

*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 Genthapien 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 gewebe-spezifische 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.*