

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**20. Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.01.2022 bis 31.12.2022**

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 gemäß StZG 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/z/zentrale-ethik-kommission-fuer-stammzellenforschung.html>) und (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html).

Tabelle 1. Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand Dezember 2022.

| 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 |

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

Die ZES hat im Jahr 2022 insgesamt 9 Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen beraten. Zu allen Anträgen hat die ZES befürwortende Stellungnahmen abgegeben. 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).

Tabelle 2. Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2022 nach befürwortender Stellungnahme der 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).

| Lfd.-Nr. | Genehmigungs-inhaber(in) | Thematik der genehmigten Arbeiten | Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES |
|----------|--|--|--|
| 1 (176) | Herr Prof. Dr. Christian Schachtrup, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg | Untersuchung von ID3-depletierten, aus hES-Zellen abgeleiteten neuronalen Stammzellen auf ihre Eignung für Zelltransplantationen nach Rückenmarksverletzungen. | 05.01.2022 |
| 2 (177) | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main | Charakterisierung von Risikogenen neuronaler Entwicklungsstörungen im isogenen neuronalen Zellmodell. | 25.03.2022 |
| 3 (178) | Helmholtz Zentrum München Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH) | Untersuchung der Veränderungen in Zellkern-Kompartimenten im Zusammenhang mit der Transkriptionsdynamik während der Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen. | 11.04.2022 |
| 4 (179) | Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin | Untersuchungen zu einer potentiellen embryonalen Entwicklungspause beim Menschen unter Nutzung von humanen pluripotenten Stammzellen und Blastozysten-Organoiden. | 11.04.2022 |
| 5 (180) | Charité – Universitätsmedizin Berlin | Analyse der epigenetischen Regulation von humanen metastabilen Epiallelen in hES-Zellen. | 09.06.2022 |
| 6 (181) | Medizinische Hochschule Hannover | Etablierung von Vorgehensweisen für die Herstellung pankreatischer Betazellen aus humanen embryonalen Stammzellen in für klinische Anwendungen erforderlichen Maßstäben. | 26.07.2022 |
| 7 (182) | Universität Heidelberg | Entwicklung von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten Leberzellmodellen für die Untersuchung der Hepatitis-D-Virus-Infektion. | 25.10.2022 |
| 8 (183) | Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH) | Generierung von funktionalen pankreatischen Inselzellen aus hES-Zellen zur Erforschung von Ursachen des Diabetes mellitus und Entwicklung von Zellersatztherapien. | 14.11.2022 |

| | | | |
|---------|---|--|------------|
| 9 (184) | Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin | Aus hES-Zellen abgeleitete pankreatische Organoide zur Untersuchung der pankreatischen Entwicklung und damit assoziierter Krankheiten. | 14.11.2022 |
|---------|---|--|------------|

Gegenstand des **ersten** in Tabelle 2 aufgeführten Forschungsvorhabens (176. Genehmigung nach dem StZG) ist die Untersuchung der Fragestellung, ob und inwieweit durch Ausschaltung des Gens, das für den Inhibitor of DNA binding 3 (ID3) codiert, die Differenzierung humaner neuraler Stammzellen (NSZ) zu reaktiven Astrozyten unterbunden werden kann. Die Untersuchungen erfolgen vor dem Hintergrund, dass sich bei Verletzungen des Zentralnervensystems der Maus die NSZ an der Läsionsstelle zu reaktiven Astrozyten entwickeln, die dann zur Narbenbildung beitragen und durch Sekretion inhibitorischer Proteine das axonale Wachstum der lädierten Neurone hemmen. NSZ, die im Stadium glialer Vorläuferzellen verbleiben, können hingegen durch Sekretion von Wachstums- und immunmodulatorischen Faktoren zur Bildung einer stärker pro-regenerativen Umgebung beitragen und so das axonale Wachstum fördern. Daher sollen das *ID3*-Gen in hES-Zellen ausgeschaltet, die genetisch veränderten hES-Zellen zu NSZ differenziert und dann deren Potential untersucht werden, sich *in vitro* entweder zu reaktiven Astrozyten zu differenzieren oder aber sich in Richtung pro-regenerativer glialer Vorläuferzellen zu entwickeln. Die NSZ-Populationen sollen nach umfassender *In-vitro*-Charakterisierung in ein Mausmodell für Rückenmarksverletzungen transplantiert und ihre Effekte auf die Wiederherstellung sensorischer, motorischer und autonomer Funktionen untersucht werden. Aus den Forschungsarbeiten sollen sich neue Erkenntnisse über das Potential ID3-depletierter neuraler Stammzellen zur *In-vivo*-Regeneration des Rückenmarks ergeben. Dies ist für die zukünftige Behandlung von Rückenmarksverletzungen ggf. von hoher Relevanz, da eine neuronale Regeneration im adulten ZNS nach Rückenmarksverletzung nur unzureichend stattfindet.

Der Schwerpunkt des **zweiten** Forschungsvorhabens (177. Genehmigung nach dem StZG) liegt auf der Erforschung molekularer Ursachen von neuronalen Entwicklungsstörungen, die infolge des funktionalen Verlustes von Genregionen bzw. Genen auftreten, wobei hier insbesondere ein Genkopiepolymorphismus untersucht werden soll, der die chromosomale Region 16p11.2 mit 29 in dieser Region gelegenen Genen betrifft. Duplikationen und insbesondere Deletionen dieses Genabschnittes sind mit neuropsychiatrischen Erkrankungen und neuronalen Entwicklungsstörungen assoziiert, insbesondere mit Autismus-Spektrum-Störungen. Neuronale Entwicklungsstörungen sind schwere Erkrankungen, für die derzeit nur eingeschränkte Analysemöglichkeiten und Therapieoptionen bestehen. Im Rahmen der Forschungsarbeiten soll daher die chromosomale Region 16p11.2 in hES-Zellen deletiert, die modifizierten Zellen in neurale Vorläuferzellen, reife Neuronen und neuronale Organoide differenziert und die Effekte der genetischen Veränderung auf die neuronale Differenzierung und die Eigenschaften der Zellen bzw. Organoide untersucht werden. Ferner sollen Gene in der chromosomalen Region 16p11.2 identifiziert werden, die zu einem ggf. veränderten neuronalen Phänotyp beitragen. Diese Gene sollen anschließend in weiteren Experimenten bezüglich ihrer Funktion bei der neuralen Differenzierung mittels genetischer Rescue-Experimente näher untersucht werden. Die Forschungsarbeiten können voraussichtlich zu neuen Erkenntnissen über Prozesse beitragen, die durch Gendefekte in der chromosomalen Region 16p11.2 zu Veränderungen in der neuronalen Entwicklung und in der Folge zur Entstehung neuronaler Entwicklungsstörungen führen.

Das Ziel des **dritten** Forschungsvorhabens (178. Genehmigung nach dem StZG) ist die detaillierte Untersuchung des Zusammenspiels von Genexpression, Epigenom und Chromatinstruktur beim Übergang humaner pluripotenter Stammzellen vom Stadium der Pluripotenz in die Differenzierung. Dabei soll vor allem die Funktion nukleärer membranloser Organellen (MLO) bei der Veränderung der räumlichen Organisation des Genoms sowie bei der Umgestaltung des Chromatins aufgeklärt werden. Im Vorhaben sollen zunächst Veränderungen in der Transkriptionsdynamik, der Chromatinstruktur und des Epigenoms von

hES-Zellen beim Übergang in die frühe Differenzierung detailliert erfasst und entsprechende Zellatlanten erstellt werden. Zudem sollen Veränderungen in der Morphologie von nukleären MLO während der frühen Differenzierung mit bildgebenden Verfahren erfasst und anschließend gezielt die Aktivitäten von Genen moduliert werden, deren Produkte an der Aufrechterhaltung der MLO-Homöostase beteiligt sind. Schließlich soll der Zusammenhang zwischen der MLO-Homöostase und der Chromatin-Organisation während der Differenzierung untersucht werden. Aus den genannten Untersuchungen lassen sich aller Voraussicht nach neue Erkenntnisse über die molekulare Funktion nukleärer MLO bei der Kontrolle der Veränderungen der Genexpression und der Chromatin-Organisation während der Differenzierung von menschlichen Zellen gewinnen.

Im Rahmen des **vierten** Forschungsvorhabens (179. Genehmigung nach dem StZG) soll unter Verwendung von hES-Zellen untersucht werden, ob die Zellen der humanen Blastozyste die Fähigkeit zum Eintritt in eine Entwicklungspause haben, wie sie als Diapause aus der Embryonalentwicklung zahlreicher anderer Säugetier-Spezies bekannt ist, und auf welchem Wege eine derartige Ruhephase beim Menschen reguliert sein könnte. Hierfür sollen hES-Zellen zunächst in naive pluripotente Stammzellen überführt, diese mit Inhibitoren des mTOR-Signalwegs behandelt und der potentielle Eintritt in den Ruhezustand durch Bestimmung verschiedener kritischer Parameter auf morphologischer und molekularer Ebene untersucht werden. In einem zweiten Schritt sollen hES-Zellen dann zur Etablierung humaner Blastozysten-Organoiden, sog. Blastoiden, genutzt werden und diese, ebenfalls durch gezielte Hemmung des mTOR-Weges, hinsichtlich ihrer Fähigkeit zum Eintritt in eine Ruhephase untersucht werden. Ferner sollen umfangreiche Analysen des Transkriptom vor, während und nach der Entwicklungspause durchgeführt werden, um die an der Etablierung, der Erhaltung bzw. am Verlassen der Ruhephase beteiligten Signalwege zu identifizieren. Die Forschungsarbeiten sollen zu neuen Erkenntnissen über die Fähigkeit pluripotenter Zellen des Menschen und aus ihnen abgeleiteter Blastoiden führen, in eine Entwicklungspause einzutreten. Dies kann dazu beitragen, die molekularen und zellbiologischen Grundlagen einer derartigen Entwicklungspause beim Menschen zu verstehen. Die Arbeiten sollen auch unter Nutzung humaner induzierter pluripotenter Stammzellen (hiPS-Zellen) durchgeführt und die Resultate mit den unter Verwendung von hES-Zellen erzielten Ergebnissen verglichen werden.

Gegenstand des **fünften** Forschungsvorhabens (180. Genehmigung nach dem StZG) ist die Untersuchung des Einflusses der Präsenz bestimmter C1-Metabolite auf die Methylierungsmuster metastabiler Epiallele während der frühen Entwicklung humaner embryonaler Stammzellen. Veränderungen dieser Methylierungsmuster können zu einer Fehlregulation der Genexpression und damit zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter führen, beispielsweise Adipositas. Im Vorhaben sollen hES-Zellen zunächst in den ursprünglicheren naiven Zustand überführt, anschließend in ein formatives Stadium (das dem Zustand embryonaler Zellen in der Prä-Gastrulationsphase des Embryos entspricht) weiterentwickelt und schließlich in verschiedene Zelltypen differenziert werden. In jedem dieser Stadien sollen potentielle metastabile Epiallele bezüglich des Status der DNA-Methylierung und in Hinblick auf Chromatin-Modifikationen untersucht und die Bindung spezifischer Transkriptionsfaktoren an die metastabilen Epiallele bestimmt werden. Zudem sollen die Genexpressionsmuster der Zellen auf RNA- und Proteinebene zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung analysiert werden. Im Anschluss daran soll dann die Bedeutung der Präsenz von C1-Metaboliten für die Etablierung der Methylierung in Genregionen metastabiler Epiallele untersucht werden. Ferner soll die Aktivität von Enzymen bestimmt werden, die in Zusammenhang mit dem C1-Metabolismus stehen. Aus den genannten Untersuchungen sollen vor allem neue Erkenntnisse über mögliche Ursachen der Methylierungsvariabilität humaner metastabiler Epiallele und über das damit zusammenhängende Risiko für die Entwicklung bestimmter Erkrankungen gewonnen werden.

Das **sechste** Forschungsvorhaben (181. Genehmigung nach dem StZG) unter Verwendung von hES-Zellen zielt auf die Entwicklung von effizienten und robusten Verfahren für die reproduzierbare Bereitstellung funktionaler Insulin-produzierender Beta-Zellen in hoher

Qualität und großen Mengen, wie sie für künftige regenerative Therapien des Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) benötigt werden. Derzeit leben etwa 373.000 Menschen in Deutschland mit T1D, dies sind etwa 0,4 Prozent der deutschen Gesamtbevölkerung. Bislang ist keine Heilung des T1D möglich. Im Rahmen der Forschungsarbeiten sollen in zunächst getrennten Schritten die Bedingungen für die Kultivierung und Vermehrung von hES-Zellen, deren Differenzierung zu pankreatischen Vorläuferzellen sowie für die weitere Entwicklung dieser Vorläuferzellen in reife pankreatische Beta-Zellen jeweils in Suspensionskulturen unter Nutzung spezifischer Bioreaktoren etabliert und in Hinblick auf kritische Parameter optimiert werden, wobei eine schrittweise Erhöhung der Kulturvolumina erfolgen soll. Die Identität, Quantität und Qualität der Zwischenprodukte und der terminal differenzierten pankreatischen Zellen sollen dabei jeweils anhand verschiedener Parameter (u. a. Genexpressionsmuster, Zelloberflächenmarker etc.) überprüft werden. Schließlich soll der Gesamtprozess der Gewinnung großer Mengen an pankreatischen Beta-Zellen aus hES-Zellen unter 3D-Bedingungen und in großem Maßstab etabliert und auf die Bedingungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) übertragen werden. Zudem sollen auch verschiedene hiPS-Zelllinien bezüglich ihrer Fähigkeit zur Entwicklung in pankreatische Beta-Zellen untersucht und dahingehend mit embryonalen Stammzellen verglichen werden. Es wird erwartet, dass mit diesen Arbeiten die Erträge an Pankreas-Vorläuferzellen und an pankreatischen Beta-Zellen erhöht und die Reproduzierbarkeit und Robustheit des Differenzierungsprozesses deutlich verbessert werden kann. Ferner sollen die Arbeiten zur Etablierung zuverlässiger Vorgehensweisen führen, die zur Bereitstellung umfassend charakterisierter GMP-zertifizierter Beta-Zellen in ausreichenden Mengen genutzt werden können. Dies stellt eine wichtige Voraussetzung für die Verwendung von aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten pankreatischen Zellen für die in Zukunft vorstellbare zelltherapeutische Behandlung von am Diabetes erkrankten Menschen dar.

Der Schwerpunkt des **siebten** Forschungsvorhabens (182. Genehmigung nach dem StZG) liegt auf der Entwicklung eines *In-vitro*-Modells, mit dem Prozesse der Infektion menschlicher Leberzellen mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) untersucht werden können. Die Hepatitis D stellt ein globales Gesundheitsproblem dar: weltweit sind nach Angaben der WHO 15-20 Millionen Menschen mit HDV infiziert. Sichere und effektive Therapien, die gezielt auf die Behandlung der Hepatitis D abzielen, stehen derzeit nicht zur Verfügung. Im Vorhaben soll zunächst ermittelt werden, mit welchem der bislang etablierten Protokolle zur Gewinnung von humanen leberzellähnlichen Zellen (HLC) aus hES-Zellen die am besten für eine HDV-Infektion geeigneten HLC gewonnen werden können, welche zellulären Zwischenstadien der Leberzell-Differenzierung für eine HDV-Infektion permissiv sind und ob durch eine ektopische Expression des Gens für den HDV-Eintrittsrezeptor in HLC die Infektionsrate erhöht werden kann. Im Folgenden soll dann überprüft werden, ob und inwieweit in HLC in Präsenz der S-Antigene des Hepatitis-B-Virus (HBV) nach Infektion mit HDV der gesamte Lebenszyklus von HDV rekapituliert werden kann und ob und inwieweit HLC-basierte Zellmodelle zur Identifizierung antiviral wirksamer Substanzen geeignet sind. Die auf hES-Zellen basierenden Zellmodelle sollen es in einer längerfristigen Perspektive ermöglichen, das Verständnis wichtiger Schritte im Lebenszyklus des Hepatitis-D-Virus zu erweitern, und könnten für die Aufklärung der Pathogenese des Virus von Bedeutung sein.

Im Mittelpunkt des **achten** Forschungsvorhabens (183. Genehmigung nach dem StZG) steht die Optimierung von Vorgehensweisen für die *In-vitro*-Gewinnung hormonproduzierender, reifer, pankreatischer Inselzellen, wobei ein besseres Verständnis über Regulatoren der Differenzierung, Reifung und authentischen Funktion sowie über Faktoren gewonnen werden soll, die den Stoffwechsel pankreatischer Zellen beeinflussen. Dazu sollen im Vorhaben in hES-Zellen mittels Genom-Editierung präzise genetische Veränderungen in Genen für relevante Faktoren für Transkription, Spleißen und für Stoffwechselforgänge eingeführt und die Auswirkungen auf die Eigenschaften von aus diesen hES-Zellen abgeleiteten pankreatischen Zellen umfassend untersucht werden. Diese Untersuchungen beinhalten u. a. die Analyse des Differenzierungs- und Reifungsverhaltens sowie Analysen des Transkriptom, des Proteoms und des Metabolismus sowie eine funktionelle Charakterisierung der

pankreatischen Zellen *in vitro* und *in vivo*. Auf diesem Wege soll zum einen die Bereitstellung von reiferen, funktionalen Insel- und Beta-Zellen für eine künftige Zellersatztherapie ermöglicht und zum anderen zu einem tieferen Verständnis der Pathogenese des Diabetes mellitus beigetragen werden. Um in Zukunft ggf. hiPS-Zellen als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Insel- und Beta-Zellen verwenden zu können, ist zusätzlich geplant, die Arbeiten auch unter Verwendung von hiPS-Zellen durchzuführen, wobei hES-Zellen dabei als Referenzmaterial dienen sollen.

Gegenstand des **neunten** Forschungsvorhabens (184. Genehmigung nach dem StZG) ist die *In-vitro*-Herstellung menschlicher pankreatischer Organoide aus hES-Zellen, an denen dann Fragen der pankreatischen Entwicklung und Reifung untersucht sowie Wechselwirkungen verschiedener pankreatischer Zelltypen im Kontext der Organoide analysiert, Modellsysteme insbesondere für den Typ-2-Diabetes (T2D) entwickelt und potentielle Wirkstoffe zur Behandlung von T2D identifiziert werden sollen. Hierfür soll zunächst die Rolle bestimmter Transkriptionsfaktoren bei der Beta-Zell-Entwicklung *in vitro* im Detail untersucht werden. Im Weiteren sollen dann pankreatische Organoide entwickelt werden, die neben aus hES-Zellen abgeleiteten endokrinen Zellen vor allem auch primäre bzw. aus hES-Zellen abgeleitete endotheliale Zellen/Gewebe enthalten. Hieran sollen dann die Eigenschaften der endokrinen Zellen in einem komplexen Gewebeverband untersucht sowie ihre Wechselwirkungen mit anderen Zellen im Organoid analysiert werden. Zudem soll der Einfluss von verschiedenen Formen metabolischen und immunologischen Stresses, wie er auch bei T2D auftritt, auf das Überleben und auf die Eigenschaften der pankreatischen Zellen im Organoid bestimmt werden. Schließlich sollen pankreatische Organoide für die Etablierung von *In-vitro*-Modellen für genetisch bedingte Formen des Diabetes mellitus eingesetzt werden. Nach umfassender Analyse ihrer zellbiologischen, molekularen und funktionalen Eigenschaften sollen diese *In-vitro*-Modelle dann für ein Screening von Wirkstoff-Bibliotheken mit dem Ziel eingesetzt werden, Substanzen zu identifizieren, die insbesondere die Überlebensfähigkeit von Beta-Zellen unter Stress-Bedingungen erhöhen. Die Forschungsarbeiten sollen dazu beitragen, die molekularen und zellulären Mechanismen der humanen Pankreasentwicklung sowie grundlegende Mechanismen der Pathogenese des Diabetes mellitus besser als bislang zu verstehen.

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. 1 bis 9) wurden sechs 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 20 Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES zu insgesamt 178 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.¹

Das RKI hat seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes 184 Genehmigungen erteilt, die zum Teil erweitert wurden. Fünfundvierzig dieser Genehmigungen sind bislang erloschen.

¹ Die Diskrepanz zwischen bislang 178 befürwortenden Stellungnahmen der ZES und bislang 184 Genehmigungen des RKI ist durch die gelegentliche gemeinschaftliche Antragstellung durch mehr als eine Person begründet. In diesen Fällen ergingen zwei bzw. drei Genehmigungen bei Vorliegen nur einer Stellungnahme zum entsprechenden Antrag.

Gegenwärtig sind in Deutschland 98 Gruppen an 55 Forschungseinrichtungen im Besitz von Genehmigungen nach dem StZG und können Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen durchführen (Stand 31.12.2022).

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

3.1. Forschungsthemen im Berichtszeitraum

3.1.1 Erzeugung therapeutisch nutzbarer Zellen aus hPS-Zellen

Von den neun im Berichtszeitraum bewerteten Forschungsvorhaben beschäftigen sich drei Vorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1, 6, 8) mit der Etablierung und Optimierung von Methoden für die *In-vitro*-Gewinnung potentieller Ausgangsmaterialien für eine klinische Anwendung. Bei zwei Forschungsvorhaben stehen Erkrankungen des Pankreas im Mittelpunkt des Interesses, für deren künftige Therapie Methoden zur effizienten Herstellung hormonproduzierender, reifer pankreatischer Insel- und Beta-Zellen aus humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) benötigt werden (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 6, 8). In einem weiteren dieser Vorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 1) sollen zur *In-vivo*-Regeneration des Rückenmarks geeignete neurale Stammzellen bereitgestellt werden, die künftig Ausgangsmaterial für die Herstellung von Zelltherapeutika für Rückenmarksverletzungen sein können. Die Entwicklung von Vorgehensweisen für die Bereitstellung von Zellen für klinische Anwendungen ist angesichts der internationalen Entwicklungen auf diesem Gebiet von hoher Relevanz.

3.1.2 In-vitro-Krankheitsmodelle mit hPS-Zellen

Ein Großteil der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben zielt darauf, humane Zellmodelle für die Aufklärung von molekularen und zellulären Ursachen von Erkrankungen bereitzustellen und den Zusammenhang zwischen Modifikationen in Genen bzw. Genregionen und der Pathogenese von Erkrankungen des Menschen auf zellulärer Ebene zu bestimmen. Dabei werden Forschungsvorhaben zu Fragen von neuronalen Entwicklungsstörungen und von Erkrankungen durchgeführt, die in Zusammenhang mit der Methylierungsvariabilität humaner metastabiler Epiallele stehen (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 2 und 5). Zwei weitere Forschungsvorhaben sind auf die Bereitstellung von Zellmodellen für die Untersuchung der Hepatitis-Delta-Infektion bzw. des Diabetes mellitus Typ 2 gerichtet (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 7 und 9). In einigen dieser Vorhaben sollen in hES-Zellen (epi)genetische Modifikationen in krankheitsrelevanten Genen bzw. Genregionen erzeugt und die Konsequenzen für die Differenzierung der Zellen sowie für die Funktionalität der differenzierten Zellen bestimmt werden. Erwartet werden Erkenntnisse über Veränderungen in Prozessen, die bei der jeweils interessierenden Erkrankung auf zellulärer Ebene ablaufen, wodurch die molekulare Pathogenese der betreffenden Krankheiten besser als bislang verstanden werden soll. 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 inadäquat behandelbaren Erkrankungen beitragen.

3.1.3 Regulierung von Differenzierungsvorgängen sowie der frühen embryonalen Entwicklung des Menschen

In zwei der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben wird die Klärung von Forschungsfragen angestrebt, die mit der Bedeutung spezifischer molekularer Prozesse bei Differenzierungsvorgängen menschlicher embryonaler Zellen sowie bei der frühen embryonalen Entwicklung in Zusammenhang stehen. Dabei sollen in einem Vorhaben neue Erkenntnisse über die molekulare Funktion nukleärer membranloser Organellen bei der Kontrolle der Veränderungen der Genexpression und der Chromatinorganisation während der Differenzierung von menschlichen embryonalen Zellen erlangt werden (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 3).

Ziel eines weiteren Forschungsvorhabens ist es, zu klären, ob und inwieweit pluripotente Zellen des Menschen (und aus ihnen abgeleiteter Blastoiden) die Fähigkeit besitzen, in eine Entwicklungspause einzutreten. Dabei sollen die molekularen und zellbiologischen Grundlagen einer derartigen Entwicklungspause beim Menschen erforscht werden (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 4). Bei diesem Projekt, das den Einsatz von Blastoiden vorsieht, wird besonders deutlich, dass durch die Forschung an hES-Zellen wichtige Fragen zur frühen embryonalen Entwicklung des Menschen bearbeitet und ggf. geklärt werden können, die vor wenigen Jahren nur unter Einsatz von menschlichen Embryonen hätten beantwortet werden können.

Die Ergebnisse dieser Forschungsvorhaben können zu einem vertieften Verständnis der Kontrolle grundlegender entwicklungsbiologischer Prozesse beim Menschen beitragen.

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

Vergleichende Untersuchungen an hiPS- und hES-Zellen sind im Jahr 2022 Gegenstand in drei der neun im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben (Abbildung 1). In einem Vorhaben (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 4), bei dem es darum geht zu klären, in welchem Ausmaß menschliche pluripotente Zellen die Fähigkeit zur embryonalen Entwicklungspause besitzen und welche molekularen Grundlagen eine derartige Entwicklungspause beim Menschen haben könnte, sollen hES-Zellen und hiPS-Zellen vergleichend untersucht werden, da für beide Zellarten dazu noch keine umfangreichen Kenntnisse vorliegen. In zwei weiteren Vorhaben werden hES-Zellen als Referenzmaterial eingesetzt, um das Potential von hiPS-Zellen einschätzen zu können, in Insulin-produzierende Insel- und Beta-Zellen zu differenzieren. (Tabelle 2, Lfd.-Nr. 6 und 8). 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 und die dabei für die Reprogrammierung verwendeten Faktoren sowie durch ein mögliches epigenetisches Gedächtnis der Zellen begründet sein.

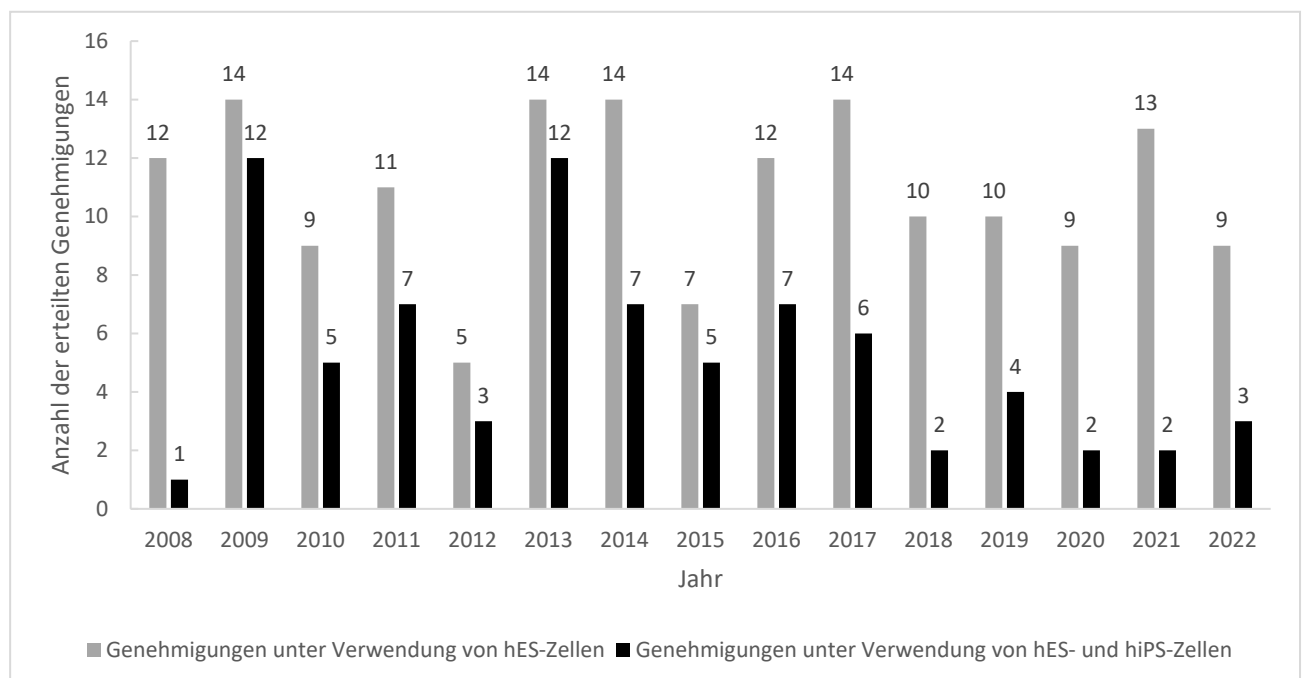


Abbildung 1. Verwendung von hES- und hiPS-Zellen in genehmigten Forschungsvorhaben 2008-2022. Gezeigt sind die Gesamtzahl der genehmigten Forschungsvorhaben (grau) sowie die Zahl der Forschungsvorhaben, in denen außer hES- auch hiPS-Zellen verwendet werden (schwarz).

3.3. Anstieg der Anzahl klinischer Studien mit hPS-Zellen

Wie schon in den Tätigkeitsberichten der Kommission der letzten Jahre dargestellt, betrifft die Forschung an pluripotenten Stammzellen seit dem Jahr 2010 nicht nur die Grundlagenforschung, sondern sie bewegt sich auf internationaler Ebene stetig in Richtung klinischer Anwendungen. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die im Zeitraum 2010 bis 2022 weltweit auf der Basis von hPS-Zellen durchgeführten klinischen Studien. Ihre Anzahl beläuft sich mittlerweile auf insgesamt 112 Studien (Stand Ende 2022). Im Rahmen solcher Studien werden aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen auf ihre Eignung für die Behandlung von Erkrankungen getestet, für die es derzeit keine adäquaten Therapien gibt. Mittlerweile wird ihre Sicherheit und Verträglichkeit auch im Rahmen von Langzeitstudien geprüft. Darüber hinaus hat sich im Laufe der Zeit auch das Spektrum der Krankheiten stetig erweitert, für deren Behandlung hPS-Zell-abgeleitete Zelltherapeutika klinisch erprobt werden. So wurden beispielsweise im Berichtszeitraum auf der Grundlage von hPS-Zellen erstmalig klinische Studien initiiert, die auf die Therapie der Linksherzinsuffizienz, des akuten und subakuten Leberversagens, des multiplen Myeloms sowie des B-Zell-Lymphoms gerichtet sind.

Die in Tabelle 3 aufgeführten klinischen Studien werden vorwiegend und zu etwa gleichen Anteilen unter Verwendung von Zelltherapeutika durchgeführt, die aus hES-Zellen (52/112) oder hiPS-Zellen (57/112) 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).

Bei den Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen überwiegt die Behandlung von Erkrankungen des Auges und der Augenanhangsgebilde (25/52 Studien). Weitere Studien sind auf die Behandlung von Krankheiten des Stoffwechsels (9/52 Studien), des Nervensystems (5/52 Studien), des Kreislaufsystems (3/52), des Urogenitalsystems (2/52), des Verdauungssystems (1/52), des Muskel-Skelett-Systems (1/52) sowie auf die Behandlung von bösartigen Neubildungen (1/52), Verletzungen des Rückenmarks (3/52) und Corona-Infektionen (2/52) gerichtet. Bei den Studien unter Nutzung von hiPS-Zellen steht die Behandlung von (bösartigen) Neubildungen (18/57), Krankheiten des Kreislaufsystems (14/57) sowie Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde (9/57) im Zentrum der Untersuchungen. Klinische Studien, die unter Nutzung von aus NT-hES-Zellen oder von aus hpPS-Zellen abgeleiteten Zellen erfolgen, sind in der Minderheit und haben die Behandlung der altersbedingten Makula-Degeneration bzw. der Parkinson-Krankheit zum Gegenstand.

Tabelle 3. Übersicht über weltweit durchgeführte klinische Studien, die auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen durchgeführt bzw. initiiert wurden/werden (2010-2022), 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. Quelle: Robert Koch-Institut, unveröffentlichte Daten aus verschiedenen 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: 31.12.2022.

| | Krankheit (nach ICD-10) | Anzahl Studien | Teilnehmer (entspricht nicht Anzahl der behandelten Patienten)* |
|--|--|----------------|--|
| hES-Zellen | Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten | 9 | 427 |
| | Diabetes mellitus Typ I | 7 | 394 |
| | Primäre Ovarialinsuffizienz | 1 | 28 |
| | Störungen des Harnstoffzyklus | 1 | 5 |
| | Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde | 25 | 357 |
| | Altersbedingte trockene Makuladegeneration | 12 | 186 |
| | Retinitis pigmentosa | 2 | 22 |
| | Stargardt-Krankheit | 5 | 53 |
| | Sonstige Erkrankungen des Auges | 6 | 96 |
| | Krankheiten des Kreislaufsystems | 3 | 58 |
| | Ischämische Herzkrankheiten | 1 | 10 |
| | Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet | 1 | 30 |
| | Linksherzinsuffizienz | 1 | 18 |
| | Krankheiten des Verdauungssystems | 1 | 5 |
| | Akutes und subakutes Leberversagen | 1 | 5 |
| | Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes | 1 | 18 |
| | Meniskusschädigung durch alten Riss oder alte Verletzung | 1 | 18 |
| | Krankheiten des Nervensystems | 5 | 106 |
| | Motoneuron-Krankheit | 1 | 16 |
| | Primäres Parkinson-Syndrom | 2 | 20 |
| Multiple Sklerose | 1 | 30 | |
| Epilepsie | 1 | 40 | |
| Krankheiten des Urogenitalsystems | 2 | 35 | |
| Interstitielle Zystitis (chronisch) | 1 | 3 | |

| | | | |
|------------------------|---|-----------|-------------|
| | Intrauterine Synechien | 1 | 32 |
| | Neubildungen | 1 | 8 |
| | Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge | 1 | 8 |
| | 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> | 52 | 1078 |
| hiPS-Zellen | Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde | 9 | 146 |
| | Altersbedingte feuchte Makula-Degeneration | 2 | 7 |
| | Altersbedingte trockene Makuladegeneration | 1 | 20 |
| | Hereditäre Netzhautdystrophie: Retinitis pigmentosa | 1 | 2 |
| | Affektion der Netzhaut, nicht näher bezeichnet | 2 | 100 |
| | Sonstige näher bezeichnete Affektionen der Hornhaut | 1 | 4 |
| | Keratopathia bullosa | 1 | 3 |
| | Degeneration der Makula und des hinteren Poles | 1 | 10 |
| | 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 | 15 | 221 |
| | Ischämische Kardiomyopathie | 6 | 56 |
| | Hirnfarkt, nicht näher bezeichnet | 2 | 24 |
| | Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet | 5 | 135 |
| | Dilatative Kardiomyopathie | 2 | 6 |
| | Krankheiten des Nervensystems | 3 | 24 |
| | Primäres Parkinson-Syndrom | 3 | 24 |
| | Neubildungen | 18 | 2239 |
| | Bösartige Neubildungen | 5 | 636 |
| Kopf, Gesicht und Hals | 1 | 9 | |

| | | | |
|---------------|---|------------|-------------|
| | Myeloische Leukämie | 1 | 234 |
| | Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ | 2 | 849 |
| | 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 | 3 |
| | Carcinoma in situ sonstiger und nicht näher bezeichneter Genitalorgane | 1 | 18 |
| | Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet | 1 | 10 |
| | Multiples Myelom | 1 | 168 |
| | B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet | 1 | 75 |
| | 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 | 29 |
| | COVID-19 | 2 | 29 |
| | Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten | 2 | 50 |
| | Diabetes mellitus Typ I | 1 | 20 |
| | Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus - mit diabetischem Fußsyndrom | 1 | 30 |
| | Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes | 2 | 444 |
| | Gonarthrose, nicht näher bezeichnet | 2 | 444 |
| | hiPS-Studien Gesamt | 57 | 3192 |
| 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 | 112 | 4335 |

Eine Übersicht über die Länder, in denen die klinischen Studien durchgeführt wurden bzw. werden, kann Tabelle 4 entnommen werden. Hier wird ersichtlich, dass im Zeitraum 2010 bis 2022 klinische Studien auf der Basis von hES-Zellen überwiegend in den USA, China, UK und Kanada 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, UK, Kanada) bzw. umfangreicher Forschungsförderung (Japan) werden zahlreiche klinische Studien durchgeführt, während wichtige Industrieländer mit restriktiven Rahmenbedingungen (z. B., Italien, Frankreich Deutschland) auf diesem Gebiet keine bzw. lediglich geringe Forschungsaktivitäten aufweisen, wobei hier auch die unterschiedlichen nationalen Regularien für klinische Prüfungen eine Rolle spielen können. In Deutschland wird derzeit eine klinische Studie auf der Grundlage von hiPS-Zellen durchgeführt, die die Behandlung der Herzinsuffizienz zum Ziel hat.

Tabelle 4. Übersicht über die Länder, in denen klinische Studien auf der Basis von humanen pluripotenten Stammzellen durchgeführt bzw. initiiert wurden/werden, (2010-2022), inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien. * Einige Studien werden in mehreren Ländern durchgeführt. Quelle: Robert Koch-Institut, unveröffentlichte Daten aus verschiedenen 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: 31.12.2022.

| | Land | Anzahl Studien |
|------------------|-------------|----------------|
| hES-Zellen | USA | 22 |
| | China | 12 |
| | UK | 7 |
| | Kanada | 5 |
| | Korea | 3 |
| | Israel | 2 |
| | Frankreich | 2 |
| | Brasilien | 1 |
| | Japan | 1 |
| | Schweden | 1 |
| unbekannt | 1 | |
| hiPS-Zellen | Japan | 23 |
| | USA | 16 |
| | China | 12 |
| | Australien | 4 |
| | UK | 1 |
| | Iran | 1 |
| | Deutschland | 1 |
| NT-hES-Zellen | Korea | 1 |
| hpPS-Zellen | Australien | 1 |
| | China | 1 |
| Insgesamt | | 118* |

3.4. Abschließende Bemerkung

Wie bereits im Tätigkeitsbericht für das Jahr 2021 ist zu betonen, dass die Hinweise der zurückliegenden Tätigkeitsberichte der ZES zu den Desideraten des Stammzellgesetzes unverändert fortgelten. Einundzwanzig Jahre nach Inkrafttreten des Gesetzes gehören zu den Problemen:

- der inzwischen 16 Jahre zurückliegende Stichtag, der den Import neuerer für die Forschung relevanter Stammzelllinien verhindert,
- die Unzulässigkeit wichtiger Forschung, deren ausschließliches Ziel in der Entwicklung von Verfahren besteht, die die Verminderung der Zahl von Tierversuchen bzw. deren Ersatz ermöglichen könnten,
- der im Forschungsvorbehalt des StZG angelegte Widerspruch, dass hES-Zellen zwar in Forschungsprojekten, nicht aber für eine anschließende Nutzung von Forschungsergebnissen verwendet werden dürfen. Wenn hierfür hES-Zellen benötigt werden, dürfen hierzulande erarbeitete Ergebnisse der hES-Zellforschung in Deutschland nicht für pharmakologische und toxikologische Zwecke oder zur Herstellung von Therapeutika für den Einsatz in der klinischen Praxis umgesetzt werden.

Zu solchen Punkten besteht anhaltend Klärungs- und Reformbedarf.

Der 20. Tätigkeitsbericht wurde auf der 111. ordentlichen Sitzung der ZES am 12. April 2023 beschlossen.