000 US\$. Auch enthielten die WARF-Lizenzverträge sogenannte Re-

<sup>5</sup> Statement before the Subcommittee on Labor, Health and Human Services, Education and Related Agencies of the Senate Appropriations Committee (Kopie im Besitz des Verfassers, jedoch unter <http://www.uspto.gov/web/offices/ac/ahrpa/opa/bulletin/stemcell.pdf>, auf die als Quelle in der Literatur häufig verwiesen wird, nicht mehr zugänglich). Ob diese Praxis nach der neueren Rechtsprechung des US Supreme Court zur Patentierung von „Products of Nature“, wie sie insbesondere in der Entscheidung „Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc.“ vom 13. Juni 2013 zum Ausdruck kam (569 U.S. ... (2013)) (; siehe dazu Straus, 2017b), heute immer noch Gültigkeit besitzt, ist ungewiss. Mehr dazu bei Diamond, 2016.

ach-through-Klauseln, wonach WARF Lizenzgebühren auch an Produkten zustünden, die durch die Benutzung von WARF-Zellen entwickelt wurden, und verpflichteten die Lizenznehmer im Falle der Weitergabe solcher Stammzelllinien an andere Forscher, jeweils 5.000 US\$ an WARF zu entrichten. In den ersten fünf Jahren soll WARF 3.5 Millionen US\$ an Lizenzgebühren eingenommen haben.<sup>6</sup> Unter WARF-Lizenznehmern nahm das in Menlo Park (Kalifornien) beheimatete Biotechnologieunternehmen Geron, das die Arbeiten der Stammzellforscher an der University of Wisconsin finanziell gefördert hatte,<sup>7</sup> eine besondere Stellung ein. Geron besaß nämlich eine ausschließliche Lizenz zur Entwicklung von Therapien auf der Grundlage von spezialisierten Zellen, die aus Wisconsin-Zelllinien gezüchtet wurden. Anderen Lizenznehmern von WARF sei es daher nicht erlaubt gewesen, auf der Grundlage solcher Zelllinien zum Beispiel Insulin produzierende Zellen für die Behandlung von Diabetes zu entwickeln.<sup>8</sup>

Diese Lizenzstrategien von WARF stießen auf Kritik, sowohl in Kreisen der akademischen Forscher als auch der Industrie, und zogen, sicher nicht zuletzt auch wegen der besonderen mit der Stammzellforschung verbundenen auch ethischen Problematik, auch das Interesse der breiteren Öffentlichkeit auf sich. Als Reaktion darauf beantragte 2006 die Foundation for Tax Payer and Consumer Rights (FTCR), später umbenannt in Consumer Watchdog (CW), mithilfe der Public Patent Foundation (PUBPAT), welche in ihrem Namen den Hinweis „Representing the Public’s Interest in the Patent System“ führt, beim US PTO die erneute Überprüfung („re-examination“) aller drei WARF-Patente. Dabei wandte man ein, dass es den patentierten Erfindungen an Neuheit mangle und sie auch keine erfinderische Tätigkeit aufwiesen, also „obvious“ seien. Man warf WARF auch vor, dass ihre Patente die Mittel der Steuerzahler plünderten und die Forschung nach Übersee zwängen.<sup>9</sup> Das US PTO widerrief zunächst alle drei Patente, erteilte sie aber 2008 erneut („re-issue“), nachdem WARF die Patentansprüche entsprechend geändert hatte.<sup>10</sup> Soweit die Berufung gegen die Entscheidung in Bezug auf eines der Patente möglich war, ist sie beim US Court of Appeals for the Federal Circuit (CAFC) eingereicht worden, scheiterte allerdings daran, dass der CAFC die Klagebefugnis („legal standing“) von Consumer Watchdog nicht als gegeben ansah. Consumer Watchdog

6 Vgl. Kintisch, 2006; Holden, 2007. Dazu sei angemerkt, dass die Autorinnen dieser Berichte sich bezüglich der Lizenzproblematik und der gezahlten Lizenzgebühren nur auf Sekundärquellen berufen.

7 Vgl. Regalado, 2011.

8 Das beklagte z. B. Robert Lanza von Advanced Cell Technology aus Worchester, Massachusetts (vgl. Holden, 2007).

9 „to revoke three patents owned by Wisconsin Alumni Research Foundation that purport to cover stem cells that are looting tax payer-funds and forcing research overseas“ (PUBPAT, 2017).

10 Vgl. Kintisch, 2008; Holden, 2008.



beschäftige sich nicht mit Arbeiten im Bereich von hES-Zellen und könne daher das Patent vor Gericht nicht anfechten.<sup>11</sup>

Zwar zogen die WARF-Patente zunächst die meiste Aufmerksamkeit auf sich, aber sie waren keineswegs die Einzigen, die das US PTO im Bereich von hES-Zellen erteilt hat. Nach von US PTO am 22. Oktober 2004 veröffentlichten Daten, sind bis dahin annähernd 300 Patente erteilt worden, deren Ansprüche sich auf Stammzellen oder auf damit zusammenhängende Verfahren bezogen haben. Etwa 38 davon deckten humane Produkte oder entsprechende Verfahren ab. Darüber hinaus veröffentlichte das US PTO 700 Patentanmeldungen mit Ansprüchen auf ES-Zellen und entsprechende Verfahren, wovon sich wiederum 200 auf humane Produkte und Verfahren bezogen. Der Gegenstand von Patentansprüchen in etwa 150 veröffentlichten Patentanmeldungen betraf totipotente ES-Zellen und damit zusammenhängende Verfahren. Beansprucht wurden unterschiedliche Zelltypen, die sich zum Einsatz in der regenerativen Medizin eignen, oder diese unterstützende Technologien, wie zum Beispiel zum Wachstum von Zellen aufbereitete Medien, welche die Nutzung von hES-Zellen unterstützen (Rohrbaugh, 2006). Dabei spielten nach Einschätzung von Mark L. Rohrbaugh, Direktor des NIH Technology Transfer Office (ebd.), neben dem Patent von WARF/Thomson vor allem Patente des Biotechnologieunternehmens Geron eine Schlüsselrolle. Insbesondere traf das auf das am 5. Oktober 2004 erteilte US-Patent 6,800,480 für „Methods and Materials for the Growth of Primate-Derived Premordial Stem Cells in Feeder-Free Culture“ zu. Anspruch 1 dieses Patents deckte nämlich allgemein jede Zellkultur ab, die undifferenzierte primitive („primordial“) Primatenstammzellen enthält, die sich auf einer extrazellulären Matrix vermehren, wobei die Zellkultur frei von Feeder-Zellen<sup>12</sup> ist.<sup>13</sup> Von besonderem Interesse ist dabei, dass in diesem Geron-Patent als erste Priorität der 23. Oktober 1997 beansprucht wurde, was wohl auf die enge Zusammenarbeit dieses Unternehmens mit James Thomson und seinem Team an der Universität von Wisconsin hindeutet, dessen Forschung von Geron finanziell unterstützt wurde. Weitere wichtige Patente, die Geron bereits 2002 und 2003 vom US PTO erteilt wurden, bezogen sich auf Hepatozytenzellen (Leberzellen), die aus pluripotenten Stammzellen gewonnen werden,<sup>14</sup> auf Verfahren zur Gewinnung von differenzierten Stammzellen<sup>15</sup> und auf aufbereitete Medien zur Vermehrung von hu-

11 Vgl. Servick, 2014.

12 Feeder-Zellen („Fütterzellen“) bilden die Grundlage, auf der die Stammzelllinien wachsen.

13 „A cellular composition comprising undifferentiated primate primordial stem (pPS) cells proliferating on an extracellular matrix, wherein the composition is free of feeder cells.“

14 „Hepatocyte lineage cells derived from pluripotent stem cells“, US-Patent 6,458,589 vom 01.10.2002. Wie aus Anspruch 1 dieses Patents hervorgeht, stammten die undifferenzierten Zellen aus einer Linie von hES-Zellen.

15 „Methods for providing differentiated stem cells“, US-Patent 6,576,464 vom 10.06.2003.

manen pluripotenten Stammzellen.<sup>16</sup> Wichtige Patente besaßen auch die University of Tennessee Research Foundation für isolierte neurale Stammzellen von Säugern und Verfahren zu deren Herstellung<sup>17</sup> sowie zum Beispiel die Children's Medical Center Corporation (Boston, MA), die University of British Columbia (Vancouver) und die University of Pennsylvania für transplantierbare humane neurale Stammzellen.<sup>18</sup>

### 10.2.2 Erfindungen im Bereich von hiPS-Zellen

Was hiPS-Zellen angeht, so ist am 12. Januar 2010 im Vereinigten Königreich Kazuhiro Sakurada das Patent GB 2450603 erteilt worden. Dieses Patent, das als das zweite Patent gilt, das für diese Technologie erteilt wurde, bezieht sich auf eine Methode zur Induktion humaner pluripotenter Stammzellen aus humanem postnatalem Gewebe durch die Expression einer Kombination aus Oct3/4-, Sox2- und Klf4-Genen in Gegenwart von FGF-2 („Fibroblast Growth Factor“) unter ausdrücklichem Ausschluss des c-Myc-Gens. Der Ausschluss des c-Myc-Gens ist deshalb von Bedeutung, weil dieses Gen potenziell zur Tumor- beziehungsweise Krebsbildung führt. Trotz teilweiser Überlappung dieses Patents mit dem Patent von Yamanaka, verletzt die Sakurada-Erfindung nicht den Anspruch des Yamanaka-Patents, da darin ausdrücklich auch die Notwendigkeit der Verwendung des c-Myc-Gens gefordert wird. Zwischen den Inhabern der beiden Patente kam es zur Kreuzlizenzierung, wobei sich inzwischen beide Patente im Portfolio des Biotechnologieunternehmens iPierian, Boston, befinden.<sup>19</sup> Allerdings hatten Rudolf Jaenisch und Konrad Hochedlinger beziehungsweise ihr Arbeitgeber, das Whitehead-Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, am 23. März 2010 das US-Patent 7,682,828 für „Methods for Reprogramming Somatic Cells“ erteilt bekommen, das die Prioritäten von US Provisional Applications vom 26. November und 15. Dezember 2003 beansprucht, also Prioritäten, die der des Yamanaka-Patents (13. Dezember 2005) voraus gingen. Da in diesem Patent zur Reprogrammierung von somatischen Zellen auch die Aminosäuren der Oct3/4- und Sox2-Gene offenbart und beansprucht wurden, nahm man in der Literatur an, dass dies die Yamanaka-Erfindung als naheliegend („obvious“) erscheinen lassen könnte und daher Yamanaka und der Kyoto University in den

**16** „Conditioned media for propagating human pluripotent stem cells“, US-Patent 6,642,048 vom 04.11.2003.

**17** „Isolated mamalian neural stem cells, methods of making them“, US-Patent 6,638,763 vom 28.10.2003, in dem die Priorität vom 07.01.1997 beansprucht wurde.

**18** „Engraftable human neural stem cells“, US-Patent 6,680,198 vom 20.01.2004, in dem die Priorität vom 14.08.1998 beansprucht wurde.

**19** Einzelheiten bei Simon et al., 2010.

USA kein Patent wird erteilt werden können.<sup>20</sup> Dennoch hat das US PTO Yamanaka beziehungsweise der Kyoto University am 15. November 2011 das US-Patent 8,058,065 mit im Wesentlichen demselben Patentanspruch erteilt wie zuvor das JPO. Auch die späteren Angriffe gegen dieses Patent blieben ohne Erfolg. Das Patent Trial and Appeal Board (PTAB) hat 2015 das Patent aufrechterhalten.<sup>21</sup>

Angesichts der Pionierleistungen der Forscher an japanischen Universitäten überrascht es nicht, dass bereits im Juni 2008 an der Kyoto-Universität die Firma iPS Academia Japan, Inc. mit der Aufgabe gegründet wurde, Patente im Bereich der iPS-Zell-Technologien zu lizensieren. Seit Januar 2016 ist iPS Academia als offizielle Organisation für Technologietransfer nach dem „Law for Promoting University-Industry Technology Transfer“ anerkannt, welches die Zusammenarbeit von Universitäten und Firmen regeln soll.<sup>22</sup>

Das iPS-Academia-Patent-Portfolio speist sich nicht nur aus den Unterlizenzen, die ihm an Rechten der Kyoto Universität eingeräumt werden, sondern auch aus Rechten, die ihm andere japanische Universitäten, aber darüber hinaus auch Institutionen wie die neuseeländische Auckland UniServices, Ltd oder etwa die Axiogenesis AG Köln, einräumen. Insgesamt sind in dem Portfolio etwa 450 Patentanmeldungen (etwa 125 Patentfamilien), darunter etwa 200 Anmeldungen, auf die bis September 2016 bereits Patente in Japan, in den USA, Europa und anderen Ländern erteilt wurden.<sup>23</sup> Nach den Lizenzierungsrichtlinien erlaubt die iPS Academia gemeinnützigen („non-for-profit“) Einrichtungen die kostenlose Nutzung ihres geistigen Eigentums zu Forschungs- und Unterrichtszwecken („educational“), vorausgesetzt, dass keinerlei kommerzielle Zwecke involviert sind. Die Richtlinien stellen auch klar, dass diese Erlaubnis keine Lizenzgewährung beinhaltet. Den Nutznießern dieser Erlaubnis ist es auch verboten, ohne vorherige schriftliche Genehmigung von iPS Academia kommerziellen Einrichtungen iPS-Zellen oder deren Abkömmlinge zur Verfügung zu stellen. Was die kommerziellen Einrichtungen angeht, so werden ihnen grundsätzlich nicht ausschließliche Lizenzen zu angemessenen Konditionen erteilt. Seit einer Änderung dieser Richtlinien im Oktober 2015 können kommerziellen Unternehmen ausnahmsweise auch ausschließliche Lizenzen erteilt werden, soweit es sich um sogenannte Non-platform-Technologien handelt.<sup>24</sup> iPS Academia Japan hat bisher 96 Lizenzen an japanische, 29 an US-ameri-

20 Siehe ebd.

21 Siehe PTAB, 2015. Dazu sei lediglich noch bemerkt, dass sich aus der Patentdatenbank Justia Patents ergibt, dass der Nobelpreisträger Shinya Yamanaka derzeit in insgesamt 87 US-Patenten als Erfinder oder Miterfinder benannt ist und die große Mehrheit dieser Patente der Kyoto University gehört.

22 Siehe <http://ips-cell.net/e/about/outline.html> [27.02.2017].

23 Siehe [http://ips-cell.net/e/patent\\_top/](http://ips-cell.net/e/patent_top/) [27.02.2017].

24 Siehe <http://ips-cell.net/e/license/policy.html> [27.02.2017].

kanische, 21 an europäische und eine an ein asiatisches Unternehmen vergeben. Unter den Lizenznehmern befinden sich zum Beispiel Ajinomoto und Sumitomo aus Japan und Boehringer Ingelheim, Roche und Sanofi aus Europa. Dabei sind 29 % der Lizenzen für Reagenzien, 22 % für Pharmazeutika, 21 % für Lebensmittel- und Chemieindustrie, 14 % für Forschungsinstrumente, 11 % für Forschungsdienstleistungen und 8 % für andere Aktivitäten erteilt worden.<sup>25</sup>

## 10.3 Ökonomische Aspekte

### 10.3.1 Der Bereich von hES-Zellen

Wenn von ökonomischen Aspekten einer Technologie die Rede ist, denkt man in erster Linie an Umsätze und Gewinne, die man mit deren Hilfe generiert und erwirtschaftet hat oder zu generieren und erwirtschaften hofft. Aus dem Umstand, dass man 20 Jahre nachdem die erste Patentanmeldung von WARF/Thomson beim US PTO für die Grundlagen der embryonalen Stammzelltechnologie eingereicht wurde, immer noch die erste oder zweite Phase der klinischen Versuche mit Produkten dieser Technologie als Erfolg vermeldet, deutet sich hier ein anderes Bild an. Abgesehen von den Einnahmen, die WARF<sup>26</sup>, aber vermutlich auch einige andere Patentinhaber in diesem Bereich durch Lizenzierung ihrer Patente erzielen konnten, geht es hier bei ökonomischen Aspekten vor allem um Kosten und um die Rolle, die Patente im Zusammenhang mit den notwendigen Ausgaben für die Forschungs- und Entwicklungsarbeit spielen.

Es ist nicht die Aufgabe dieses Beitrages, über den derzeitigen Stand der naturwissenschaftlichen/medizinischen Arbeiten im Bereich der Stammzellforschung zu berichten oder die Probleme spezifisch anzusprechen, welchen diese Technologie im regulativen Bereich, zum Beispiel bei der Zulassung der klinischen Erprobung und so weiter, begegnet. Festzustehen scheint allerdings einerseits, dass es nur einige wenige erprobte Stammzelltherapien gibt, die sich noch dazu alle im Bereich des Gewebeersatzes („tissue replacement“) befinden. Positive Perspektiven werden auch für die Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (Schwartz et al., 2012; Medical Research Council, 2015), des zentralen Nervensystems sowie für die Behandlung kardio-vaskulärer und Lungenerkrankungen gesehen.<sup>27</sup> Andererseits steht aber auch fest, dass Forscher und Unternehmen extrem hohe Hürden überwinden müssen, um die Zulassung für die Erprobung von Stammzelltherapien am Menschen zum Beispiel von der

<sup>25</sup> Siehe <http://ips-cell.net/e/license/licensees.html> [ 27.02.2017].

<sup>26</sup> Siehe supra I10.2.1 und Fußn. 10.

<sup>27</sup> Vgl. Bianco et al., 2013; Sheridan, 2013.

US Food and Drug Administration (FDA) oder von der Europäischen Medizinagentur (European Medicine's Agency, EMA) zu erhalten.<sup>28</sup>

(i) Der Fall Geron

Am besten lassen sich die ökonomischen Aspekte der Forschung und Entwicklung im Bereich von Stammzellen am Beispiel des bereits öfter erwähnten Biotechnologieunternehmens Geron darstellen, das zweifelsohne im Bereich der Forschung und Entwicklung mit pluripotenten hES-Zellen Pionierarbeit leistete und damit bereits in den 1990er Jahren begann. Nach nicht in Zweifel gezogenen Informationen hat Geron bis etwa Ende 2011 mehrere 100 Millionen US\$ in die embryonale Stammzellforschung investiert. Allein dafür, dass es die Zulassung der FDA für die Überprüfung der Sicherheit des Einsatzes seiner Stammzellen für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen – die sogenannte GRNOPC1 (Geron Oligodendrocyte Progenitor Cells)-Therapie – erhielt,<sup>29</sup> musste Geron 45 Millionen US\$ ausgeben.<sup>30</sup> Was hinter den ausgegebenen 45 Millionen US\$ für die Zulassung der ersten Phase klinischer Untersuchungen für die Sicherheit der GRNOPC1-Therapie für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen steht, wird erst deutlich, wenn man die Komplexität des erforderlichen klinischen Protokolls berücksichtigt: Damit befasst waren mehrere Teams von Chirurgen, behandelnden Klinikern, wissenschaftlichem Personal und Physiotherapeuten, sowohl innerhalb einer Institution als auch von Institutionen verteilt über die gesamten USA. Dabei mussten sich die Chirurgen und die Institutionen einem speziellen Training unterziehen, um sich mit den Zellen, Reagenzien und Geräten für die Verabreichung von Zellen vertraut zu machen.<sup>31</sup> Die FDA hat zu Beginn von 2009 zwar grünes Licht für die Versuche gegeben, sie aber bald danach wieder gestoppt, weil in Tierversuchen häufiger Zystenbildung beobachtet wurde. Erst im Juni 2010 wurden klinische Untersuchungen endgültig genehmigt und im Oktober 2010 ist der erste Patient in das Untersuchungsprogramm aufgenommen worden.<sup>32</sup> Im Oktober 2011 stellte Geron die ersten Ergebnisse von klinischen Untersuchungen mit vier Patienten vor, was die Sicherheit des Therapeutikums GRNOPC1 betraf. Es habe keine chirurgischen Komplikationen gegeben, keine nachtei-

<sup>28</sup> Vgl. Giebel, 2005.

<sup>29</sup> Allein für die Entwicklung dieser Therapie investierte Geron mehrere 100 Millionen US\$ (siehe Hayden, 2014).

<sup>30</sup> Vgl. Regalado, 2011.

<sup>31</sup> Siehe Scott/Magnus, 2014.

<sup>32</sup> Für Einzelheiten dieser Entwicklung siehe das Interview mit Jane Lebkowski (2009), damals Chief Scientific Officer von Geron.

ligen Vorkommnisse im Zusammenhang mit Injektionsverfahren oder GRNOPC1 allgemein. Es wurden nur wenige leichte Nebenwirkungen beobachtet in Bezug auf den Immunsuppressor Tacrolimus; es gab keine Nachweise von Kavitäten von Rückenmark an der Stelle der Verletzung, keine unerwarteten neurologischen Veränderungen und es gab keinen Nachweis einer Immunreaktion auf GRNOPC1.

Angesichts einer solchen Vorgeschichte kam die Entscheidung, die Geron im November 2011 verkündete, nämlich das Stammzellenprojekt nach 13 Jahren und nachdem nur vier Patienten behandelt wurden, aus finanziellen Gründen ganz aufzugeben, wohl doch etwas überraschend. Für die Weiterführung von klinischen Versuchen müsste Geron, so die Erklärung, noch mehrere 10 Millionen US\$ ausgeben.<sup>33</sup> Geron entließ 66 Mitarbeiter und verpflichtete sich, 8 Millionen US\$ für die Abwicklung der begonnenen Rückenmarksverletzungsstudie bereitzuhalten, das heißt die vier Patienten, welche die Transplantation erhielten, periodisch noch 15 Jahre zu begutachten und darüber der FDA und der interessierten Community von Medizinern zu berichten.<sup>34</sup> Im Januar 2013 erwarb das Blutplasmaunternehmen BioTime mit Hauptsitz in Alameda (Kalifornien) durch einen Aktientausch Geron's Stammzellvermögenswerte, einschließlich mehr als 400 Patente und die Ergebnisse der Phase I klinischer Versuche der Rückenmarksverletzungstherapie. BioTime brachte 10 Millionen US\$ auf und gründete die Tochtergesellschaft Asterias für den Bereich der hES-Zellen. Die Leitung von Asterias wurde einer Reihe von früheren leitenden Geron-Angestellten übertragen.<sup>35</sup> Asterias, das im Mai 2014 für die Fortführung der klinischen Versuche mit GRNOPC1 vom California Institute for Regenerative Medicine (CIRM), einer staatlichen Agentur zur Förderung der Stammzellforschung, 14,3 Millionen US\$ erhielt,<sup>36</sup> berichtete im September 2016 über Fortschritte bei der Behandlung von Rückenmarksverletzungen mit ASTOPC1 (dem früheren GRNOPC1). Die fünf Patienten mit Rückenmarksverletzungen, welchen Zellen des Nervensystems injiziert wurden, hätten einige Fortschritte des Bewegungsapparats und der Gefühlsempfindlichkeit („some gains of movement and sensation“) gezeigt. Nach Jane Lebkowski, Chief Scientific Officer, jetzt bei Asterias, glaubt Asterias, dass durch die Injizierung von unterstützenden Stammzellen in die Wirbelsäule („spinal column“) Schäden begrenzt oder die Schädigung des Nervs reversiert („reverse“) werden

33 Vgl. Regalado, 2011.

34 Vgl. Scott/Magnus, 2014.

35 Näheres ebd. Siehe auch Akst, 2013. Nach diesem Bericht erhielt Geron 6,5 Millionen Asterias Aktien. Aus der von Geron im Januar 2017 veröffentlichten „Corporate Presentation“ geht hervor, dass sich das Unternehmen vollständig auf Onkologie konzentriert und in diesem Bereich mit Janssen Biotech, Inc. kooperiert. Stammzellforschung ist lediglich in dem historischen Rückblick erwähnt.

36 Siehe Hayden, 2014.

könnte, allerdings nicht durch das direkte Wachstum von neuen Nerven. Auf der Basis von Tierversuchen glaubt Asterias, dass die Zellen das Absterben von Nerven verhindern können. Dr. Keith Tamsey, President Elect der American Spinal Injury Association, bleibt allerdings so lange zurückhaltend, bis Asterias in einer Doppelblindstudie solche Ergebnisse tatsächlich liefern kann.<sup>37</sup>

#### (ii) StemCells und ESCell International

Hinzugefügt sei noch, dass unter den Pionieren der Stammzellforschung nicht nur Geron, als das prominenteste Beispiel, Arbeiten in dem Bereich aufgegeben hat. Auch das Unternehmen StemCells aus Newark, Kalifornien, schloss nach 17 Jahren Stammzellforschung seine Tore, obwohl es bereits in Phase I/II der klinischen Untersuchungen mit zwölf Patienten mit Rückenmarksverletzungen stand. Es wird berichtet, dass die Forschungsergebnisse nicht den Erwartungen entsprachen: Die therapeutischen Wirkungen waren geringer als erwartet und nicht von Dauer. Von 2000 bis März 2016 machte das Unternehmen einen operativen Verlust von insgesamt 345,7 Millionen US\$. Dabei handelte es sich um Mittel, die das Unternehmen entweder als Venturecapital, durch die Herausgabe eigener Aktien oder als staatliche Förderung erhielt. StemCells versuchte sich nicht nur mit Therapien für Rückenmarksverletzungen, sondern auch mit altersbedingter Makuladegeneration (Augenerkrankung; AMD), angeborener Pelizaeus Merzbacher Krankheit (Krankheit des Zentralnervensystems; PMD) und Neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (Stoffwechselerkrankung). Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigten jeweils biologische Aktivität, die weitere Forschung wertvoll erscheinen ließen, aber keines davon rechtfertigte eine unternehmerische Entscheidung für weitere Produktentwicklung.<sup>38</sup>

Schneller, nämlich bereits nach nur sieben Jahren, ging die Geschichte des 2000 in Singapur gegründeten Unternehmens ESCell International (ESI) zu Ende. Mit Mitteln australischer Investoren, der Regierung von Singapur und 24 Millionen US\$, die es selbst beschafft hatte, wollte dieses Unternehmen hES-Zellen in Insulin produzierende Zellen zur Behandlung von Diabetes und in kardio-vaskuläre Zellen zur Vermeidung kongestiver Herzinsuffizienz umwandeln. Beides erwies sich als „wirklich schwierig“ („proved really difficult“), wie es Alan Colman, der CEO von ESI, bei der Aufgabe des Projekts zum Ausdruck brachte. Dabei half es auch nicht, dass ESI im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit auf Forschungsergebnisse von der Monash University, Clayton, Australien, der National University of Singapore, der Hadassah Medical Or-

<sup>37</sup> Vgl. Bourzac, 2016.

<sup>38</sup> Alle Einzelheiten bei Smalley, 2016.

ganization, Jerusalem, und des Hubrecht Laboratory, Utrecht, die Niederlande, zurückgreifen konnte. Da die Investoren keine vermarktbareren Produkte in absehbarer Zeit voraussehen konnten, musste ESI seine Tätigkeit einstellen.<sup>39</sup>

### (iii) Zukunftsperspektiven

Scott Whittimore, Direktor des Kentucky Spinal Cord Injury Research Center und Direktor des Interdisciplinary Program in Translational Neural Science an der University of Louisville, School of Medicine, ist der Auffassung, dass „no neural stem cell trial by any company to date has been justified by the preclinical data“.<sup>40</sup> Whittimore bemängelt insbesondere, dass die Ergebnisse der präklinischen Studien nicht unabhängig in anderen Laboratorien wiederholt wurden.<sup>41</sup>

Über die Auswirkungen des Scheiterns von StemCells auf das künftige Schicksal der Forschung und Entwicklung zum Beispiel von Therapien mit pluripotenten hES-Zellen ist man sich uneins. Mehrheitlich werden wohl negative Folgen erwartet. Man merkt an, dass sich Unternehmen oft mit falschen Vorstellungen in diesem Bereich engagieren. Von einigen Biotech-Insidern wird allerdings auch geltend gemacht, dass sich durch die ständige Weiterentwicklung und Reifung der eingesetzten Technologien auch die Erfolgchancen erhöht hätten und das Investitionsrisiko geringer geworden sei. So formuliert Melissa Carpenter, eine Geron-Pionierin und vielfache Erfinderin:<sup>42</sup>

<sup>39</sup> Mehr bei Normile, 2007. Angesichts des Schicksals von ESI erscheint es angebracht, darauf hinzuweisen, dass noch im Dezember 2006 über wohl realistische Aussichten für eine Zelltherapie für Diabetes berichtet wurde (Madsen/Serup, 2006). Mehr als zehn Jahre danach scheinen die damit zusammenhängenden Probleme weiterhin ungelöst zu sein.

<sup>40</sup> Wiedergegeben nach Smalley, 2016.

<sup>41</sup> Vgl. ebd.

<sup>42</sup> Melissa K. Carpenter steht hier lediglich als ein Beispiel für die Erfindungs- und Patentierungsaktivitäten von Forschern und Leitern der Forschung von Biotechunternehmen, die im Bereich der Stammzellforschung aktiv waren oder noch sind. Melissa K. Carpenter konnte anhand einer in jeder Hinsicht oberflächlichen Recherche als Erfinderin oder Miterfinderin an folgenden US-Patenten festgestellt werden: US 6,833,269 vom 21.12.2004 für „Making neural cells for human therapy or drug screening from human embryonic stem cells“ (Alleinerfinderin); US 6,458,589 vom 01.10.2002 für „Hepatocyte lineage cells derived from pluripotent stem cells“; US 7,250,294 vom 31.07.2007 für „Screening small molecule drugs using neural cells differentiated from human embryonic stem cells“; US 7,256,042 vom 04.08.2007 für „Process for making hepatocytes from pluripotent stem cells“; US 7,413,904 vom 19.08.2008 für „Human embryonic stem cells having genetic modifications“; US 7,473,555 vom 06.01.2009 für „Protocols for making hepatocytes from embryonic stem cells“ (jeweils Miterfinderin).



„The paradigm is very much different than it was back when StemCells launched or when Geron acquired the early human ES [embryonic stem cell] technology.“<sup>43</sup>

### 10.3.2 Der Bereich von hiPS-Zellen

Die Lage im Bereich von hiPS-Zellen unterscheidet sich, was die ökonomischen Aspekte ihres Einsatzes angeht, wesentlich von der im Bereich von hES-Zellen. Zum einen bestehen gegen die Herstellung und Verwendung von hiPS-Zellen keine grundsätzlichen ethischen Bedenken. Zum anderen steht bei deren Verwendung nicht der komplexe, extrem teure und risikobehaftete – erhöhte Gefahr der Tumorbildung – Einsatz in der regenerativen Zelltherapie im Vordergrund, sondern deren Verwendung zur Identifizierung neuer Wirkstoffe bei der Entwicklung von Arzneimitteln, deren Einsatz in der Pharmakologie und Toxikologie und bei der Modellierung humaner Erkrankungen.<sup>44</sup> Es wurde sehr bald klar, dass für die Forschung in diesem Bereich große Mengen von hiPS-Zellen unterschiedlicher Zelltypen benötigt werden und dieser Bedarf nur mit neuen Reagenzien, Kulturmedien und Bioreaktoren wird befriedigt werden können. (Prescott, 2011: 2323–2324). Dies hatten sowohl eine Reihe von Biotechnologieunternehmen als auch von großen Pharmaunternehmen wie GlaxoSmithKline, Pfizer und Hoffmann-La Roche erkannt, was in zahlreichen Kooperationen endete. Führende Forscher wie Shinya Yamanaka wurden auch als Partner gewonnen.<sup>45</sup>

Drei Unternehmen, die sich im Bereich der Kommerzialisierung von hiPS-Zellen besonders engagiert haben, seien hier kurz vorgestellt. Als erstes das von James Thomson, dem Pionier der Stammzellforschung, 2004 in Madison, Wisconsin, gegründete Cellular Dynamics International (CDI), das sich bis 2010 70 Millionen US\$ und in 2010 weitere 40,6 Millionen US\$ für seine Aktivitäten beschaffen konnte (Prescott, 2011: 2324). CDI ist eine Reihe von Kooperationen mit der Pharmaindustrie eingegangen, darunter auch mit der Schweizer Firma Hoffmann-La Roche, die für CDI unter anderem die aus hiPS-Zellen stammenden Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) getestet und validiert hatte, bevor sie im Dezember 2009 als iCell Kardiomyozyten auf den Markt kamen (ebd.; Webb, 2010). Im Mai 2010 schloss CDI mit iPS Academia Japan, Inc. einen Lizenzvertrag, auf dessen Grundlage ihm eine nicht ausschließliche Lizenz an dem gesamten grundlegenden iPS-Zellen-Patentportfolio von iPS Academia Japan eingeräumt wurde. In der CDI-Presseerklärung vom 7. Mai 2010 hieß es dazu unter anderem: „Cellular Dynamics is the Only Company with Access to the IP Developed by the Two Stem Cell Pioneers,

<sup>43</sup> Entnommen aus Smalley, 2016.

<sup>44</sup> Einzelheiten bei Löser et al., 2011: 455–459.

<sup>45</sup> Mehr bei Webb, 2009.

Thomson and Yamanaka.<sup>46</sup> Im Jahre 2015 hielt CDI mehr als 800 Patente in seinem Portfolio.<sup>47</sup>

Bereits im Februar 2003 gründeten die Universität Tokio und die Kyoto Universität in Kanagawa das Unternehmen ReproCELL, das seit 2010 in Yokohama angesiedelt ist. Auch ReproCELL brachte 2009 Kardiomyozyten aus hiPS-Zellen als „ReproCardio“-Produkt auf den Markt. Im Oktober 2010 folgten aus hiPS-Zellen stammende Neurone und im Mai 2012 aus hiPS-Zellen stammende Hepatozyten. 2014 erwarb ReproCELL in den USA die Firmen Stemgent, Inc. (Cambridge, MA) und BioServe (Beltsville, MD) und im Vereinigten Königreich die Unternehmen Reinnervate (Durham) sowie Biopta, Ltd. (Glasgow).<sup>48</sup> Damit festigte ReproCELL in mehrfacher Hinsicht strategisch seine Position auf dem Weltmarkt für Reagenzien, die zur Gewinnung von hiPS-Zellen verwendet werden (Stemgent), erwarb eine der weltweit größten Gewebebiobanken (BioServe), erreichte die Führung auf dem 3D-Kulturenmarkt (Reinnervate) und auch bei Serviceleistungen im Bereich des Einsatzes von humanen Gewebe für die Arzneimittelerwicklung (Biopta) (ReproCELL, 2016).<sup>49</sup> Hinzu kam noch, dass sich ReproCELL durch den Erwerb von zum Beispiel Stemgent nicht nur den Zugang zum US-Markt sichern konnte, sondern auch zu dessen Kooperationspartnern wie Pfizer, Fate Therapeutics und Miltenyi Biotec (Prescott, 2011: 2324). Nach der Fusion von Biopta mit Reinnervate gründete die ReproCELL Group am 1. Juli 2016 die ReproCell Europe, Ltd mit Sitz in Glasgow (ReproCELL, 2016).

Als Letztes sei noch das Darmstädter Pharmaunternehmen Merck erwähnt, das 2010 für 7,6 Milliarden US\$ das US-Unternehmen Millipore, eines der Weltmarktführer im Bereich der Stammzellherstellung, der Herstellung der benötigten Reagenzien und auch von Bioreaktoren, erworben hat.<sup>50</sup>

46 Siehe [https://cellulardynamics.com/assets/ICEL\\_News\\_2010\\_5\\_7\\_General\\_Releases.pdf](https://cellulardynamics.com/assets/ICEL_News_2010_5_7_General_Releases.pdf) [27.02.2017].

47 Nach Hildreth, 2015.

48 Siehe <https://www.reprocell.com/en/company/history> [27.02.2017].

49 Siehe auch [www.reinnervate.com](http://www.reinnervate.com) [27.02.2017].

50 Siehe [http://www.magazine.emerck/en/innovation/Induced\\_pluripotent\\_stem\\_cells/Simplified.html](http://www.magazine.emerck/en/innovation/Induced_pluripotent_stem_cells/Simplified.html) [26.02.2017]. Für die gesamte Produktpalette von Millipore im Bereich der Stammzellen siehe „Human Stem Cell Research“, <http://www.merckmillipore.com/DE/en/life-science-research/cell-culture-systems/ste> [25.02.2017]. Auf dem europäischen Markt bietet Millipore pluripotente hES-Zell-Linien MEL1 und MEL2 für die Forschung mit pluripotenten hES-Zellen an. Der Australian National Health and Medical Research Council hat diese Zelllinien als Quelle für Derivation von hES-Zellen genehmigt (Lizenz Nr. 309709). Siehe [http://www.merckmillipore.com/DE/en/life-science-research/cell-culture-systems/ste-cell-research/human-cell-systems/R8qb.qB.trgAAAE\\_VM13.Moa.nav?bd=1](http://www.merckmillipore.com/DE/en/life-science-research/cell-culture-systems/ste-cell-research/human-cell-systems/R8qb.qB.trgAAAE_VM13.Moa.nav?bd=1) [27.02.2017].

Der Markt für hiPS-Zell-Produkte wächst weltweit jährlich um etwa 14,7 %, wobei 22 % aller Stammzellforscher hiPS-Zellen in eigenen Forschungsprojekten verwenden.<sup>51</sup> Der globale Markt für Stammzellprodukte (adulte Stammzellen, hES-Zellen, hiPS-Zellen und natürliche Rosella Zellen) zusammen mit den dafür eingesetzten Technologien betrug im Jahr 2013 37,88 Milliarden US\$ und man erwartet ein jährliches Wachstum bis 2020 von mehr als 20 %.<sup>52</sup>

### 10.3.3 Zur Rolle von Patenten in der Entwicklung der embryonalen Stammzellforschung

Gegenwärtig weist die Datenbank „StemCellPatents.com“ 1.436 US-Stammzellpatente auf.<sup>53</sup> Ohne eine detaillierte Recherche lässt sich nicht beurteilen, wie viele davon sich auf hES-Zellen und diese betreffende Verfahren und wie viele auf hiPS-Zellen beziehen. Die Annahme, dass sich die Mehrheit jedenfalls auf menschliche Stammzellen bezieht, erscheint allerdings nicht zu gewagt. Wenn rückschauend die Frage gestellt wird, welche Rolle Patente bisher in der embryonalen Stammzellforschung hatten, so ist zunächst festzustellen, dass die grundlegenden WARF/Thomson-Patente anfangs zwar für einige öffentliche Kritik sorgten, dass aber die WARF-Lizenzierungspraxis – zumal, was die Forschung im universitären Bereich und im Bereich der öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen angeht,– die Entwicklung der Stammzellforschung und auch deren Verbreitung nicht behindert hat. Aus der Ferne betrachtet könnte man sogar sagen, dass WARF durch die preisgünstige Versorgung von Forschern mit ihren Stammzelllinien (500 US\$)<sup>54</sup> überhaupt erst die Stammzellforschung in einem solchen Umfang möglich machte. Dass dafür Lizenzverträge geschlossen werden mussten, die zu Lizenzzahlungen im Falle kommerzieller Verwertung verpflichteten, spielte in der Praxis mangels solcher Verwertung ja leider keine, jedenfalls aber keine wichtige Rolle. Kommerzielle Biotechnologieunternehmen, die an Lizenzen interessiert waren oder solche genommen haben, sind zwar größeren finanziellen Belastungen ausgesetzt gewesen, jedoch konnte nicht festgestellt werden, dass ihre Arbeit durch Patente Dritter wesentlich behindert oder gar verunmöglicht worden wäre. Inwiefern ihre Entwicklungsarbeiten durch die bevorzugte Stellung von Geron auf Dauer eingeschränkt wur-

51 Bericht von Hildreth, 2015.

52 Stem Cell Market Analysis, 2015. Eine Übersicht über Unternehmen, die sich mit Kommerzialisierung von hiPS-Zellen beschäftigen, ist bei Smith, 2010: 594, Tabelle 1, zu finden.

53 Siehe <http://www.stemcellpatents.com/patents.php>, [13.02.2017].

54 Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 6.

den,<sup>55</sup> ist nicht überliefert. Allerdings darf in diesem Zusammenhang nicht außer Acht gelassen werden, dass Geron ganz maßgeblich die Stammzellforschung an der Wisconsin University finanziert hatte,<sup>56</sup> die zu den Erfindungen führten, für die WARF-Patente erteilt wurden.

Was die spätere Entwicklung der Stammzellforschung angeht, so sind ihre Ergebnisse kontinuierlich sowohl von Forschern an den Universitäten und öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen als auch von Forschern in privaten Biotechnologieunternehmen zum Patent angemeldet und in den USA mehrheitlich wohl auch tatsächlich patentiert worden. Der Literatur ist nicht zu entnehmen, dass dies in den USA zu nachhaltigen kontroversen Diskussionen geführt hätte, weder hinsichtlich der Patentierbarkeit solcher Erfindungen selbst noch hinsichtlich eventuell negativer Auswirkungen solcher Patente auf die Entwicklung der Forschung. Die beachtliche Zahl von Patenten, die Forschern aus Biotechnologieunternehmen, wie zum Beispiel der bereits genannten Melissa Carpenter von Geron und ihren Kollegen, erteilt wurden, zeugt ebenso wie die oben wiedergegebene Erklärung von Melissa Carpenter<sup>57</sup> von über Jahre hinweg andauernden, ja verbissenen Anstrengungen, endlich die so lange ersehnten Therapien Wirklichkeit werden zu lassen. Es ist sicher richtig, dass Forschern von Universitäten und anderen nichtindustriellen Forschungseinrichtungen (sog. „academics“), die die Biologie von Stammzellen und die regenerative Medizin gut verstehen, eine zentrale Rolle während der frühen Stadien von klinischen Untersuchungen zukommt, aber die enormen Kosten und die Unwägbarkeiten, die zum Beispiel allein damit verbunden sind, die neurale Stammzelltherapie für Rückenmarksverletzungen durch die klinischen Untersuchungen erproben zu dürfen und die Zulassung für solche Therapien zu erreichen, gehören zu den größten Herausforderungen der Biotechnologie. Dies deshalb, weil nach Stephen Huhn, dem StemCell Chief Medical Officer and Vice President of Clinical Research, „neural cell transplantation [...] a provocative intervention“ darstellt und weil solche Therapien in jeder Hinsicht unerprobt sind und es keine erprobten Therapien gibt, die als Bezugspunkt („benchmark“) dienen könnten.<sup>58</sup> Unter den geschilderten Umständen kann man – selbst auf die Gefahr hin, in den Verdacht zu geraten, Patenten das Wort zu reden, – Patente als eine wichtige Stütze für die trotz aller Rückschläge fortdauernden Anstrengungen auch der Biotechnologieunternehmen, endlich einen Durchbruch mit Stammzelltherapien zu erzielen, ansehen.

55 Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 8.

56 Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 7.

57 Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 43 und Fußn. 42.

58 Entnommen aus Smalley, 2016.

Auch im Bereich der hiPS-Zellen spielten von deren Anfängen an Patente eine bedeutende Rolle. Allein die Tatsache, dass Nobelpreisträger Shinya Yamanaka auf 87 US-Patenten als Erfinder oder Miterfinder benannt ist,<sup>59</sup> spricht Bände. Sie stellen wohl eine wichtige Stütze dar für die innovative Verwendung der hiPS-Zell-Technologie zum Beispiel durch das japanische Unternehmen ReproCELL, die bereits zu marktfähigen Produkten führte.<sup>60</sup> Nichts anderes dürfte für James Thomson und die Patente gelten, die sich im Portfolio des von ihm gegründeten Unternehmens CDI befinden, das ebenfalls von hiPS-Zellen stammende Produkte auf dem Markt hat.<sup>61</sup> Von einer Behinderung der Forschung durch hiPS-Zellen und die mit ihnen zusammenhängenden Verfahren ist bisher nicht berichtet worden.

Es wäre naiv und illusorisch anzunehmen, dass ein Privatunternehmen das extrem hohe finanzielle Risiko, das sich allein für den Erhalt der Erlaubnis für die komplexe Durchführung von klinischen Versuchen auf mehrere 10 Millionen US\$ beläuft – von den in der Regel noch wesentlich höheren Kosten der Durchführung der eigentlichen klinischen Versuche, die nur im Erfolgsfall zu der benötigten Zulassung der Therapie führen, gar nicht zu reden, – ohne angemessene rechtliche Absicherung auf sich nehmen könnte. Folglich kann sich ein Biotechnologieunternehmen, gleich ob groß oder klein, nur dann in diesem Bereich engagieren, wenn im Erfolgsfall die Resultate seiner Anstrengungen einen adäquaten Schutz erwarten dürfen. Dies setzt aber auch voraus, dass selbst dann, wenn die Grundlagen für die Forschungs- und Entwicklungsarbeiten der privaten Biotechnologieunternehmen aus dem Bereich der öffentlich finanzierten Forschung stammen, auch diese entsprechend geschützt sind.<sup>62</sup> Obwohl sehr zu hoffen ist, dass die Stammzellforschung letztlich doch noch den erhofften und dringend benötigten Durchbruch erzielt, sei hier abschließend noch angemerkt, dass die beachtlichen Investitionen aus öffentlichen und privaten Mitteln in die Stammzellforschung, die bisher in vielen Patenten und wissenschaftlichen Publikationen die Fachwelt erreicht haben – gleich, ob sie durch die Aussicht auf Patentierung und praktische Verwertung oder durch wissenschaftliche Neugier allein zustande kamen –, nicht nur den Fundus des Wissens außerordentlich bereichert, sondern auch die Technologie weiterentwickelt haben, die in Zukunft sicherlich nicht nur im Bereich der Stammzellforschung, sondern auch in anderen Bereichen der regenerativen Medizin und darüber hinaus zum Einsatz kommen wird.

<sup>59</sup> Siehe supra, Fußn. 21.

<sup>60</sup> Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 48.

<sup>61</sup> Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 46 und 47.

<sup>62</sup> Das beweist auch die erfolgreiche Verwertung von patentierten Erfindungen, welche die Forscher der NIH generieren (dazu Chatterjee/Rohrbaugh, 2014; Straus, 2017b).

## 10.4 Patentierung in Europa

### 10.4.1 Die EU-Biotechnologierichtlinie

Obwohl das Europäische Patentübereinkommen (EPÜ), das mit seinem Artikel 53a) von der Patentierung Erfindungen ausschließt, deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen würde,<sup>63</sup> eine Generalklausel enthält, welche das notwendige Einfallstor für übergeordnete sozialetische Erwägungen in das im Übrigen wertneutrale, ganz auf technologische Würdigung von Erfindungen zugeschnittene Patentsystem sichert (Beier/Straus,1986), hat das den europäischen Gesetzgeber nicht davon überzeugen können, dass dies genügen würde, alle ethisch bedenklichen biotechnologischen Erfindungen vom Patentschutz fernzuhalten. Nach 10-jährigen Verhandlungen zwischen dem Rat, der Kommission und dem Parlament wurde am 6. Juli 1998, das heißt ziemlich genau vier Monate vor der Veröffentlichung Thomsons im Science Magazine,<sup>64</sup> die Richtlinie 98/44/EG über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen (RL) verabschiedet.<sup>65</sup> Während Art. 6 Abs. 1 RL eine Art. 53a) EPÜ entsprechende Generalklausel enthält, wonach „Erfindungen, deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen würde, von der Patentierung ausgenommen sind“, spezifiziert Abs. 2c) dahin, dass im Sinne des Abs. 1 nicht patentierbar ist, unter anderem „die Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken“. Allerdings stellt Erwägungsgrund (Ewg.) 42 RL, dessen Satz 1 mit Art. 6 Abs. 2c) übereinstimmt, in Satz 2 klar, dass dieser Ausschluss „auf keinen Fall für Erfindungen, die therapeutische oder diagnostische Zwecke verfolgen und auf den menschlichen Embryo zu dessen Nutzen angewandt werden“, gilt. Die RL bestimmt darüber hinaus in Art. 5 Abs. 1, dass „der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung sowie die bloße Entdeckung eines seiner Bestandteile [...] keine patentierbaren Erfindungen darstellen“. Dabei macht Abs. 2 von Art. 5 der RL aber klar:

„Ein isolierter Bestandteil des menschlichen Körpers oder ein auf andere Weise durch ein technisches Verfahren gewonnener Bestandteil [...] kann eine patentierbare Erfindung sein, selbst wenn der Aufbau dieses Bestandteils mit dem Aufbau eines natürlichen Bestandteils identisch ist.“

<sup>63</sup> In der Fassung der Revisionsakte von 2000. Ursprünglich hat Art. 53a) EPÜ Erfindungen von der Patentierung ausgeschlossen, deren Verwertung oder Veröffentlichung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen würde.

<sup>64</sup> Siehe supra, 10.1.

<sup>65</sup> ABl. EG Nr. L213/13-21 (30.07.1998).

In Ewg. 17 RL weist der europäische Gesetzgeber darauf hin, dass mit Arzneimitteln, die aus isolierten Bestandteilen des menschlichen Körpers gewonnen und/oder auf andere Weise hergestellt werden, bereits entscheidende Fortschritte bei der Behandlung von Krankheiten erzielt werden konnten. Diese Arzneimittel seien das Ergebnis technischer Verfahren zur Herstellung von Bestandteilen mit einem ähnlichen Aufbau wie die im menschlichen Körper vorhandenen natürlichen Bestandteile. Es empfehle sich deshalb, mithilfe des Patentsystems die Forschung mit dem Ziel der Gewinnung und Isolierung solcher für die Arzneimittelherstellung wertvoller Bestandteile zu fördern. Im Zusammenhang mit Art. 5 Abs. 2 RL stellt Ewg. 20 RL aber klar, dass sich dann, wenn isolierte Bestandteile des menschlichen Körpers patentiert werden, die Rechte aus dem Patent nicht auf den menschlichen Körper und dessen Bestandteile in seiner natürlichen Umgebung erstrecken können. Darüber hinaus weist Ewg. 21 RL auch noch darauf hin, dass Erfindungen von isolierten oder auf andere Weise erzeugten Bestandteilen des menschlichen Körpers nicht von der Patentierbarkeit ausgeschlossen sind, da sie zum Beispiel das Ergebnis technischer Verfahren zu deren Identifizierung, Reinigung, Bestimmung und Vermehrung außerhalb des menschlichen Körpers sind, zu deren Anwendung nur der Mensch fähig ist. Hinzu kommt noch, dass dann, wenn eine Erfindung biologisches Material menschlichen Ursprungs zum Gegenstand hat oder derartiges Material verwendet, die Person, bei der die Entnahme vorgenommen wurde, bei einer Patentanmeldung die Gelegenheit erhalten haben muss, „gemäß den innerstaatlichen Rechtsvorschriften nach Inkennnissetzung und freiwillig der Entnahme zuzustimmen“ (Ewg. 26 RL).

In Bezug auf das Verständnis der öffentlichen Ordnung und der guten Sitten klärt Ewg. 39 RL auf, dass sie insbesondere den in den Mitgliedsstaaten anerkannten ethischen und moralischen Grundsätzen entsprechen und Letztere die übliche patentrechtliche Prüfung, unabhängig vom technischen Gebiet der Erfindung, ergänzen. Ewg. 43 RL hebt hervor, dass die Europäische Union auf die Grundrechte achte, wie sie in der Europäischen Konvention zum Schutz der Menschenrechte und Grundfreiheiten von 1950 gewährleistet sind und wie sie sich aus den gemeinsamen Verfassungsüberlieferungen der Mitgliedsstaaten als allgemeine Grundsätze des Gemeinschaftsrechts ergeben. Um auch im Patentrecht Ethik Gehör zu verschaffen, ist mit Art. 7 RL eine Europäische Gruppe für Ethik der Naturwissenschaften und der neuen Technologien der EU-Kommission (EGE) ins Leben gerufen worden, der die Bewertung aller ethischen Aspekte im Zusammenhang mit der Biotechnologie anvertraut worden ist. Ewg. 44 Satz 2 RL stellt dabei allerdings klar, dass die Befassung der Gruppe im Bereich des Patentrechts „nur die Bewertung der Biotechnologie anhand grundlegender ethischer Prinzipien zum Gegenstand haben kann“.

Bevor die praktische Anwendung der RL in dem hier unmittelbar interessierenden Zusammenhang kurz vorgestellt wird, soll noch auf zwei wichtige Grundsätze hingewiesen werden, deren Geltung auch die RL ausdrücklich hervorhebt. Zum einen ruft Ewg. 14 RL etwas in Erinnerung, was in der öffentlichen Diskussion der Patentierungsproblematik oft außer Acht gelassen wird, nämlich:

„Ein Patent berechtigt seinen Inhaber nicht, die Erfindung anzuwenden, sondern verleiht ihm lediglich das Recht, Dritten deren Verwertung zu industriellen und gewerblichen Zwecken zu untersagen. Infolgedessen kann das Patentrecht die nationalen, europäischen oder internationalen Rechtsvorschriften zur Festlegung von Beschränkungen oder Verboten oder zur Kontrolle der Forschung und der Anwendung oder Vermarktung ihrer Ergebnisse weder ersetzen noch überflüssig machen, insbesondere was die Erfordernisse der Volksgesundheit, der Sicherheit, des Umweltschutzes, des Tierschutzes, der Erhaltung der genetischen Vielfalt und die Beachtung bestimmter ethischer Normen betrifft.“

Zum anderen bringen Art. 1 Abs. 2 und Ewg. 36 RL zum Ausdruck, dass die Verpflichtungen aus den internationalen Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums von 1994 (TRIPS) durch die RL nicht berührt werden. Ewg. 36 RL gibt den Wortlaut des Art. 27 Abs. 2 TRIPS wieder, der den Mitgliedern der Welthandelsorganisation (WTO) die Möglichkeit einräumt, Erfindungen von der Patentierung auszuschließen,

„wenn die Verhinderung der gewerblichen Verwertung in ihrem Hoheitsgebiet zum Schutz der öffentlichen Ordnung oder der guten Sitten einschließlich des Schutzes des Lebens und der Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen oder zur Vermeidung einer ernststen Schädigung der Umwelt notwendig ist, vorausgesetzt, dass ein solcher Ausschluss nicht nur deshalb vorgenommen wird, weil die Verwertung durch innerstaatliches Recht verboten ist.“

Der Zweck dieser Vorschrift ist es, zu verhindern, dass Erfindungen unter Berufung auf die öffentliche Ordnung oder guten Sitten in einem WTO-Mitgliedsstaat von der Patentierung ausgeschlossen würden, gleichzeitig aber ihre Kommerzialisierung erlaubt wäre (Correa, 2007). Darüber hinaus macht die Formulierung „zum Schutz der öffentlichen Ordnung oder der guten Sitten [...] notwendig ist“ in Art. 27 Abs. 2 TRIPS deutlich, dass zwischen dem Ausschluss von der Patentierbarkeit und der bezweckten Wirkung, nämlich dem Schutz der öffentlichen Ordnung oder der guten Sitten, ein Kausalzusammenhang bestehen muss (De Carvalho, 2010).

Schließlich ist hier noch klarzustellen, dass zwar das EPÜ kein Rechtsakt der EU ist und das EPA keine Institution der EU, dass aber der Verwaltungsrat der Europäischen Patentorganisation mit Beschluss vom 16. Juni 1999 die Ausführungsordnung zum EPÜ



(AO EPÜ) um ein neues Kapitel „Biotechnologische Erfindungen“ (Regeln 26–34, ursprünglich Regeln 23–31) ergänzt hat (Amtsblatt EPA 1999, 437). Darin übernahm die AO EPÜ wörtlich die Bestimmungen der RL, die sich auf die Patentierbarkeit beziehen. Die AO EPÜ bestimmt dabei ausdrücklich, dass für ihre Anwendung und Auslegung die Bestimmungen der RL einschließlich der Erwägungsgründe ergänzend heranzuziehen sind. Die neuen Bestimmungen der AO EPÜ traten am 1. September 1999 in Kraft. In den Mitgliedsstaaten der EU ist die RL nur zögerlich und teilweise erst umgesetzt worden, nachdem die EU-Kommission gegen sie beim Europäischen Gerichtshof (EuGH) geklagt hatte.<sup>66</sup>

#### 10.4.2 Auslegung und Anwendung der RL und des EPÜ in der Praxis

##### (i) Das „Niederlande“-Urteil des GHEU

Der EuGH, jetzt Gerichtshof der Europäischen Union (GHEU), hat sich erstmals aufgrund einer Klage der Niederlande, in der die Nichtachtung der Menschenwürde durch einige Bestimmungen der RL geltend gemacht wurde, mit der Auslegung der RL befasst.<sup>67</sup> Soweit im Kontext dieses Beitrages unmittelbar von Interesse, sah der GHEU die Achtung der Menschenwürde grundsätzlich durch Art. 5 Abs. 1 RL, wonach, wie bereits dargelegt, der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung keine patentierbare Erfindung darstellen kann, gewährleistet. Das Gericht stellte auch klar, dass zwar Erfindungen, die einen natürlichen Bestandteil des menschlichen Körpers mit einem technischen Verfahren verknüpfen, durch das dieser im Hinblick auf eine gewerbliche Anwendung isoliert oder reproduziert werden kann, patentiert werden können, dass aber ein Bestandteil des menschlichen Körpers in seiner natürlichen Umgebung nicht Gegenstand einer Aneignung sein könne.<sup>68</sup> Zusätzliche Sicherheit für die Achtung der Menschenwürde stellt nach GHEU Art. 6 RL dar, wonach unter anderem die Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken als Verstoß gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten gilt.<sup>69</sup> Nach GHEU fasst die RL das Patentrecht in Bezug auf lebende

<sup>66</sup> Mehr bei Straus, 2004: 3–6.

<sup>67</sup> Urteil vom 09.10.2010, Rechtssache C-377/98, GRUR Int., 2001: 1043, Biotechnologie-Richtlinie mit Anmerkung von Spranger.

<sup>68</sup> Rdn. 72 und 73 der Entscheidungsgründe unter Bezugnahme auf Ewg. 20 und 21 (GRUR Int., 2001: 1047).

<sup>69</sup> Ebd., Rdn. 76.

Materie menschlichen Ursprungs so streng, dass der menschliche Körper tatsächlich unverfügbar und unveräußerlich bleibt und damit die Menschenwürde gewahrt wird.<sup>70</sup>

(ii) Die Stellungnahme der EGE

Angesichts der Tatsache, dass Thomsons Artikel im Science Magazine erst vier Monate nach der Verabschiedung der RL erschienen ist, und die Öffentlichkeit, aber auch der europäische Gesetzgeber, erst daraus von der Möglichkeit erfuhr, dass man menschliche embryonale pluripotente Stammzellen *in vitro* im Zustand der Pluripotenz über längere Zeiträume kultivieren kann, überrascht es nicht, dass man in der RL vergeblich nach dem Begriff „Stammzellen“ sucht. In Ihrer Stellungnahme Nr. 16 vom 7. Mai 2002 „Ethical Aspects of Patenting Inventions Involving Human Embryonic Stem Cells“ bezog erstmals die EGE Position zur Frage der Patentierung von hES-Zellen.<sup>71</sup> Nach Auffassung der EGE erfüllten isolierte, nicht veränderte Stammzellen als Produkt nicht die gesetzlichen Patentierungsvoraussetzungen, insbesondere was die gewerbliche Anwendung angeht. Darüber hinaus stünden sie dem menschlichen Körper, dem Fötus oder dem Embryo so nahe, dass Ihre Patentierung als eine Form der Kommerzialisierung des menschlichen Körpers betrachtet werden könnte. Anders beurteilte die EGE allerdings die Patentierbarkeit von durch *In-vitro*-Behandlung oder genetische Manipulation veränderten Stammzelllinien, die dadurch Merkmale für spezifische gewerbliche Anwendungen erhielten und daher patentierbar seien. Ebenso bejahte die EGE die Patentierbarkeit von Verfahren im Zusammenhang mit menschlichen Stammzellen, ungeachtet ihrer Quelle (Nr. 2.3). Der Vollständigkeit halber sei noch hinzugefügt, dass ein Mitglied der Gruppe, Prof. Virt (Wien), sich in seiner abweichenden Stellungnahme gegen die Patentierung von Verfahren und Produkten ausgesprochen hat, bei denen Material von zerstörten menschlichen Embryonen verwendet wird. Er machte unter anderem geltend, dass die Patentierbarkeit von hES-Zellen und -Zell-Linien die Forschung mit hES-Zellen vorantrieben und folglich die Forschungspriorität, keine hES-Zellen zu verwenden, unterminieren würde (Nr. 2.4).

(iii) Die WARF-Entscheidung der GBK

Anders als in den USA, wo WARF für Thomsons Pioniererfindung bereits am 1. Dezember 1998 das US-Patent 5,843,780 für „Primate Embryonic Stem Cells“ erteilt bekommen

---

<sup>70</sup> Ebd., Rdn. 77.

<sup>71</sup> Abgedruckt auch im Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik, 2002: 397.

hatte,<sup>72</sup> wiesen im EPA zunächst die Prüfungsabteilung und schließlich auch die Große Beschwerdekammer (GBK) die parallele, dieselbe Priorität beanspruchende WARF-Patentanmeldung zurück. In der Entscheidung vom 25. November 2008 (G2/06; GRUR Int., 2010: 231) ging die GBK davon aus, dass der Begriff „Embryo“, wie er in der RL oder in Regel 28 AO EPÜ verwendet wird, obwohl darin nicht definiert, vor dem Hintergrund, dass die Menschenwürde geschützt und die gewerbliche Verwertung von Embryonen verhindert werden sollte, nicht restriktiv auszulegen sei. Dies würde die Absicht des Gesetzgebers unterminieren. Die GBK wies sowohl auf § 8 des deutschen Embryonenschutzgesetzes von 1990 hin, wonach unter den Begriff „Embryo“ auch befruchtete Eizellen fallen, als auch auf den britischen Human Fertilization and Embryology Act von 1990, wonach auch zweizellige Zygoten und ein Ei während des Befruchtungsprozesses als Embryo definiert werden (Nr. 20 der Entscheidungsgründe). Die GBK ließ den Einwand nicht gelten, dass in der Anmeldung die Verwendung menschlicher Embryonen gar nicht beansprucht sei. Die Regel der AO EPÜ und die RL erwähnten in diesem Zusammenhang die Ansprüche gar nicht, sondern nähmen im Kontext Bezug auf die Erfindung. Daher sei nicht der explizite Wortlaut der Ansprüche, sondern die gesamte technische Lehre der Anmeldung im Hinblick darauf zu betrachten, wie die Erfindung auszuführen ist. Da in der WARF-Anmeldung die einzige Lehre, die wie die Erfindung der Herstellung von hES-Zell-Kulturen auszuführen ist, in der Verwendung (und damit Zerstörung) menschlicher Embryonen bestehe, falle diese Erfindung unter das Verbot nach Regel 28c) AO EPÜ (Nr. 22 der Entscheidungsgründe). Abschließend stellte die GBK noch klar, dass sich die Entscheidung nicht mit der allgemeinen Patentierbarkeit von Erfindungen, die menschliche Stammzellen oder menschliche Stammzellkulturen zum Gegenstand haben, befasse, sondern lediglich Erfindungen für nicht patentierbar erkläre, wenn sie Erzeugnisse zum Gegenstand haben, die nur unter der Verwendung einschließlich der Zerstörung menschlicher Embryonen hergestellt werden können (Nr. 35 der Entscheidungsgründe).<sup>73</sup>

#### (iv) Das Brüstle-Urteil des GHEU

Erstmals hatte der GHEU über die Patentierbarkeit von pluripotenten hES-Zellen im Falle Oliver Brüstle ./ Greenpeace e.V. im Jahre 2011 zu befinden (Rechtssache C-34/10).<sup>74</sup> Oliver Brüstle ist nämlich, zunächst unbemerkt von der Öffentlichkeit, vom Deutschen Patent- und Markenamt (DPMA) am 19. Dezember 1997, das heißt noch vor

<sup>72</sup> Supra, Begleittext zu Fußn. 2.

<sup>73</sup> Kritisch zu dieser Entscheidung z. B. Torremans, 2009; Plomer, 2009; Bostyn, 2009; Straus, 2010.

<sup>74</sup> GRUR Int., 2011: 1045, Oliver Brüstle ./ Greenpeace e.V.

der Verabschiedung der RL und deren Umsetzung in § 2 Abs. 1 und Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 Patentgesetz (PatG) im Jahre 2005, das Patent DE19756864C1 (Brüstle-Patent) erteilt worden, das „neurale Vorläuferzellen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Therapie von neuronalen Defekten“ betraf. In Bezug auf dieses Patent sollte es genügen, nur darauf hinzuweisen, dass sich Anspruch 1 auf „isolierte, gereinigte Vorläuferzellen mit neuronalen oder glialen Eigenschaften aus embryonalen Stammzellen, enthaltend höchstens etwa 15 % primitive embryonale und nicht-neurale Zellen, erhältlich durch [...] [im Folgenden: näher spezifizierte Verfahrensschritte]“ bezogen hat. Als Ausgangsmaterial zur Herstellung der so definierten Vorläuferzellen verwendete Brüstle hES-Zell-Linien, die im Einklang mit den strengen Bestimmungen des deutschen Stammzellgesetzes aus dem Ausland importiert wurden. Auf der Grundlage einer Nichtigkeitsklage von Greenpeace hat das deutsche Bundespatentgericht (BPatG) das Brüstle-Patent mit Urteil vom 5. Dezember 2006 (3 Ni 42/04)<sup>75</sup> für teilweise nichtig erklärt. Mit einer Begründung, die später der GBK des EPA in der bereits besprochenen WARF-Entscheidung als Argumentationsmodell diente,<sup>76</sup> lehnte das BPatG die Ansicht Brüstles ab, das Patentierungsverbot des § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG sei nicht anwendbar, weil der Gegenstand der Patentansprüche lediglich das Vorhandensein von hES-Zellen voraussetze, nicht aber die Verwendung von menschlichen Embryonen selbst betreffe. Für eine auf den Gegenstand der „Verwendung von menschlichen Embryonen“ ohne Berücksichtigung des Gesamtinhalts der Erfindung beschränkte Auslegung gebe weder der Wortlaut noch der Sinn und Zweck von § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG Anlass (Nr. 2.1 der Entscheidungsgründe). Nach BPatG fällt unter dieses Patentierungsverbot eine Erfindung insoweit, als ihr Gegenstand auch eine solche Ausführungsform – konkret neuronale Nervenzellen aus hES-Zellen – betrifft, bei deren Verwertung die Verwendung menschlicher Embryonen zur Gewinnung von embryonalen Stammzellen unabdingbare Voraussetzung ist (Leitsatz Nr. 2). Dass gemäß der Beschreibung für die erfindungsgemäße Herstellung von Vorläuferzellen benötigte hES-Zellen nicht zwingend aus menschlichen Embryonen, sondern vielmehr aus bestehenden hES-Zell-Linien entnommen werden können, spiele dabei keine Rolle. Dederer merkte dazu kritisch an, das BPatG improvisiere mit einer Lehre von den „Früchten des verbotenen Baums“.<sup>77</sup>

Auf die Berufung von Brüstle legte der Bundesgerichtshof (BGH) mit Beschluss vom 17. Dezember 2009 (Xa ZR 58/07)<sup>78</sup> dem GHEU drei Fragen zur Vorabentscheidung vor:

75 GRUR, 2007: 1049, Patentierungsverbot für aus embryonalen Stammzellen gewonnene Zellen mit Anmerkung von Dederer.

76 Supra, Begleittext zu Fußn. 73.

77 GRUR, 2007: 1049.

78 GRUR Int., 2010: 236.

1. Was ist unter dem Begriff „menschliche Embryonen“ in Art. 6 Abs. 2 Buchst. c der Richtlinie 98/44/EG zu verstehen?
  - a) Sind alle Entwicklungsstadien menschlichen Lebens von der Befruchtung der Eizelle an umfasst oder müssen zusätzliche Voraussetzungen wie zum Beispiel das Erreichen eines bestimmten Entwicklungsstadiums erfüllt sein?
  - b) Sind auch folgende Organismen umfasst:
    - (1) unbefruchtete menschliche Eizellen, in die ein Zellkern aus einer ausgereiften menschlichen Zelle transplantiert worden ist;
    - (2) unbefruchtete menschliche Eizellen, die im Wege der Parthenogenese zur Teilung und Weiterentwicklung angeregt worden sind?
  - c) Sind auch Stammzellen umfasst, die aus menschlichen Embryonen im Blastozystenstadium gewonnen worden sind?
2. Was ist unter dem Begriff „Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken“ zu verstehen? Fällt hierunter jede gewerbliche Verwertung im Sinne des Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie, insbesondere auch eine Verwendung zu Zwecken der wissenschaftlichen Forschung?
3. Ist eine technische Lehre auch dann gemäß Art. 6 Abs. 2 Buchst. c der Richtlinie von der Patentierung ausgeschlossen, wenn die Verwendung menschlicher Embryonen nicht zu der mit dem Patent beanspruchten technischen Lehre gehört, aber notwendige Voraussetzung für die Anwendung dieser Lehre ist,
  - a) weil das Patent ein Erzeugnis betrifft, dessen Herstellung die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen erfordert,
  - b) oder weil das Patent ein Verfahren betrifft, für das als Ausgangsmaterial ein solches Erzeugnis benötigt wird?

Zu dem am 18. Oktober 2011 gefällten Urteil des GHEU (Rechtssache C-34/10)<sup>79</sup> sei vorab angemerkt, dass der GHEU keine Notwendigkeit sah, die Begriffe „öffentliche Ordnung“ oder „gute Sitten“ im europäischen Kontext über das hinaus neu zu interpretieren, was in seiner früheren Rechtsprechung bereits zum Ausdruck gebracht worden war. Dies mit der Begründung, dass nach Art. 6 Abs. 2 RL durch gesetzgeberische Entscheidung die „Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken“ auf alle Fälle gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoße. Was den in der RL verwendeten Begriff „Embryo“ angeht, so stellte der GHEU einerseits fest, dass er in der RL zwar nicht definiert sei, andererseits aber auch, dass die RL bezüglich seiner Bedeutung nicht auf nationale Rechtsvorschriften verweise. Daher sei

<sup>79</sup> GRUR Int., 2011: 1045, Oliver Brüstle ./ Greenpeace e.V. mit Anmerkung von Straus.

dieser Ausdruck für die Anwendung der RL als autonomer Begriff des Unionsrechts anzusehen, der im gesamten Gebiet der Union einheitlich auszulegen sei (Rdn. 26). Ohne eine einheitliche Definition des Begriffs des menschlichen Embryos bestünde nach GHEU die Gefahr, dass die Urheber bestimmter biotechnologischer Erfindungen versucht wären, deren Patentierung in denjenigen Mitgliedsstaaten zu beantragen, die die engste Konzeption des Begriffs des menschlichen Embryos haben und somit in Bezug auf die Möglichkeiten der Patentierung am großzügigsten sind, weil die Patentierung dieser Erfindungen in den anderen Mitgliedsstaaten ausgeschlossen wäre. Eine solche Situation würde das mit der Richtlinie bezweckte reibungslose Funktionieren des Binnenmarkts beeinträchtigen (Rdn. 28).

Was die Bedeutung des Begriffs „menschlicher Embryo“ angeht, so hat es der GHEU zwar nicht verkannt, dass es sich dabei um ein Thema handelt, das in vielen Mitgliedsstaaten gesellschaftspolitisch sehr sensibel und von deren unterschiedlichen Traditionen und Werthaltungen geprägt sei, stellte allerdings auch klar, dass dem Gerichtshof nicht aufgegeben sei, auf ethische und medizinische Fragen einzugehen, sondern die einschlägigen Vorschriften der RL juristisch auszulegen (Rdn. 30). Art. 5 Abs. 1 und Ewg. 38 RL entnahm der GHEU, dass der Unionsgesetzgeber mit der RL jede Möglichkeit der Patentierung ausschließen wollte, sobald die der Menschenwürde geschuldete Achtung dadurch beeinträchtigt werden könnte, und folgerte daraus, dass deshalb der Begriff „menschlicher Embryo“ des Art. 6 Abs. 2 c) weit auszulegen sei. „Insofern sei jede menschliche Eizelle vom Stadium ihrer Befruchtung an als „menschlicher Embryo“ im Sinne und für die Anwendung von Art. 6 Abs. 2 c) RL anzusehen, da die Befruchtung geeignet ist, den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen“ (Rdn. 35). Der GHEU erklärte darüber hinaus auch, die unbefruchtete menschliche Eizelle, in die ein Zellkern aus einer ausgereiften menschlichen Zelle transplantiert worden ist oder die durch Parthenogenese zur Teilung und Weiterentwicklung angeregt worden ist, zum „menschlichen Embryo“, denn auch sie würden den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang setzen (Rdn. 36). Der GHEU beantwortete hingegen die Frage nicht, ob der so ausgelegte Begriff „menschlicher Embryo“ auch Stammzellen umfasst, die aus menschlichen Embryonen im Blastozystenstadium gewonnen worden sind. Es sei die Sache des nationalen Gerichts, im Licht der technischen Entwicklung festzustellen, ob solche Stammzellen geeignet sind, den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen (Rdn. 37).

Hauptsächlich unter Hinweis auf Ewg. 42 RL, der lediglich „Erfindungen, die therapeutische oder diagnostische Zwecke verfolgen und auf den menschlichen Embryo zu dessen Nutzen angewandt werden“, von dem Patentierungsausschluss des Art. 6 Abs. 2 c) RL ausnimmt, stellte der GHEU fest, dass sich dieses Patentierungsverbot auch auf die

Verwendung zu wissenschaftlichen Zwecken bezieht. Die Verwendung menschlicher Embryonen zur wissenschaftlichen Forschung, die Gegenstand einer Patentanmeldung ist, könne nicht von einer industriellen oder kommerziellen Verwertung getrennt werden und dadurch dem Ausschluss von der Patentierung entgehen (Rdn. 44).

Für die Beantwortung der dritten Frage des BGH ging der GHEU von der ihm vorliegenden Information im konkreten Fall aus, wonach die Entnahme einer Stammzelle aus einem menschlichen Embryo im Blastozystenstadium die Zerstörung dieses Embryos zur Folge hatte. Wie vor ihm bereits das BPatG und im Falle der WARF-Patentanmeldung die GBK des EPA, schlussfolgerte daraus auch der GHEU, dass eine Erfindung – selbst wenn die Patentansprüche nicht die Verwendung menschlicher Embryonen betreffen – als von der Patentierung ausgeschlossen anzusehen sei, wenn die Verwertung der Erfindung die Zerstörung menschlicher Embryonen erfordere, da auch in einem solchen Fall eine Verwendung der menschlichen Embryonen im Sinne von Art. 6 Abs. 2 c) RL vorliege. Daran ändere auch nichts, dass die Zerstörung zeitlich weit vor der Verwertung der Erfindung lag, denn die Stammzelllinie, aus der die Stammzellen stammen, konnte nur durch die Zerstörung von menschlichen Embryonen aufgebaut werden (Rdn. 49). Ebenso wenig ließ der GHEU gelten, dass die beanspruchte technische Lehre von dem Patentierungsausschluss des Art. 6 Abs. 2 c) RL deshalb nicht erfasst werde, weil die Verwendung menschlicher Embryonen, die deren vorhergehende Zerstörung voraussetzt, in der Patentbeschreibung nicht erwähnt wird. Dies würde Art. 6 Abs. 2 c) RL die praktische Wirksamkeit nehmen, indem die Patentanmelder ihre Anwendung durch eine geschickte Abfassung des Anspruchs umgehen könnten (Rdn. 50). Zusammenfassend und für die Patentierung von sich auf hES-Zellen und –Zell-Linien beziehenden Erfindungen von entscheidender und weitreichender praktischer Bedeutung, beantwortete der GHEU die dritte Frage des BGH dahin, dass

„eine Erfindung nach Art. 6 Abs. 2 Buchst. c) der Richtlinie von der Patentierung ausgeschlossen ist, wenn die technische Lehre, die Gegenstand des Patentantrags ist, die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordert, in welchem Stadium auch immer die Zerstörung oder die betreffende Verwendung erfolgt, selbst wenn in der Beschreibung der beanspruchten technischen Lehre die Verwendung menschlicher Embryonen nicht erwähnt wird.“ (Rdn. 52).

Die Kombination aus der Erstreckung des in der RL verwendeten Begriffs „menschlicher Embryo“, völlig losgelöst von diesbezüglichen einschlägigen nationalen Regelungen, auf alles, was unter Berücksichtigung vorhandener technischer Möglichkeiten geeignet ist, „den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen“, einerseits und der Einbeziehung in den Gegenstand der den Patentschutz begehrenden techni-

schen Lehre – auch das, was sich weder aus dem Wortlaut der Patentansprüche ergibt noch in der Patentanmeldung beschrieben ist, – andererseits, hat zur Folge, dass vom Patentschutz praktisch alle Erfindungen ausgeschlossen sind, die sich auf irgendeine Weise auf hES-Zellen beziehen, deren Ursprung zerstörte „menschliche Embryonen“ im Sinne der Definition des GHEU sind. Mit anderen Worten, sobald eine Erfindung hES-Zellen als Ausgangsmaterial verwendet oder mit ihnen anderweitig arbeitet, die aus Stammzelllinien stammen, welche zum Beispiel bei NIH in den USA oder bei anderen wissenschaftlichen oder kommerziellen Einrichtungen zum Beispiel in Australien, Israel, Schweden oder dem Vereinigten Königreich aufbewahrt werden und im völligen Einklang mit den strengen Vorschriften dieser Länder aus menschlichen hES-Zellen aufgebaut wurden, die mithilfe der wiederum legalen Zerstörung von menschlichen Embryonen generiert wurden, sind sie von der Patentierung in der EU ausgeschlossen. Mit der Folge, dass wenn die Verwertung der Produkte solcher Erfindungen in allen oder einzelnen EU-Mitgliedsstaaten erlaubt ist, sie Dritte dort frei auch kommerziell benutzen dürfen (Straus, Research 2017).

Das Brüstle-Urteil ist sowohl wegen seiner Auslegung des Begriffs „menschlicher Embryo“<sup>80</sup> als auch wegen seiner Auslegung des beanspruchten Erfindungsgegenstands und deren Folgen für die europäische Wissenschaft und Wirtschaft mannigfaltiger Kritik ausgesetzt worden, auf die hier nicht im Einzelnen eingegangen werden kann. Stellvertretend für alle sei wegen seiner Autorität als Präsident des Supreme Court des Vereinigten Königreichs und seiner prägnanten Ausdrucksweise hier lediglich Lord Neuberger (2014) in diesem Zusammenhang zitiert:

„In *Brüstle v. Greenpeace e.V.* the Grand Chamber of the CJEU, basing itself on the Biotech Directive, decided that a patent not itself for using embryonic stem cells was unlawful and could not be granted because the research which led to the invention involved the destruction of a single embryo upstream. Using such cells was said to be ‚contrary to human dignity‘ even though the destruction was not only lawful but would have happened anyway. At least according to some commentators, the consequence appears to be that patents will not be available in many vital fields of research. This remarkable decision was based on ‚human dignity‘, a concept which was scarcely explained, let alone examined. Although the court denied that it was concerned with moral judgments, it is hard to see what else drove the decision.“

---

80 Siehe Taupitz, 2012.



## (v) Das „International Stem Cell Corporation“- Urteil des GHEU

Ein zweites Mal hat sich der GHEU mit der Auslegung des Begriffs „menschlicher Embryo“ im Sinne von Art. 6 Abs. 2 c) RL zu befassen gehabt, nachdem ihm mit Vorabentscheidungsersuchen vom 17. April 2013 der High Court of Justice (England und Wales), Chancery Division (Patents Court), in einem Rechtsstreit der International Stem Cell Corporation ./ Comproller General of Patents, Designs and Trademarks die folgende Frage zur Beantwortung vorgelegt hatte:

„Sind unbefruchtete menschliche Eizellen, die im Wege der Parthenogenese zur Teilung und Weiterentwicklung angeregt worden sind und die im Unterschied zu befruchteten Eizellen lediglich pluripotente Zellen enthalten und nicht fähig sind, sich zu einem Menschen zu entwickeln, vom Begriff ‚menschliche Embryonen‘ in Art. 6 Abs. 2 Buchst. c der Richtlinie 98/44 umfasst?“

In seinem Urteil vom 18. Dezember 2014 (Rechtssache C-364/13)<sup>81</sup> bestätigte das Gericht grundsätzlich seine Auslegung des Begriffs „menschlicher Embryo“ in dem Brüstle-Urteil. Unter Berücksichtigung der damals vorgetragenen Tatsachen würden auch unbefruchtete menschliche Eizellen, deren Teilung und Weiterentwicklung durch Parthenogenese angeregt worden ist, unter den Embryobegriff fallen (Rdn. 26, 32). Sodann erklärte das Gericht unter Bezugnahme auf die Ausführungen des Generalanwalts in seinen Schlussanträgen, dass die im Brüstle-Urteil verwendete Formulierung, dass eine unbefruchtete menschliche Eizelle als menschlicher Embryo einzustufen sei, sofern dieser Organismus „geeignet ist, den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen“, dahingehend zu verstehen sei, dass eine unbefruchtete menschliche Eizelle, um als menschlicher Embryo eingestuft werden zu können, zwingend die inhärente Fähigkeit haben müsse, sich zu einem Menschen zu entwickeln (Rdn. 27, 28). Erfülle eine menschliche Eizelle diese Voraussetzung nicht, genüge es folglich nicht, dass dieser Organismus einen Entwicklungsprozess beginnen könne, um ihn als menschlichen Embryo im Sinne und für die Anwendung der RL betrachten zu können (Rdn. 29). Da das vorliegende Gericht jedoch im Wesentlichen ausgeführt hatte, dass nach den ihm zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Erkenntnissen eine menschliche Parthenote infolge der zu ihrer Gewinnung verwendeten Technik als solche nicht geeignet sei, den Entwicklungsprozess in Gang zu setzen, der zur Entstehung eines Menschen führt, und diese Einschätzung von allen Beteiligten geteilt wurde, gelangte der GHEU zu dem Ergebnis, dass es die Sache des vorlegenden Gerichts sei, zu prüfen, ob im Lichte der von der internationalen medizinischen Wissenschaft als hinreichend erprobt und anerkannt angesehenen Kenntnisse menschliche Parthenoten, wie sie Gegenstand der

<sup>81</sup> GRUR Int., 2015: 138, International Stem Cell Corporation mit Anmerkung von Böhm/Jung.

Anmeldungen des Ausgangsverfahrens sind, die inhärente Fähigkeit haben, sich zu einem Menschen zu entwickeln. Sollte das vorlegende Gericht feststellen, dass diese Parthenoten keine solche Fähigkeit haben, müsste es daraus den Schluss ziehen, dass sie keine menschlichen Embryonen im Sinne der RL sind (Rdn. 36, 37).

Zweifelsohne hat der GHEU durch die Forderung, dass ein Organismus nicht bereits dann, wenn er „geeignet ist, den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen“, als menschlicher Embryo im Sinne der RL gelten kann, sondern, dass dies erst zutrifft, wenn dieser Organismus „zwingend die inhärente Fähigkeit [hat], sich zu einem Menschen zu entwickeln“, ein positives Signal gesetzt (Böhm/Jung, 2015). Wie relevant die praktischen Konsequenzen für die Patentierung von hES-Zellen und – Zell-Linien sein werden, bleibt abzuwarten. Problematisch erscheint bei diesem an sich positiven Signal des Gerichts, welche Konsequenzen die wohl allgemein zu verstehende Auflage des GHEU haben wird, jeweils zu prüfen, ob im Lichte der von der internationalen medizinischen Wissenschaft als hinreichend erprobt und anerkannt angesehenen Kenntnisse der in Frage stehende „Organismus“ zwingend „die inhärente Fähigkeit besitzt“, sich zu einem Menschen zu entwickeln. Diese Auslegung scheint den RL-Begriff „menschlicher Embryo“ letztlich noch expliziter als bisher zu einem evolutiven, an die Entwicklung der Wissenschaft und Technik gekoppelten Begriff zu machen. Wenn der Gegenstand des so definierten Begriffs „menschlicher Embryo“, das heißt der „Organismus mit der inhärenten Fähigkeit, sich zu einem Menschen zu entwickeln“, im Bereich sowohl der Forschung als auch der kommerziellen Verwertung auf Dauer rechtlichen Regelungen unterfallen würde, für die der zuständige Gesetzgeber andere ethische Bewertungsmaßstäbe – zwar abhängig von der fortschreitenden Entwicklung von Wissenschaft und Technik, aber losgelöst von der Patentierungsproblematik – anwenden würde, als sie der GHEU<sup>82</sup> für die Auslegung der RL anwendet,<sup>83</sup> würde dies noch mehr als bisher die Inkonsistenz des in der EU in diesem Bereich vorherrschenden Rechtssystems zur Folge haben (Straus, 2017a)

In der Praxis dürfte eine wichtige Rolle spielen, wie die Formulierung „inhärente Fähigkeit“, sich zu einem Menschen zu entwickeln, ausgelegt wird. Der BGH hat in seinem, den Brüstle-Fall abschließenden Urteil vom 27. November 2012<sup>84</sup> unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der von Brüstle eingereichten Patentanmeldung vorhandenen Möglichkeiten, hES-Zellen ohne Zerstörung von Embryonen zu gewinnen, und nachdem Brüstle die Patentansprüche geändert hatte, letztlich dahin entschieden,

**82** Hier sei nochmals auf Lord Neubergers (2014) Bemerkung hingewiesen: „Although the court denied that it was concerned with moral judgments, it is hard to see what else drove the decision.“

**83** Taupitz, 2012, hat das für die bestehende Rechtslage deutlich gemacht.

**84** GRUR Int., 2013: 229, Neurale Vorläuferzellen II (dazu Dederer, 2013).

dass zwar die uneingeschränkte Patentierung von Vorläuferzellen, die aus hES-Zellen gewonnen werden, nach § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG ausgeschlossen sei, wenn in der Patentschrift ausgeführt würde, als Ausgangsmaterial kämen Stammzelllinien in Betracht, die aus menschlichen Embryonen gewonnen werden. Sodann stellte der BGH fest, dass die Patentierung in der genannten Konstellation § 2 Abs. 2 Nr. 3 PatG nicht entgegensteht, wenn der Patentanspruch dahin eingeschränkt wird, dass Vorläuferzellen aus hES-Zellen, bei deren Gewinnung Embryonen zerstört worden sind, nicht umfasst sind.<sup>85</sup> Für die Frage der „Inhärenz“, die sich im Brüstle-Urteil des GHEU so noch nicht stellte, von Bedeutung erscheint die Klarstellung des BGH, wonach menschliche Stammzellen, die ohne Zerstörung von Embryonen gewonnen werden, nicht deshalb als Embryo im Sinne von § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG anzusehen seien, „weil aus ihnen durch Kombination mit anderen Zellen möglicherweise ein entwicklungsfähiger Embryo erzeugt werden kann“.<sup>86</sup>

Für die Patentierungspraxis und damit für einen adäquaten, wegen der enormen Investitionen dringend benötigten wirksamen Schutz, liegt dabei der Kern des Problems allerdings weniger in der Definition des menschlichen Embryos, als vielmehr in der Ausdehnung des Begriffs der Erfindung über die technische Lehre hinaus, für die Patentschutz begehrt wird und die in der Anmeldung beschrieben ist, auf die der „eigentlichen“ Erfindung zeitlich beliebig vorgelagerten Vorgänge. Letztere beurteilt der GHEU autonom, das heißt unabhängig von den rechtlichen Regelungen, die für die Beurteilung deren Rechtmäßigkeit, das heißt auch deren Konformität mit der „öffentlichen Ordnung und den guten Sitten“ sachlich und örtlich zuständig sind. Mit anderen Worten, nicht der sachlich und örtlich zuständige Gesetzgeber, sondern der GHEU, explizit völlig losgelöst von den einschlägigen Regelungen, bestimmt darüber, ob und unter welchen Voraussetzungen der „Baum“, um dessen Früchte es geht, „patentrechtlich relevant verboten war/ist oder nicht“, mit der folgenschweren Konsequenz, dass seine eigentlichen „Früchte“, die hES-Zellen und -Zell-Linien, in vielen EU-Mitgliedsstaaten nicht nur generiert, gelagert, importiert, sondern auch kommerzialisiert werden dürfen, dass aber technischen Lehren, die solche legal erhältlichen „Früchte“ als Ausgangsmaterial verwenden, ohne auf den vom GHEU als „verboten“ betrachteten „Baum“ zurückgreifen zu müssen, Patentschutz versagt bleibt (Straus, 2017a).

<sup>85</sup> Ebd., Leitsätze a) und b).

<sup>86</sup> Ebd., Leitsatz c) und Rdn. 38.

## (vi) Prüfungsrichtlinien und Praxis des EPA

Der WARF-Entscheidung der GBK des EPA (G2/06) und der spärlichen Rechtsprechung der Technischen Beschwerdekammer (T 2221/10)<sup>87</sup> folgend, gleichzeitig aber auch unter Hervorhebung, dass die Rechtsprechung des GHEU für das EPA zwar nicht bindend sei, aber als überzeugend angesehen werden kann, legen die Richtlinien für die Prüfung im EPA den Patentierungsausschluss der Regel 28 c) AO EPÜ (= Art. 6 Abs. 2 c) RL) folgendermaßen aus:

„Ein Anspruch auf ein Erzeugnis, das am Anmeldetag *ausschließlich* durch ein Verfahren hergestellt werden konnte, das zwangsläufig mit der Zerstörung der menschlichen Embryonen einhergeht, aus denen das Erzeugnis gewonnen wird, ist sogar dann nach Regel 28 c) von der Patentierbarkeit ausgeschlossen, wenn dieses Verfahren nicht Teil des Anspruch ist (siehe G 2/06). Wann die Zerstörung stattfindet, ist unerheblich.“<sup>88</sup>

Zu berücksichtigen sei die gesamte Lehre der Anmeldung, nicht nur die Anspruchskategorie und der Wortlaut; darüber hinaus auch die einschlägige Offenbarung in der Beschreibung, um festzustellen, ob die Erzeugnisse wie Stammzellkulturen durch die mit der Zerstörung einhergehende Verwendung eines menschlichen Embryos hergestellt werden oder nicht. Zu berücksichtigen sei der Stand der Technik am Anmeldetag.<sup>89</sup> Im Hinblick auf das BGH-Brüstle-Urteil<sup>90</sup> sei noch hinzugefügt, dass nach der Rechtsprechung des EPA ein „Disclaimer“, der in einem Patentanspruch klarstellt, dass darin keine hES-Zellen umfasst sind, die aus Zerstörung von menschlichen Embryonen stammen, nur dann erlaubt ist, wenn in der Anmeldung auch eine Methode offenbart wurde, wie man die beanspruchten hES-Zellen ohne eine solche Zerstörung gewinnen konnte. Hinweise auf Methoden, die erst Jahre nach dem Anmeldedatum bekannt geworden sind, reichen nicht aus und können den Patentierungsausschluss nicht vermeiden.<sup>91</sup>

**87** In dieser Entscheidung vom 04.02.2014 handelte es sich um eine Patentanmeldung der Technion Research and Development Foundation, Ltd., in der die beanspruchte Erfindung gänzlich von der Verwendung von hES-Zellen abhing, die entweder von einer erneuten Zerstörung von menschlichen Embryonen oder von der Verwendung von bestehenden hES-Zell-Linien, die aus zerstörten Embryonen stammten, daher ist deren Patentierbarkeit verneint worden (mehr bei Malatchimi et al., 2015).

**88** Teil G, Kapitel II-18, 5.3, in der Fassung von November 2016 (Hervorhebung im Original).

**89** Ebd.

**90** Supra, Begleittext zu Fußn. 84.

**91** Entscheidung T 1441/13 vom 09.09.2014, Asterias, Nr. 14 der Gründe: „considers the disclaimer [...] not to be allowable since the application as filed does not disclose the „remaining subject-matter“ of the invention (a method which includes the culture of hES cells derived, only and exclusively, from non-destructive methods)“.

Allerdings hat das EPA unter Berücksichtigung des Urteils des GHEU im International-Stem-Cell-Corporation-Fall vom Dezember 2014<sup>92</sup> seine Praxis kürzlich dahingehend geändert, dass mit Wirkung vom 5. Juni 2003 Ansprüche, die sich auf aus Partenenoten gewonnene pluripotente Stammzellen, deren Verwendung oder auf daraus abgeleitete Produkte beziehen, gewährbar, das heißt, von den Patentierungsverboten der Regel 28 (c) AO EPÜ und Art. 53 (a) EPÜ nicht erfasst sind. Dies deshalb, weil ab dem 5. Juni 2003 ein Verfahren zur Verfügung stand, das es ermöglichte, aus aktivierten Oozyten pluripotente Stammzellen zu gewinnen (WO 03046141).<sup>93</sup>

Nach Informationen, die der Verfasser aus dem EPA erhalten konnte, hat das Amt bis Juni 2016 (neuere Zahlen liegen noch nicht vor) etwa 60 Patente erteilt, die sich auf Verfahren beziehen, welche die Verwendung von hES-Zellen umfassen, davon einige wenige, in denen hES-Zellen als Produkte entweder mit anderen Bestandteilen als Teil einer Zusammensetzung oder als genetisch verändert beansprucht werden.<sup>94</sup>

#### (vii) Zusammenfassung

Nach der Rechtsprechung des GHEU, der sich das EPA angeschlossen hat, sind Erfindungen von der Patentierung nach Art. 6 Abs. 2 c) RL und Regel 28 (c) AO EPÜ ausgeschlossen, wenn die technische Lehre, die Gegenstand des Patentantrages ist, die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordert, in welchem Stadium auch immer die Zerstörung oder die betreffende Verwendung erfolgt, selbst wenn in der Beschreibung der beanspruchten technischen Lehre die Verwendung menschlicher Embryonen nicht erwähnt ist (GHEU, Brüstle, Rdn. 52). Dabei wird als menschlicher Embryo jeder Organismus eingestuft, der „zwingend die inhärente Fähigkeit“ besitzt, „sich zu einem Menschen zu entwickeln“; es genügt nicht, dass er in der Lage ist, „einen solchen Prozess in Gang zu setzen“ (GHEU, International Stem Cell Corporation, Rdn. 27, 28).

Hingegen sind dem Patentschutz auch nach der RL und der AO EPÜ Erfindungen zugänglich, die hES-Zellen und -Zell-Linien verwenden oder als Ausgangsmaterial haben, wenn die hES-Zellen am Anmelde-/Prioritätstag auch ohne Zerstörung eines

<sup>92</sup> Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 81.

<sup>93</sup> Der Verfasser dankt für diese Information Herrn Rainer Osterwalder, Direktor für „Media Relations/Communications“ des EPA.

<sup>94</sup> In der von Herrn Rainer Osterwalder, EPA, erhaltenen Information heißt es dazu wörtlich: „methods involving the use of human embryonic stem cells with only a few cases claiming embryonic stem cells as products either together with other components as part of the composition or as genetically modified“.

menschlichen Embryos gewonnen werden konnten (BGH, Neurale Vorläuferzellen II; EPA Prüfungsrichtlinien, Teil G – Kapitel II – 18, 5.3; Technische Beschwerdekammer T 1441/13, Asterias). Abgesehen von dem vom EPA festgelegten Stichtag für die aus menschlichen Parthenoten gewonnenen pluripotenten Stammzellen, scheint nicht geklärt zu sein, wann – das heißt bereits in der Anmeldung oder auch später – und wie der Anmelder dokumentieren muss, dass zum Zeitpunkt der Anmeldung tatsächlich eine Methode(n) existierte(n), mit deren Hilfe hES- ohne Zerstörung von Embryonen generiert werden konnten. Aus der wissenschaftlichen Literatur sind zwar solche Methoden seit etwa 2006 bekannt (Straus, 2017a: 108f.), inwieweit sie aber in der Praxis den zahlreichen Erfindungen, die als Ausgangsmaterial hES-Zell-Linien verwenden, die zum Beispiel vom NIH oder anderen Institutionen – sei es aus der EU, Israel oder Australien – stammen und dort legal durch die Zerstörung von „überzähligen“ Embryonen aus In-vitro-Fertilisation gewonnen wurden, zum Patentschutz verhelfen können, bleibt abzuwarten.

Von dem Patentierungsverbot des Art. 6 Abs. 2 c) RL und Regel 28(c) AO EPÜ sind jedenfalls Erfindungen, die hiPS-Zellen und -Zell-Linien verwenden oder als Ausgangsmaterial haben, grundsätzlich nicht erfasst.

## 10.5 Schlussbemerkung

Während man zu der Frage der Patentierung von Ergebnissen der Stammzellforschung in den USA abschließend nicht mehr anzumerken hat, als dass dort Erfindungen, die pluripotente hES-Zellen und -Zell-Linien sowie die Methoden zu deren Herstellung und Verwendung, zur Patentierung lediglich die üblichen Patentierungsvoraussetzungen erfüllen müssen und Patente in den USA bisher für die Stammzellforschung einen wichtigen Anreiz boten, der nicht wenig dazu beigetragen hat, dass die Forschung und Entwicklung mit enormem finanziellen und intellektuellen Aufwand bereits seit über 15 Jahren vorangetrieben werden – trotz vieler Rückschläge und einer bisher eher bescheidenen Ausbeute –, gibt die Rechtslage in Europa Anlass für einige kritische Bemerkungen.

Zunächst ist auf die Inkonsistenz hinzuweisen, die sich aus der Auslegung der RL durch den GHEU ergibt und zu einer Diskrepanz im Verständnis der Ethik führt, welche einerseits in der Gesetzgebung der EU und der EU-Mitgliedsländer die Forschung mit pluripotenten hES-Zellen regelt, und andererseits der Ethik, die sich auf deren Patentierbarkeit bezieht. Mit Ausnahme von Österreich, Irland und wohl auch Polen erlauben alle übrigen EU-Mitgliedsstaaten unter bestimmten strengen Verfahrensregeln zumindest die Forschung mit hES-Zellen, die aus „überzähligen“ Embryonen aus In-vitro-Fer-

tilisation stammen. Darüber hinaus ist die wirtschaftliche Verwertung von Produkten, die aus hES-Zellen stammen, nach EU-Recht und dem Recht einiger Mitgliedsstaaten erlaubt (Straus, 2010: 920). Dennoch sind Erfindungen, die hES-Zellen und -Zell-Linien aus zerstörten Embryonen als Ausgangsmaterial verwenden, wie ausführlich dargelegt, nicht patentierbar, unabhängig davon, dass menschliche Embryonen nicht Gegenstand der beanspruchten und offenbarten technischen Lehre sind. Für die Praxis bedeutet das zum Beispiel, dass Erfindungen, welche die von Merck Millipore in Europa kommerziell vertriebenen hES-Zell-Linien MEL1 und MEL2 als Ausgangsmaterial verwenden und im Einklang mit den europäischen Forschungsregelungen zustande gekommen sind, in Europa in der Regel zwar nicht patentiert, aber wohl in mehreren Mitgliedsländern der EU kommerziell verwendet werden können. Sowohl die Ethik als auch das rechtliche Rationale, die diesem Ergebnis zugrunde liegen, scheinen gänzlich verfehlt und bar jeder Logik zu sein und auch Art. 27 Abs. 2 TRIPS zu widersprechen.<sup>95</sup> Wie kann ein System ethisch und rechtlich die Zerstörung von überzähligen menschlichen Embryonen – zugegebenermaßen unter strengen gesetzlichen Voraussetzungen – sowie die Verwendung der daraus gewonnenen hES-Zellen zu Forschungszwecken und sogar die Kommerzialisierung der daraus gewonnenen Erzeugnisse als im Einklang mit der Würde und Unversehrtheit des Menschen ansehen, gleichzeitig aber die Patentierung von hES-Zell-basierten Erfindungen als „Verwendung menschlicher Embryonen für industrielle oder kommerzielle Zwecke“, die die Menschenwürde verletzt, deklarieren? Dies wird noch weniger verständlich, wenn man bedenkt, dass ein Patent einerseits keine Berechtigung zur Verwendung der patentierten Erfindung beinhaltet, sondern lediglich das Recht, anderen die Verwendung der Erfindung zu verbieten, andererseits Anreize für die Innovation und Schutz für die dafür notwendigen Investitionen darstellt und auch die erfolgreichen Forscher und Unternehmen für die erzielten Ergebnisse belohnen soll. Stattdessen wird im Ergebnis die Patentierung als unethisch stigmatisiert und das freie Kopieren legalisiert. Inwieweit in Europa von dieser Möglichkeit des nicht innovativen Wettbewerbs bisher Gebrauch gemacht wurde, ist nicht bekannt. Es ist aber durchaus möglich, dass der fehlende Patentschutz dazu führen wird, dass die Geheimhaltung in diesem Bereich Oberhand gewinnt und der Zugang zu besonders interessanten hES-Zell-Linien erschwert, wenn nicht gar unmöglich gemacht wird. Ob die Möglichkeit, Erfindungen zu patentieren, die mit hES-Zellen und -Zell-Linien arbeiten, die mit Methoden gewonnen wurden, bei deren Anwendung menschliche Embryonen nicht zerstört wurden, oder aus zerstörten Parthenoten stammen, in der Praxis das Problem wird auf Dauer lösen können, bleibt abzuwarten.

---

95 Siehe Correa, 2007.

Die einzige ethisch konsistente, interessengerechte und rationale Lösung, sich aus der vorherrschenden Anomalie zu befreien, erscheint in der Rückkehr zu den Auslegungsgrundsätzen des GHEU im Falle Niederlande ./ EU Kommission zu liegen, wonach die RL nur die Patenterteilung regelt, ihr Anwendungsbereich sich daher nicht auf Vorgänge vor und nach dieser Erteilung – sei es die Forschung oder die Verwendung der patentierten Erzeugnisse – erstreckt.<sup>96</sup> Folglich sollte eine Erfindung von den Patentierungsausschlüssen des Art. 6 Abs. 2c) RL und Regel 28 (c) AO EPÜ nur dann erfasst werden, wenn die *beanspruchte* und *offenbarte* technische Lehre die Verwendung von menschlichen Embryonen, wie von GHEU definiert, umfasst. Da in der Auslegung des GHEU pluripotente hES-Zellen nicht unter die Definition „menschlicher Embryo“ der RL fallen, können technische Lehren, die sich auf hES-Zellen beziehen und unabhängig von der Verwendung menschlicher Embryonen ausgeübt werden können, nicht unter die genannten Patentierungsverbote fallen. Um die ethischen Überlegungen, welche die Patentierung zur Zeit in Europa beherrschen, in Einklang mit ethischen Überlegungen zu bringen, welche die Regelungen der Forschung an und mit hES-Zellen und die Kommerzialisierung von pluripotenten hES-Zellen bestimmen, erscheint es notwendig, den Begriff der Erfindung – der technischen Lehre für die der Schutz begehrt wird – auf sein tradiertes, genuines Verständnis zurückzuführen, das heißt alles Geschehen, das der Erfindung vorausgeht und ihr folgt, grundsätzlich der Beurteilung der dafür maßgeblichen rechtlichen Regelung zu überlassen.

## 10.6 Literatur

- Akst, J. (2013): Geron's Stem Cell Program Sold. In: The Scientist. Bericht vom 02.10.2013. In: The Scientist, Online-Publikation 02.10.2013. Unter: <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleNo/37749/title/Geron-s-Stem-Cell-Program-Sold/> [02.02.2017].
- Beier, F. K./Straus, J. (1986): Gentechnologie und gewerblicher Rechtsschutz. In: FS 25 Jahre Bundespatentgericht. Carl Heymanns Verlag, Köln u. a.: 133–158.
- Bianco, P. et al. (2013): Regulation of Stem Cell Therapies Under Attack in Europe: For Whom the Bell Tolls. In: The EMBO Journal 32(11): 1489–1495.
- Bostyn, S. (2009): Patenting Human Embryonic Stem Cells in Peril: The Decision of the Enlarged Board of Appeal in G 2/06. In: BioScience Law Review 10(1): 13–24.
- Bourzac, K. (2016): After Setbacks, a Pioneering Stem-Cell Technology Is Back in Human Trials. In: MIT Technology Review, Online-Publikation 14.09.2016. Unter <https://www.technologyreview.com/s/602350/after-setbacks-a-pioneering-stem-cell-technology-is-back-in-human-trials/> [02.02.2017].

<sup>96</sup> Rechtssache C-377/98, GRUR Int., 2001: 1043 (Rdn. 79 auf 1047), Biotechnologierichtlinie mit Anmerkung von Spranger.



- Chatterjee, S. K./Rohrbaugh, M. L. (2014): NIH Inventions Translate Into Drugs and Biologics With High Public Health Impact. In: *Nature Biotechnology* 32(1): 52–58.
- Correa, C. (2007): *Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*. Oxford University Press, Oxford.
- Dederer, H. G. (2013): Stammzellpatente: causa finita? Zugleich Besprechung von BGH, Urt. v. 27.11.2012 – X ZR 58/07 – Neurale Vorläuferzellen II. In: *GRUR* 115(4): 352–355.
- Diamond, N. J. (2016): Stem Cells & The Trajectory of Section 101 Jurisprudence After Myriad. In: *Albany Law Journal of Science & Technology* 26(1): 45–75.
- De Carvalho, N. P. (2010): *The TRIPS Regime of Patent Rights*. 3. Aufl., Wolters Kluwer, Austin, Boston, Chicago, New York, The Netherlands.
- EGE (2002) = The European Group on Ethics in Science and New Technologies: Opinion on the ethical Aspects of Patenting Inventions Involving Human Embryonic Stem Cells. Stellungnahme Nr. 16. Unter: Aspects of Patenting Inventions Involving Human Embryonic Stem Cells [27.02.2017].
- EU-Kommission (2016): Final Report of the Expert Group on the Development and Implications of Patent Law in the Field of Biotechnology and Genetic Engineering (E02973). In: *Grow*, Online-Publikation 05.12.2013. Unter: <http://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetail&groupID=2973> [27.02.2017].
- Geron (2011): Geron Presents Clinical Updates From GRNOPC1 Spinal Cord Injury Trial. Pressemitteilung vom 20.10.2011. Unter: <http://ir.geron.com/phoenix.zhtml%3Fcid=67323%26p=irol-newsArticle%26ID=1635760%26highlight> [02.02.2017].
- Giebel, L. B. (2005): Stem Cells – A Hard Sell to Investors. In: *Nature Biotechnology* 23(7): 798–800.
- Grand View Research (2015): *Stem Cell Market Analysis by Product (adult stem cells, human embryonic stem cells, pluripotent stem cells, natural rosette cells), Biotechnology (cell acquisition, cell production, cryopreservation, expansion, sub-culture), by application (regenerative medicine, drug discovery and development) and segment forecasts to 2020*. Report ID: 978-1-68038-130-6.
- Hayden, E. Ch. (2014): Funding Windfall Rescues Abandoned Stem-Cell Trial – But More Players Have Joined the Quest to Treat Spinal-Cord Injury With Embryonic Cells. In: *Nature* 510(18), Online-Publikation 03.06.2014. DOI: 10.1038/510018a.
- Hildreth, C. (2015): Business of Commercializing Induced Pluripotent Stem Cells: Key Benchmarks: Market Forces, & Industry Events. In: *LinkedIn*, Online-Publikation 15.03.2015. Unter: <https://www.linkedin.com/pulse/induced-pluripotent-stem-cells-key-benchmarks-market-forces-hildreth> [21.02.2017].
- Hildreth, C. (2015): Induced Pluripotent Stem Cells: Key Benchmarks. In: *Market Forces & Industry Events*. In: *LinkedIn*, Online-Publikation 15.03.2015. Unter: <https://www.linkedin.com/pulse/induced-pluripotent-stem-cells-key-benchmarks-market-forces-hildreth> [21.02.2017].
- Holden, C. (2007): U.S. Patent Office Casts Doubt on Wisconsin Stem Cell Patents. In: *Science* 316(5822): 182.
- Holden, C. (2008): WARF Goes 3 for 3 on Patents. In: *Sciencemag*, Online-Publikation 12.03.2008. Unter: <http://www.sciencemag.org/news/2008/03/warf-goes-3-3-patents> [02.02.2017].

- Kintisch, E. (2006): Groups Challenge Key Stem Cell Patents. In: *Science* 313(5785): 281.
- Kintisch, E. (2008): Wisconsin Wins Latest Patent Bout. In: *Science* 319(5868): 1323.
- Lebkowski, J. S. (2009): Interview: Discussions on the development of human embryonic stem cell-based therapies. In: *Regenerative Medicine* 4(5): 659–661.
- Löser, P. et al. (2011): Humane Pluripotente Stammzellen – Perspektiven ihrer Nutzung und die Forschungssituation in Deutschland. In: *Naturwissenschaftliche Rundschau* 64(9): 453–465.
- Lord Neuberger (2014): Intellectual Property in the UK and Europe. In: *E.I.P.R.* 36(11): 693–699.
- Madsen, O. D./Serup, P. (2006): Towards Cell Therapy for Diabetes – A protocol based on pancreatic development efficiently converts human embryonic stem cells into insulin-producing cells. In: *Nature Biotechnology* 24(12): 1481–1483.
- Mahalatchimy, A. et al. (2015): Exclusion of Patentability of Embryonic Stem Cells in Europe: Another Restriction by the European Patent Office. In: *E.I.P.R.* 37(1): 25–28.
- Medical Research Council (2015): First Patient Treated With Stem Cell Therapy for Wet Age-Related Macular Degeneration. In: *Medical Research Council*, Online-Publikation 29.09.2015. Unter: <https://www.mrc.ac.uk/news/browse/first-patient-treated-with-stem-cell-therapy-for-wet-age-related-macular-degeneration/> [27.02.2017].
- Normile, D. (2007): Singapore Firm Abandons Plans for Stem Cell Therapies. In: *Science* 317(5836): 305.
- Plomer, A. (2009): Towards Systemic Legal Conflict: Article 6 (2) (c) of the EU Directive on Biotechnological Inventions. In: Plomer, A. et al. (Hrsg.): *Embryonic Stem Cell Patents. European Law and Ethics*. Oxford University Press, Oxford: 173–202.
- Prescott, C. (2011): The Buisiness of Exploiting Induced Pluripotent Stem Cells. In: *Phil Trans R Soc B* 366: 2323–2328. DOI: 10.1098/rstb.2011.0047.
- PTAB (2015) = Patent Trial and Appeal Board: Challenge of Yamanaka Patent by BioGatekeeper Fails. 16.02.2015. Unter: <https://ipscell.com/tag/yamanaka-patent-challenge/> [20.02.2017].
- PUBPAT (2017) = Public Patent Foundation: WARF Stem Cell Patents. Unter: <http://www.pubpat.org/warfstemcell.htm> [07.02.2017].
- Regalado, A. (2011): Geron Shuts Down Pioneering Stem Cell Program. In: *MIT Technology Review*, Online-Publikation 15.11.2011. Unter: <https://www.technologyreview.com/s/426125/geron-shuts-down-pioneering-stem-cell-program/> [02.02.2017].
- ReproCell (2016): ReproCELL Group Establishes European Headquarters through Merger of Biopta and Reinnervate. Pressemitteilung vom 05.07.2016. Unter: <http://reinnervate.com/reprocell-group-establishes-european-headquarters-through-merger-of-biopta-and-reinnervate/> [27.02.2017].
- Rohrbaugh, M. L. (2006): Intellectual Property of Human pluripotent Stem Cells. In: *NIH Stem Cell Information*. In: *National Institutes of Health*, Online-Publikation. Unter: [https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative\\_Medicine/2006Chapter5.htm](https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter5.htm) [02.02.2017].
- Schwartz, St. D. et al. (2012): Embryonic Stem Cell Trials for Macular Degeneration: A Preliminary Report. In: *The Lancet*, Online-Publikation 23.01.2012. DOI: 10.1016/50140-6736(12)60028-2.

- Scott, Ch. Th./Magnus, D. (2014): Wrongful Termination: Lessons from the Geron Clinical Trial. In: *Stem Cells Translational Medicine* 3(12): 1398–1401.
- Servick, K. (2014): U.S. Federal Court Dismisses Challenge to Stem Cell Patents. In: *Sciencemag*, Online-Publikation 10.06.2014. Unter: <http://www.sciencemag.org/news/2014/06/us-federal-court-dismisses-challenge-stem-cell-patent> [07.02.2017].
- Sheridan, C. (2013): Cardiac Stem Cell Therapies Inch Toward Clinical Litmus Test. In: *Nature Biotechnology* 31(1): 5–6.
- Simon, B. M. et al. (2010): Pluripotent Patents Make Primer Time: An Analysis of the Emerging Landscape. In: *Nature Biotechnology* 28(6): 557–559.
- Smalley, E. (2016): Neural Stem Cell Trailblazer StemCells Folds. In: *Nature Biotechnology* 34(7): 677–678.
- Smith, D. (2010): Commercialization Challenges Associated With Induced Pluripotent Stem Cell-Based Products. In: *Regenerative Medicine* 5(4): 593–603.
- Straus, J. (2004): Optionen bei der Umsetzung der Richtlinie EG 98/44 über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen. Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum, Bern.
- Straus, J. (2010): Zur Patentierung humaner embryonaler Stammzellen in Europa – Verwendet die Stammzellforschung menschliche Embryonen für industrielle oder kommerzielle Zwecke? In: *GRUR Int.* 59(11): 911–923.
- Straus, J. (2017a): Research, Exploitation and Patenting in the Area of Human Embryonic Stem Cells in Europe – A Case of Concern Causing Inconsistency. In: *European Review* 25(1): 107–120.
- Straus, J. (2017b): Intellectual Property Rights and Bioeconomy. In: *JiPLP* 12(7): 576–590.
- Takahashi, K. et al. (2007): Induction of Pluripotent Stem Cells From Adult Human Fibroblast by Defined Factors. In: *Cell* 131(5): 861–876.
- Taupitz, J. (2012): Menschenwürde von Embryonen – Europäisch-patentrechtlich betrachtet. Besprechung zu EuGH, Urt. v. 18.10.2011 – C-34/10 – Brüstle/Greenpeace. In: *GRUR* 114(1): 1–5.
- Tessensohn, J. A./Yamamoto Sh. (2009): Accelerated Patent Examination Procedures Spur Japanese University Innovation. In: *Nature Biotechnology* 27(9): 815–819.
- Thomson, J. A. (1998): Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. In: *Science* 282(5391): 1145–1147.
- Torremans, P. (2009): The Construction of the Directive’s Moral Exclusions under the EPC. In: Plomer, A. et al. (Hrsg.): *Embryonic Stem Cell Patents. European Law and Ethics*. Oxford University Press, Oxford: 141–171.
- Webb, S. (2009): The Gold Rush for Induced Pluripotent Stem Cells. In: *Nature Biotechnology* 27(11): 977–979.
- Webb, S. (2010): Burgeoning Stem Cell Product Market Lures Major Suppliers. In: *Nature Biotechnology* 28(6): 535–536.
- Yamanaka, S./Takahashi K. (2006): Induction of Pluripotent Stem Cells From Mouse Embryonic and Fibroblast Cultures by Defined Factors. In: *Cell* 126(4): 663–676.

# 11. Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung

## 11.1 Einführung und Übersicht

Ein besonderes Anliegen der IAG *Gentechnologiebericht* ist es, mittels der Problemfeld- und Indikatorenanalyse das komplexe Feld der Gentechnologie in einer messbaren und zugänglichen Form für die interessierte Öffentlichkeit aufzuschließen. Für diese Analyse wird, wie in Kapitel 2 ausgeführt, in einem ersten Schritt eine qualitative Untersuchung (Problemfeldanalyse) durchgeführt, die auf einem Textkorpus von Print- und Online-Medien basiert, und in einem zweiten Schritt quantitative Daten (Indikatoren) zusammengetragen.

Im Folgenden werden nun zuerst die ermittelten Problemfelder in Form einer Tabelle dargestellt (Tabelle 1). Ihre Listung in der Tabelle entspricht ihrer Verortung innerhalb der gesetzten Leitdimensionen – der wissenschaftlichen, der ethischen, der sozialen und der ökonomischen Dimension –, die einen Orientierungsrahmen darstellen (siehe Kapitel 2, Abbildung 1). Den Problemfeldern und Thesen sind in der Tabelle Indikatoren zugeordnet, die sie oder einzelne Aspekte quantitativ ausleuchten können. Im Anschluss daran sind die Daten und Indikatoren im Einzelnen aufgeführt und beschrieben (Kapitel 11.2). Am Ende dieses Kapitels erfolgt anhand der Auswertung der Indikatoren eine Einschätzung zum gegenwärtigen Stand und den Entwicklungen der Stammzellforschung (Kapitel 11.3).

**Tabelle 1:** Problemfelder der Stammzellforschung in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

Problemfeld	These	Indikatoren
<b>Im Kreuzfeld aller Dimensionen</b>		
Rechtsrahmen	Der rechtliche Rahmen auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene bestimmt über die Zulässigkeit von gentechnischen Verfahren und definiert ihren Einsatz in der wissenschaftlichen Praxis bzw. formuliert dafür notwendige Rahmenbedingungen. Er hat eine Funktion bei der Vermittlung von einander widersprechenden Interessen und Schutzgütern.	<b>Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)</b>
Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen	Das Problemfeld umfasst die Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen jenseits der Steuerung durch Gesetze (siehe Problemfeld Rechtsrahmen), wie bspw. die Steuerung durch öffentliche Registrierungsinstanzen, Fachbegutachtungen von Forschungsvorhaben, Ethikkommissionen oder Moratorien. Es handelt sich um die Vielfalt der Aktivitäten der Steuerung und auch um die Fragen nach den (Un-)Möglichkeiten und Schwierigkeiten der Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen.	
<b>Wissenschaftliche Dimension &lt;&gt; Ethische Dimension</b>		
Alternativen zu hES-Zellen (hAS/hiPS)	Die Herstellung von hES-Zell-Linien ist mit umstrittenen ethischen Problemen verknüpft, sodass Alternativen gesucht und weiterentwickelt werden. Insbesondere alternative Stammzellansätze wie humane adulte Stammzellen (hAS-Zellen) und humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) sind in diesem Zusammenhang wichtig. Das Problemfeld thematisiert die Qualität, Risiken und die Wirtschaftlichkeit von Ansätzen, die auf hES-Zell-Linien basieren im Vergleich zu alternativen Methoden.	
Qualitätssicherung Therapien	Das Problemfeld umfasst den Themenkomplex der Standardisierung, Einhaltung von Richtlinien und der Gewährleistung der Qualität therapeutischer Anwendungen der Stammzellforschung.	
Wissenschaftliches/medizinisches Fehlverhalten	Im Bereich der Stammzellforschung gab es in den letzten Jahren immer wieder Skandale wissenschaftlichen Fehlverhaltens im Sinne der Veröffentlichung nicht reproduzierbarer oder gefälschter Daten oder der Überschreitung ethischer Grenzen. Auch im Kontext experimenteller Therapien wird von Verstößen gegen das ärztliche Berufsrecht oder den medizinischen Ethos berichtet.	

Problemfeld	These	Indikatoren
Tierversuche	Zu diesem Problemfeld zählt die Frage der Notwendigkeit von Tierversuchen in der Stammzellforschung und ihrer Validität ebenso wie die Thematisierung des Tierschutzgesetzes.	<b>Genehmigte Anzahl an Tieren für Versuchsvorhaben mit Bezug zur Stammzellforschung (SF-13)*</b>
<b>Wissenschaftliche Dimension &lt;-&gt; Soziale Dimension</b>		
Realisierung Forschungsziele	Wissenschaftliche Forschung will neue Erkenntnisse und Technologien generieren. Zu ihrem Wesen gehört eine begrenzte Planbarkeit und Ergebnisoffenheit. Gleichwohl beeinflussen die vorhandenen Rahmenbedingungen – wie die wissenschaftliche Infrastruktur, Förderungsmöglichkeiten oder geltendes Recht – die Realisierung von gesetzten Forschungszielen, die sich quantifizierbar z. B. in Veröffentlichungen, Forschungspreisen oder akademischen Abschlüssen niederschlagen.	<b>Anzahl internationaler Fachartikel zur Stammzellforschung (SF-01)</b> <b>Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)</b> <b>Anzahl der Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die hES-Zellen verwenden (SF-05)</b> <b>Anzahl der Forschungsvorhaben, die hES- oder hES- und hiPS-Zellen verwenden (SF-06)</b> <b>Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund (SF-14)*</b>
Realisierung medizinischer Zielsetzungen	Das Ziel medizinischer Humanforschung ist, neue Erkenntnisse zu gewinnen, um Erkrankungen und Gesundheitsstörungen (besser) vorzubeugen, sie zu diagnostizieren, zu heilen oder zu lindern. Dies macht den besonders sensiblen Charakter biomedizinischer Forschung aus. Probleme ergeben sich dann, wenn nicht alle Zielsetzungen umsetzbar sind, sich diese als schwieriger oder zeitraubender herausstellen als zunächst angenommen.	<b>Klinische Studien mit aus hES- und hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen (SF-11)</b>
<b>Wissenschaftliche Dimension &lt;-&gt; Ökonomische Dimension</b>		
Anwendungshorizonte	Anwendungshorizonte werden bereits heute diskutiert, sind aber in der Praxis bislang noch nicht realisiert. Sie schließen visionäre Ziele mit hohem Innovationspotenzial ein, deren Durchführbarkeit entsprechend ungewiss ist. Für die Stammzellforschung sind patientenspezifische Stammzelltherapien ein Beispiel.	<b>Klinische Studien mit aus hES- und hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen (SF-11)</b>

Problemfeld	These	Indikatoren
Braindrain	<p>In einer dynamischen, globalisierten Forschungslandschaft mit ihrer Mobilitätsanforderung läuft Deutschland Gefahr, wissenschaftliche Talente zu verlieren, ohne dass im vergleichbaren Maß Wissenschaftler/-innen gewonnen werden können. Für den Bereich Stammzellforschung kann dies bedeuten, dass hochqualifizierte Wissenschaftler/-innen aus beruflichen, politischen, wirtschaftlichen oder rechtlichen Gründen (Stammzellgesetz, Embryonenschutzgesetz) das Land verlassen. Damit würde im globalen Standortwettbewerb und Forschungswettlauf wichtiges Know-how verloren gehen und ökonomisches Potenzial ungenutzt bleiben.</p>	
Forschungsstandort Deutschland	<p>Die internationale Attraktivität eines Forschungsstandortes hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab, z. B. der vorhandenen wissenschaftlichen Infrastruktur, dem Ausmaß und der Art an Fördermaßnahmen oder auch von nationalen rechtlichen Regelungen, die die wissenschaftliche Praxis beeinflussen. Der internationale Ruf und die Vernetzung innerhalb der globalisierten Forschungslandschaft spielen ebenfalls eine Rolle. Auf dem Gebiet der Forschung mit hES-Zellen droht aufgrund rechtlicher Beschränkungen eine Abkopplung von der internationalen Forschung.</p>	<p><b>Anzahl internationaler Fachartikel zur Stammzellforschung (SF-01)</b>  <b>Anzahl nationaler und internationaler Stammzellnetzwerke (SF-02)</b>  <b>Anzahl der Publikationen deutscher Forscher/-innen zu hES-Zellen (SF-03)</b>  <b>Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)</b>  <b>Anzahl der Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die hES-Zellen verwenden (SF-05)</b>  <b>Anzahl der Forschungsvorhaben, die hES- oder hES- und hiPS-Zellen verwenden (SF-06)</b>  <b>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmeldender/-innen aus Deutschland (SF-10)</b>  <b>Neuerscheinungen zu den Stichworten „Stammzellen“ und „Stammzellforschung“ (SF-12)</b>  <b>Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund (SF-14)*</b></p>

Problemfeld	These	Indikatoren
Ökonomische Verwertbarkeit	Der ökonomischen Verwertbarkeit von Forschungsergebnissen wird gegenwärtig ein hoher Stellenwert zugeschrieben: Für ein an Rohstoffen armes Land wie Deutschland gilt eine wissensbasierte Bioökonomie als zentral für den Erhalt wirtschaftlicher Prosperität und internationaler Wettbewerbsfähigkeit. Das wirtschaftliche Potenzial der Stammzellforschung ist derzeit noch schwer quantifizierbar (z. B. Arbeitsplätze, ökonomische Risiken). Die Bewertung ökonomischer Prämissen ist insbesondere dann möglich, wenn konkrete Produkte zur Marktreife geführt werden. Dieses Problemfeld beschreibt daher, welche Teilbereiche der Stammzellforschung anwendungs- und produktnah sind bzw. wo Divergenzen zwischen angekündigter und realer Umsetzung existieren.	<b>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (SF-10)</b> <b>Klinische Studien mit aus hES- und hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen (SF-11)</b>
Verwertungsdruck	Wissenschaft wird zunehmend anwendungsorientierter. Dadurch sind ihre Auswirkungen auf die Gesellschaft besonders weitreichend. Die Kommerzialisierung wissenschaftlicher Ergebnisse sowie der Erfolgsdruck zur Verwertung von Forschungsergebnissen könnten z. B. zu einem zu frühen Einstieg in die klinische Forschung oder Therapie führen. Es besteht das Risiko, dass hoch gesteckte Erwartungen und Versprechungen nicht eingehalten werden.	
<b>Ethische Dimension &lt;&gt; Soziale Dimension</b>		
Öffentliche Wahrnehmung	Der Einsatz und die Etablierung neuer technologischer Verfahren hängen zentral von deren gesellschaftlicher Wahrnehmung ab. Anhand der Präsenz des Themas Stammzellforschung in den Printmedien und dem Internet sowie der Quantität öffentlicher Veranstaltungen zeigt sich das öffentliche Interesse an der Thematik.	<b>Online-Suchanfragen zum Thema Stammzellforschung (SF-07)</b> <b>Öffentliche Veranstaltungen zur Stammzellforschung (SF-08)</b> <b>Printmediale Abbildung zum Thema Stammzellen und Stammzellforschung (SF-09)</b> <b>Neuerscheinungen zu den Stichworten „Stammzellen“ und „Stammzellforschung“ (SF-12)</b>



Problemfeld	These	Indikatoren
Soziale Implikationen	Forschung und Entwicklung werfen Fragen nach ihren gesellschaftlichen Implikationen auf. Häufig können diese Implikationen im Frühstadium der Forschung noch nicht identifiziert werden; Forschungsziele sind in diesem Stadium noch vage. Mögliche Implikationen werden meist erst sichtbar, wenn eine bestimmte Forschung schon etabliert ist. Die Gefahr besteht, dass ihre Etablierung nicht mehr änderbar ist. In der Diskussion um Stammzellforschung werden insbesondere im Kontext der Herstellung von Eizellen aus Stammzellen – bisher im Tierversuch erprobt – Implikationen für Mensch und Gesellschaft abgeleitet: Fragen nach Veränderungen von Sexualität, Zeugung und Fortpflanzung, dem konventionellen Familienmodell stehen ebenso im Raum wie die Frage nach genetischer Auslese durch Präimplantationsdiagnostik.	<b>Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund (SF-14)*</b>
<b>Ethische Dimension &lt;&gt; Ökologische Dimension</b>		
Ethische Implikationen	Forschung – vor allem in den Biowissenschaften und verschärft im biomedizinischen Bereich – generiert Wissen und Anwendungen, die eine Auseinandersetzung mit etwaigen Konsequenzen für den Mensch, die Gesellschaft und die Umwelt verlangen. Dabei spielen soziale oder rechtliche Aspekte ebenso eine Rolle wie ethische Fragen, die es gesellschaftlich zu diskutieren gilt und die u. U. politischen Handlungsbedarf nach sich ziehen. Im Fall der Stammzellforschung sind etwa die Zerstörung von Embryonen zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen sowie die Gewinnung von Eizellen für das sogenannte therapeutische Klonen umstritten. Diskutiert wird dabei die Frage nach der Schutzwürdigkeit von Embryonen vor dem Hintergrund der grundrechtlich geschützten Menschenwürde. Bei der Eizellgewinnung können unter Umständen gesundheitliche Schäden für Eizellspenderinnen entstehen. Darüber hinaus geht es um die Freiwilligkeit der Eizellspende und die Wahrung der Grundrechte auf körperliche Unversehrtheit und Selbstbestimmung.	<b>Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund (SF-14)*</b>

Problemfeld	These	Indikatoren
Status Embryo	Für die Herstellung von hES-Zell-Linien werden frühe menschliche Embryonen aus In-vitro-Fertilisationen „verbraucht“. Diese sind ohne Implantation in den Uterus nicht lebensfähig. Umstritten ist, ab wann schutzwürdiges menschliches Leben beginnt und nach welchen Kriterien es definiert wird. Von der Definition hängt ab, ob und welche Embryonen zu Forschungszwecken genutzt werden dürfen. Das deutsche Embryonenschutzgesetz und das Stammzellgesetz verbieten die Gewinnung von hES-Zellen, erlauben aber unter bestimmten Auflagen den Import bestehender hES-Zell-Linien zu Forschungszwecken.	<b>Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)</b>
<b>Soziale Dimension &lt;-&gt; Ökonomische Dimension</b>		
Zugang zu Therapien	Bei etablierter und breiter zelltherapeutischer Anwendung stellt sich die Frage nach der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen und der Bezahlbarkeit von individuellen Gesundheitsleistungen. Das Problemfeld steht für eine mögliche Entwicklung, bei der Therapien als Teil einer kostenintensiven „Spitzenmedizin“ nur einer Minderheit zur Verfügung stehen (Zweiklassenmedizin).	
Kommerzialisierung	Das Problemfeld umfasst verschiedene Aspekte der Kommerzialisierung insbesondere im Hinblick auf privat und öffentlich finanzierte Stammzellforschung. Im Kontrast zur öffentlichen Forschung werden die leichtere Bezahlbarkeit von Studien für die Privatindustrie thematisiert, die Notwendigkeit, auch hier Qualitätsanforderungen und Regulierungen zu etablieren, oder, wie bspw. im Kontext von Stammzellen aus Nabelschnurblut, die „Gefahr“, aus Therapieversprechen Gewinn zu schöpfen.	
Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse	Patente sind in anwendungsnahen Disziplinen ein Ausdruck innovativen Forschungsgeschehens. Sie stellen in besonderem Maß eine Vernetzung von Wissenschaft und Wirtschaft dar, die durchaus nicht spannungsfrei ist. Bei Biopatenten, die Organismen oder Teile von ihnen wie z. B. einzelne Gene betreffen, stellt sich zudem die Frage, inwiefern und in welcher Form Leben kommodifiziert werden kann und darf, was auch unter dem Begriff „Patente auf Leben“ diskutiert wird. Mögliche Verbote hätten unter Umständen negative Auswirkungen auf Forschung und Entwicklung anwendungsbezogener Technologien im Bereich der regenerativen Therapien, der Wirkstoff-Forschung und der Pharmako-Toxikologie.	<b>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (SF-10)</b>

Die fett markierten Indikatoren werden nachfolgend anhand detaillierter Datenblätter vorgestellt und grafisch aufbereitet; \* kennzeichnet neue Indikatoren im Vergleich zur letzten Veröffentlichung der Daten (vgl. Marx-Stöltzing/Ott, 2015, 169–209).

## 11.2 Indikatoren

Die Indikatoren zur Stammzellforschung, die den Problemfeldern zugewiesen werden, werden mittels standardisierter Datenblätter aufbereitet. Sie wurden zuletzt im Dritten Gentechnologiebericht präsentiert (Marx-Stölting/Ott, 2015). Für diesen Themenband wurden sie entsprechend aktualisiert und erweitert. Die Datenblätter geben in jeweiligen Rubriken Auskunft über Datenquelle, Verfügbarkeit der Daten, Abgrenzung der Berechnungsgrößen und Aussagefähigkeit. Über die Aktualisierung der Indikatoren und Datenblätter hinaus, wurden Problemfeldern auch neue Indikatoren zugewiesen. Folgende Problemfelder oder Aspekte von Problemfeldern werden mittels Indikatoren quantitativ beschrieben (neue Indikatoren sind mit einem \* hervorgehoben):

Rechtsrahmen:

- ▶ Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)

Tierversuche:

- ▶ Genehmigte Anzahl an Tieren für Versuchsvorhaben mit Bezug zur Stammzellforschung (SF-13)\*

Realisierung Forschungsziele:

- ▶ Anzahl internationaler Fachartikel zur Stammzellforschung (SF-01)
- ▶ Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)
- ▶ Anzahl der Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die hES-Zellen verwenden (SF-05)
- ▶ Anzahl der Forschungsvorhaben, die hES- oder hES- und hiPS-Zellen verwenden (SF-06)
- ▶ Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund (SF-14)\*

Realisierung medizinischer Zielsetzungen:

- ▶ Klinische Studien mit aus hES- und hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen (SF-11)

Anwendungshorizonte:

- ▶ Klinische Studien mit aus hES- und hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen (SF-11)

Forschungsstandort Deutschland:

- ▶ Anzahl internationaler Fachartikel zur Stammzellforschung (SF-01)
- ▶ Anzahl nationaler und internationaler Stammzellnetzwerke (SF-02)
- ▶ Anzahl Publikationen deutscher Forscher/-innen zu hES-Zellen (SF-03)

- ▶ Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)
- ▶ Anzahl der Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die hES-Zellen verwenden (SF-05)
- ▶ Anzahl Forschungsvorhaben, die hES- oder hES- und hiPS-Zellen verwenden (SF-06)
- ▶ Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmel-der/-innen aus Deutschland (SF-10)
- ▶ Neuerscheinungen zu den Stichworten „Stammzellen“ und „Stammzellforschung“ (SF-12)
- ▶ Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund (SF-14)\*

#### Ökonomische Verwertbarkeit:

- ▶ Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmel-der/-innen aus Deutschland (SF-10)
- ▶ Klinische Studien mit aus hES- und hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen (SF-11)

#### Öffentliche Wahrnehmung:

- ▶ Online-Suchanfragen zum Thema Stammzellforschung (SF-07)
- ▶ Öffentliche Veranstaltungen zur Stammzellforschung (SF-08)
- ▶ Printmediale Abbildung zum Thema Stammzellen und Stammzellforschung (SF-09)
- ▶ Neuerscheinungen zu den Stichworten „Stammzellen“ und „Stammzellforschung“ (SF-12)

#### Soziale Implikationen:

- ▶ Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund (SF-14)\*

#### Ethische Implikationen:

- ▶ Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund (SF-14)\*

#### Status Embryo:

- ▶ Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland (SF-04)

#### Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse:

- ▶ Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmel-der/-innen aus Deutschland (SF-10)

Laufende Nr.: SF-01

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung Forschungsziele

### INDIKATOR: ANZAHL INTERNATIONALER FACHARTIKEL ZUR STAMMZELLFORSCHUNG

#### DATENQUELLE:

PubMed – Zitationsdatenbank. Unter:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Zugriff: August 2017, Stand: 2016

#### VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

PubMed ist eine kostenlose Online-Zitationsdatenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI). Nach eigenen Angaben führt die Datenbank gegenwärtig ca. 24 Millionen Zitationen für biomedizinische Literatur aus MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), einschlägigen Fachzeitschriften und E-Büchern. Generell sind Fachartikel ab 1946 berücksichtigt, zum Teil auch ältere. Der Schwerpunkt liegt auf englischsprachiger Literatur. Für die Recherche können zum einem frei gewählte Stichwörter verwendet werden, zum anderen kann der Katalog der Medical Subject Headings (MeSH) genutzt werden, der für die Indizierung der PubMed-Zitationen verwendet wird und kontinuierlich von der US-amerikanischen National Library of Medicine (NLM) gepflegt und erweitert wird (vgl. [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh) [04.09.2017]).

#### ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurden einschlägige MeSH („stem cells“, „hematopoietic stem cells“, „induced pluripotent stem cells“ und „embryonic stem cells“) aus dem aktuellen MeSH-Katalog verwendet. Analog zu ähnlichen Indikatoren, die Publikationsaufkommen erfassen, wurde ausschließlich nach englischsprachigen Fachartikeln gesucht. Zusätzlich wurden noch Erstautorschaften aus Deutschland identifiziert. Die Daten sind hier ab 2001, dem Jahr, in dem die IAG *Geotechnologiebericht* ihre Arbeit aufgenommen hat, dargestellt.

#### GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- a) Jährliche Veröffentlichungen zum Thema Stammzellen
- b) Veröffentlichungen in ausgewählten MeSH-Subkategorien (2013–2016)

#### BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

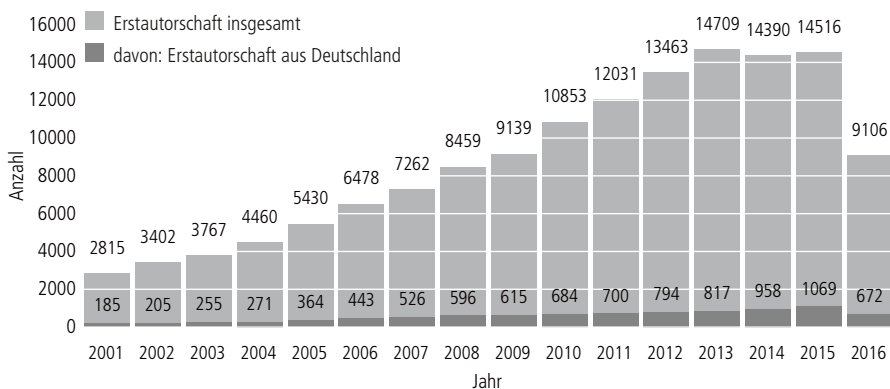
jährlich

#### AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator spiegelt die weltweiten Forschungsaktivitäten zu unterschiedlichen Themenbereichen auf dem Gebiet der Stammzellforschung wider. Anhand des Umfangs der veröffentlichten Publikationen kann beobachtet werden, wie intensiv ein Themenbereich über die Jahre beforscht wird und welche Länder jeweils eine Vorrangstellung im „internationalen Forschungswettlauf“ einnehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass trotz des großen Umfangs der Datenbank keine vollständige Erfassung der Zitationen erwartet werden kann: Relevante Veröffentlichungen sind unter Umständen von vornherein nicht in der Datenbank enthalten oder nicht unter den verwendeten MeSH-Kategorien verschlagwortet. Auch sind einige der für den Themenbereich Stammzellforschung verwendeten MeSH-Kategorien erst in den letzten Jahren eingeführt worden. Ebenfalls muss beachtet werden, dass eine Veröffentlichung eine gleichwertige Kollaboration von Autoren/Autorinnen mehrerer Länder darstellen kann, wobei die MEDLINE-Datenbank hier nur die Landeszugehörigkeit von Erstautor/-in standardmäßig erfasst.

Die Darstellung für 2016 ist möglicherweise unvollständig, da eventuell noch nicht alle Veröffentlichungen in der Datenbank aufgenommen sind.

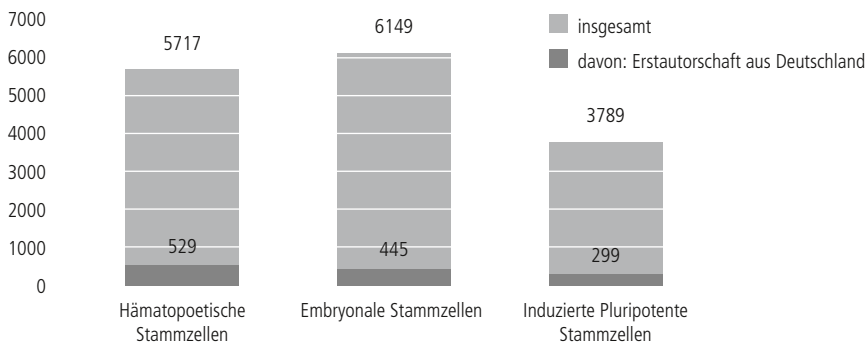
**a) Abbildung 1:** Jährliche Veröffentlichungen zum Thema Stammzellen



Die Darstellung für 2016 ist möglicherweise unvollständig; MeSH-Term: Stem Cells [MH].

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-01.

**b) Abbildung 2:** Veröffentlichungen in ausgewählten MeSH-Subkategorien (2013–2016)



Ein Fachartikel kann mehreren MeSH-Subkategorien zugeordnet sein.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-01.

Laufende Nr.: SF-02

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland

### INDIKATOR: ANZAHL NATIONALER UND INTERNATIONALER STAMMZELLNETZWERKE

#### DATENQUELLE:

International Society for Stem Cell Research. Unter:  
[www.isscr.org](http://www.isscr.org)

German Stem Cell Network. Unter:

<http://www.gscn.org/>

Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW. Unter:

<http://www.stammzellen.nrw.de/links.html#c59>

Regenerative Medizin in Berlin-Brandenburg. Unter:

<http://www.rmib.de/>

International Consortium of Stem Cell Networks. Unter:

<http://www.stemcellconsortium.org/index.php?page=members>

Regenerative Medicine Initiative Germany. Unter:

<http://www.rmig.org/de/welcome>

Zugriff (alle): August 2017, Stand: Juli 2017

#### VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Für die Recherche wurde eine Auswahl unterschiedlicher Institutionen und einschlägiger Interessenverbände auf nationaler und auf internationaler Ebene herangezogen. Alle Quellen sind online auf den angegebenen Webseiten kostenlos einsehbar.

#### ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Stammzellnetzwerke, in denen Stammzellforschungseinrichtungen zusammengeschlossen sind, existieren auf internationaler, nationaler, europäischer, regionaler sowie auf Bundesländerebene. Dabei ist eine Trennung nach Arbeitsgebieten (hES-Zellen, adulte Stammzellen, Nabelschnurblutzellen) im Allgemeinen nicht üblich. Viele dieser Netzwerke schließen auch angrenzende Arbeitsgebiete wie zum Beispiel die regenerative Medizin ein.

#### GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Stammzellnetzwerke nach Ländern (national und international)

#### BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

fortlaufend

#### AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator gibt einen Überblick über derzeit aktive internationale und nationale Stammzellnetzwerke, von denen die meisten im International Consortium of Stem Cell Networks zusammengeschlossen sind, sowie über Stammzellnetzwerke in Deutschland. Netzwerke, die ihren Fokus auf der Biomedizin im Allgemeinen haben und deren Aktivitäten nicht primär auf Aspekte der Stammzellforschung gerichtet sind, wurden nicht berücksichtigt. 2013 wurde das Deutsche Stammzellnetz als international sichtbarer Dachverband für die Stammzellforschung in Deutschland gegründet. Die Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

**Tabelle 2:** Nationale und internationale Stammzellnetzwerke

Land	Name	Gründungs- jahr	Link der Webseite
Australien	Stem Cells Australia	k.A.	<a href="http://www.stemcellsaustralia.edu.au/">http://www.stemcellsaustralia.edu.au/</a>
	New South Wales Stem Cell Network	2002	<a href="http://www.stemcellnetwork.org.au/">http://www.stemcellnetwork.org.au/</a>
	National Stem Cell Foundation (NSCFA) (Folgeorganisation des National Stem Cell Center)	2011	<a href="http://www.stemcellfoundation.net.au/">http://www.stemcellfoundation.net.au/</a>
Deutschland	Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW	2002	<a href="http://www.stammzellen.nrw.de/">http://www.stammzellen.nrw.de/</a>
	Regenerative Medizin Initiative Berlin-Brandenburg (RMIB)	2003	<a href="http://www.rmib.de/">http://www.rmib.de/</a> ; <a href="http://www.cellnet.org">www.cellnet.org*</a>
	Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ)	2004	<a href="http://www.stammzellforschung.de/">http://www.stammzellforschung.de/</a>
	Regenerative Medicine Initiative Germany (RMIG)	2007	<a href="http://www.rmig.org">http://www.rmig.org*</a>
	German Stem Cell Network (GSCN)	2013	<a href="http://www.gscn.org/">http://www.gscn.org/</a>
Großbritannien	Stem Cell Regenerative Medicine Network Imperial College London	k.A.	<a href="http://www.imperial.ac.uk/">http://www.imperial.ac.uk/</a>
	London Regenerative Medicine Network (LRMN)	2005	<a href="http://www.lrmn.com/">http://www.lrmn.com/*</a>
	North East England Stem Cell Institute (NESCI)	k.A.	<a href="http://www.ncl.ac.uk/nesci/">http://www.ncl.ac.uk/nesci/</a>
Irland	Irish Stem Cell Foundation	2009	<a href="http://www.irishstemcellfoundation.org/">http://www.irishstemcellfoundation.org/</a>
Italien	Associazione di Biologia Cellulare e del Differenziamento (ABCD)	k.A.	<a href="http://abcd-it.org/">http://abcd-it.org/</a>
Israel	Israel Stem Cell Society (ISCS)	k.A.	<a href="http://www.iscs.org.il/">http://www.iscs.org.il/</a>
Singapur	Stem Cell Society Singapore (SCSS)	2008	<a href="http://www.stemcell.org.sg/">http://www.stemcell.org.sg/</a>
Japan	RIKEN Centre for Developmental Biology	2000	<a href="http://www.cdb.riken.go.jp">www.cdb.riken.go.jp</a>
Korea	Korean Society for Stem Cell Research	k.A.	<a href="http://www.ksscr.org">www.ksscr.org</a>
Taiwan	Taiwan Society for Stem Cell Research	2005	<a href="http://www.tsscr.org.tw/">http://www.tsscr.org.tw/</a>
Kanada	Stem Cell Network (Canada)	2001	<a href="http://www.stemcellnetwork.ca/">http://www.stemcellnetwork.ca/</a>
Dänemark	Danish Stem Cell Society (DASCS)	2012	<a href="http://www.dascs.dk/">http://www.dascs.dk/</a>



Land	Name	Gründungs- jahr	Link der Webseite
Norwegen	Norwegian Centre for Stem Cell Research	2009	<a href="http://www.stemcellnorway.org/">http://www.stemcellnorway.org/</a>
Schweiz	Swiss Stem Cell Network	k.A.	<a href="http://www.sscn.unige.ch/">http://www.sscn.unige.ch/</a>
Brasilien	Brazilian Association for Cell Therapy (ABTCel)	2006	<a href="http://www.abtcel.org.br/">http://www.abtcel.org.br/</a>
	National Network of Cell Therapy	k.A.	<a href="http://www.rntc.org.br/">http://www.rntc.org.br/</a>
USA	New York Stem Cell Foundation	2005	<a href="http://www.nyscf.org/">http://www.nyscf.org/</a>
	Student Society for Stem Cell Research	2003	<a href="http://www.sssc.org/">http://www.sssc.org/</a>
	New York State Stem Cell Science Program (NYSTEM)	2007	<a href="http://stemcell.ny.gov/">http://stemcell.ny.gov/</a>
	Sanford Consortium for Regenerative Medicine	2006	<a href="http://www.sanfordconsortium.com/">http://www.sanfordconsortium.com/</a>
	California Institute of Regenerative Medicine	2005	<a href="http://www.cirm.ca.gov/">http://www.cirm.ca.gov/</a>
	Interstate Alliance on Stem Cell Research (IASCR)	k.A.	<a href="http://nas-sites.org/iascr/">http://nas-sites.org/iascr/</a>
	The American Society for Cell Biology (ASCB)	k.A.	<a href="http://www.ascb.org/">http://www.ascb.org/</a>
Europa	EuroStemCell	k.A.	<a href="http://www.eurostemcell.org/">http://www.eurostemcell.org/</a>
International	International Society of Stem Cell Research (ISSCR)	2003	<a href="http://www.isscr.org/">http://www.isscr.org/</a>
	International Stem Cell Forum (ISCF)	2003	<a href="http://www.stem-cell-forum.net/">http://www.stem-cell-forum.net/</a>
	International Consortium of Stem Cell Networks (ICSCN)	2005	<a href="http://www.stemcellconsortium.org/">http://www.stemcellconsortium.org/</a> *
	Australasian Society for Stem Cell Research (ASSCR)	2008	<a href="http://www.asscr.org/">http://www.asscr.org/</a>

Quelle: siehe Indikatorblatt SF-02.

\*Status unklar. Bei Abruf im Juni 2014 Webseite aktiv; Am 28.8.2017 inaktiv.

Laufende Nr.: SF-03

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland

#### **INDIKATOR: ANZAHL PUBLIKATIONEN DEUTSCHER FORSCHER/-INNEN ZU hES**

##### **DATENQUELLE:**

11. Tätigkeitsbericht (2013) der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) des Robert Koch-Instituts (RKI), S. 9. Unter:

[http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/11-taetigkeitsbericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/11-taetigkeitsbericht.pdf?__blob=publicationFile)

Zugriff: August 2017, Stand: Dezember 2013

##### **VERFÜGBARKEIT DER DATEN:**

öffentlich

Die ZES ist ein unabhängiges, interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen wurde. Der Tätigkeitsbereich der neun Mitglieder der ZES beinhaltet unter anderem die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des StZG.

##### **ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:**

Gelistet werden nur Originalpublikationen (ohne Reviews), in denen der oder die verantwortliche Autor/-in in Deutschland tätig ist.

##### **GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:**

hES-Zell-Publikationen deutscher Stammzellforscher/-innen

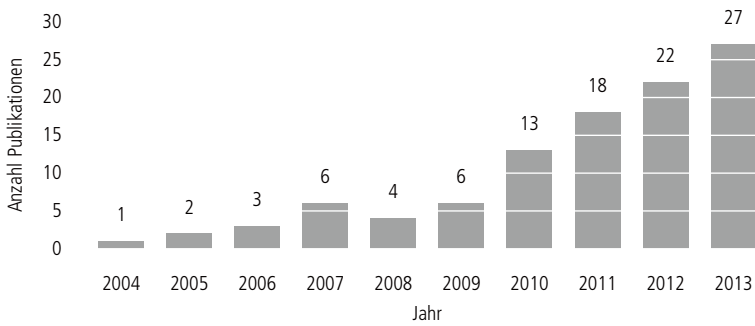
##### **BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:**

jährlich bis 2013

##### **AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

Der Indikator bemisst exemplarisch den Kenntnisstand auf dem Gebiet der Stammzellforschung, indem er hierfür die Anzahl der publizierten Forschungsarbeiten, die unter Verwendung von hES-Zellen durchgeführt wurden, listet. Seit 2014 sind die Daten nicht mehr in den Jahresberichten oder auf Anfrage verfügbar. Der Indikator kann somit nicht mehr aktualisiert werden.

**Abbildung 3:** hES-Zell-Publikationen deutscher Stammzellforscher/-innen



Quelle: siehe Datenblatt SF-03.

Laufende Nr.: SF-04

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung Forschungsziele + Rechtsrahmen + Status Embryo

#### **INDIKATOR: IMPORTE VON hES-ZELL-LINIEN NACH DEUTSCHLAND**

##### **DATENQUELLE:**

Stammzellregister gemäß § 11 Stammzellgesetz (StZG) des Robert Koch-Instituts (RKI). Unter:

[http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html)

Zugriff: September 2017, Stand: Juni 2016

##### **VERFÜGBARKEIT DER DATEN:**

öffentlich

Zur Gewährleistung der notwendigen Transparenz im Umgang mit importierten humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) für Forschungszwecke, führt das Robert Koch-Institut (RKI) als zuständige Behörde gemäß § 11 StZG ein öffentlich zugängliches Register. Dieses bietet einen Überblick über die forschungstechnische Verwendung der Stammzellen sowie gleich gelagerter Forschungsvorhaben in Deutschland, indem Angaben über die hES-Zellen und die Grunddaten der genehmigten Forschungsvorhaben erfasst und aufgelistet werden.

Durch das StZG wurde bis August 2008 die deutsche Forschung mit hES-Zellen auf solche hES-Zell-Linien beschränkt, die vor dem damals gültigen Stichtag (01.01.2002) aus „überzähligen“ In-vitro-Fertilisations-Embryonen gewonnen wurden. Seit dem 21.08.2008 gilt als Stichtag der 01.05.2007.

##### **ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:**

Der Indikator beruht auf einer Recherche im Stammzellregister des RKI für den Zeitraum 2002 bis 2016. Erfasst werden jeweils die Anzahl der Genehmigungen für den angegebenen Zeitraum sowie die jährlichen Neugenehmigungen. Auf eine detaillierte Darstellung einzelner Genehmigungen (siehe Müller-Röber et al., 2009: 76 f.) wird aufgrund der Übersichtlichkeit verzichtet. Weiterhin dokumentiert der Indikator die jährliche Anzahl eingeführter hES-Zell-Linien je Bundesland für oben genannten Zeitraum, die durchschnittliche Anzahl importierter hES-Zell-Linien je forschender Institution und Bundesland sowie die Anzahl und Herkunft der nach Deutschland eingeführten hES-Zell-Linien. Mehrfachzählungen der einzelnen Stammzelllinien sind möglich, da dieselben Linien mehrfach eingeführt werden können.

##### **GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:**

- a) Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen
- b) Importierte hES-Zell-Linien je Bundesland und Jahr
- c) Anzahl der importierten hES-Zell-Linien nach Herkunftsland und Jahr

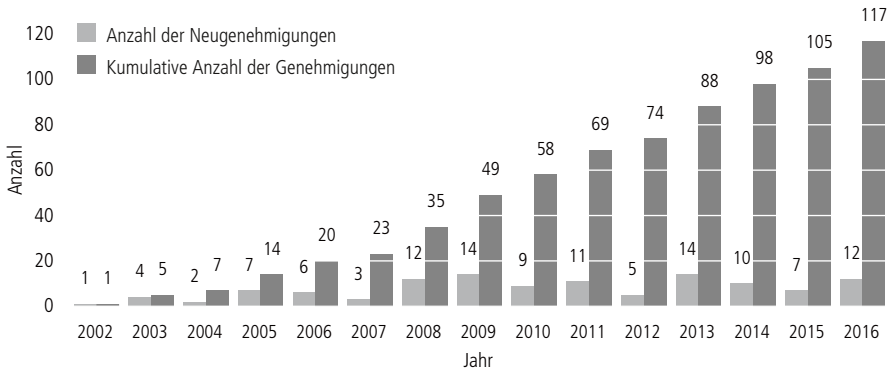
##### **BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:**

jährlich

##### **AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

Der Indikator lässt Rückschlüsse zu, in welchem Jahr wie viele hES-Zell-Linien je Bundesland und durchschnittlich je forschender Institution des jeweiligen Bundeslandes importiert wurden. Zusätzlich beleuchtet er die Herkunft der einzelnen importierten hES-Zell-Linien und listet entsprechend die Exportländer auf. Der Indikator erlaubt mithin nähere Einsicht in den Umfang der Forschung an hES-Zellen in Deutschland, lässt darüber hinaus aber auch Rückschlüsse auf die internationale Vernetzung der hES-Zell-Forschung zu und ist damit ein Gradmesser für die Aktivitäten zur hES-Zell-Forschung in Deutschland.

**a) Abbildung 4:** Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (Stand: 2016)



Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.  
 Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-04.

**b) Tabelle 3:** Importierte hES-Zell-Linien je Bundesland und Jahr

Bundesland	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Summe
Nordrhein-Westfalen	7	1	0	19	9	4	16	74	30	13	23	13	54	1	18	282
Niedersachsen	0	2	0	0	1	0	9	13	6	6	11	8	0	16	37	109
Bayern	0	7	0	0	0	7	0	0	20	6	0	38	8	1	10	97
Baden-Württemberg	0	0	0	0	0	0	5	0	2	18	5	3	16	2	3	54
Sachsen	0	0	0	0	3	1	2	2	0	7	2	4	28	2	2	53
Berlin	0	0	6	6	0	2	2	12	0	2	2	14	0	1	1	48
Hessen	0	0	0	5	5	0	3	6	0	3	0	14	0	5	0	41
Hamburg	0	0	0	5	0	0	0	9	0	3	1	1	0	18	0	37
Saarland	0	0	0	0	3	0	0	6	0	9	0	0	0	0	0	18
Sachsen-Anhalt	0	0	0	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	0	0	16
Rheinland-Pfalz	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	1	16
Thüringen	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	9
Schleswig-Holstein	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	2	0	7
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Importe insges.	7	13	6	35	21	15	46	135	66	67	44	95	118	48	72	788

Stichtag für Recherche: 07.09.2017. Anordnung der Bundesländer in der Tabelle erfolgte absteigend entsprechend der jeweiligen Gesamtzahl importierter hES-Zell-Linien für den Betrachtungszeitraum 2002 bis 2016. Genehmigungserweiterungen wurden dem Jahr der Genehmigungserteilung zugeordnet, wenn diese ausdifferenziert dargestellt wurden, andernfalls entsprechend Zuordnung zum Jahr der Erstgenehmigung. Umzüge der Antragsteller/-innen in andere Bundesländer und entsprechende Mitnahmen der Genehmigungen wurden nicht berücksichtigt. Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Die Farbschattierung kennzeichnet den Umfang an importierten hES-Zell-Linien:

0	≥ 1	≥ 10	≥ 20
---	-----	------	------

Quelle: siehe Indikatorblatt SF-04.

**c) Tabelle 4:** Anzahl der importierten hES-Zell-Linien nach Herkunftsland und Jahr

Bundesland	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Summe
USA	4	10	5	22	14	5	26	69	40	37	29	52	50	29	40	432
Singapur	0	0	0	5	4	6	11	17	4	5	7	15	14	8	18	114
Schweden	0	0	0	2	0	3	6	27	7	17	0	8	13	0	3	86
Israel	3	3	1	6	3	1	3	7	6	2	2	10	6	1	11	65
Großbritannien	0	0	0	0	0	0	0	12	9	5	6	9	15	3	0	59
Japan	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	12	0	0	16
Australien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	7
Griechenland	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	6
Belgien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
Spanien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Importe insges.	7	13	6	35	21	15	46	135	66	67	44	95	118	48	72	788

Stichtag für Recherche: 06.09.2017. Anordnung der Importländer in der Tabelle erfolgte absteigend entsprechend der jeweiligen Gesamtzahl importierter hES-Zell-Linien für den Betrachtungszeitraum 2002 bis 2016. Neue Importländer seit 2014 sind Griechenland, Belgien und Australien. Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Die Farbschattierung kennzeichnet den Umfang an importierten hES-Zell-Linien:

0	≥ 1	≥ 10	≥ 50
---	-----	------	------

Quelle: siehe Indikatorblatt SF-04.

Laufende Nr.: SF-05

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung Forschungsziele

**INDIKATOR: ANZAHL DER FORSCHERGRUPPEN UND FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN, DIE hES-ZELLEN VERWENDEN**

**DATENQUELLE:**

8. bis 14. Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) des Robert Koch-Instituts (RKI). S.11 Unter:

[http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html)

Zugriff: Juli 2017, Stand: Juni 2017

**VERFÜGBARKEIT DER DATEN:**

öffentlich

Die ZES ist ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen wurde. Der Tätigkeitsbereich der Mitglieder der ZES beinhaltet unter anderem die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des StZG.

**ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:**

Der Indikator zeigt die Anzahl der Forschergruppen sowie Forschungseinrichtungen, die mit genehmigten importierten hES-Zellen arbeiten, wie sie seit 2009 in den Tätigkeitsberichten der ZES aufgeführt werden.

**GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:**

Anzahl deutscher Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten

**BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:**

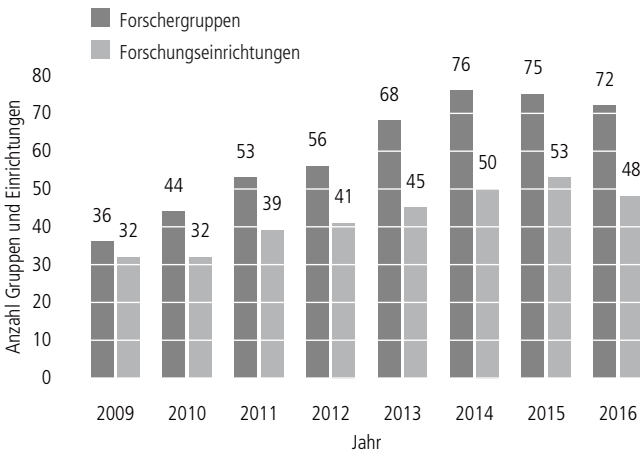
jährlich

**AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

Der Indikator ist ein Gradmesser für die Aktivitäten der hES-Zell-Forschung in Deutschland.



**Abbildung 5:** Anzahl deutscher Forschungsgruppen und Forschungseinrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten



Quelle: siehe Datenblatt SF-05.

Laufende Nr.: SF-06

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung Forschungsziele

### **INDIKATOR: ANZAHL DER FORSCHUNGSVORHABEN, DIE hES- ODER hES- UND hiPS-ZELLEN VERWENDEN**

#### **DATENQUELLE:**

1. bis 14. Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) des Robert Koch-Instituts (RKI). Unter:

[http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/14-taetigkeitsbericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/14-taetigkeitsbericht.pdf?__blob=publicationFile)

Stammzellregister gemäß § 11 Stammzellgesetz des Robert Koch-Instituts. Unter:

[http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html)

Zugriff (alle): Juli 2017, Stand: Dezember 2016

#### **VERFÜGBARKEIT DER DATEN:**

öffentlich

Die ZES ist ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen wurde. Der Tätigkeitsbereich der Mitglieder der ZES beinhaltet unter anderem die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des StZG. Die ZES gibt jährlich einen detaillierten Tätigkeitsbericht heraus, in dem die unterschiedlichen Forschungsprojekte und ihre Zielstellungen erörtert werden.

#### **ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:**

Als Basis des Indikators dienen die Tätigkeitsberichte der ZES (1–14), um zu eruieren, welche Forschungsvorhaben hES-Zell-Linien bzw. eine Kombination aus hES- und hiPS-Zell-Linien verwenden. Für die Jahre 2002 bis 2007 wurden die Berichte 1 bis 5 für die Analyse herangezogen. Die Ergebnisse wurden mit den Einträgen des Stammzellregisters abgeglichen. Für die Daten ab 2007 wird im 11. Tätigkeitsbericht der ZES auf Seite 11 eine detaillierte Aufstellung über Forschungsvorhaben geliefert, die sowohl ausschließlich hES-Zell-Linien als auch eine Kombination aus hES- und hiPS-Zell-Linien verwenden. Diese Daten wurden mittels einer Analyse der Tätigkeitsberichte 6 bis 14 und ebenfalls mit dem Stammzellregister gegengeprüft, wobei die Anzahl aller Anträge mit der kumulierten Anzahl (über alle Jahre) der verwendeten hES-Zell-Linien übereinstimmt.

Erweiterungen weiter zurückliegender Genehmigungen werden dabei dem Jahr der Genehmigungserweiterung zugeschrieben.

#### **GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:**

Erteilte Genehmigungen für Forschungsvorhaben, die ausschließlich hES-Zell-Linien bzw. die hES- und hiPS-Zell-Linien gemeinsam verwenden

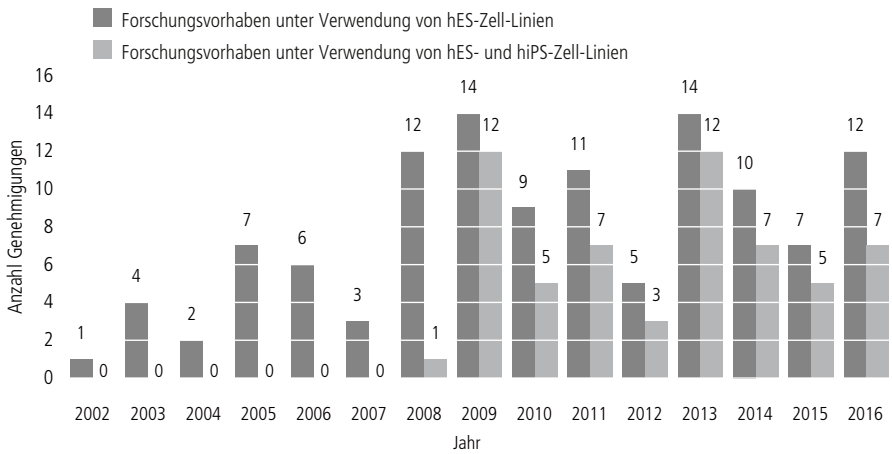
#### **BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:**

jährlich

#### **AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

Der Indikator zeigt die genehmigten Forschungsvorhaben und die Anzahl derjenigen Forschungsvorhaben, die unter der ausschließlichen Verwendung von hES-Zellen bzw. der gemeinsamen Verwendung von hES-Zellen und hiPS-Zellen durchgeführt werden. Der Indikator zeigt den großen Vernetzungsgrad beider Forschungsfelder. In der Mehrheit der Forschungsvorhaben werden beide Zelltypen im Vergleich erforscht.

**Abbildung 6:** Erteilte Genehmigungen für Forschungsvorhaben, die ausschließlich hES-Zell-Linien bzw. die hES- und hiPS-Zell-Linien gemeinsam verwenden



Quelle: siehe Datenblatt SF-06.

Laufende Nr.: SF-07

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

### INDIKATOR: ONLINE-SUCHANFRAGEN ZUM THEMA STAMMZELLFORSCHUNG

#### DATENQUELLE:

Google Trends. Unter: <https://www.google.com/trends/>

Zugriff: 05.09.2017, Stand: 2017

#### VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Kostenloses Online-Analyse-Tool der Firma Google, das einen prozentualen Anteil der Sucheingaben in die Google-Websuche analysiert. Der verwendete Analysealgorithmus und absolute Zahlen zu den Suchanfragen sind nicht öffentlich zugänglich. Daten ab 2004 sind einsehbar und spiegeln die Nachfrage eines bestimmten Suchbegriffs in Relation zum gesamten Suchaufkommen in Google innerhalb einer ausgewählten Zeitspanne. Die Werte werden normiert von null bis 100 dargestellt, wobei 100 den Datenpunkt mit der höchsten relativen Nachfrage innerhalb der ausgewählten Zeitspanne kennzeichnet. Regionale Unterschiede im gesamten Suchaufkommen werden ebenfalls normalisiert, um Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Ländern zu ermöglichen. Nicht für alle Suchbegriffe liegen ausreichend Daten vor („Suchvolumen ist zu gering“ = 0). Vorhandene Daten können bei Anmeldung mit einem Google-Konto als CSV-Datei exportiert werden. Es besteht die Möglichkeit, Suchergebnisse nach Regionen (Länder, Städte) und festgelegten Sachkategorien zu filtern. Zudem können mehrere Stichworte gleichzeitig abgefragt werden.

#### ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurde das Stichwort „Stammzellforschung“ verwendet (Trunkierungen wie „Stammzell\*“ sind nicht möglich). Es wurden die Daten für Deutschland im Zeitraum Januar 2004 bis Dezember 2016 gesucht; alle Kategorien wurden einbezogen. Die Angaben für die einzelnen Monate wurden übernommen.

#### GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Stammzellforschung“ in der Google-Websuche Deutschland (2004–2016)

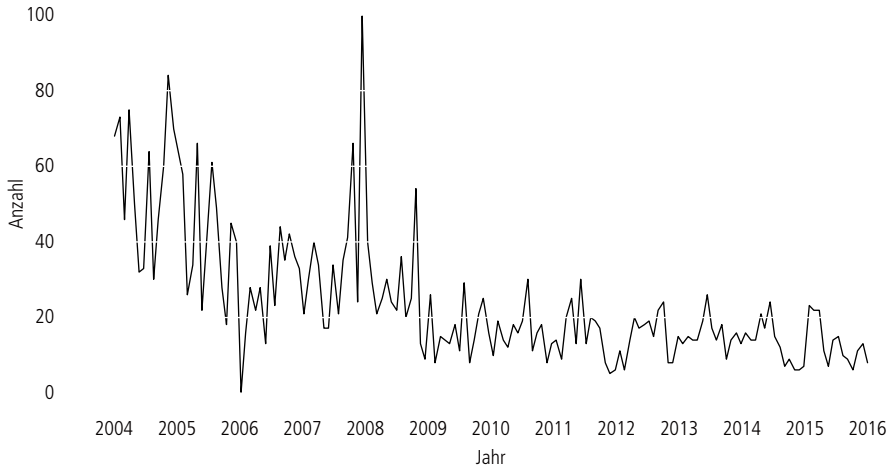
#### BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

#### AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die Mehrheit der Menschen in Deutschland nutzt mittlerweile das Internet fast täglich für private Zwecke (85% in 2015, [www.destatis.de](http://www.destatis.de) [22.03.2016]): unter anderem für die Suche nach Informationen und zur Aneignung von Wissen. Zentral ist hierbei das Auffinden der Daten; eine erste Anlaufstelle sind meist Internet-Suchmaschinen; in Deutschland wird überwiegend Google genutzt (<http://de.statista.com> [22.03.2016]). Online-Suchanfragen werden daher als Indikator für das öffentliche Interesse für bestimmte Themen gewertet. Suchmaschinen-Daten werden entsprechend bereits wirtschaftlich und wissenschaftlich genutzt, zum Beispiel für Marketingzwecke oder für epidemiologische Fragestellungen. Die in Google Trends abgebildete relative Nachfrage nach dem Stichwort „Stammzellforschung“ in der Google-Websuche dokumentiert das öffentliche Interesse am Thema über die Jahre. Es ist dabei zu beachten, dass der Analysealgorithmus von Google Trends und etwaige Weiterentwicklungen nicht einsehbar sind. Auch sind keine absoluten Zahlen erhältlich. Ein Aufwärtstrend des relativen Suchvolumens bedeutet daher nicht unbedingt eine quantitative Zunahme der Suchanfragen zum jeweiligen Stichwort. Auch beruhen die Trend-Berechnungen nur auf Stichproben, was bei wenig nachgefragten Stichworten problematisch ist. Die mögliche Mehrdeutigkeit von Suchbegriffen ist ebenfalls zu berücksichtigen. Das hier verwendete Stichwort „Stammzellforschung“ und der Filter auf Deutschland stellen allerdings einen eindeutigen Themenbezug sicher. Aus den Daten ist nicht direkt ersichtlich, aus welchem Anlass oder über welchen Aspekt des Themengebiets konkret Informationen gesucht wurden.

**Abbildung 7:** Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Stammzellforschung“ in der Google-Websuche für Deutschland (2004–2016)



Recherche am 05.09.2017.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-07.

Laufende Nr.: SF-08

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

#### **INDIKATOR: ÖFFENTLICHE VERANSTALTUNGEN ZUR STAMMZELLFORSCHUNG**

##### **DATENQUELLE:**

Informationsdienst Wissenschaft e. V. Unter: [www.idw-online.de](http://www.idw-online.de)

Zugriff: August 2017, Stand: August 2016

##### **VERFÜGBARKEIT DER DATEN:**

öffentlich

Der Informationsdienst Wissenschaft e. V. (idw) betreibt ein öffentlich zugängliches Internetportal für Pressemitteilungen und Veranstaltungsankündigungen von mehreren Hundert angeschlossenen wissenschaftlichen Einrichtungen, Vereinen und Unternehmen.

##### **ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:**

Für die Recherche wurden im idw-Archiv Veranstaltungen zum Suchbegriff „Stammzell\*“ recherchiert. Die Trefferliste wurde anschließend für thematisch einschlägige Veranstaltungen händisch gefiltert, die sich gezielt an die Öffentlichkeit im Sinne interessierter Bürger/-innen, der Politik, an Entscheidungsträger/-innen sowie an die Presse richteten. Geschlossene Fachtagungen wurden nicht aufgenommen. Mehrfache Ankündigungen einer Veranstaltung wurden zusammengefasst. Die Daten werden hier ab 2011 dargestellt, da die Daten nur bis 2011 rückzuverfolgen sind.

##### **GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:**

Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung

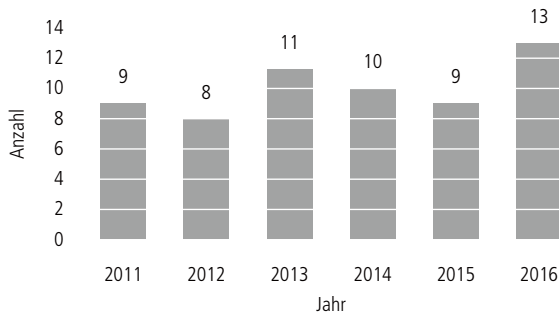
##### **BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:**

jährlich

##### **AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

Öffentliche Veranstaltungen können als Indiz für die Kommunikationsbereitschaft der Forschungsgemeinschaft gesehen werden. Fachergebnisse der Öffentlichkeit allgemeinverständlich vorzustellen und mit ihr über die gesellschaftlichen Implikationen einer Gentechnologie zu diskutieren, stellt ein wichtiges Mittel der Wissenschaftskommunikation innerhalb der Gesellschaft dar. Neben der Wissenschaft werden weitere Interessengruppen aus Politik, Wirtschaft und Zivilgesellschaft sichtbar, die in einem Bereich der Gentechnologien den Dialog mit der Öffentlichkeit suchen.

**Abbildung 8:** Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung



Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-08.

Laufende Nr.: SF-09

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

### INDIKATOR: PRINTMEDIALE ABBILDUNG ZUM THEMA STAMMZELLEN UND STAMMZELLFORSCHUNG

#### DATENQUELLE:

Frankfurter Allgemeine Zeitung. Unter: [www.faz.net](http://www.faz.net)

Süddeutsche Zeitung. Unter: [www.sueddeutsche.de](http://www.sueddeutsche.de)

Die Zeit. Unter: [www.zeit.de](http://www.zeit.de)

Der Spiegel. Unter: [www.spiegel.de](http://www.spiegel.de)

Zugriff (alle): August 2017, Stand: 2016

#### VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

mehrheitlich öffentlich

Die Recherche in den Online-Archiven der ausgewählten deutschen Zeitungen und Zeitschriften ist überwiegend, jedoch nicht ausschließlich, kostenlos zugänglich. Beiträge zu den ausgewählten Suchbegriffen können tagesaktuell recherchiert werden, jedoch können einige Presseartikel nur kostenpflichtig abgerufen werden.

#### ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Printartikel und Online-Artikel wurde das Stichwort „Stammzellforschung“ beziehungsweise „Stammzell\*“ im Volltext ab 2001 (Beginn der IAG *Gentechnologiebericht*) überregional gesucht. In anderen Medien erschienene Beiträge wurden dabei nicht berücksichtigt. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

#### GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- a) Anzahl Printartikel zum Stichwort „Stammzellforschung“
- b) Anzahl Printartikel zum Stichwort „Stammzell\*“
- c) Anzahl Online-Artikel zum Stichwort „Stammzellforschung“
- d) Anzahl Online-Artikel zum Stichwort „Stammzell\*“

#### BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

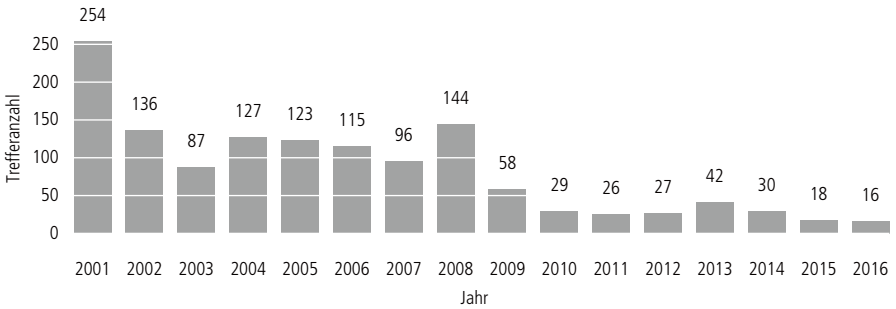
jährlich

#### AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die Dichte der öffentlichen Berichterstattung zu den gesuchten Stichworten im dargestellten Zeitraum in ausgewählten überregionalen Printmedien und deren Online-Angeboten. Diese erreichen – das dokumentieren die Auflagezahlen – eine Vielzahl an Menschen in ganz Deutschland, die sich auf diesem Weg über den Themenbereich informieren können.

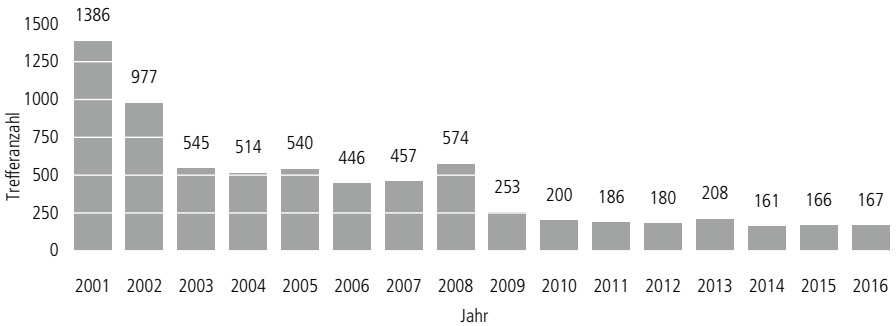


**a) Abbildung 9:** Anzahl Printartikel zum Stichwort „Stammzellforschung“



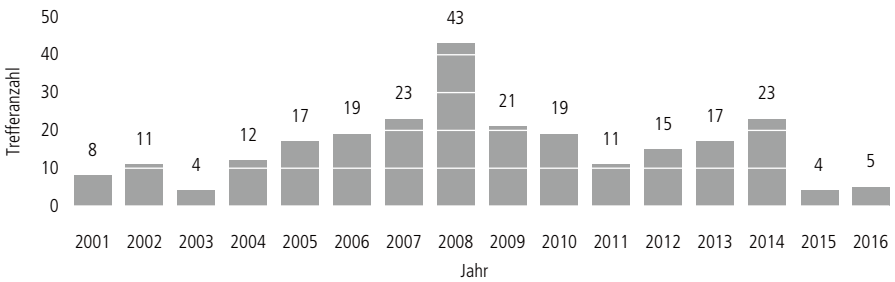
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-09.

**b) Abbildung 10:** Anzahl Printartikel zum Stichwort „Stammzell\*“



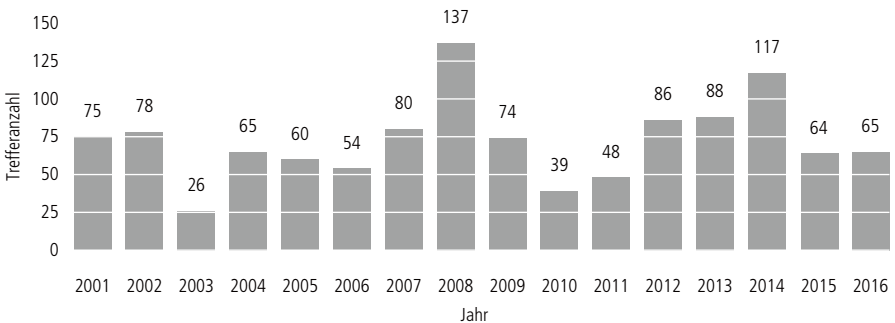
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-09.

**c) Abbildung 11:** Anzahl Online-Artikel zum Stichwort „Stammzellforschung“



Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-09.

**d) Abbildung 12:** Anzahl Online-Artikel zum Stichwort „Stammzell\*“



Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-09.

Laufende Nr.: SF-10

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Ökonomische Verwertbarkeit + Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse

**INDIKATOR: ANZAHL DER PATENTANMELDUNGEN IM BEREICH STAMMZELLFOSCHUNG DURCH ANMELDER/-INNEN AUS DEUTSCHLAND**

**DATENQUELLE:**

Datenbank DEPATISnet des Deutschen Patent- und Markenamtes. Unter: <http://depatinet.dpma.de/>  
Zugriff: August 2017, Stand: k.A.

**VERFÜGBARKEIT DER DATEN:**

öffentlich

DEPATISnet ist eine Datenbank des Deutschen Patent- und Markenamtes. Sie ermöglicht nach eigenen Angaben Recherchen zum Stand der Technik aus aller Welt, die in der Patentliteratur veröffentlicht wurden.

**ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:**

Die Daten stammen aus einer Datenbank-Recherche beim Deutschen Patentamt; sie wurden über eine Expertensuche mit folgenden Suchalgorithmen erhoben (AY = Anmeldejahr; TI = Titel; PA = DE (Patentanmelder/-innen mit Länderkürzel DE); jeweils für die Jahre 2001 bis 2016); AY = 2001 UND TI = „Stammzell\*“ UND PA = DE.

**GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:**

Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmelder/-innen in Deutschland (nach Titelstichwort und Anmeldejahr)

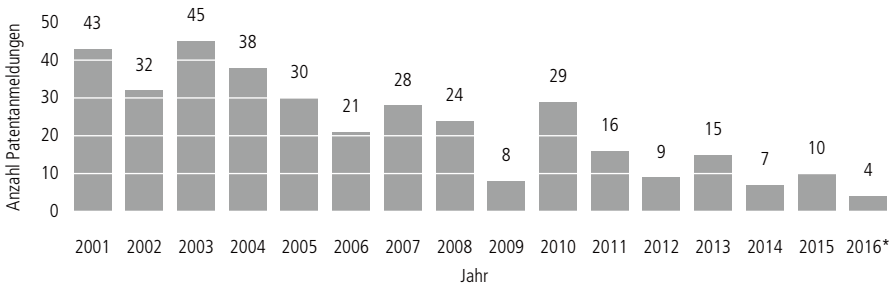
**BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:**

jährlich

**AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

Die Anzahl der Patente kann sowohl als Gradmesser für die wissenschaftliche Aktivität sowie als Frühindikator für die wirtschaftliche Etablierung der Entwicklungen im Bereich der Stammzellforschung dienen. Der Indikator liefert jedoch keine Informationen über die reale wissenschaftliche oder wirtschaftliche Bedeutung eines Patentes oder den Grad seiner Anwendung.

**Abbildung 13:** Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland (nach Titelstichwort und Anmeldejahr)



\*Offenlegung der Patente noch nicht vollständig erfolgt.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-10.

Laufende Nr.: SF-11

Problemfeld: Realisierung medizinischer Zielsetzungen + Ökonomische Verwertbarkeit + Anwendungshorizonte

### INDIKATOR: KLINISCHE STUDIEN MIT AUS hES- UND hiPS-ZELLEN ABGELEITETEN ZELLEN

#### DATENQUELLE:

Stichwortsuche - ClinicalTrials.gov des U. S. National Institutes for Health Unter:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/search>

Stichwortsuche - International Clinical Trials Registry Platform. Unter:

<http://apps.who.int/trialsearch>

Zugriff (alle): Juli 2017, Stand: Dezember 2015; Statusabfrage Juli 2017

10. Tätigkeitsbericht (2012) der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) des Robert Koch-Instituts (RKI), S. 10. Unter:

[http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/10-taetigkeitsbericht.pdf;jsessionid=308AA-BA1B56C4E89B1FCF99424EF2CA5.2\\_cid290?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/10-taetigkeitsbericht.pdf;jsessionid=308AA-BA1B56C4E89B1FCF99424EF2CA5.2_cid290?__blob=publicationFile)

14. Tätigkeitsbericht der ZES, Unter: <http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/14-taetigkeitsbericht.html>

Zugriff: Juli 2017, Stand: Dezember 2015 für Abb. a) und b), Juli 2017 für Abb. d) und e)

#### VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

ClinicalTrials.gov ist ein Register, das vom U. S. National Institute of Health, einer der anerkanntesten medizinischen Forschungseinrichtungen weltweit, geführt wird. Das Register listet derzeit 253.587 privat und öffentlich geförderte klinische Studien in 200 Ländern (<http://clinicaltrials.gov/ct2/home> [04.09.2017]).

Die International Clinical Trials Registry Platform ist ein Suchportal, das von der World Health Organization (WHO) angeboten wird. Auf dieser Suchplattform werden gebündelt klinische Studien gelistet, die mittels Datentransfer von diversen internationalen und nationalen Registern zur Verfügung gestellt werden (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx> [04.09.2017]).

Die ZES des RKI ist ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen wurde. Der Tätigkeitsbereich des Gremiums beinhaltet unter anderem die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des StZG, deren Ergebnis in den jährlich erscheinenden Tätigkeitsberichten bekannt gegeben wird.

#### ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Die Erhebung der klinischen Studien mit hES-Zellen basiert auf einer Auflistung zu genehmigten klinischen Prüfungen mit aus hES-Zellen entwickelten Zellen im 13. Tätigkeitsbericht der ZES des RKI mit Stand 31.12.2015. Mithilfe des Suchbegriffs „embryonic stem cells“ wurde zusätzlich im Suchportal der International Clinical trials Registry der aktuelle Status der dort aufgelisteten Projekte recherchiert. Bei Krankheiten, für die krankheitsspezifische hiPS-Zellen erforscht werden, wurden die Ergebnisse einer Stichwortsuche mit den Suchbegriffen „iPS cells“ auf der Seite ClinicalTrials.gov einbezogen. Diese Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

#### GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- a) Klinische Studien mit hES-Zellen
- b) Anzahl laufende klinische Studien pro Jahr
- c) Krankheiten, die mittels krankheitsspezifischer hiPS-Zellen erforscht werden
- d) Übersicht klinischer Studien mit pluripotenten Stammzellen (2010–2016)

#### BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

**AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

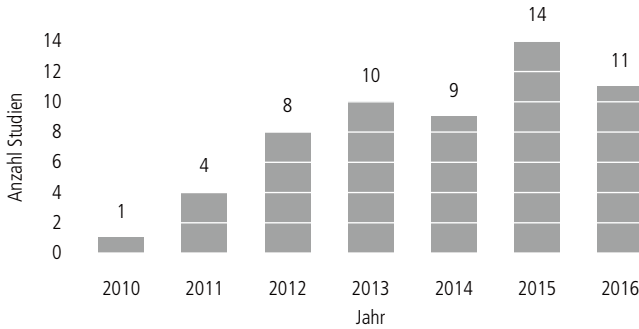
Der Indikator gibt Auskunft darüber, welche Krankheiten bei klinischen Studien mit hES-Zellen untersucht werden (Abb. a)) beziehungsweise wie viele laufende klinische Studien es in den Jahren 2010 bis 2016 gab. Dabei werden die Studien jedem Jahr ihrer Laufzeit zugeordnet (Abb.b)). Klinische Studien basierend auf hES-Zellen finden bislang nur im Ausland statt. Abb. c) zeigt, für welche Krankheiten krankheitsspezifische hiPS-Zellen entwickelt werden. Für hiPS-Zellen werden exemplarisch Krankheiten aufgelistet, für die laut der oben genannten Webseiten bereits krankheitsspezifische hiPS-Stammzell-Linien entwickelt werden. Momentan gibt es lediglich drei klinische Studien basierend auf hiPS-Zellen und eine basierend auf humanen parthenogenetischen pluripotenten Stammzellen (hpPS-Zellen) (Abb.d)).

**a) Tabelle 5:** Klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen

Erkrankung	Verantwortlich für die Studie	geplante Studiendauer	Stand
<b>Verletzungen des Rückenmarks</b>	Geron, USA	10/2010–07/2014	beendet
	Asterias Biotherapeutics, USA	03/2015–09/2018	Teilnehmer/-innen werden geworben
<b>Augenkrankheiten (Makuladegeneration, juvenile und altersbedingte Formen):</b>			
Morbus Stargadt Juvenil	Ocata, USA (früher ACT)	04/2011–09/2013	läuft/zurückgezogen
	Ocata, USA (früher ACT)	11/2011–09/2015	beendet
	Ocata, USA (früher ACT)	07/2012–12/2019	läuft
	CHABiotech, Korea CO.	09/2012–06/2015	k.A.
Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	Ocata, USA (früher ACT)	07/2012–12/2019	läuft
	Ocata, USA (früher ACT)	08/2015–05/2017	beendet
	CHABiotech, Korea CO.	09/2012–04/2016	k.A.
	Cell Cure, Israel	04/2015–09/2018	k.A.
	Regenerative Patch Technologies, LLC, USA	10/2015–09/2022	Teilnehmer/-innen werden geworben
Ocata, USA (früher ACT)	04/2011–08/2015	beendet	
Feuchte altersbedingte Makuladegeneration	Pfizer/University College, London	02/2015–03/2017	läuft
Myopische Makulopathie (MMD)	University of California/Ocata, USA	03/2013–07/2016	zurückgezogen
Erkrankung der Augenoberfläche	Eye Institute of Xiamen, China	Jan 15	Teilnehmer/-innen werden geworben
<b>Diabetes Mellitus Typ1</b>	ViaCyte, USA	03/2015–09/2018	läuft
<b>Herzerkrankung</b>	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, Frankreich	06/2013–07/2018	Teilnehmer/-innen werden geworben

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-11.

**b) Abbildung 14:** Laufende klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen nach Jahren



Quelle: siehe Indikatorblatt SF-11.

**c) Tabelle 6:** Krankheiten, die mittels krankheitsspezifischer hiPS-Zellen erforscht werden

Amyotrophe Lateralsklerose
Neurodegenerative Störungen
Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Blutkrankheiten (z. B. Sichelzellanämie)
Leberkrankheiten
Augenkrankheiten
Zystische Fibrose
Entwicklung von Keimzellen (Unfruchtbarkeit)
Bluthochdruck
CADASIL
Erkrankungen der Blutgefäße (z. B. Arteriosklerose)
Muskelschwäche
Tuberöse Sklerose
Rückenmarksverletzungen
Immundefizienz oder Immundefehlregulation
Autismus

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-11.

**d) Tabelle 7:** Übersicht klinischer Studien mit aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Zellen (2010–2016)

Erkrankung	hES-Zellen	hiPS-Zellen	hpPS-Zellen
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	19	2	
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	1		
Krankheiten des Kreislaufsystems	1		
Krankheiten des Nervensystems	2		1
Abstoßungsreaktionen		1	

Quelle: 14. Tätigkeitsbericht des RKI, S. 15, Datum: 07.07.2017.



Laufende Nr.: SF-12

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung + Forschungsstandort Deutschland

**INDIKATOR: NEUERSCHEINUNGEN ZU DEN STICHWORTEN „STAMMZELLEN“ UND „STAMMZELLFORSCHUNG“**

**DATENQUELLE:**

Online-Katalog der Deutschen Nationalbibliothek. Unter: <https://portal.dnb.de>

Zugriff: Juli 2017, Stand: k. A.

**VERFÜGBARKEIT DER DATEN:**

öffentlich

Die Nationalbibliothek (DNB) ist eine bundesunmittelbare Anstalt des öffentlichen Rechts. Ihre Aufgabe ist die Archivierung und bibliografische Erfassung in Deutschland veröffentlichter Medienwerke (Monografien, Zeitungen, Zeitschriften, Loseblattwerke, Karten, Musikalien, Tonträger, elektrische Publikationen). Darüber hinaus werden auch im Ausland veröffentlichte deutschsprachige Medienwerke, im Ausland veröffentlichte Übersetzungen deutschsprachiger Medienwerke, fremdsprachige Medienwerke über Deutschland sowie Exilpublikationen deutschsprachiger Emigranten/Emigrantinnen zwischen 1933 und 1950 erfasst. Seit 2006 werden zusätzlich Online-Publikationen systematisch berücksichtigt. Der Katalog der DNB erlaubt eine kostenlose Recherche innerhalb der umfassenden Bibliotheksbestände seit 1913. Nach Anbieterangaben werden eingegangene Publikationen mit einer Bearbeitungszeit von ca. einem Monat in den Katalog und in die Deutsche Nationalbibliografie eingetragen.

**ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:**

Für die Recherche relevanter Titel wurde der Suchbegriff „Stammzellforschung“ beziehungsweise Stammzell\*“ im Modus „Expertensuche“ im gesamten Bestand des Katalogs der DNB ab 2001 (Beginn der IAG *Gentechnologiebericht*) gesucht. Da es sich um eine Suche nach einem speziellen Begriff handelt, wurde eine über die Titelfelder hinausgehende Suchfunktion (Index = woe) verwendet. Im Bestand vermerkte Hochschulschriften wurden explizit ausgeschlossen, da sie für den interessierten Laien schwer zugänglich sind. Generell ausgeschlossen wurden Periodika sowie Normdaten für einzelne Personen, Organisationen, Veranstaltungen, Geografika, Sachbegriffe und Werktitel, die im Katalog der DNB geführt werden. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

**GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:**

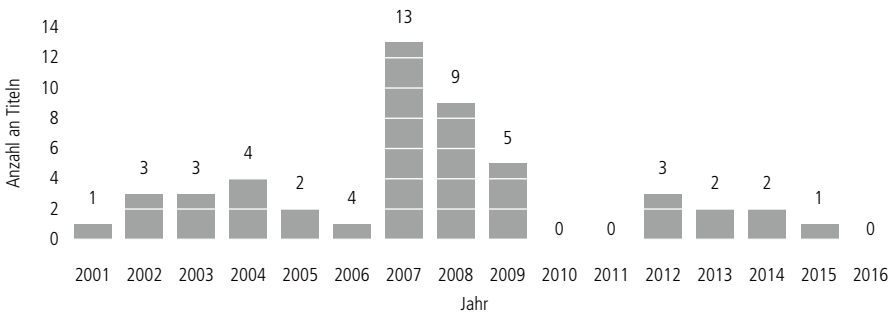
- a) Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“
- b) Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzell\*“

**BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:**

jährlich

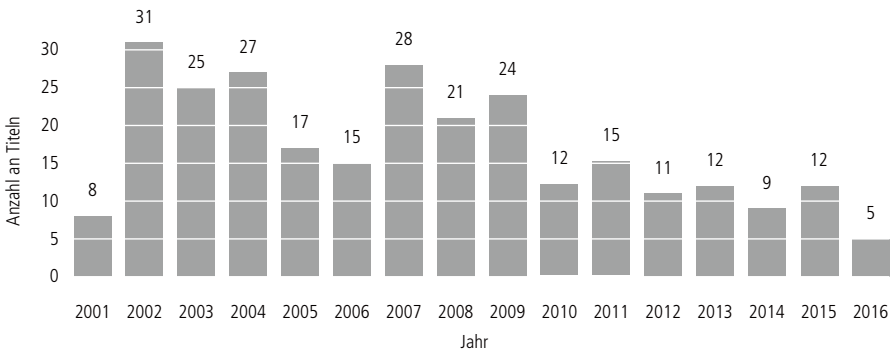
**AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

Der Indikator dokumentiert die publizistische Dichte für die gewählten Stichworte. Er zählt diejenigen Materialien, die auch der interessierten Öffentlichkeit frei zur Verfügung stehen. Über die (etwa in Fachjournalen geführte) wissenschaftsinterne Aushandlung liefert er keine Aussage.

**a) Abbildung 15:** Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“

Erfassung der im DNB-Katalog verzeichneten Titel bis zum Stichtag am 07.07.2017. Erweiterter Recherchemodus; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-12.

**b) Abbildung 16:** Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzell\*“

Erfassung der im DNB-Katalog verzeichneten Titel bis zum Stichtag am 07.07.2017. Erweiterter Recherchemodus; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-12.

Laufende Nr.: SF-13

Problemfeld: Tierversuche

**INDIKATOR: GENEHMIGTE ANZAHL AN TIEREN FÜR VERSUCHSVORHABEN MIT BEZUG ZUR STAMMZELLFORSCHUNG**

**DATENQUELLE:**

Datenbank AnimalTestInfo des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR). Unter: <https://www.animaltestinfo.de>  
Zugriff: August 2017; Stand 2016

**VERFÜGBARKEIT DER DATEN:**

öffentlich

In der Datenbank AnimalTestInfo beim BfR werden der Öffentlichkeit anonymisierte, allgemeinverständliche Zusammenfassungen über Tierversuchsvorhaben in Deutschland bereitgestellt. Das BfR wurde zu diesem Zweck vom Gesetzgeber beauftragt. Die Datenbank wurde 2014 freigeschaltet. Die Zusammenfassungen beinhalten beispielsweise Informationen über den Zweck der Versuche, den zu erwartenden Nutzen, der aus den Versuchen hervorgeht oder die möglichen Schäden für die Tiere. Recherchiert werden kann nach Anzahl der verwendeten Tiere, Tierart, Zweck der Versuche, Jahr und Stichwort.

**ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:**

Die Daten stammen aus einer Datenbank-Recherche beim BfR; In die Suchmaske eingegeben wurden: Zweck entsprechend den gesetzlichen Vorgaben: „alle“; Stichwortsuche über alle Textfelder, Stichwort: „Stammzell\*“; Dokumente, für die nur der Titel durchsuchbar ist: „zeige von diesen Dokumenten nur diejenigen an, deren Titel eins der gesuchten Stichworte enthält“.

**GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:**

- a) Anzahl Vorhaben mit genehmigten Tierversuchen in der Stammzellforschung pro Jahr
- b) Genehmigte Anzahl an Tieren für Versuchsvorhaben in der Stammzellforschung pro Jahr

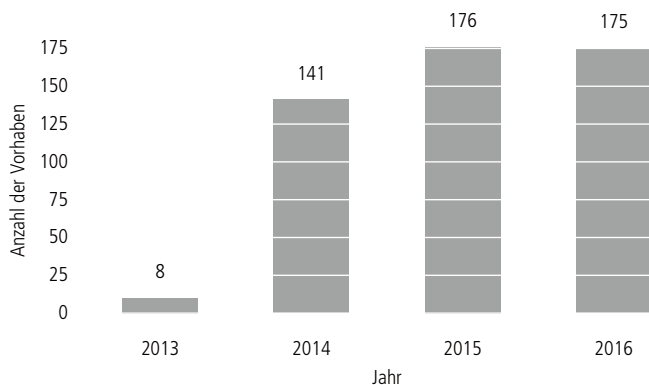
**BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:**

jährlich

**AUSSAGEFÄHIGKEIT:**

Der Indikator gibt Auskunft über die Anzahl genehmigter Versuchstiere für Vorhaben im Bereich der Stammzellforschung in Deutschland. Über die Ergebnisse, Projektlaufzeiten oder Anzahl der Mitarbeiter/-innen gibt er keine Auskunft. Die Anzahl genehmigter Tierversuche für 2013 ist nicht vollständig, da erst mit dem Inkrafttreten des Dritten Gesetzes zur Änderung des Tierschutzgesetzes am 12. Juli 2013 und der Tierschutz-Versuchstierverordnung am 13. August 2013 jedem Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens eine allgemeinverständliche Projektzusammenfassung beizufügen war. Die erste dieser Zusammenfassungen wurde im November 2013 an das BfR zum Zwecke der Veröffentlichung in der Datenbank geschickt. Die Anzahl genehmigter Tierversuche für das Jahr 2016 ist möglicherweise ebenfalls noch unvollständig, da die von den zuständigen Behörden übermittelten Projektzusammenfassungen an das BfR, innerhalb von 12 Monaten vom BfR in der Datenbank veröffentlicht werden und daher noch nicht alle Vorhaben gelistet sind.

**a) Abbildung 17:** Anzahl Vorhaben mit genehmigten Tierversuchen im Bereich der Stammzellforschung pro Jahr



Die Anzahl genehmigter Tierversuche für 2013 ist nicht vollständig.

Die Anzahl genehmigter Tierversuche für das Jahr 2016 ist möglicherweise ebenfalls noch unvollständig.

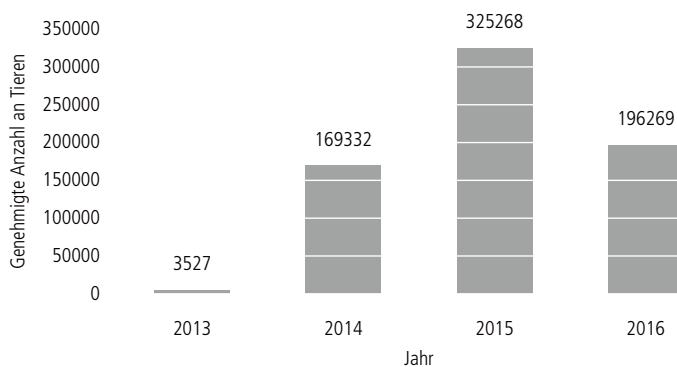
Forschungszweck: Grundlagenforschung; Translationale und anwendungsorientierte Forschung; Schutz der natürlichen Umwelt im Interesse der Gesundheit oder des Wohlbefindens von Menschen und Tieren;

Hochschulausbildung bzw. Schulung zum Erwerb, zur Erhaltung oder zur Verbesserung beruflicher Fähigkeiten;

Erhaltung von Kolonien etablierter genetisch veränderter Tiere, die nicht in anderen Verfahren verwendet werden;

Verwendung zu regulatorischen Zwecken und zur Routineproduktion.

**b) Abbildung 18:** Genehmigte Anzahl an Tieren für Versuchsvorhaben im Bereich der Stammzellforschung pro Jahr



Die Anzahl genehmigter Tierversuche für 2013 ist nicht vollständig.

Die Anzahl genehmigter Tierversuche für das Jahr 2016 ist möglicherweise ebenfalls noch unvollständig.

Tierarten: Mäuse, Ratten, Schweine, Zebrafische und andere Fische, Rhesusaffen, Pferde, Esel und Kreuzungen, Schafe, Marmosetten und Tamarine, Kaninchen, Meerschweinchen, Javaneraffen, Frettchen, Rinder.

Laufende Nr.: SF-14

Problemfeld: Realisierung Forschungsziele + Forschungsstandort Deutschland + Soziale Implikationen + Ethische Implikationen

### INDIKATOR: FÖRDERUNGEN IM BEREICH STAMMZELLFORSCHUNG DURCH DEN BUND

#### DATENQUELLE:

Datenbank „Förderkatalog des Bundes“. Unter: <http://foerderportal.bund.de/foekat/>  
Zugriff: August 2017; Stand 2016

#### VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

In der Datenbank „Förderkatalog des Bundes“ werden der Öffentlichkeit Informationen zu abgeschlossenen und laufenden Vorhaben der Projektförderung durch den Bund bereitgestellt. Der Datenbestand insgesamt umfasst mehr als 110.000 Förderungen. Die Datenbank enthält Vorhaben folgender Bundesministerien: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz.

#### ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Die Daten stammen aus einer Datenbank-Recherche beim Bund. In die Suchmasken eingegeben wurden in mehreren Schritten unter Thema die Stichwörter: „stammzell\*“; „hämatopoet\* stammzell\*“; „embryonal\* stammzell\*“; „induziert\* pluripotent\* stammzell\*“; „ELSA stammzell\*“; „ethi\* stammzell\*“. Suche anwenden auf: alle Vorhaben.

#### GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- Fördersumme durch den Bund im Zeitverlauf (2001–2016) für Stammzellforschung insgesamt
- Fördersumme durch den Bund im Zeitverlauf (2001–2016) für die Bereiche: hämatopoetische Stammzellforschung, embryonale Stammzellforschung, Forschung mit induzierten pluripotenten Stammzellen, ELSA (ethische, rechtliche und soziale Aspekte)-Forschung sowie Projekte zu Stammzellforschung, die ethische Aspekte berücksichtigen (nicht ELSA insgesamt).

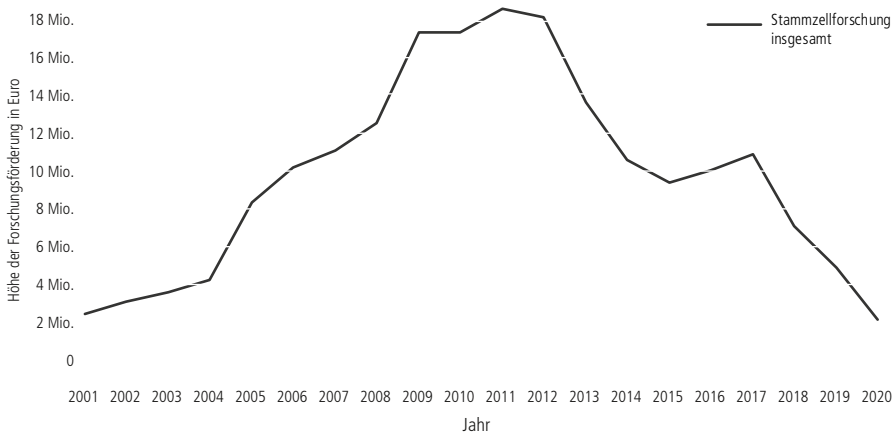
#### BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

#### AUSSAGEFÄHIGKEIT:

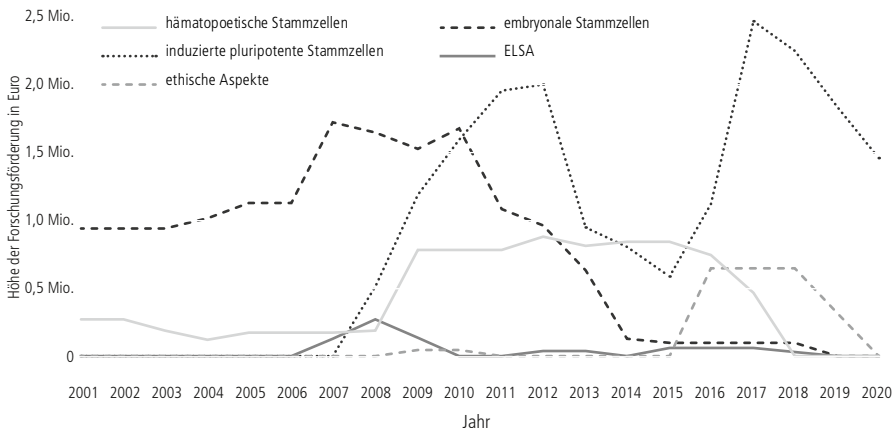
Der Indikator gibt Auskunft über die Höhe der Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund. Die Datenbank „Förderkatalog“ stellt nach eigenen Angaben keine 100%ige Abdeckung aller in den genannten Ministerien bewilligten Anwendungsfälle dar, da jedes Ressort eigenverantwortlich entscheidet, welche Anwendungsbereiche in den Förderkatalog gestellt werden. Die Darstellung ab 2017 ist unvollständig, da ab diesem Jahr noch Förderungen hinzu kommen können, die noch nicht in der Datenbank stehen. Die ab 2017 gelisteten Dateneinträge ergeben sich aus längeren Laufzeiten von Projekten, die bis 2016 im Förderkatalog eingetragen wurden. Im Vergleich der Abbildungen wird ersichtlich, dass die Fördersumme durch den Bund für Stammzellforschung insgesamt (a) Abbildung 19) wesentlich höher ist als die Fördersumme für die einzelnen Bereiche (b) Abbildung 20). Die Ursache liegt vermutlich darin, dass in der Datenbank nur die Themen der Projekte aufgenommen sind und hier die Stichwortsuche durchgeführt wird. Unter „Thema“ ist nicht immer benannt, um welche Art der Stammzellforschung es sich handelt. Abbildung 20 kann somit nur als grobe Tendenz verstanden werden.

**a) Abbildung 19:** Förderhöhe durch den Bund im Zeitverlauf (2001–2016) für Stammzellforschung insgesamt



Förderung der Stammzellforschung insgesamt. Die Daten ab 2017 sind unvollständig.  
Quelle: siehe Datenblatt SF-14.

**a) Abbildung 20:** Förderhöhe durch den Bund im Zeitverlauf (2001–2016) für einzelne Bereiche der Stammzellforschung



Forschungsförderung durch den Bund für Projekte mit hämatopoetischen Stammzellen, embryonalen Stammzellen, induzierten pluripotenten Stammzellen sowie Forschungsförderung von ELSA-Projekten im Bereich Stammzellforschung und von Projekten zu Stammzellforschung, die auch ethische Aspekte berücksichtigen. Die Daten ab 2017 sind unvollständig.  
Quelle: siehe Datenblatt SF-14.

### 11.3 Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigt sich anhand der Indikatoren folgendes Bild der Stammzellforschung:

- ▶ Die Stammzellforschung ist international und national ein zunehmend wichtiger Forschungsbereich mit zahlreichen Fachpublikationen (SF01). Von 2001 bis 2013 steigt die Anzahl internationaler Fachartikel zum Thema kontinuierlich an und bleibt von 2013 bis 2015 auf hohem Niveau konstant. Die Anzahl der Artikel mit deutscher Erstautorschaft steigt jedoch über den gesamten Zeitraum an (2001–2015). Die meisten Erstautorschaften aus Deutschland gibt es dabei auf dem Gebiet der hämatopoetischen Stammzellen (SF-01). Im Zeitraum 2013–2016 wurden mehr Artikel zu hES-Zellen publiziert als zu hiPS-Zellen oder hämatopoetischen Stammzellen (SF-01).
- ▶ Es existieren zahlreiche internationale und europäische Netzwerke zur Stammzellforschung. Auch in Deutschland gibt es Netzwerke auf nationaler, regionaler sowie auf Bundesländerebene. Seit dem Jahr 2002 gibt es zum Beispiel auf Länderebene das Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW (Nordrhein-Westfalen); seit dem Jahr 2013 das nationale German Stem Cell Network. Dies spiegelt intensive Vernetzungsaktivitäten auf dem Gebiet der Stammzellforschung in Deutschland wider (SF-02).
- ▶ Die Anzahl der Publikationen deutscher Forscher/-innen zur hES-Zell-Forschung steigt im Lauf der Jahre von 2001 bis 2013 an, ist jedoch im Vergleich zur Forschung mit adulten (hämatopoetischen) Zellen nachrangig (SF-03) (SF-01).
- ▶ Die Importzahlen für hES-Zellen der einzelnen Bundesländer schwanken im Verlauf der Jahre (2002–2016) deutlich. Insgesamt gesehen besonders aktiv sind die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und Bayern. Am wenigsten aktiv sind im Vergleich dazu Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein (SF-04). Bis Ende 2016 wurden vom Robert Koch-Institut 117 Genehmigungen für den Import von hES-Zellen erteilt. Die Anzahl an Genehmigungen schwankt, bleibt aber in der Größenordnung konstant (zwischen einem und 14 Anträgen pro Jahr) (SF-04). Die importierten hES-Zellen stammen aus zehn verschiedenen Ländern. In der Reihenfolge der Anzahl importierter Stammzelllinien sind dies: die USA, Singapur, Schweden, Israel, Großbritannien, Japan, Australien, Griechenland, Belgien und Spanien (SF-04).
- ▶ Die Anzahl der Forschergruppen und Einrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten, ist im Zeitraum von 2009 bis 2014 leicht angestiegen und anschließend wieder leicht gesunken (SF-05).

- ▶ Die meisten Forschergruppen, die in Deutschland mit hES-Zell-Linien arbeiten, nutzen auch hiPS-Zellen und vergleichen beide Stammzelltypen miteinander (SF-06).
- ▶ Die gesellschaftliche Auseinandersetzung mit der Stammzellforschung spiegelt sich unter anderem in der relativen Anzahl der Suchanfragen zur Stammzellforschung in der populären Suchmaschine Google wider (SF-07). Nach einem Höhepunkt 2008 sinkt ab 2009 die Anzahl der relativen Suchanfragen im Vergleich zum Zeitraum 2004–2009 deutlich (SF-07).
- ▶ Es werden jedes Jahr verschiedene öffentliche Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung durchgeführt. Die Anzahl der Veranstaltungen schwankt zwischen acht und 13 in den Jahren 2011 bis 2016 (SF-08).
- ▶ Das Thema ist in den überregionalen Printmedien *Der Spiegel*, *Die Zeit*, *SZ* und *F.A.Z.* weiterhin präsent, jedoch deutlich geringer als in den Jahren 2001 bis 2008 (SF-09).
- ▶ Es werden seit Beginn der Berichtsarbeit der IAG 2001 jedes Jahr zahlreiche Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland beim Deutschen Patentamt gelistet. Die Zahlen schwanken zwischen acht und 45 pro Jahr. Die Tendenz ist dabei eher sinkend (SF-10).
- ▶ Klinische Studien finden mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen bereits statt, bisher allerdings nur im Ausland. Die internationalen Studien umfassen Verletzungen des Rückenmarks, verschiedene Augenkrankheiten, Diabetes und Herzversagen (SF-11). Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen wird mittels krankheitsspezifischer iPS-Zellen erforscht (SF-11). Auch erste klinische Studien mit aus hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen werden bereits durchgeführt (SF-11).
- ▶ Die Anzahl der Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“ in der Nationalbibliothek schwankt im Berichtszeitraum 2001–2016 zwischen null und 13 Neuerscheinungen pro Jahr (SF-12). Für das Stichwort „Stammzell\*“ sind es fünf bis 31 Neuerscheinungen (SF-12). Die meisten Publikationen gab es 2002 und 2007.
- ▶ Es wird nach wie vor eine Vielzahl genehmigter Tierversuche mit Bezug zur Stammzellforschung (SF-13) durchgeführt (SF-13). 2015 wurden beispielsweise 176 Vorhaben mit mehr als 325.000 Tieren von der Datenbank des Bundesinstituts für Risikobewertung erfasst (SF-13).
- ▶ Die Fördersummen des Bundes für Stammzellforschung waren im Zeitraum 2008–2012 relativ hoch und sind seitdem stetig zurückgegangen (SF-14). Insgesamt betrachtet ist die Fördersumme für Projekte, die ethische Aspekte integrieren oder ethische, soziale und rechtliche Aspekte der Stammzellforschung untersuchen im Vergleich zur Gesamtförderung und zur Förderung einzelner Bereiche der Stammzellforschung gering (SF-14).



## 11.4 Literatur

Marx-Stölting, L./Ott E. (2015): Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung.  
In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie.  
Nomos, Baden-Baden: 169–209.

# 12. Anhang

## 12.1 Abbildungen und Tabellen

*Kapitel 2: Sabine Könniger und Lilian Marx-Stölting*

Problemfelder und Indikatoren zur Stammzellforschung

Tabelle 1 Printmediale Recherche zum Stichwort „Stammzell\*“ (Korpus A)

Tabelle 2 Internetrecherche zum Stichwort „Stammzell\*“ (Korpus B)

Tabelle 3 Internetrecherche zum Stichwort „Stammzell\* Stellungnahme“ (Korpus C)

Abbildung 1 Erhobene Problemfelder zur Stammzellforschung in Deutschland

*Kapitel 5: Peter Löser, Anke Guhr, Sabine Kobold, Andrea Seiler Wulczyn*

Zelltherapeutika auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen: internationale klinische Studien im Überblick

Tabelle 1 Klinische Studien auf Basis humaner pluripotenter Stammzellen

Tabelle 2 hES-Zell-Linien, deren Derivate derzeit in klinischen Studien eingesetzt werden

Abbildung 1 Geographische Verteilung der klinischen Studien auf Basis pluripotenter Stammzellen

*Kapitel 7: Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau*

Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem?

- Abbildung 1 Verteilung der 472 Treffer nach Jahren  
 Abbildung 2 Verteilung der Treffer nach Themenfeldern  
 Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung der Suchbegriffe im Textkorpus  
 Abbildung 4 Übersicht der ethischen Themenfelder

*Kapitel 11: Sabine Könniger, Kathrin Hunze, Lilian Marx-Stölting*

Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung

- Tabelle 1 Problemfelder der Stammzellforschung in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung  
 Abbildung 1 Jährliche Veröffentlichungen zum Thema Stammzellen  
 Abbildung 2 Veröffentlichungen in ausgewählten MeSH-Subkategorien (2013–2016)  
 Tabelle 2 Nationale und internationale Stammzellnetzwerke  
 Abbildung 3 hES-Zell-Publikationen deutscher Stammzellforscher/-innen  
 Abbildung 4 Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen  
 Tabelle 3 Importierte hES-Zell-Linien je Bundesland und Jahr  
 Tabelle 4 Anzahl der importierten hES-Zell-Linien nach Herkunftsland und Jahr  
 Abbildung 5 Anzahl deutscher Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten  
 Abbildung 6 Erteilte Genehmigungen für Forschungsvorhaben, die ausschließlich hES-Zell-Linien bzw. die hES- und hiPS-Zell-Linien gemeinsam verwenden  
 Abbildung 7 Relative Nachfrage nach dem Stichwort Stammzellforschung in der Google-Websuche für Deutschland (2004–2016)  
 Abbildung 8 Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung  
 Abbildung 9 Anzahl Printartikel zum Stichwort „Stammzellforschung“  
 Abbildung 10 Anzahl Printartikel zum Stichwort „Stammzell\*“  
 Abbildung 11 Anzahl Online-Artikel zum Stichwort „Stammzellforschung“  
 Abbildung 12 Anzahl Online-Artikel zum Stichwort „Stammzell\*“  
 Abbildung 13 Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmelde/-innen aus Deutschland (nach Titel-Stichwort und Anmeldejahr)  
 Tabelle 5 Klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen

- Abbildung 14 Laufende klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen nach Jahren
- Tabelle 6 Krankheiten, die mittels krankheitsspezifischer hiPS-Zellen erforscht werden
- Tabelle 7 Übersicht klinischer Studien mit aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Zellen (2010–2016)
- Abbildung 15 Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“
- Abbildung 16 Anzahl an Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzell\*“
- Abbildung 17 Anzahl Vorhaben mit genehmigten Tierversuchen im Bereich der Stammzellforschung pro Jahr
- Abbildung 18 Genehmigte Anzahl an Tieren für Versuchsvorhaben im Bereich der Stammzellforschung pro Jahr
- Abbildung 19 Förderhöhe durch den Bund im Zeitverlauf (2001–2016) für Stammzellforschung insgesamt
- Abbildung 20 Förderhöhe durch den Bund im Zeitverlauf (2001–2016) für einzelne Bereiche der Stammzellforschung

## 12.2 Autorinnen und Autoren

**Dr. Sina Bartfeld** – Juniorgruppenleiterin am Zentrum für Infektionsforschung, Universität Würzburg

**Silvia Basilio** – Promotionsstudentin am Department of Haematology, Cambridge Institute for Medical Research; wissenschaftliche Mitarbeiterin am Wellcome Trust and Medical Research Council Stem Cell Institute, Universität Cambridge, Großbritannien

**Dr. Daniel Besser** – Geschäftsführer des German Stem Cell Network (GSCN, Deutsches Stammzellnetzwerk), Berlin

**Uta Bittner, M.A.** – Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Centre for Health and Society, Medizinische Fakultät, Universität Düsseldorf

**Prof. Dr. Oliver Brüstle** – Lehrstuhlinhaber des Instituts für Rekonstruktive Neurobiologie, Medizinische Fakultät, Universität Bonn; Life & Brain GmbH, Bonn

**Prof. Dr. Hans Clevers** – Professor für Molekulare Genetik am University Medical Center Utrecht und der Utrecht Universität; Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research, Utrecht, Niederlande

**Prof. Dr. med. Heiner Fangerau** – Lehrstuhlinhaber und Direktor des Instituts für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Centre for Health and Society, Medizinische Fakultät, Universität Düsseldorf; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*

**Prof. Dr. Boris Fehse** – Leiter der Forschungsabteilung Zell- und Gentherapie an der Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*

**Sara Gerke, Dipl.-Jur. Univ., M.A. Medical Ethics and Law** – Geschäftsführerin des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim (IMGB)

**Prof. Dr. Berthold Göttgens** – Professor für Molekulare Hämatologie am Department of Haematology, Cambridge Institute for Medical Research; Wellcome Trust and Medical Research Council Cambridge Stem Cell Institute, Universität Cambridge, Großbritannien

**Anke Guhr, Dipl.-Dok.** – Mitarbeiterin der Zulassungsstelle für die Genehmigung von Anträgen nach dem Stammzellgesetz (StZG), Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

**Dr. Jürgen Hampel** – Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Sozialwissenschaften, Universität Stuttgart; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*

**Prof. Dr. Christine Hauskeller** – Professorin am Department of Sociology, Philosophy and Anthropology, Universität Exeter, Großbritannien; Mitglied der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

**Ira Herrmann** – Leiterin Administration und Geschäftsentwicklung Life & Brain GmbH, Bonn

**Martin Heyer** – Koordinator der ethisch-rechtlichen Arbeitsgemeinschaft, Kompetenznetzwerk Stammzellforschung Nordrhein-Westfalen (NRW), Universität Bonn

**Clara Hick, B.A. in PPE** – Department of Sociology, Philosophy and Anthropology, Universität Exeter, Großbritannien

**Prof. Dr. Ferdinand Hucho** – Emeritierter Professor für Biochemie, Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; stellvertretender Sprecher der IAG *Gentechnologiebericht*

**Kathrin Hunze** – Studentische Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht*, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften; Kunststudentin an der Universität der Künste, Berlin

**Dr. Johannes Jungverdorben** – Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Medizinische Fakultät, Universität Bonn; Postdoctoral Fellow am Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, New York, USA

**Sabine Kobold, Dipl.-Dok.** – Mitarbeiterin der Zulassungsstelle für die Genehmigung von Anträgen nach dem Stammzellgesetz (StZG), Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

**Prof. Dr. Martin Korte** – Leiter der Abteilung für Zelluläre Neurobiologie, Molekulare Zellbiologie, Zoologisches Institut, TU Braunschweig; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Sprecher der IAG *Gentechnologiebericht*

**Prof. Dr. Dr. Kristian Köchy** – Inhaber des Lehrstuhls für Theoretische Philosophie, Institut für Philosophie, Universität Kassel; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*

**Dr. Sabine Könninger** – Politikwissenschaftlerin, Romanistin; wissenschaftliche Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht*, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften

**Dr. Lei Lei** – Harbin Medical University, Department of Histology and Embryology, Harbin, China

**Dr. Peter Löser** – Leiter der Zulassungsstelle für die Genehmigung von Anträgen nach dem Stammzellgesetz (StZG) am Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

**Dr. Moritz Mall** – Postdoctoral Fellow an der Stanford University School of Medicine, Department of Pediatrics, Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Stanford, USA

**Dr. Lilian Marx-Stölting** – Biologin, Bioethikerin; wissenschaftliche Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht*, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften

**Prof. Dr. Bernd Müller-Röber** – Molekulare Pflanzenbiologie, Universität Potsdam, Institut für Informatik und Computational Science; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*

**Prof. Dr. Jens Reich** – Emeritierter Professor für Molekularbiologie, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*

**Vasilija Rolfes, M.A.** – Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Centre for Health and Society, Medizinische Fakultät, Universität Düsseldorf

**Hannah Schickl, Staatsexamen** – Analytische Philosophin, Bioethikerin; Koordinatorin und wissenschaftliche Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht*, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften; wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Systematische Theologie II (Ethik), Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg; Promotionsstudentin am Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Philosophische Fakultät, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

**Prof. Dr. Hans R. Schöler** – Direktor der Abteilung Zell- und Entwicklungsbiologie am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster; Professor an der Medizinischen Fakultät, Universität Münster; Mitglied der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Robert Koch-Institut, Berlin

**Dr. Andrea Seiler Wulczyn** – Leiterin der Geschäftsstelle der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

**Prof. Dr. Dres. h.c. Joseph Straus** – Professor für Patentrecht, Juristische Fakultät, Universität München und Universität Ljubljana, Slowenien; emeritierter Direktor des Max-Planck-Instituts für Innovation und Wettbewerb, München; Gastprofessor für internationales und vergleichendes Recht, George Washington Universität, Washington D.C., USA; Gastprofessor an der Tsinghua Universität, School of Law, Beijing, China

**Prof. Dr. Jochen Taupitz** – Geschäftsführender Direktor des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim (IMGB); Inhaber des Lehrstuhls für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung der Universität Mannheim; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*

**PD Dr. Andreas Till** – Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Medizinische Fakultät, Universität Bonn; Life & Brain GmbH, Bonn

**Prof. Dr. Jörn Walter** – Leiter der Arbeitsgruppe „Epigenetik“, Universität des Saarlandes, Fachbereich Biowissenschaften; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*

**Dr. Marius Wernig** – Associate Professor, Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Universität Stanford, USA

**Dr. Guangming Wu, DVM** – Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Abteilung Zell- und Entwicklungsbiologie, Münster

**Prof. Dr. Martin Zenke** – Direktor des Instituts für Biomedizinische Technik – Zellbiologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen und Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik, RWTH Aachen; Mitglied der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Robert Koch-Institut (RKI), Berlin; Mitglied der IAG *Gen-technologiebericht*

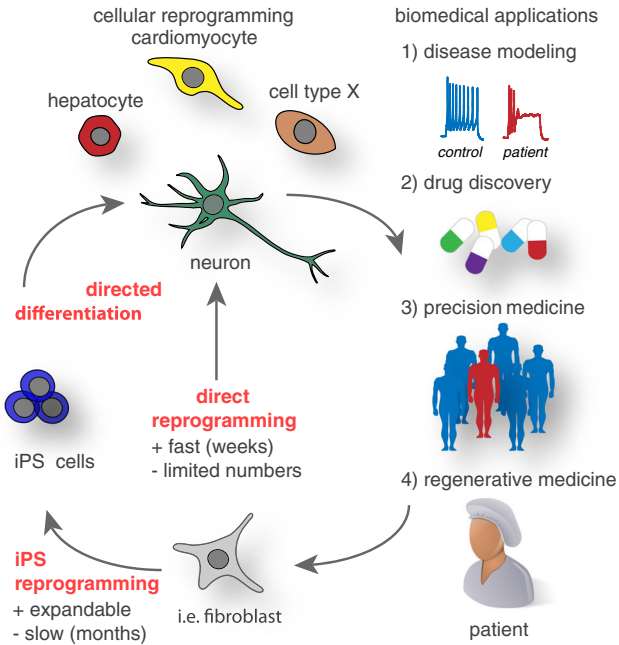




# 13. Online-Anhang

### 3.1 Mall/Wernig:

**Abbildung 1:** Techniken der zellulären Reprogrammierung und ihre Anwendung in der Medizin.

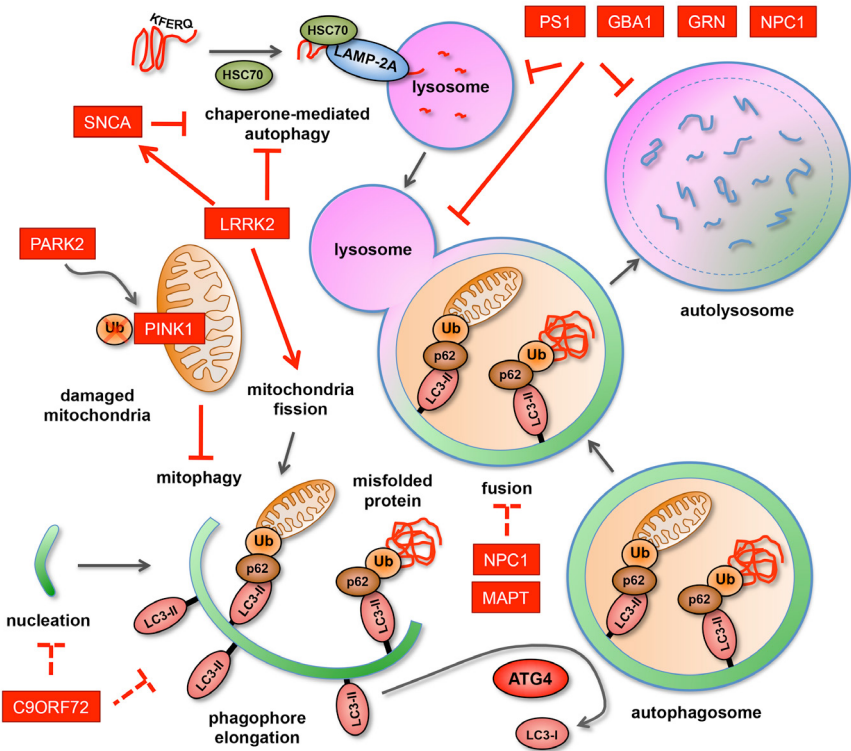


Quelle: Mall, M. und Wernig, M., J. Mol. Med. 95(7):695-703, 2017.

Diese Abbildung ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0. International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 3.2 Jungverdorben, Till, Brüstle:

**Abbildung 2:** Modellierung von Mutationen Autophagie-relevanter Gene, die mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind.

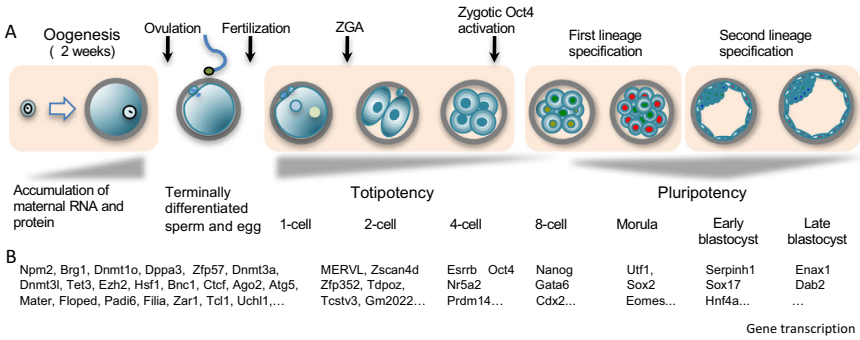


Quelle: Jungverdorben, J., Till, A. und Brüstle, O., J. Mol. Med. 95(7):705-718, 2017.

Diese Abbildung ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0. International Lizenz.

### 3.3 Wu, Lei, Schöler:

**Abbildung 3:** Totipotenz und Pluripotenz im Mausmodell.

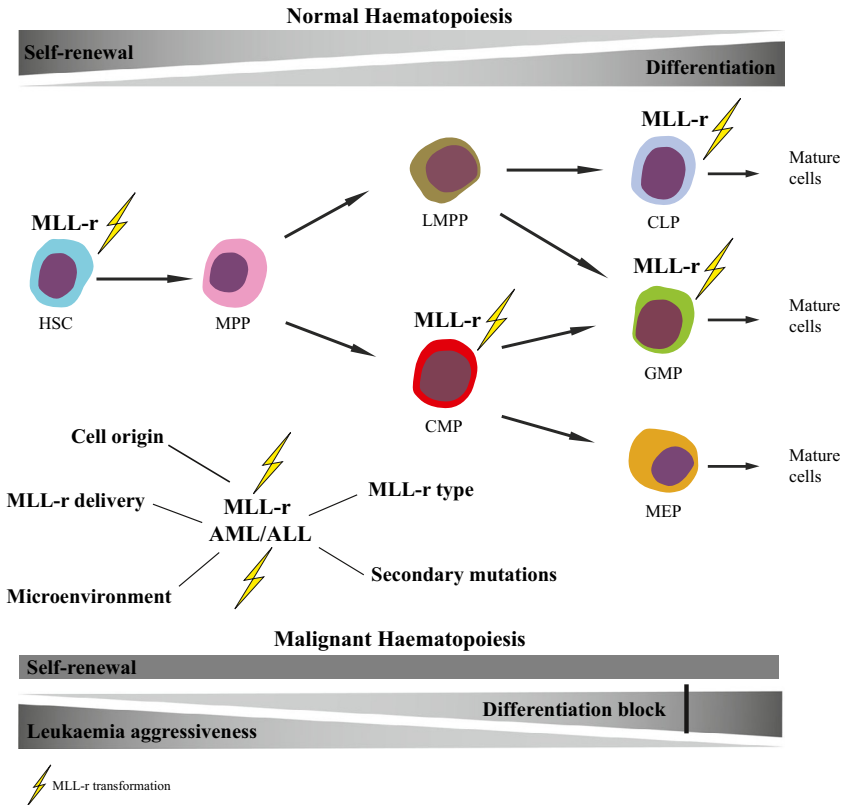


Quelle: Wu, G., Lei, L. und Schöler, H. R., J. Mol. Med. 95(7):687-694, 2017.

Diese Abbildung ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0. International Lizenz.

### 3.4 Basilio/Göttgens:

**Abbildung 4:** Fehlregulation der Blutzellentwicklung bei der Leukämie.

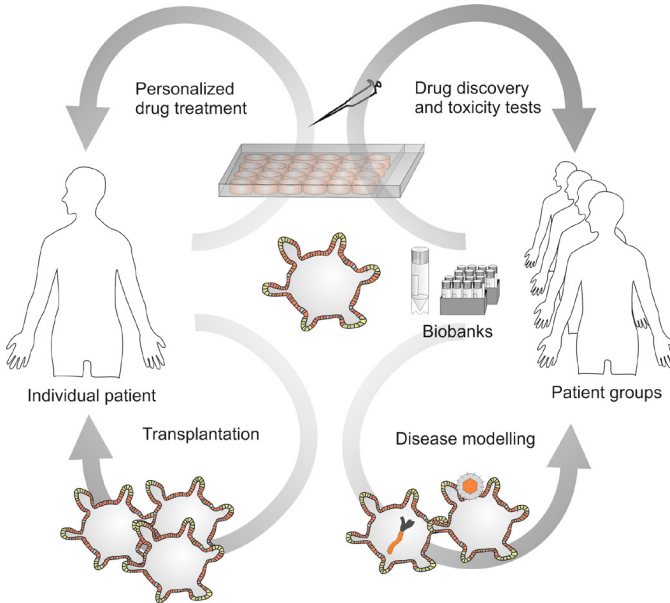


Quelle: Basilio, S. und Göttgens, B., J. Mol. Med. 95(7):719-727, 2017.

Diese Abbildung ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0. International Lizenz.

### 3.5 Bartfeld/Clevers:

**Abbildung 5:** Organoide haben ein hohes Potenzial für die Diagnostik, Therapie, Medikamentenentwicklung und Grundlagenforschung.



Quelle: Bartfeld, S. und Clevers, H., J. Mol. Med. 95(7):729-738, 2017.  
Nachdruck mit Genehmigung des Springer Verlages.