

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**19. Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis 31.12.2021**

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). 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, so weit wie möglich 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 Ethik, Geschichte 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 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Theologisches Seminar	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 2021.

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

Die ZES hat im Jahr 2021 drei Sitzungen durchgeführt und insgesamt zehn Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen beraten. Einen Antrag hatte die ZES zudem bereits im Jahr 2020 bewertet und über ihn abgestimmt. Da dieser Antrag vom RKI erst Anfang des Jahres 2021 genehmigt wurde, wird darüber im vorliegenden Tätigkeitsbericht berichtet. 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 (163, 164, 167)	Frau Prof. Dr. Brenda Schulman Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried Herr Prof. Dr. F. Ulrich Hartl, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried Universitätsmedizin Göttingen	Untersuchungen zur Struktur von α -Synuclein-Aggregaten und zu den zellulären Mechanismen ihrer Toxizität	09.12.2020
2 (165)	Herr Dr. Claudio Acuna Goycolea, Universitätsklinikum Heidelberg	Untersuchung des Beitrags von synaptischen Dysfunktionen zur Autismus-Pathogenese in menschlichen neuronalen Netzwerken	17.03.2021
3 (166)	Universitätsklinikum Erlangen	Untersuchung der Rolle myeloider Zellen bei entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems in aus hES-Zellen abgeleiteten Zell- und Gewebemodellen	26.03.2021
4 (168)	Universitätsklinikum Erlangen	Modellierung von präsynaptischen Synaptopathien unter Verwendung von aus embryonalen Stammzellen abgeleiteten Zell- und Gewebemodellen	27.04.2021
5 (169)	Universitätsklinikum Essen	Untersuchung von Wechselwirkungen und deren Einfluss auf das Medikamentenansprechen in Ko-Kultur-Modellen von Retinoblastom-Zellen und aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteter neuraler Retina	31.05.2021
6 (170)	Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH	Entwicklung eines <i>In-vitro</i> -Modells für das erbliche Retinoblastom	09.08.2021
7 (171)	Helmholtz-Zentrum München GmbH	Untersuchungen des Einflusses von Ferroptose auf Pluripotenz und neuronale Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen	09.08.2021

8 (172)	Helmholtz-Zentrum München GmbH	Identifizierung und Verifizierung von Genen mit Relevanz für die Etablierung/Stabilisierung neuraler Zellidentitäten im Menschen	06.09.2021
9 (173)	TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH	Etablierung von auf humanen embryonalen Stammzellen basierenden Leberzellmodellen für die Untersuchung der Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus	20.09.2021
10 (174)	Herr Professor David Keays, Ludwig-Maximilians-Universität München	Untersuchungen der Funktionen von MAST-Proteinen in der menschlichen Gehirnentwicklung und bei Entwicklungsstörungen	13.10.2021
11 (175)	Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund	Untersuchungen zu Mechanismen der molekularen und zellulären Kontrolle von Zelldifferenzierungsgeschwindigkeiten in embryonalen Stammzellen von Maus und Mensch	13.10.2021
Erweiterungen bereits genehmigter Anträge			
12 Erweiterung der Genehmigung (90)	Technische Universität Dresden	Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in pankreatische Beta-Zellen und Motoneuronen sowie deren funktionelle Charakterisierung	25.01.2021
13 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	08.02.2021
14 Erweiterung der Genehmigung (120)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Untersuchungen zu frühen Prozessen der Rückenmark-Entwicklung beim Menschen und Entwicklung von verbesserten Protokollen zur Differenzierung von hES-Zellen in Motoneurone	03.05.2021

Tabelle 2. Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2021 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. 1) wurden drei identische, formal voneinander unabhängige Genehmigungen erteilt.

Das Ziel des ersten in Tabelle 2 aufgeführten Forschungsvorhabens (163., 164. und 167. Genehmigung nach dem StZG) ist es, detaillierte Einblicke in die subzelluläre Architektur toxischer Proteinaggregate sowie in Defekte zellulärer Signalwege zu erlangen, die charakteristisch für einige neurodegenerative Erkrankungen des menschlichen Nervensystems sind. Im Fokus des Interesses stehen Proteinablagerungen, die im Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit auftreten, die sogenannten Lewy-Körperchen, die überwiegend aus dem Protein α -Synuclein bestehen. Zudem sollen Aspekte der selektiven Degradierung von Mitochondrien (Mitophagie) untersucht werden, da eine Fehlregulierung mit der Pathologie der Parkinson-Krankheit verknüpft ist. Im Vorhaben sollen daher hES-Zellen zu Neuronen differenziert, in den Neuronen die Bildung von α -Synuclein-Aggregaten bzw. Mitophagie induziert und die Zellen dann, u. a. mittels Kryo-Elektronentomographie sowie massenspektrometrischer Analysen, umfassend bezüglich der Effekte der Proteinaggregate und des Mitophagie-Wegs charakterisiert werden. Diese Untersuchungen sollen dann auch in Neuronen durchgeführt werden, die mit der Parkinson-Krankheit assoziierte Mutationen aufweisen, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob und wie diese Mutationen die

Mitophagie verändern. Aus den Forschungsarbeiten sollen sich neue Erkenntnisse darüber ergeben, auf welche Weise die Bildung von Proteinaggregaten durch das Protein α -Synuclein und Störungen bei der Regulierung des Mitophagie-Wegs zur Pathogenese der Parkinson-Erkrankungen beim Menschen beitragen.

Im Rahmen des zweiten Forschungsvorhabens (165. Genehmigung nach dem StZG) soll der Frage nachgegangen werden, auf welche Weise synaptische Dysfunktionen zur Pathogenese von Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) beitragen können. Im Mittelpunkt steht dabei die Untersuchung von Mutationen in Genen für wichtige synaptische Komponenten, die mit ASS assoziiert sind. Im Vorhaben sollen daher zunächst bestimmte ASS-assozierte Mutationen in hES-Zellen etabliert werden. Die mutierten hES-Zellen sollen dann in Neurone und Astrozyten differenziert, diese zur Etablierung neuronaler Netzwerke genutzt und in diesen Netzwerken die Effekte der pathogenen Mutationen auf die Entwicklung der Neurone/Synapsen und auf deren Funktionalität bestimmt werden. Aus den Ergebnissen lassen sich voraussichtlich neue Erkenntnisse über Prozesse gewinnen, die infolge von Mutationen in Genen für wichtige synaptische Komponenten verändert sind, wodurch es zu Defekten in der Entwicklung und Funktion von Synapsen und in der Folge zur Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Autismus kommt.

Gegenstand des dritten Forschungsvorhabens unter Verwendung von hES-Zellen (166. Genehmigung nach dem StZG) ist die Etablierung von humanen Zellmodellen, an denen physiologische Funktionen mikroglialer Zellen und deren Wechselwirkungen mit Neuronen und Oligodendrozyten unter physiologischen und unter bestimmten pathologischen Bedingungen untersucht werden können. Ziel der Forschungsarbeiten ist es, die Ursachen neurodegenerativer und entzündlicher Prozesse unterschiedlichen Ursprungs besser als bislang zu verstehen. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf Erkrankungen, die genetisch bedingt sind (Hereditäre Diffuse Leukenzephalopathie mit Sphäroiden (HDLS)), durch virale Infektionen (Humanes Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) und West-Nil-Virus (WNV)) verursacht oder durch toxische Proteinaggregate (Parkinson-Krankheit, Multisystematrophie (MSA)) ausgelöst werden. Dazu sollen zum einen HDLS-assozierte Mutationen mittels Genom-Editierung (CRISPR/Cas9-Technik) in hES-Zellen eingeführt, die modifizierten hES-Zellen zu Mikrogliazellen differenziert und diese mit hES-Zell-abgeleiteten Oligodendrozyten, Neuronen und/oder ZNS-Organoiden ko-kultiviert werden. Zum anderen sollen die Zellmodelle mit infektiösen viralen Partikeln bzw. Proteinaggregaten behandelt werden. Anschließend sollen die Auswirkungen auf die Eigenschaften der Nerven- und Gliazellen in den Zellmodellen umfassend auf molekularer, genetischer und zellbiologischer Ebene charakterisiert werden. Die Forschungsarbeiten sollen zu neuen Erkenntnissen über die Veränderungen in den Interaktionen von Mikrogliazellen mit Neuronen und anderen Gliazellen beitragen, wodurch ein besseres Verständnis der Pathogenese entzündlicher degenerativer neuronaler Erkrankungen erlangt werden soll. Diese Erkenntnisse können in der längerfristigen Perspektive auch für die Entwicklung neuer Therapieansätze für bisher unzureichend behandelbare Erkrankungen des ZNS von Bedeutung sein.

Der Schwerpunkt des vierten Forschungsvorhabens (168. Genehmigung nach dem StZG) liegt auf der Etablierung von humanen neuronalen Zellmodellen, an denen auf molekularer und zellulärer Ebene die Effekte von Mutationen untersucht werden sollen, die mit sog. präsynaptischen Synaptopathien assoziiert sind. Dabei sollen insbesondere Mutationen in Genen untersucht werden, die für am Membrantransport, an der Membransortierung und an der metabolischen Homöostase der Synapse beteiligte präsynaptische Komponenten codieren. Mutationen in solchen Genen sind häufig mit neurologischen Erkrankungen und Entwicklungsstörungen assoziiert. Die entsprechenden Gene sollen daher in hES-Zellen jeweils mutiert, die mutierten hES-Zellen charakterisiert und anschließend in Richtung von kortikalen Neuronen, Motoneuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten differenziert werden. Die differenzierten Zellen sollen dann zur Etablierung von verschiedenen Ko-Kultursystemen genutzt werden, an denen die Effekte der jeweiligen Mutation auf die Eigenschaften der Neurone untersucht werden sollen. Dabei sollen neben Analysen der Morphogenese und der

funktionalen Konnektivität insbesondere Untersuchungen zu den Eigenschaften der Synapsen durchgeführt werden, beispielsweise zur Bildung und Reifung von Synapsen, zum präsynaptischen Membrantransport, zur Membransortierung sowie zum präsynaptischen Stoffwechsel. Aus den genannten Arbeiten lassen sich aller Voraussicht nach neue Erkenntnisse darüber gewinnen, auf welchem Wege Mutationen in Genen für wichtige präsynaptische Komponenten zu Veränderungen in der Entwicklung und Funktion von Synapsen und in der Folge zur Entstehung von schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems beim Menschen führen.

Das fünfte Forschungsvorhaben (169. Genehmigung nach dem StZG) zielt auf die Klärung der Frage, in welchem Ausmaß und auf welchem Wege die Interaktion von Zellen eines Retinoblastoms, eines häufig bereits im frühen Kindesalter auftretenden Tumors, mit den Zellen der Retina und anderen Zellen der Tumormikroumgebung die Eigenschaften des Tumors verändern und ggf. zur Resistenz der Tumoren gegen Arzneimittel führen. Dazu sollen hES-Zellen zunächst in Retina-Organoiden differenziert und diese zusammen mit humanen Retinoblastomzellen (primären Tumorkulturen aus Patienten und Retinoblastom-Zelllinien) sowie Mikrogliazellen ko-kultiviert werden. Anschließend soll die Integration der Retinoblastomzellen und deren Interaktion mit Zellen des Retina-Organoids auf zellulärer, molekularer und genetischer Ebene umfassend untersucht werden. Schließlich soll bestimmt werden, ob und inwieweit die Tumorzellen infolge ihrer Kultivierung in Retina-Organoiden eine veränderte Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten zeigen, die zur Behandlung dieser Tumoren eingesetzt werden, wobei vor allem Apoptose- und Zellzyklus-Parameter bestimmt und Veränderungen im Transkriptom analysiert werden sollen. Aus den genannten Untersuchungen lassen sich aller Voraussicht nach neue Erkenntnisse darüber gewinnen, ob und auf welche Weise zelluläre Wechselwirkungen in der Tumormikroumgebung bei humanen Retinoblastomen zu Therapieresistenzen führen.

Gegenstand des sechsten Forschungsvorhabens (170. Genehmigung nach dem StZG) ist die Etablierung eines Gewebemodells zur Untersuchung der erblichen Form des Retinoblastoms. Hierfür soll das *RB1*-Gen, dessen Inaktivierung auf beiden Allelen die Voraussetzung für die Entwicklung eines Retinoblastoms beim Menschen ist, in hES-Zellen zunächst auf einem Allel mit artifiziellen oder in Patienten anzutreffenden Mutationen versehen werden. Die derartig mutierten hES-Zellen sollen dann in Richtung retinaler Organoiden differenziert und zu verschiedenen Zeitpunkten der Differenzierung durch AAV-vermittelten Transfer der Komponenten des CRISPR/Cas-Systems mit einer (ggf. ebenfalls patientenspezifischen) weiteren Mutation auf dem zweiten Allel des *RB1*-Gens versehen werden. Die in beiden Allelen mutierten Zellen sollen dann weiter zu retinalen Organoiden differenziert und diese umfassend charakterisiert werden, insbesondere hinsichtlich der Präsenz und Charakteristika spezifischer retinaler Zellpopulationen und der korrekten Organisation des retinalen Organoids, bezüglich der Expression retinaler Marker-Gene sowie in Hinblick auf das Transkriptom bestimmter retinaler Zellpopulationen. Die Ergebnisse dieser Arbeiten können wichtige Hinweise auf zelluläre und molekulare Prozesse geben, die die Entwicklung des Retinoblastoms auslösen, und somit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese des Tumors leisten. Alle Arbeiten sollen ggf. 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.

Im Rahmen des siebten Forschungsvorhabens (171. Genehmigung nach dem StZG) soll untersucht werden, inwieweit und auf welchem Wege Ferroptose, eine durch eisenabhängige Peroxidation von Membran-Phospholipiden bedingte Form des regulierten Zelltodes, die Pluripotenz und die neurale Differenzierung von hES-Zellen beeinflusst. Hintergrund für die vermutete Relevanz der Ferroptose insbesondere für neurale Differenzierungsprozesse beim Menschen sind neuere Erkenntnisse über die Beteiligung von Ferroptose an der Entwicklung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen. Im Vorhaben sollen daher in hES-Zellen, die sich im Stadium der Pluripotenz befinden, sowie in verschiedenen aus hES-Zellen abgeleiteten neuronalen Zelltypen und Gehirn-Organoiden, der Ferroptose-Signalweg mittels

bekannter pharmakologischer Substanzen moduliert und mögliche Veränderungen in pluripotenten Stammzellen und den differenzierten bzw. sich differenzierenden Zellen/Organoiden bestimmt werden. Neben Effekten auf die Morphologie soll insbesondere der Einfluss der Ferroptose auf das Transkriptom der undifferenzierten Stammzellen und der jeweiligen neuronalen (Vorläufer)Zellen sowie Gehirn-Organoiden erfasst werden. Des Weiteren soll ermittelt werden, ob es zu Veränderungen im Lipidom, Metabolom sowie in der Lipidperoxidation kommt. Aus den Ergebnissen der Arbeiten sollen sich Erkenntnisse darüber ergeben, welche konkreten Veränderungen in hES-Zellen, in sich aus diesen differenzierenden neuronalen Zellen und in terminal differenzierten Neuronen bzw. in Gehirn-Organoiden durch Modulation der Ferroptose auf zellulärer und molekularer Ebene verursacht werden. Diese Erkenntnisse können zum Verständnis der Bedeutung von Ferroptose für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz und für die neuronale Differenzierung menschlicher pluripotenter Stammzellen beitragen und für die Aufklärung der Pathogenese von Erkrankungen von Bedeutung sein, für deren Entstehung und Verlauf ferroptotische Prozesse eine Rolle spielen.

Das Ziel des achten Forschungsvorhabens (172. Genehmigung nach dem StZG) besteht darin, die molekularen Grundlagen von neuronalen Transprogrammierungsprozessen im Menschen zu erforschen und Faktoren zu identifizieren, die für die humanen neuronalen Zellidentitäten bestimmend sind. Hierfür werden hES-Zellen, die im Ausland bereits umfangreich genetisch modifiziert wurden, zunächst zu Astrozyten differenziert. Gene in den aus hES-Zellen abgeleiteten Astrozyten sollen dann aktiviert und mögliche Veränderungen der glialen Zellidentität in Richtung einer neuronalen Zellidentität bestimmt werden. Dieser Ansatz soll auch auf aus hES-Zellen gewonnene Neurone verschiedener Spezifität und auf neurale Organoiden ausgedehnt werden, um unter anderem Gene/Faktoren zu identifizieren, die für die zelluläre Identität verschiedener neuronaler Subtypen bestimmend sind. Ferner soll getestet werden, ob durch Induktion der Expression bestimmter Gene die gliale Identität von Astrozyten stabilisiert, die Eigenschaften von Neuronen in Richtung einer stärker glialen Identität verändert und die Transprogrammierung von Astrozyten zu Neuronen gehemmt werden kann. Schließlich sollen mittels genomweiter Ansätze Faktoren identifiziert werden, die die neuronale Transprogrammierung auslösen, begünstigen oder hemmen. Die geplanten Forschungsarbeiten sind für die langfristige Entwicklung von Grundlagen für neue therapeutische Verfahren zur Regeneration des durch Verletzung oder Erkrankung geschädigten Nervensystems zur Anwendung beim Menschen von hoher Relevanz.

Die Forschungsarbeiten des neunten Forschungsvorhabens (173. Genehmigung nach dem StZG) zielen auf die Etablierung eines aus hES-Zellen abgeleiteten Zellmodells für die Infektion menschlicher Hepatozyten mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV), an dem bislang ungeklärte Fragen zur Biologie und Immunologie dieses Virus untersucht werden sollen. HDV ist für eine der schwersten Formen der Virushepatitis, die Delta-Hepatitis, verantwortlich. Im Vorhaben sollen hES-Zellen zunächst in Richtung hepatozytenähnlicher Zellen (hepatocyte like cells, HLCs) differenziert, diese umfassend charakterisiert und die Permissivität von HLCs sowie ihrer Vorläuferzellen für eine Infektion mit HDV analysiert werden. Dabei sollen ggf. auch für die Infektion durch HDV erforderliche Wirtszellfaktoren identifiziert und deren Relevanz bestätigt werden. Zudem soll untersucht werden, ob und inwieweit bestimmte Wege der angeborenen Immunantwort, durch die eine virale Infektion kontrolliert werden kann, in HLCs funktionell aktiv sind und durch eine HDV-Infektion in diesen Zellen aktiviert werden können. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeiten liegt schließlich auf der Etablierung eines stärker authentischen HLC-basierten Zellmodells für die Infektion mit HDV, in dem eine Ko-Infektion mit einem für die Bildung infektiöser Partikel erforderlichen Helfervirus (insbesondere mit dem Hepatitis-B-Virus, HBV) erfolgt. Die auf hES-Zellen basierenden Zellmodelle können voraussichtlich dazu beitragen, das Verständnis von den Wechselwirkungen des Hepatitis-D-Virus mit der hepatischen Wirtszelle zu erweitern, und könnten für die Aufklärung der Pathogenität des Virus sowie für die Entwicklung von Grundlagen für neuartige Therapiekonzepte von Bedeutung sein.

Im Rahmen des zehnten Forschungsvorhabens (174. Genehmigung nach dem StZG) soll untersucht werden, welche Rolle die Mikrotubuli-assoziierten Proteine (MAPs) MAST1-4 (microtubule-associated Serine-/Threonine-Kinase 1-4) während der neuronalen Entwicklung beim Menschen spielen. Hintergrund für die Forschungsarbeiten ist, dass Mutationen in Genen für MAST beim Menschen häufig mit neurologischen Entwicklungsstörungen/Erkrankungen assoziiert sind. Daher sollen die Gene für verschiedene MAST-Proteine in hES-Zellen zunächst jeweils entweder mittels *knockout* ausgeschaltet oder patientenspezifisch mutiert werden. Die mutierten Zellen sollen dann zu Gehirn-Organoiden entwickelt und diese während verschiedener Entwicklungsphasen umfassend hinsichtlich ihrer morphologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften analysiert werden. Um die Effekte der MAST-Gen-Mutationen auf molekularer Ebene zu bestimmen, sollen das Transkriptom, das Proteom und das Phosphoproteom in verschiedenen Entwicklungsphasen der Organoiden analysiert, Veränderungen in der Kinase-Aktivität der MAST-Proteine bestimmt und zelluläre Wechselwirkungspartner der MAST-Proteine identifiziert werden. Anschließend sollen die Signalwege, an denen die Wechselwirkungspartner der MAST-Proteine beteiligt sind, näher untersucht werden. Die Ergebnisse der Forschungsarbeiten sollen das Verständnis der Prozesse vertiefen, die infolge von Mutationen in Genen für wichtige Proteinkinasen gestört sind, wodurch Veränderungen in der neuronalen Entwicklung verursacht und in der Folge neurologische Entwicklungsstörungen/Erkrankungen ausgelöst werden.

Gegenstand des elften Forschungsvorhabens (175. Genehmigung nach dem StZG) ist die Untersuchung der molekularen Mechanismen, die die artspezifische Dynamik der Zelldifferenzierung regulieren. Diese soll durch vergleichende Analysen an murinen und humanen embryonalen Stammzellen erfolgen. Dazu soll in einem ersten Projektteil zuerst ein standardisiertes experimentelles System etabliert werden, mit dem sowohl die Dynamik der Zelldifferenzierung als auch der zelluläre Energieumsatz unter vergleichbaren Bedingungen in pluripotenten Stammzellen aus Maus und Mensch gemessen werden kann. In einem zweiten Projektteil sollen mit diesem System dann mögliche Mechanismen artspezifischer Differenzierungsdynamiken identifiziert und untersucht werden, wobei die Identifizierung und Validierung von Genen angestrebt wird, deren Produkte über eine Modulation der metabolischen Aktivität die Differenzierungsgeschwindigkeit beeinflussen können. Im Weiteren sollen ggf. auch pluripotente Stammzellen weiterer Spezies (vorwiegend iPS-Zellen) in die Untersuchungen einbezogen und die Ergebnisse der Arbeiten mit murinen und humanen ES-Zellen auf ihre Gültigkeit auch in anderen Spezies hin überprüft werden. Aus den Ergebnissen der Arbeiten werden neue Erkenntnisse über die genetischen und molekularen Ursachen unterschiedlicher Entwicklungsdynamiken in verschiedenen Säugerspezies erwartet.

Für drei erteilte Genehmigungen wurden im Berichtszeitraum zusätzliche Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen beantragt, zu denen die ZES im Vorfeld der Genehmigung eine Stellungnahme abzugeben hatte (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 12, 13 und 14).

Im Rahmen des unter Nr. 12 aufgeführten Forschungsvorhabens sollen u. a. effiziente Vorgehensweisen für die Gewinnung von pankreatischen Beta-Zellen entwickelt und ein vertieftes Verständnis der molekularen Prozesse gewonnen werden, die bei der *In-vitro*-Differenzierung von hES-Zellen zu pankreatischen Beta-Zellen ablaufen. Das Ziel der ursprünglich genehmigten Forschungsarbeiten bleibt dabei unverändert. Es sollen lediglich zusätzliche Arbeiten durchgeführt werden, die sich im Rahmen der Durchführung der bislang genehmigten Forschungsarbeiten als für die Erreichung der Forschungsziele erforderlich ergeben haben. Zur Beurteilung der Differenzierungseffizienz sowie der physiologischen Funktion der aus hES-Zellen gewonnenen Beta-Zellen sollen nunmehr in hES-Zellen auch solche Gene mit Reportergenen fusioniert werden, deren Produkte an spezifischen physiologischen Funktionen von Beta-Zellen beteiligt sind. Zudem sollen hES-Zellen nun auch für die Herstellung endothelialer Zellen verwendet und deren Einfluss auf die Reifung und Funktion von Beta-Zellen im Kontext pankreatischer Cluster untersucht werden. Aus den Ergebnissen der Arbeiten werden vertiefte Erkenntnisse über molekulare und zellbiologische

Prozesse erwartet, die insbesondere an der Reifung pankreatischer Vorläuferzellen und ihrer Entwicklung zu funktionsfähigen Zellen des Pankreas beteiligt sind.

Das Ziel des unter Nr. 13 aufgeführten Forschungsvorhabens besteht weiterhin darin, die potentielle Rolle des humanen endogenen Retrovirus H (HERV-H) und von durch HERV-H regulierten Genen für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz humaner embryonaler Stammzellen und für die Induktion naiver Pluripotenz aufzuklären. Bei der Bearbeitung des Vorhabens hat sich jedoch die Notwendigkeit zur Durchführung von weiteren Kontrollexperimenten ergeben, mit denen die Forschungsergebnisse weiter verifiziert werden sollen. Die Arbeiten sollen weiterhin zu einem besseren Verständnis darüber beitragen, auf welche Weise HERV-H an der Regulation der Pluripotenz menschlicher Stammzellen beteiligt ist.

Das Forschungsvorhaben, das unter Nr. 14 aufgeführt wird, zielt auf ein verbessertes Verständnis der molekularen Grundlagen jener Prozesse, die bei der Diversifizierung menschlicher Motoneurone ablaufen. Zudem sollen verbesserte Vorgehensweisen für eine effiziente *In-vitro*-Differenzierung von pluripotenten Stammzellen des Menschen in spezifische Typen von Motoneuronen entwickelt und erprobt werden. In Erweiterung des ursprünglich genehmigten Forschungsvorhabens soll nun auch die Rolle verschiedener HOX-Gene für die Entwicklung positionsspezifischer Motoneuronen untersucht werden. Ferner soll geklärt werden, welchen Einfluss eine Vaskularisierung bzw. die Präsenz endothelialer Zellen auf die Entwicklung und funktionale Reifung von Rückenmark-Organoiden hat, und die Prozesse, die bei der Entwicklung der motorischen Endplatte ablaufen, sollen näher charakterisiert werden. Aus den Ergebnissen der Arbeiten werden neue Erkenntnisse über die der neuromuskulären Entwicklung zugrundeliegenden biologischen Mechanismen erwartet, die auch Grundlage für die Entwicklung von neuen Therapien bei neuromuskulären Erkrankungen sein können.

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 hinreichende 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.

Von den im Berichtszeitraum beratenen Neuanträgen (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 2 bis 11) wurden sieben von Forschern bzw. Institutionen eingereicht, die bislang nicht im Besitz einer Genehmigung nach dem StZG waren. Drei 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 19 Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES zu insgesamt 169 Anträgen auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen Stellungnahmen gegenüber dem RKI abgegeben. Zusätzlich sind bislang insgesamt 42 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 175 Genehmigungen erteilt, die zum Teil erweitert wurden. Fünfundvierzig dieser Genehmigungen sind bislang erloschen. Gegenwärtig sind in Deutschland 97 Gruppen an 58 Forschungseinrichtungen im Besitz von Genehmigungen nach dem StZG und können Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen durchführen (Stand 31.12.2021).

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 Großteil der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben zielt darauf, humane Zellmodelle für die Untersuchung von Pathogenesemechanismen menschlicher Erkrankungen bereitzustellen und diese für die Untersuchung der molekularen Pathologie der jeweiligen Erkrankung zu nutzen. Dabei stehen auch weiterhin vor allem neurologische Erkrankungen/Entwicklungsstörungen im Mittelpunkt des Interesses (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1, 2, 3, 4, 10). Andere Projekte zielen auf die Etablierung von Zellmodellen für die Untersuchung der Pathogenesemechanismen der erblichen bzw. therapieresistenten Form des humanen Retinoblastoms sowie der Delta-Hepatitis (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 5, 6, 9). 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 *Regulierung/Kontrolle von Pluripotenz und Differenzierungsvorgängen*

In einigen der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben wird die Klärung von Forschungsfragen angestrebt, die mit der Bedeutung spezifischer molekularer Prozesse für Pluripotenz und Differenzierungsvorgänge bei menschlichen Zellen in Zusammenhang stehen. Dabei soll in einem Vorhaben ein vertieftes Verständnis des Einflusses von Ferroptose auf die Aufrechterhaltung der Pluripotenz sowie auf die Differenzierung von hES-Zellen zu menschlichen neuronalen Zellen erlangt werden (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 7). Ziel eines anderen Forschungsvorhabens ist es, die molekularen Grundlagen von neuronalen Transprogrammierungsprozessen im Menschen zu erforschen und für humane neuronale Zellidentitäten kritische Faktoren zu bestimmen (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 8). In einem weiteren Projekt soll insbesondere geklärt werden, welche molekularen Mechanismen die artspezifische Dynamik der neuroektodermalen Differenzierung regulieren (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 11). Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten können zu einem vertieften Verständnis der Kontrolle grundlegender entwicklungsbiologischer Prozesse beitragen und in der längerfristigen Perspektive für die Aufklärung bzw. Behandlung neurologischer/neurodegenerativer Erkrankungen bedeutsam sein.

3.1.3 *Forschungsarbeiten mit transgenen hES-Zelllinien*

In zwei der im Berichtszeitraum bewerteten Forschungsvorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 8 und 11) wurde die Notwendigkeit der Nutzung von hES-Zellen auch damit begründet, dass die Erreichung der Forschungsziele die Nutzung transgener pluripotenter Stammzellen erfordere, in denen im Ausland bereits umfangreiche genetische Veränderungen vorgenommen wurden. Dabei handelt es sich beispielsweise um Reporter-Zelllinien oder um Zelllinien, die Komponenten eines spezifischen CRISPR/Cas-Systems enthalten. Diese (teilweise mehrfach) transgenen Zelllinien waren auf Grundlage von hES-Zellen bereits etabliert und charakterisiert worden, waren aber auf der Grundlage von hiPS-Zellen nicht verfügbar. Die ZES vertritt die Auffassung, dass die Verfügbarkeit bereits etablierter und gut charakterisierter transgener hES-Zelllinien ein tragfähiges und hinreichendes Argument für die Erforderlichkeit der Verwendung von hES-Zellen ist, wenn derartige Linien zum Zeitpunkt der Antragstellung auf der Basis von hiPS-Zellen nicht verfügbar sind. Zum einen weisen transgene pluripotente Stammzellen häufig unikale Eigenschaften auf, und es ist nicht ohne weiteres möglich, sichere Vorhersagen über die Effekte einer identischen genetischen Veränderung in verschiedenen Zelltypen (beispielsweise hES- und hiPS-Zellen) zu treffen. Zum anderen hat die Darlegung des Antragstellers (und folglich auch die Bewertung des Vorliegens der Voraussetzungen des

§ 5 StZG) auf Grundlage des *aktuellen* Kenntnisstandes zu erfolgen. Der Antragsteller kann nicht verpflichtet werden, vor einer Befürwortung seines Antrags erst einen neuen Kenntnisstand zu schaffen, beispielsweise durch die Etablierung genetisch veränderter hiPS-Zellen.

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

Vergleichende Untersuchungen an iPS-Zellen (human und weiterer Spezies) und hES-Zellen sind im Jahr 2021 Gegenstand in zwei der dreizehn im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben (Abbildung 1). Dabei werden hES-Zellen in einem Projekt als Referenzmaterial eingesetzt, um das Differenzierungspotential von hiPS-Zellen in retinale Zelltypen/Organoide einschätzen zu können (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 6). Zwischen verschiedenen hiPS-Zelllinien bestehen erhebliche Unterschiede in Hinblick auf ihre Differenzierungsfähigkeit. Dies kann durch die genetischen Hintergründe der Spender, die Eigenschaften der für die Reprogrammierung genutzten somatischen Zellen, die Reprogrammierungsmethode, die für die Reprogrammierung verwendeten Faktoren und/oder durch ein mögliches epigenetisches Gedächtnis der Zellen begründet sein. In einem anderen Vorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 11), bei dem es darum geht, zelluläre und molekulare Mechanismen zu untersuchen, die die artspezifische Dynamik der Zelldifferenzierung regulieren, sollen zunächst vergleichende Analysen an murinen und humanen embryonalen Stammzellen erfolgen. Die genannten Arbeiten sollen auch auf pluripotente Stammzellen anderer Spezies (vorwiegend iPS-Zellen) ausgedehnt werden, wobei hES-Zellen hier ebenfalls als Referenzmaterial genutzt werden sollen.

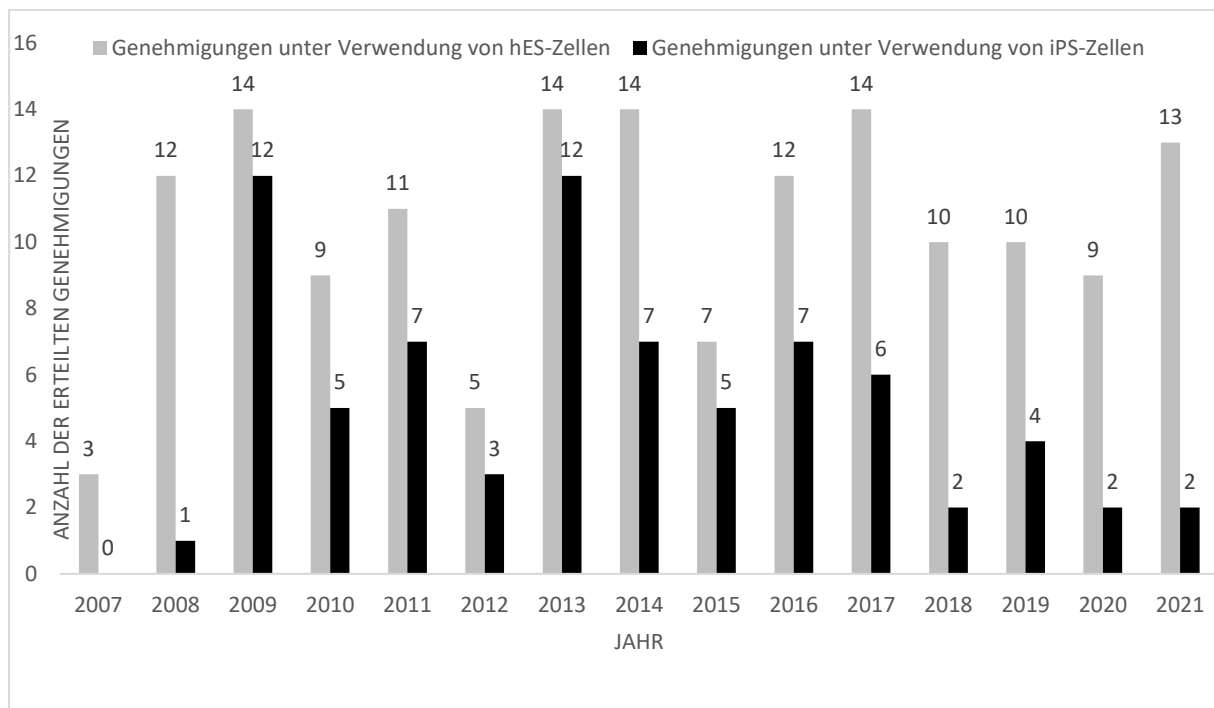


Abbildung 1. Verwendung von hES- und iPS-Zellen in genehmigten Forschungsvorhaben 2007-2021. Gezeigt sind die Gesamtzahl der genehmigten Forschungsvorhaben (grau) sowie die Zahl der Forschungsvorhaben, in denen außer hES- auch iPS-Zellen verwendet werden (schwarz).

3.3. Anstieg der Anzahl klinischer Studien mit hPS-Zellen

Im Vergleich zum Vorjahr wurde 2021 ein deutlicher Anstieg der Zahl klinischer Studien verzeichnet, die unter Nutzung von aus hPS-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt werden (von insgesamt weltweit 74 Studien (Stand Ende 2020) auf insgesamt 96 Studien (Stand Ende 2021)). Darüber hinaus hat sich auch das Spektrum der Krankheiten deutlich erweitert, für deren Behandlung hPS-Zell-abgeleitete Zelltherapeutika klinisch erprobt werden. So wurden im Berichtszeitraum auf der Grundlage von hPS-Zellen klinische Studien initiiert, die auf die Therapie des Hirninfarkts, des Parkinson-Syndroms, der Multiplen Sklerose, der Epilepsie, der bullösen Keratopathie und des Non-Hodgkin-Lymphoms gerichtet sind. In anderen Studien werden hPS-Zell-basierte Therapeutika zur Behandlung von bösartigen Neubildungen der Brustdrüse und der Genitalorgane sowie von Affektionen der Netzhaut klinisch erprobt. Eine Übersicht über klinische Studien, die auf hPS-Zellen basieren und seit 2010 durchgeführt wurden bzw. durchgeführt werden, findet sich in Tabelle 3.

Die in Tabelle 3 aufgeführten klinischen Studien werden vorwiegend und zu etwa gleichen Anteilen unter Verwendung von Zelltherapeutika durchgeführt, die aus hES-Zellen (47/96) oder hiPS-Zellen (46/96) abgeleitet wurden. 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 Kerntransfer (SCNT) entstandenen Embryonen abgeleitet wurden (NT-hES-Zellen).

Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen, deren Zahl im Vergleich zum Vorjahr von 40 auf 47 Studien angestiegen ist, zielen nach wie vor überwiegend auf die Behandlung von Erkrankungen des Auges und der Augenanhangsgebilde (24/47 Studien); mehrere Studien sind auf die Behandlung von Stoffwechselerkrankungen gerichtet (8/47 Studien). Auch hat die Zahl der Studien, die auf hiPS-Zellen basieren, im Vergleich zum Vorjahr deutlich zugenommen (von 31 Studien (Stand Ende 2020) auf 46 Studien (Stand Ende 2021)). Diese Studien zielen vorwiegend auf die Entwicklung von Therapien für (bösartige) Neubildungen sowie für Krankheiten des Kreislaufsystems und des Auges (33/46). Die mit hiPS-Zellen durchgeführten klinischen Studien erfolgen überwiegend auf der Grundlage allogener Zellen. Die für hiPS-Zell-abgeleitete Zelltherapeutika ursprünglich gemachte Prognose, dass solche Therapeutika auf autologer Basis hergestellt und genutzt werden könnten, wodurch die Notwendigkeit einer Immunsuppression zumindest gemindert würde, hat sich bislang nicht erfüllt. 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 47 Studien (Stand Ende 2021) — 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 (2010-2021)

Krankheit (nach ICD-10)		Anzahl Studien	Teilnehmer (entspricht nicht Anzahl der behandelten Patienten)*
hES-Zellen	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	8	467
	Diabetes mellitus Typ I	6	434
	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	2	40
	Ischämische Herzkrankheiten	1	10
	Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet	1	30
	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1	18
	Meniskusschädigung durch alten Riss oder alte Verletzung	1	18
	Krankheiten des Nervensystems	4	96
	Motoneuron-Krankheit	1	16
	Primäres Parkinson-Syndrom	1	10
	Multiple Sklerose	1	30
	Epilepsie	1	40
	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	3	35
	Verletzung des Rückenmarkes, Höhe nicht näher bezeichnet	3	35
Vorläufige Zuordnungen für Krankheiten mit unklarer Ätiologie und nicht belegte Schlüsselnummern	2	29	

	COVID-19	2	29
	<i>hES-Studien Gesamt</i>	47	1060
hiPS-Zellen	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	7	86
	Altersbedingte feuchte Makula-Degeneration	2	7
	Altersbedingte trockene Makuladegeneration	1	20
	Hereditäre Netzhautdystrophie: Retinitis pigmentosa	1	2
	Affektion der Netzhaut, nicht näher bezeichnet	1	50
	Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Hornhaut	1	4
	Keratopathia bullosa	1	3
	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	11	141
	Ischämische Kardiomyopathie	5	31
	Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet	2	24
	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	3	83
	Dilatative Kardiomyopathie	1	3
	Krankheiten des Nervensystems	3	24
	Primäres Parkinson-Syndrom	3	24
	Neubildungen	15	1165
	Bösartige Neubildungen	4	368
	Kopf, Gesicht und Hals	1	9
	Myeloische Leukämie	1	72
	Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ	2	420
	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]	1	32
Akute myeloblastische Leukämie [AML]	2	155	
Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	1	50	
Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane	1	31	
Carcinoma in situ sonstiger und nicht näher bezeichneter Genitalorgane	1	18	
Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet	1	10	

	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	3	24
	Graft-versus-Host-Krankheit	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
hiPS-Studien Gesamt		46	1951
NT-hES-Zellen	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	1	3
	Altersbedingte trockene Makuladegeneration	1	3
	NT-hES-Studien Gesamt	1	3
hpPS-Zellen	Krankheiten des Nervensystems	2	62
	Primäres Parkinson-Syndrom	2	62
	hpPS-Studien Gesamt	2	62
	Studien mit pluripotenten Stammzellen insgesamt	96	3076

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: 31.12.2021.

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 2021 klinische Studien auf der Basis von hES-Zellen überwiegend in den USA, China und Großbritannien durchgeführt werden; Studien unter Einsatz hiPS-Zell-abgeleiteter Zellprodukte finden vorwiegend in Japan, in den USA und in China statt. Auffällig ist, dass die klinische Translation der Ergebnisse der Stammzellenforschung häufig im Kontext einer wenig einschränkenden Gesetzgebung und/oder einer umfassenden Förderung der Forschung an pluripotenten Stammzellen erfolgt. In westlichen Industrieländern mit liberalen Regelungen der Stammzellforschung (z. B. USA, Großbritannien, Kanada) bzw. umfangreicher Forschungsförderung (Japan) werden zahlreiche klinische Studien durchgeführt, während

wichtige Industrieländer mit restriktiven Rahmenbedingungen (z. B. Italien, Deutschland) auf diesem Gebiet keine bzw. lediglich geringe Forschungsaktivitäten aufweisen. In Deutschland wird derzeit eine klinische Studie auf der Grundlage von hiPS-Zellen durchgeführt, die die Behandlung der Herzinsuffizienz zum Ziel hat

Übersicht der Länder in denen klinische Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen durchgeführt werden (2010-2021)

	Land	Anzahl Studien
hES-Zellen	USA	21
	China	11
	UK	6
	Kanada	4
	Korea	3
	Israel	2
	Frankreich	2
	Brasilien	1
	Japan	1
hiPS-Zellen	Japan	19
	USA	13
	China	9
	Australien	3
	UK	1
	Iran	1
	Deutschland	1
NT-hES-Zellen	Korea	1
hpPS-Zellen	Australien	1
	China	1
Insgesamt		101*

Tabelle 4. Übersicht über Länder, in denen bis Ende 2021 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: 31.12.2021.

3.4. Abschließende Bemerkung

Wie bereits im Tätigkeitsbericht für das Jahr 2020 ist zu betonen, dass die Hinweise der zurückliegenden Tätigkeitsberichte der ZES zu den Desideraten des Stammzellgesetzes unverändert fortgelten. Zwanzig Jahre nach Inkrafttreten des Gesetzes gehören zu den Problemen:

- der inzwischen 15 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 19. Tätigkeitsbericht wurde auf der 109. ordentlichen Sitzung der ZES am 11. April 2022 beschlossen.