

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**18. Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020**

1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) wurde erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen. Das unabhängige und interdisziplinär zusammengesetzte Expertengremium prüft und bewertet Anträge auf Einfuhr und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des Stammzellgesetzes und gibt zu jedem Antrag eine Stellungnahme gegenüber der nach dem StZG zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), ab. Grundlage der Tätigkeit der Kommission sind das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit der Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277), zuletzt geändert durch Artikel 50 des Gesetzes zum Abbau verzichtbarer Anordnungen der Schriftform im Verwaltungsrecht des Bundes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626) (<http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.html>) sowie die Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663), zuletzt geändert durch Artikel 51 des o. g. Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626) (<http://www.gesetze-im-internet.de/zesv/index.html>).

Die Kommission ist ehrenamtlich tätig und besteht aus neun Mitgliedern und neun stellvertretenden Mitgliedern, die nach § 8 StZG die Fachrichtungen Biologie und Medizin (fünf Mitglieder) und die Fachgebiete der Ethik und Theologie (vier Mitglieder) vertreten (siehe Tabelle 1). Mit dem Ende der sechsten Berufungsperiode, die im August 2020 endete, schieden Frau Prof. Dr. Wobus, Herr Prof. Dr. mult. Knoepffler, Herr Prof. Dr. Stoecker und Herr Prof. Dr. Tanner aus der ZES aus. Für den nunmehr siebten Berufszeitraum (2020 bis 2023) wurden vierzehn Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder erneut sowie drei Mitglieder und ein stellvertretendes Mitglied zum ersten Mal in die ZES berufen. Die stellvertretenden Mitglieder nehmen ebenso wie die Mitglieder gemäß ZES-Verordnung regelmäßig an den Sitzungen und an der Beratung der Anträge teil.

Nach § 9 StZG ist es Aufgabe der Kommission, die beim RKI eingegangenen Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen im Hinblick auf ihre ethische Vertretbarkeit zu prüfen. Auf der Grundlage der von den Antragstellern eingereichten Unterlagen stellt die Kommission fest, ob ein Forschungsvorhaben, für das hES-Zellen eingeführt und/oder genutzt werden sollen, den Kriterien des § 5 StZG entspricht. § 5 StZG fordert, dass im Rahmen eines entsprechenden Antrags wissenschaftlich begründet darzulegen ist, dass a) mit dem Vorhaben hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verfolgt werden (§ 5 Nr. 1 StZG), b) die wissenschaftlichen Fragestellungen in anderen Systemen, beispielsweise in tierischen Zellmodellen, vorgeklärt worden sind (§ 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG) und c) sich der angestrebte Erkenntnisgewinn voraussichtlich nur unter Verwendung von hES-Zellen erreichen lässt (§ 5 Nr. 2 Buchstabe b StZG). Die ZES fasst die Ergebnisse ihrer Prüfung in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen und übermittelt diese dem RKI.

Gemäß § 14 ZESV erstellt die ZES jährlich einen Tätigkeitsbericht, der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht wird und auf den Internetseiten des BMG und des RKI eingesehen werden kann (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/s/stammzellgesetz.html#c1091> und http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html).

Mitglieder	Stellvertretende Mitglieder
Biologie	
Frau Prof. Dr. Katja Schenke-Layland (stellvertretende Vorsitzende) Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen	Frau Prof. Dr. Maria Wartenberg Universitätsklinikum Jena Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung
Herr Prof. Dr. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster	Herr Prof. Dr. Martin Zenke RWTH Aachen Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik
Medizin	
Herr Prof. Dr. Mathias Bähr Georg-August-Universität Göttingen Klinik für Neurologie	Herr Prof. Dr. Wolfram-H. Zimmermann Georg-August-Universität Göttingen Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Herr Prof. Dr. Anthony D. Ho Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Med. Universitätsklinik und Poliklinik	Frau Prof. Dr. Beate Winner Friedrich-Alexander-Universität Erlangen- Nürnberg Universitätsklinikum Erlangen Stammzellbiologische Abteilung
Frau Prof. Dr. Sonja Schrepfer Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie	Herr Prof. Dr. Ricardo E. Felberbaum Klinikum Kempten Oberallgäu Frauenklinik
Ethik	
Frau Prof. Dr. Dr. Sabine Salloch (stellvertretende Vorsitzende) Medizinische Hochschule Hannover Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin	Herr Prof. Dr. Dres. h. c. Michael Quante Westfälische Wilhelms-Universität Münster Philosophisches Seminar
Frau Prof. Dr. Silke Schicktanz Universitätsmedizin Göttingen Institut für Ethik und Geschichte der Medizin	Frau Prof. Dr. Christine Hauskeller University of Exeter (England) Department of Sociology, Philosophy and Anthropology
Theologie	
Herr Prof. Dr. Dr. Antonio Autiero (Vorsitzender) Westfälische Wilhelms-Universität Münster Katholisch-Theologische Fakultät	Herr Prof. Dr. Dr. Jochen Sautermeister Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn Katholisch-Theologische Fakultät
Herr Prof. Dr. Thorsten Moos Kirchliche Hochschule Wuppertal/Bethel Institut für Diakoniewissenschaft und Diakonie Management	Herr Prof. Dr. Hartmut Kreß Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn Evangelisch-Theologische Fakultät

Tabelle 1. Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand Dezember 2020.

2. Beratung und Prüfung von Anträgen nach § 5 StZG im Berichtszeitraum

Die ZES hat im Jahr 2020 insgesamt acht Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen auf Präsenz-Sitzungen und bedingt durch die Corona-Pandemie auf Videokonferenzen beraten. Zu allen Anträgen hat die ZES befürwortende Stellungnahmen abgegeben. Zusätzlich wurden drei Anträge auf Erweiterung bereits genehmigter Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen beraten und positiv bewertet.

Eine zusammenfassende Übersicht über die von der ZES positiv bewerteten Anträge, die vom RKI im Berichtszeitraum genehmigt worden sind, findet sich in Tabelle 2. Alle darin aufgeführten, von der ZES beratenen Vorhaben erfüllen die Voraussetzungen des § 5 StZG und sind in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG).

Lfd.-Nr.	Genehmigungs-inhaber(in)	Thematik der genehmigten Arbeiten	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (154)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Untersuchung der Rolle von zirkulären RNAs bei der Regulierung des Spleißens in humanen embryonalen Stammzellen und während der neuronalen Differenzierung	15.01.2020
2 (155)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Effekt einer spezifischen Mutation im <i>KCNQ1</i> -Gen auf die Entwicklung und Funktion von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten pankreatischen Beta-Zellen	23.03.2020
3 (156)	Herr Prof. Dr. Alexander Kleger, Universitätsklinikum Ulm	Charakterisierung der gastrointestinalen Manifestation der SARS-CoV-2-Infektion in aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten intestinalen Organoiden	24.04.2020
4 (157)	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München	Untersuchung von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten kardiovaskulären Vorläuferzellen auf ihre Eignung für die Therapie kardialer Erkrankungen im Großtiermodell	29.05.2020
5 (158)	Herr Dr. Claudio Acuna Goycolea, Universitätsklinikum Heidelberg	Untersuchung spezifischer Funktionen humaner Astrozyten und ihrer Rolle bei der Entstehung neurologischer Erkrankungen unter Nutzung von humanen embryonalen Stammzellen	11.06.2020
6 (159, 160)	Herr Dr. Claudio Acuna Goycolea, Universitätsklinikum Heidelberg Herr Dr. Varun Venkataramani, Universitätsklinikum Heidelberg	Modellierung humaner Glioblastome und Hirnmetastasen unter Nutzung von aus embryonalen Stammzellen abgeleiteten humanen neuronalen Zellen	26.06.2020
7 (161)	Herr Dr. Jacob J. Metzger, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in Organoiden zur quantitativen Untersuchung der kortikalen Entwicklung und damit assoziierter Krankheiten des Menschen	29.09.2020

8 (162)	Herr Prof. Dr. Wolfram-H. Zimmermann, Universitätsmedizin Göttingen	Nutzung humaner embryonaler Stammzellen zur Entwicklung menschlicher Gewebe für die Arzneimittelforschung	14.10.2020
Erweiterungen bereits genehmigter Anträge			
9 Erweiterung der Genehmigung (125)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Untersuchungen zur Rolle des humanen endogenen Retrovirus H (HERV-H) bei der Regulation der Pluripotenz humaner embryonaler Stammzellen	06.01.2020
10 Erweiterung der Genehmigung (102)	Frau Prof. Dr. Ulrike Nuber, Technische Universität Darmstadt	Untersuchungen zur Rolle von MECP2 bei der Entwicklung des Rett-Syndroms. Entwicklung von Methoden zur Isolierung und Anreicherung neuronaler Vorläuferzellpopulationen	16.01.2020
11 Erweiterung der Genehmigung (123)	Frau Dr. Insa S. Schröder, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt	Untersuchung von molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Schädigung von Zellen des menschlichen Zentralnervensystems durch ionisierende Strahlung und Chemotherapeutika	19.03.2020

Tabelle 2. Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2020 nach positiver Bewertung durch die ZES vom RKI genehmigt wurden. Die in der linken Spalte in Klammern gesetzten Nummern entsprechen den Genehmigungsnummern, wie sie dem Register des RKI zu entnehmen sind (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html).

In einem Antragsverfahren (Lfd.-Nr. 6) wurden zwei identische, formal voneinander unabhängige Genehmigungen erteilt.

Das Ziel des ersten in Tabelle 2 aufgeführten Forschungsvorhabens (154. Genehmigung nach dem StZG) besteht in der Klärung der Frage, ob und auf welchem Wege humanspezifische zirkuläre RNAs (*circular RNAs*, circRNAs) an der Regulation von frühen Entwicklungsprozessen menschlicher Zellen beteiligt sind, insbesondere an der Aufrechterhaltung von Pluripotenz und an der neuronalen Differenzierung. Dabei soll insbesondere erforscht werden, ob und inwieweit circRNAs den Prozess des RNA-Spleißens über direkte trans-RNA-RNA-Interaktionen zwischen circRNAs und unreifen mRNAs beeinflussen können. Im Vorhaben sollen daher RNA-Seq-Bibliotheken aus naiven und geprägten hES-Zellen sowie aus sich neuronal differenzierenden hES-Zellen hergestellt, sequenziert und unter Nutzung bioinformatischer Analysemethoden lineare und zirkuläre Spleißprodukte sowie deren trans-RNA-RNA-Interaktionspartner identifiziert werden. Die Forschungsarbeiten sollen zu neuen Erkenntnissen über die Funktion von circRNAs beim Spleißen in humanen pluripotenten Stammzellen und während neuronaler Differenzierungsvorgänge in menschlichen Zellen beitragen. Diese Erkenntnisse können zudem in der längerfristigen Perspektive für die Aufklärung von Erkrankungen von Bedeutung sein, bei deren Entstehung und Verlauf nicht-kodierende RNAs eine Schlüsselrolle spielen, beispielsweise verschiedene Krebsarten oder neurodegenerative Erkrankungen.

Im Rahmen des zweiten Forschungsvorhabens (155. Genehmigung nach dem StZG) soll untersucht werden, ob und in welcher Weise eine spezifische Mutation im *KCNQ1*-Gen, das für ein Kaliumkanalprotein codiert, die Differenzierung pluripotenter Stammzellen zu pankreatischen Beta-Zellen beeinträchtigt und damit zur Entstehung eines Diabetes beitragen könnte. Diese Veränderung führte in einem Patienten zu einem permanenten neonatalen Diabetes mellitus. Um die der Entwicklungen des permanenten neonatalen Diabetes mellitus zugrundeliegenden Mechanismen zu entschlüsseln, soll zunächst die patientenspezifische Mutation in hES-Zellen eingeführt werden. Die genetisch veränderten Zellen sollen dann in Richtung pankreatischer Beta-Zellen differenziert und ihre Eigenschaften auf molekularer und

funktionaler Ebene umfassend untersucht werden. Aus den Ergebnissen der Arbeiten lassen sich aller Voraussicht nach neue Erkenntnisse über die molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Pathogenese des hier beobachteten permanenten neonatalen Diabetes mellitus gewinnen. Die Forschungsarbeiten können darüber hinaus ggf. auch zu einem besseren Verständnis von der Rolle von KCNQ1 bei der Pankreasentwicklung des Menschen beitragen.

Der Schwerpunkt des dritten Forschungsvorhabens (156. Genehmigung nach dem StZG) liegt auf der Untersuchung der bislang nicht bekannten molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Infektion von Zellen des menschlichen Gastrointestinal-Traktes durch das neuartige Corona-Virus SARS-CoV-2, wobei aus embryonalen Stammzellen abgeleitete menschliche Darm-Organoiden als Infektionsmodell genutzt werden sollen. Hintergrund für die Forschungsarbeiten sind zahlreiche Berichte, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2, das schwere Atemwegserkrankungen mit teils letalem Ausgang auslöst, bei einem Teil der Patienten auch zu Symptomen gastrointestinaler Erkrankungen führt. Auf der Grundlage publizierter Protokolle sollen hES-Zellen zunächst zu Darm-Organoiden differenziert und mit SARS-CoV-2 infiziert werden. Anschließend sollen jene intestinalen Zelltypen bestimmt werden, die für das Virus permissiv sind bzw. die infolge der Infektion Schädigungen aufweisen, und die Effekte der viralen Infektion sowie die virale Replikation in intestinalen Zellen sollen umfassend untersucht werden. Im Anschluss daran soll getestet werden, ob und inwieweit bereits für die Behandlung von Menschen zugelassene antivirale Wirkstoffe die Infektion von intestinalen Zellen bzw. die Vermehrung/Assemblierung des Virus in intestinalen Zellen hemmen. Insgesamt können die beantragten Forschungsarbeiten dazu beitragen, die molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Infektion von Zellen des menschlichen Verdauungstraktes mit SARS-CoV-2 zu verstehen und auf dieser Grundlage ggf. neue Therapieansätze für die Behandlung der von SARS-CoV-2 verursachten Erkrankungen im Magen-Darm-Trakt zu entwickeln.

Im Rahmen des vierten Forschungsvorhabens (157. Genehmigung nach dem StZG) soll in einem Großtiermodell (Schwein) geprüft werden, ob aus hES-Zellen abgeleitete kardiale Vorläuferzellen sich zur Regeneration des Herzens bei Herzinsuffizienz eignen. Die Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) ist eine der Haupttodesursachen in den westlichen Industrieländern. Schwere Herzinsuffizienz führt infolge von Pumpversagen oder malignen Herzrhythmusstörungen zu einer hohen Mortalität (ca. 50%) innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung. Effiziente Therapien zur kardialen Regeneration stehen bislang nicht zur Verfügung. Im Vorhaben sollen hES-Zellen daher nach etablierten Vorgehensweisen zunächst zu kardialen Vorläuferzellen differenziert und in Schweine transplantiert werden, bei denen zuvor eine Gewebeläsion des Herzens durch Radiofrequenzablation (RFA) oder durch Myokardischämie induziert wurde. Zudem soll eine Transplantation auch in Schweine erfolgen, die eine genetisch bedingte Kardiomyopathie aufweisen. Anhand verschiedener Parameter soll anschließend ermittelt werden, inwieweit die transplantierten kardialen Vorläuferzellen eine Regeneration des geschädigten Herzmuskels bewirken, wobei zum einen das Überleben, die Proliferation und die Reifung der Zellen untersucht und zum anderen therapeutische Effekte bewertet werden sollen. Da eine dauerhafte Immunsuppression beim Menschen mit teils erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist, sollen die oben genannten Untersuchungen auch unter Verwendung einer bereits publizierten, mehrfach transgenen hypoimmunogenen hES-Zell-Linie durchgeführt werden. Aus den genannten Untersuchungen sollen vor allem neue Erkenntnisse über das Potential von aus humanen pluripotenten Stammzellen hergestellten kardialen Vorläuferzellen zur *In-vivo*-Regeneration des Herzens gewonnen werden. Dies kann ggf. für die zukünftige Behandlung der Herzinsuffizienz von hoher Relevanz sein.

Im Mittelpunkt des fünften Forschungsvorhabens (158. Genehmigung nach dem StZG) stehen die Herstellung und Nutzung funktionsfähiger hES-Zell-abgeleiteter Astrozyten. Die humanen Astrozyten sollen auf der Grundlage publizierter Vorgehensweisen aus hES-Zellen hergestellt und für die Beantwortung verschiedener Forschungsfragen genutzt werden. Im ersten Teil des

Projekts sollen die aus hES-Zellen abgeleiteten Astrozyten als Trägerschicht/trophischer Support zur Ko-Kultivierung mit Neuronen verwendet werden, um, unter Vermeidung der Nutzung muriner Astrozyten, rein humane funktionale neuronale Netzwerke zu etablieren und die Frage zu klären, ob und inwieweit durch den Einsatz von humanen Astrozyten in den neuronalen Netzwerken stärker authentische Zellmodelle entwickelt werden können. Der Schwerpunkt eines zweiten Teilprojekts liegt in der Untersuchung des Beitrags humaner Astrozyten und von diesen sekretierter Faktoren auf die Fähigkeit von mit den Astrozyten gemeinsam kultivierten humanen Neuronen zur Synapsenbildung. In einem dritten Teilprojekt soll schließlich ermittelt werden, ob und auf welche Weise mit neuropsychiatrischen Erkrankungen assoziierte Mutationen, die zu einer veränderten Funktion von Astrozyten führen, zur Auslösung und Entwicklung der entsprechenden Erkrankungen beitragen. Im Ergebnis der Arbeiten können sich neue Erkenntnisse über die Funktion menschlicher Astrozyten für neuronale Netzwerke und ihren Einfluss auf die Bildung und Eigenschaften von Synapsen ergeben. Zudem werden Erkenntnisse über Prozesse erwartet, die infolge einer veränderten Astrozytenfunktion zu Veränderungen der Synaptogenese und der Funktionalität von Synapsen führen, was zur Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Autismus beitragen kann.

Im Rahmen des sechsten Forschungsvorhabens (159. und 160. Genehmigung nach dem StZG) soll ein besseres Verständnis von Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und Nervenzellen erarbeitet und insbesondere untersucht werden, welche Rolle Synapsen zwischen Neuronen und Tumorzellen bei der Progression von Hirntumoren spielen. Die Forschungsarbeiten erfolgen vor dem Hintergrund neuer Erkenntnisse darüber, dass Neurone mit sich im Gehirn entwickelnden Tumoren über neu ausgebildete Synapsen wechselwirken, was offenbar zu einem verstärkten Tumorwachstum führt. Die molekularen Ursachen der durch synaptische Wechselwirkungen verstärkten Tumor-Progression sind bislang wenig bekannt. Im Vorhaben sollen daher zunächst verschiedene Ko-Kulturmodelle mit aus hES-Zellen abgeleiteten neuronalen Zellen und Gliom- oder Hirnmetastasen-Zelllinien etabliert werden. Der Effekt dieser Ko-Kultur auf das Wachstum der Tumorzellen und deren Eigenschaften soll dann ermittelt und die zwischen den verschiedenen Zelltypen entstehenden Synapsen auf morphologischer, molekularbiologischer und funktionaler Ebene umfassend charakterisiert werden. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeiten liegt auf der Identifizierung von Angriffspunkten für neue Therapien für Hirntumore und auf der Klärung der Frage, ob und inwieweit sich die neu etablierten Ko-Kulturmodelle zur Testung der Wirkung von ionisierender Strahlung und Chemotherapeutika auf das Tumorwachstum eignen. Aus den Ergebnissen der Arbeiten können sich neue Erkenntnisse über die der Initiation und Progression von Tumoren des Gehirns zugrundeliegenden molekularen und zellulären Mechanismen ergeben, die eine Grundlage für die Entwicklung von neuen Therapien bei Hirntumorerkrankungen bilden können.

Gegenstand des siebten Forschungsvorhabens (161. Genehmigung nach dem StZG) unter Verwendung von hES-Zellen ist die Etablierung von Methoden für die reproduzierbare Gewinnung menschlicher kortikaler Organoide, an denen Fragestellungen zur Entwicklung des menschlichen Kortex beantwortet und molekulare und zelluläre Grundlagen neuronaler Entwicklungsstörungen sowie neurodegenerativer Krankheiten *in vitro* untersucht werden können. Hierbei sollen zunächst die Vorgehensweisen für die Gewinnung kortikaler Organoide aus hES-Zellen weiterentwickelt und optimiert werden, wobei durch Nutzung von vorgegebenen Mikrostrukturen für die Differenzierung eine hohe Reproduzierbarkeit der Eigenschaften der Organoide angestrebt wird. Nach umfangreicher Charakterisierung der Organoide soll die weitere Reifung dieser Zellen in den kortikalen Organoiden, insbesondere hinsichtlich der Synaptogenese und der Entstehung der mehrlagigen Struktur des Kortex, über einen längeren Zeitraum analysiert werden. Schließlich sollen die kortikalen Organoide zur Modellierung neuronaler Entwicklungsstörungen sowie neurodegenerativer Krankheiten eingesetzt werden, wobei mit den entsprechenden Erkrankungen/Entwicklungsstörungen assoziierte Mutationen u. a. in hES-Zellen erzeugt werden sollen, die dann Ausgangspunkt für die Herstellung entsprechend mutierter kortikaler Organoide sein sollen. Die Arbeiten sollen

vergleichend auch unter Verwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) durchgeführt werden. Im Ergebnis der Arbeiten können neue, auf menschlichen Nervenzellen basierende *In-vitro*-Modellsysteme geschaffen werden, die die kortikale Entwicklung beim Menschen nachbilden, so dass komplexe Entwicklungsvorgänge und die mit neuronalen Entwicklungsstörungen und neurodegenerativen Krankheiten einhergehenden Veränderungen und die diesen Prozessen zugrundeliegenden Mechanismen untersucht werden können. Dadurch können neue Erkenntnisse über die der humanen Kortex-Entwicklung zugrundeliegenden molekularen und zellulären Prozesse gewonnen und Pathogenesemechanismen neuronaler Entwicklungsstörungen und neurodegenerativer Krankheiten aufgeklärt werden. Ferner können die Arbeiten die Grundlage für die künftige Entwicklung neuer pharmakologischer Testsysteme für die Wirkstoffentwicklung schaffen, was für die Entwicklung neuer Therapien bedeutsam sein kann.

Zentrales Ziel des achten Forschungsvorhabens (162. Genehmigung nach dem StZG) ist es, auf humanen Zellen basierende 3D-Gewebemodelle für Skelettmuskelgewebe, Bindegewebe, Nervengewebe und Lebergewebe als pharmakologische und toxikologische *In-vitro*-Testsysteme zu etablieren und hinsichtlich ihrer Reifung und Funktionalität zu untersuchen. Außer für die Anwendungen in der Arzneimittelentwicklung sollen die hier zu etablierenden Gewebe auch mit Blick auf ihre mögliche Verwendung in künftigen Gewebeersatztherapien beim Menschen entwickelt und analysiert werden. Für die Herstellung der menschlichen 3D-Gewebemodelle sollen sowohl *Tissue Engineering*-Techniken zur Anwendung kommen, als auch Organoid-Ansätze genutzt werden. Es wird erwartet, dass Prüfverfahren die – im Gegensatz zu zweidimensionalen Zellkulturen oder Tiermodellen – auf den angestrebten 3D-Gewebemodellen mit menschlichen Zellen basieren, die Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneistoffen besser vorhersagen können, als dies bislang möglich ist. Alle Arbeiten sollen vergleichend auch unter Verwendung von hiPS-Zellen durchgeführt werden, um die Äquivalenz von Gewebemodellen, die aus dem jeweiligen Zelltyp abgeleitet wurden, zu bestätigen bzw. Unterschiede zu bestimmen.

Für drei erteilte Genehmigungen wurden im Berichtszeitraum erweiternde Forschungsarbeiten beantragt, zu denen sich die ZES im Vorfeld der Genehmigung äußerte (siehe Lfd.-Nr. 9, 10 und 11 in Tabelle 2).

Der Schwerpunkt des unter Nr. 9 aufgeführten Forschungsvorhabens liegt auf der Untersuchung der potentiellen Rolle des humanen endogenen Retrovirus H (HERV-H) für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz humaner embryonaler Stammzellen. Das Ziel der Forschungsarbeiten bleibt grundsätzlich unverändert. Bei der Bearbeitung des Vorhabens hat sich jedoch die Notwendigkeit zur Durchführung ergänzender Forschungsarbeiten ergeben. Durch diese Arbeiten soll zum einen geklärt werden, ob eine erhöhte LINE1(L1)-Transposition, die mit einem verstärkten Auftreten von DNA-Doppelstrangbrüchen einhergeht und mit verstärkter Apoptose-Aktivität assoziiert ist, durch HERV-H unterdrückt wird, wodurch zur Aufrechterhaltung einer (ggf. naiven) pluripotenten Stammzell-Population beigetragen werden könnte. Zum anderen sind die Forschungsarbeiten darauf gerichtet, eine bislang nicht bekannte mögliche Funktion des Produktes des *ESRG*-Gens, dessen Expression von HERV-H kontrolliert wird, bei der Regulation der Telomeren-Länge zu belegen. Die entsprechenden Experimente sollen Hinweise auf die mechanistischen Grundlagen einer möglichen Regulation von Pluripotenz durch HERV-H erbringen und ein tieferes Verständnis über Funktionen von *ESRG* bei der Regulation von Pluripotenz in menschlichen Zellen ermöglichen. Insgesamt können sich aus den Ergebnissen der zusätzlichen Arbeiten neue Erkenntnisse über die Rolle von HERV-H während der Entwicklung früher embryonaler Zellen des Menschen ergeben.

Im Rahmen des unter Nr. 10 aufgeführten Forschungsvorhabens sollen u. a. Verfahren entwickelt werden, mit denen verschiedene Subpopulationen neuraler Vorläuferzellen, die aus pluripotenten Stammzellen des Menschen differenziert wurden, anhand spezifischer Oberflächenmarker voneinander getrennt und jeweils angereichert werden können. Die angereicherten neuralen Vorläuferzellen sollen dann *in vitro* umfassend charakterisiert werden. In Erweiterung der bislang genehmigten Arbeiten soll nun ergänzend auch eine

Charakterisierung *in vivo* (nach Transfer in Hühnerembryonen) erfolgen. Die Arbeiten können insgesamt Grundlagen für die Bereitstellung besser charakterisierter und reinerer Populationen neuraler Vorläuferzellen für die Differenzierung in den jeweils interessierenden neuronalen Zelltyp schaffen. Auf diesem Wege könnten auch klinisch relevante neurale Zelltypen in größerer Menge und Reinheit bereitgestellt werden, als dies gegenwärtig möglich ist.

Im Rahmen des unter Nr. 11 aufgeführten Vorhabens, in dem die Untersuchung zu den Folgen ionisierender Strahlung allein oder in Kombination mit Tumormedikamenten an Populationen spezifischer Neurone bzw. an zerebralen Organoiden erfolgt, sollen ergänzend durch Kultivierung der Neurone bzw. zerebralen Organoiden mit Tumorzellen und durch Vaskularisierung der Organoiden stärker realistische Modelle für die Bewertung von möglichen toxischen Effekten von Strahlung/Tumormedikamenten auf humane neurale Zellen etabliert werden. Ferner sollen auch Tumore durch gezielte Überexpression spezifischer Onkogene (bzw. durch Hemmung der Expression von Tumorsuppressor-Genen) in den Zellen zerebraler Organoiden induziert und anschließend ebenfalls für die Untersuchung möglicher schädigender Wirkungen von Strahlung/Tumormedikamenten auf neurale Zellen genutzt werden. Die Forschungsarbeiten sollen weiterhin dazu beitragen, das Verständnis über die zellbiologischen und molekularen Prozesse in Nervenzellen bei der Bestrahlung bzw. medikamentösen Behandlung von Hirntumoren zu vertiefen und auf diesem Wege Grundlagen für die Etablierung von Zellmodellen zur Vorhersage möglicher neurotoxischer Effekte von Strahlung und Tumormedikamenten im menschlichen Gehirn zu schaffen.

Weitere Informationen zum Inhalt der Forschungsvorhaben können dem Register des RKI (<http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register-inhalt.html>) entnommen werden. Die wesentlichen Argumente der ZES, die die Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, die ausreichende Vorklärung der jeweiligen Forschungsfragen sowie die Notwendigkeit der Verwendung humaner ES-Zellen begründen, haben jeweils auch Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

Ferner hat sich die ZES auf ihrer 103. ordentlichen Sitzung am 15. Januar 2020 über den neuesten Stand der Forschung zur Selbstorganisation des frühen Säugetierembryos informiert. In der letzten Zeit gab es dazu neue Forschungsansätze unter Verwendung von Embryonen-Kulturen und künstlichen Embryonen-Modellen. Dadurch können erstmals sehr frühe Phasen der Embryonalentwicklung *in vitro* abgebildet und im Detail untersucht werden. Die ZES diskutierte im Kontext der zunehmenden Verwendung von künstlichen Embryonen-Modellen aus Stammzellen in der Forschung und ihrer rasanten Weiterentwicklung die damit verbundenen rechtlichen und ethischen Probleme.

Von den im Berichtszeitraum beratenen Neuanträgen wurden zwei von Forschern bzw. Institutionen eingereicht, die bislang nicht im Besitz einer Genehmigung nach dem StZG waren. Sechs Anträge wurden von Forschern bzw. Institutionen gestellt, die bereits in der Vergangenheit Genehmigungen nach dem StZG erhalten hatten. Alle Anträge wurden nach Vorliegen der Stellungnahme der ZES vom RKI genehmigt. In ihrer nunmehr 18 Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES zu insgesamt 158 Anträgen auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen Stellungnahmen gegenüber dem RKI abgegeben. Zusätzlich sind bislang insgesamt 39 Anträge auf Erweiterungen bereits genehmigter Projekte vom RKI genehmigt worden, wobei die ZES auch hierzu jeweils eine Stellungnahme abgegeben hat. Das RKI ist bei der Entscheidung über die Genehmigungsfähigkeit von Anträgen bislang in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt.

Das RKI hat seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes 162 Genehmigungen erteilt, die zum Teil erweitert wurden. Zweiunddreißig dieser Genehmigungen sind bislang erloschen. Gegenwärtig führen in Deutschland 88 Gruppen an 53 Forschungseinrichtungen genehmigte Forschungsarbeiten mit hES-Zellen durch (Stand 31.12.2020).

3. Entwicklungen und Tendenzen der Forschung unter Verwendung humaner embryonaler Stammzellen in Deutschland

3.1. Forschungsthemen im Berichtszeitraum

3.1.1 In-vitro-Krankheitsmodelle mit hPS-Zellen

Ein maßgeblicher Teil der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben zielt auch weiterhin darauf, humane Zellmodelle für die Aufklärung von molekularen und zellulären Ursachen von Erkrankungen bereitzustellen und funktionale Konsequenzen von Gendefekten für die Pathogenese von Erkrankungen des Menschen auf zellulärer Ebene zu bestimmen. Dabei stehen vor allem neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen im Mittelpunkt des Interesses (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 5, 6, 7). Andere Projekte zielen auf die Etablierung von Zellmodellen für die Untersuchung der zellulären und molekularen Grundlagen des permanenten neonatalen Diabetes mellitus (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 2) und der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19, Tabelle 2, Lfd.-Nr. 3). Die Arbeiten sollen teils auch zur Identifizierung von möglichen Angriffspunkten für pharmakologische Interventionen führen und damit letztlich zur Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren zur Behandlung dieser schweren und teils nur unzureichend behandelbaren Erkrankungen beitragen.

3.1.2 Präklinische Forschung mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen

Auch Forschungsarbeiten, die der präklinischen Forschung zuzurechnen sind, wurden im Berichtszeitraum bewertet (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 4). Hier sollen unter Verwendung eines Großtiermodells (Schwein) neue Erkenntnisse über das Potential aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnener kardialer Vorläuferzellen zur *In-vivo*-Regeneration des Herzens erlangt werden. Dies ist für die zukünftige Behandlung von Herzmuskelschäden, wie sie infolge von Infarkten, Herzmuskel-Entzündungen oder genetisch bedingten Erkrankungen auftreten, von hoher Relevanz.

3.1.3 Zell- und Gewebemodelle für die toxikologische und pharmakologische Testung

Die Gewinnung von aus humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) abgeleiteten Zellen zur Entwicklung menschlicher dreidimensionaler Zell- und Gewebemodelle, die die Grundlage für die künftige Entwicklung prädiktiver toxikologischer und pharmakologischer *In-vitro*-Testsysteme für die Arzneimittelforschung bilden, war ebenfalls Thema der im Jahr 2020 beantragten Forschungsvorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 8). Mit diesem Vorhaben sollen neue menschliche Zell- und Gewebemodelle verfügbar werden, die das menschliche *In-vivo*-Umfeld besser nachbilden als bislang verwendete Testsysteme. So könnten zukünftig neue Wirkstoffe in einer Umgebung getestet werden, die der Situation im Menschen deutlich näherkommt, als dies zweidimensionale menschliche Zellkulturen oder Versuchstiere können. Dies ist für eine präzisere Bewertung der Risiken und der Wirksamkeit neuer Wirkstoffe bedeutsam.

3.1.4 Molekulare Grundlagen von Pluripotenz und Differenzierungsprozessen

Die Erforschung der molekularen Grundlagen von Pluripotenz und Differenzierungsvorgängen bei menschlichen Zellen ist weiterhin von Interesse (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1). In diesem Vorhaben sollen Fragen nach der Funktion von circRNA beim Spleißen in humanen pluripotenten Stammzellen und bei neuronalen Differenzierungsvorgängen in menschlichen Zellen geklärt werden. Diese Erkenntnisse können in der längerfristigen Perspektive für die Aufklärung von Erkrankungen von Bedeutung sein, bei deren Entstehung und Verlauf nicht-codierende RNAs eine entscheidende Rolle spielen.

3.2. Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen

Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen sind auch im Jahr 2020 Thema der Forschungsvorhaben. In zwei der neun im Berichtszeitraum genehmigten

Forschungsvorhaben werden hiPS-Zellen und hES-Zellen parallel untersucht (Abbildung 1). Dabei werden hES-Zellen in einem Vorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 8) als Referenzmaterial eingesetzt, um das Differenzierungspotential von hiPS-Zellen in den jeweils interessierenden Zelltyp einschätzen zu können. Zwischen verschiedenen hiPS-Zelllinien bestehen erhebliche Unterschiede in Hinblick auf ihre Differenzierungsfähigkeit. Solche Unterschiede können in der Ableitung der hiPS-Zellen aus genetisch verschiedenen Spendern mit jeweils spezifischem genetischem Hintergrund, aber auch durch das Alter des Spenders begründet sein. Selbst beim selben Spender können starke linienspezifische Unterschiede durch Reprogrammierungsartefakte wie unvollständige Reprogrammierung oder reprogrammierungsbedingte *De-novo*-Mutationen, durch den für die Reprogrammierung genutzten Zelltyp (Blutzellen, Fibroblasten, Keratinozyten etc.) oder durch die für die Reprogrammierung gewählte Methode verursacht werden. In einem anderen Vorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 7), bei dem es darum geht, Entwicklungsstörungen sowie neurodegenerative Krankheiten (Autismus-Spektrum-Störungen und Alzheimer-Krankheit) *in vitro* zu modellieren und Pathogenesemechanismen auf zellulärer Ebene aufzuklären, werden hiPS-Zellen mit hES-Zellen, in denen jeweils die für die Erkrankung ursächliche Mutation erzeugt wurde, sowie mit entsprechenden isogenen Wildtyp-Kontrollen verglichen. Ziel ist es hier, krankheitsspezifische Signaturen zu identifizieren, um auch Krankheitsfälle in die Untersuchungen einschließen zu können, die nicht auf bekannten Einzelmutationen beruhen und bei denen somit keine isogenen Zelllinien hergestellt und für die Untersuchung genutzt werden können. Diese Untersuchungen können einen Beitrag zum Verständnis der molekularen Ursachen dieser Erkrankungen und zur Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren leisten.

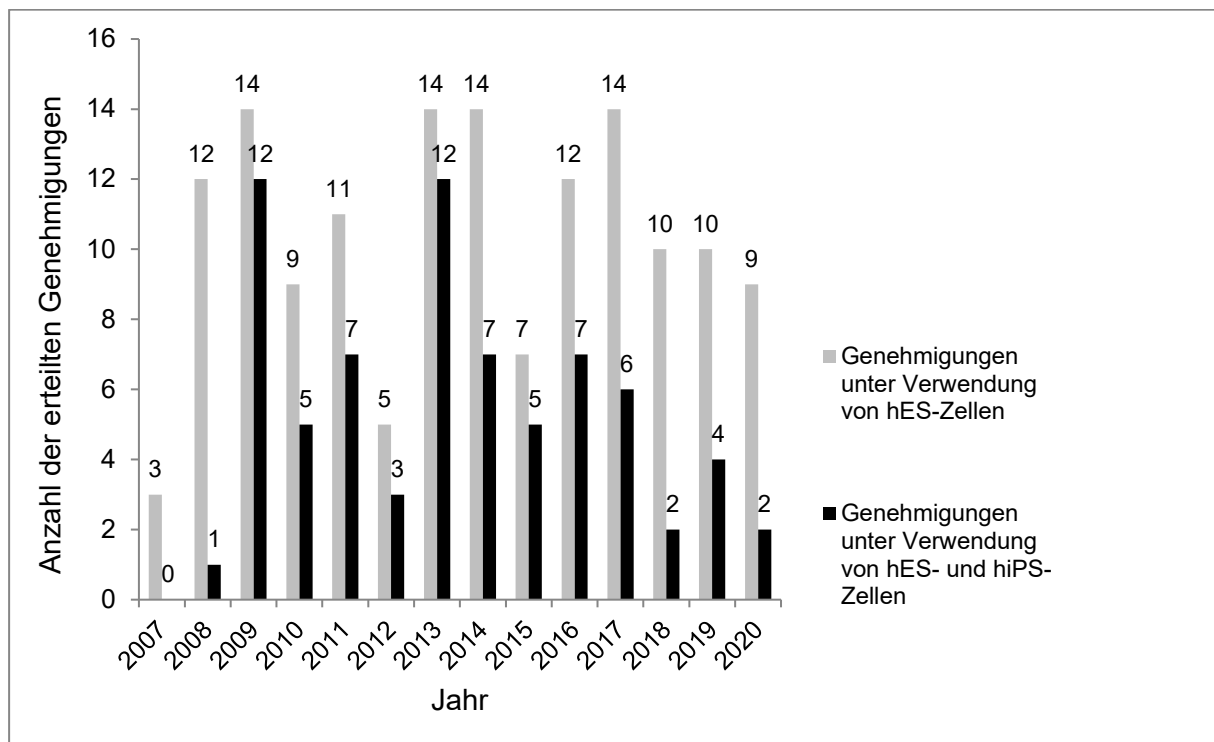


Abbildung 1. Verwendung von hES- und hiPS-Zellen in genehmigten Forschungsvorhaben 2007-2020. Gezeigt sind die Gesamtzahl der genehmigten Forschungsvorhaben (grau) sowie die Zahl der Forschungsvorhaben, in denen außer hES- auch hiPS-Zellen verwendet werden (schwarz).

3.3. Anstieg der Anzahl klinischer Studien mit hPS-Zellen

Im Vergleich zum Vorjahr wurde 2020 ein deutlicher Anstieg der Zahl klinischer Studien verzeichnet, die unter Nutzung von aus hPS-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt werden (von insgesamt 54 Studien (Stand Ende 2019) auf 74 Studien (Stand Ende 2020)). Darüber hinaus hat sich auch das Spektrum der Krankheiten deutlich erweitert, die unter Nutzung hPS-Zell-abgeleiteter Zelltherapeutika behandelt werden sollen. So wurden klinische Studien mit hPS-Zellen initiiert, die die Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus, von intrauterinen Synechien, der interstitiellen Zystitis, von Verletzungen/Erkrankungen des Rückenmarks, der Corona-Virus-Erkrankung 2019 (Covid-19), von (bösartigen) Neubildungen (u. a. Kopf, Gesicht, Hals, Brustdrüse), von Verletzungen des Kniegelenkknorpels und die Behandlung der aplastischen Anämie und der Gonarthrose zum Ziel haben. Eine Übersicht über klinische Studien, die auf hPS-Zellen basieren und seit 2010 durchgeführt wurden bzw. durchgeführt werden, findet sich in Tabelle 3.

Die Mehrzahl der in Tabelle 3 aufgeführten klinischen Studien wird nach wie vor unter Verwendung von Zelltherapeutika durchgeführt, die aus hES-Zellen abgeleitet wurden (40/74 Studien). In 31 klinischen Studien wird derzeit aus hiPS-Zellen abgeleitetes Material verwendet. In zwei Studien werden Zellen genutzt, die auf humanen parthenogenetisch erzeugten pluripotenten Stammzellen (hpPS-Zellen) basieren, und in einer Studie werden Zellen genutzt, die aus durch Kernttransfer (SCNT) entstandenen Embryonen abgeleitet wurden (NT-hES-Zellen).

Bei den Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen, die im Vergleich zum Vorjahr von 32 Studien (Stand Ende 2019) auf 40 Studien (Stand Ende 2020) angestiegen sind, überwiegt nach wie vor die Behandlung von Erkrankungen des Auges und der Augenanhangsgebilde (24/40 Studien); gefolgt von Studien zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen (6/40 Studien). Auch hat die Zahl der Studien, die auf hiPS-Zellen basieren, im Vergleich zum Vorjahr deutlich zugenommen (von 19 Studien (Stand Ende 2019) auf 31 Studien (Stand Ende 2020)). Diese Studien zielen vorwiegend auf die Entwicklung von Therapien für Krankheiten des Kreislaufsystems und des Auges sowie für (bösartige) Neubildungen (18/31). Die mit hiPS-Zellen durchgeführten Studien erfolgen nahezu gleichermaßen auf der Grundlage autologer oder allogener Zellen. Klinische Studien, die unter Nutzung von aus NT-hES-Zellen oder von aus hpPS-Zellen abgeleiteten Zellen erfolgen, sind nach wie vor in der Minderheit und haben die Behandlung der altersbedingten Makula-Degeneration bzw. der Parkinson-Krankheit zum Gegenstand.

Der Anstieg der Zahl der auf hES-Zellen beruhenden klinischen Studien — von 6 Studien (Stand Ende 2012) auf 40 Studien (Stand Ende 2020) — ist ein Anzeichen dafür, dass in einigen Fällen auf Basis erfolgreicher Grundlagenforschung unter Verwendung von hES-Zellen in den letzten Jahren zunehmend Schritte zur Translation in die Klinik gegangen werden.

Übersicht weltweit durchgeführter klinischer Studien auf Basis humaner pluripotenter Stammzellen (2010-2020)

Krankheit (nach ICD-10)		Anzahl Studien	Teilnehmer (entspricht nicht Anzahl der behandelten Patienten)*
hES-Zellen	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	6	380
	Diabetes mellitus Typ I	4	347
	Primäre Ovarialinsuffizienz	1	28
	Störungen des Harnstoffzyklus	1	5
	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	24	292
	Altersbedingte trockene Makuladegeneration	11	118
	Retinitis pigmentosa	2	22
	Stargardt-Krankheit	5	53
	Sonstige Erkrankungen des Auges	6	99
	Krankheiten des Kreislaufsystems	1	10
	Ischämische Herzkrankheiten	1	10
	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1	18
	Meniskusschädigung durch alten Riss oder alte Verletzung	1	18
	Krankheiten des Nervensystems	1	21
	Motoneuron-Krankheit	1	21
	Krankheiten des Urogenitalsystems	2	35
	Interstitielle Zystitis (chronisch)	1	3
	Intrauterine Synechien	1	32
	Neubildungen	1	48
	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	1	48
	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	2	30
	Verletzung des Rückenmarkes, Höhe nicht näher bezeichnet	2	30
	Vorläufige Zuordnungen für Krankheiten mit unklarer Ätiologie und nicht belegte Schlüsselnummern	2	29
	COVID-19	2	29
Gesamt	40	863	

hiPS-Zellen	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	5	33
	Altersbedingte feuchte Makula-Degeneration	1	5
	Altersbedingte trockene Makuladegeneration	2	22
	Hereditäre Netzhautdystrophie: Retinitis pigmentosa	1	2
	Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Hornhaut	1	4
	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	3	15
	Beta-Thalassämie	2	14
	Sonstige aplastische Anämien	1	1
	Krankheiten des Kreislaufsystems	8	101
	Ischämische Kardiomyopathie	4	21
	Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet	2	24
	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	1	53
	Dilatative Kardiomyopathie	1	3
	Krankheiten des Nervensystems	3	24
	Primäres Parkinson-Syndrom	3	24
	Neubildungen	5	356
	Bösartige Neubildungen	2	152
	Kopf, Gesicht und Hals	1	9
	Myeloische Leukämie	1	72
	Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ	1	123
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	3	24	
<i>Graft-versus-Host-Krankheit</i>	1	16	
Riss des Kniegelenkknorpels, akut	1	4	
Verletzung des Rückenmarkes, Höhe nicht näher bezeichnet	1	4	
Vorläufige Zuordnungen für Krankheiten mit unklarer Ätiologie und nicht belegte Schlüsselnummern	2	36	
COVID-19	2	36	
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	1	20	
Diabetes mellitus Typ I	1	20	
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1	440	
Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	1	440	

	Gesamt	31	1049
NT-hES-Zellen	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	1	3
	Altersbedingte trockene Makuladegeneration	1	3
	Gesamt	1	3
hpPS-Zellen	Krankheiten des Nervensystems	2	62
	Primäres Parkinson-Syndrom	2	62
	Gesamt	2	62
	Studien insgesamt	74	1977

Tabelle 3. Klinische Studien mit aus humanen pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Zellen (inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien). *"Teilnehmer" bezieht sich auf die Anzahl der Personen, die für die jeweilige Studie rekrutiert worden sind bzw. werden sollen. Die Anzahl der Personen, die bereits behandelt werden bzw. wurden, ist öffentlich derzeit nur zum Teil bekannt. Robert Koch-Institut, unveröffentlichte Daten unter Nutzung verschiedener Quellen u. a. ClinicalTrials.gov, ein Service der U.S. National Institutes of Health (NIH) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO); Stand der Daten: 31.12.2020.

Eine Übersicht über die Länder, in denen die klinischen Studien durchgeführt werden, kann Tabelle 4 entnommen werden. Hier kann festgestellt werden, dass im Zeitraum 2010 bis 2020 klinische Studien auf der Basis von hES-Zellen überwiegend in den USA, China und Großbritannien durchgeführt werden, während Studien unter Einsatz von hiPS-Zellen vorwiegend in Japan, China und den USA stattfinden. In Deutschland wird zurzeit eine klinische Studie auf der Grundlage von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen durchgeführt, die die Behandlung der Herzinsuffizienz zum Ziel hat.

Übersicht der Länder in denen klinische Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen durchgeführt werden (2010-2020)

	Land	Anzahl Studien
hES-Zellen	USA	15
	China	11
	UK	6
	Kanada	4
	Frankreich	2
	Israel	2
	Korea	3
	Brasilien	1
	Japan	1
hiPS-Zellen	Japan	13
	China	8
	USA	6
	Australien	3
	UK	1
	Germany	1
NT-hES-Zellen	Korea	1
hpPS-Zellen	Australien	1
	China	1
Insgesamt		80*

Tabelle 4. Übersicht über Länder, in denen bis Ende 2020 klinische Studien auf der Basis von hPS-Zellen durchgeführt bzw. initiiert wurden/werden (inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien). * Einige Studien werden in mehreren Ländern durchgeführt. Robert Koch-Institut, unveröffentlichte Daten unter Nutzung verschiedener Quellen u. a. ClinicalTrials.gov, ein Service der U.S. National Institutes of Health (NIH) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO); Stand der Daten: 31.12.2020.

3.4. Abschließende Bemerkung

Unverändert gelten die Hinweise, die die zurückliegenden Tätigkeitsberichte der ZES zu den Desideraten des Stammzellgesetzes dargelegt haben. Zu den Problemen gehören

- der inzwischen 14 Jahre zurückliegende Stichtag, der den Import neuerer für die Forschung relevanter Stammzelllinien verhindert,
- die Beschränkung von Forschungszielen, insofern Forschung nicht genehmigt werden darf, die direkt den Ersatz von Tierversuchsmethoden anstrebt,
- der im Forschungsvorbehalt des StZG angelegte Widerspruch, dass hES-Zellen zwar in Forschungsprojekten, aber nicht für eine anschließende Nutzung von Forschungsergebnissen verwendet werden dürfen. Wenn hierfür hES-Zelllinien benötigt werden, dürfen Ergebnisse der hES-Zellforschung für pharmakologische oder toxikologische Zwecke oder in der klinischen Praxis in Deutschland dem StZG zufolge nicht umgesetzt werden.

Zu solchen Punkten besteht anhaltend Klärungs- und Reformbedarf.

Der 18. Tätigkeitsbericht wurde auf der 106. ordentlichen Sitzung der ZES am 17. März 2021 beschlossen.