

Tätigkeitsbericht

der

Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

**Dritter Bericht nach Inkrafttreten des
Stammzellgesetzes (StZG)
für den Zeitraum vom 01.12.2004 bis 30.11.2005**

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) ist ein interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das Anträge auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen prüft und bewertet und zu jedem Antrag eine Stellungnahme der zuständigen Behörde, dem Robert Koch-Institut, zuleitet. Die Tätigkeit der ZES wird durch das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277) (<http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.html>) und durch 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) (<http://www.gesetze-im-internet.de/zesv/index.html>) geregelt.

Die Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der ZES (Tabelle 1) wurden mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes erstmalig zum 1. Juli 2002 durch die Bundesregierung berufen, im Juli 2005 wurden 15 Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder wiederberufen und 3 Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder erstmalig in die ZES berufen. Entsprechend § 8 StZG gehören der ZES gegenwärtig zwei Mitglieder aus dem Bereich Biologie, drei Mitglieder aus dem Bereich Medizin und 4 Mitglieder aus den Bereichen der philosophischen, medizinischen und theologischen Ethik an. Für jedes Mitglied wurde ein stellvertretendes Mitglied berufen. Die stellvertretenden Mitglieder nehmen gemäß der ZES-Verordnung ebenfalls regelmäßig an den Beratungen der Anträge teil. Die Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der ZES sind ehrenamtlich tätig.

Aufgabe der ZES ist es, anhand der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen festzustellen, ob das beantragte Projekt den Kriterien des § 5 StZG entspricht und in diesem Sinne ethisch vertretbar ist. Dabei ist zu prüfen, ob die beantragte Verwendung humaner ES-Zellen hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn gemäß § 5 Nr. 1 StZG dient, ob die in § 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG geforderten Vorklärungen vorliegen und deren Ergebnisse die Verwendung humaner ES-Zellen rechtfertigen und ob sich der mit dem Vorhaben angestrebte Erkenntnisgewinn voraussichtlich nur mit humanen embryonalen Stammzellen erreichen lässt. Die Ergebnisse der Antragsprüfung fasst die ZES in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen, die der zuständigen Behörde übermittelt wird.

Die ZES hat einen jährlichen Tätigkeitsbericht zu erstellen, der vom BMGS veröffentlicht wird (§ 14 ZESV). Die bisherigen Tätigkeitsberichte der ZES sind unter <http://www.bmg.bund.de/> einsehbar.

Beratung und Prüfung von Anträgen nach § 5 StZG im Berichtszeitraum

Die ZES hat im Berichtszeitraum sieben Sitzungen durchgeführt, auf denen insgesamt neun Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen beraten wurden. Zu acht dieser Anträge wurden von der ZES positive Stellungnahmen abgegeben, ein Antrag befindet sich noch in der Beratung. Der Bericht enthält – analog zu den Festlegungen in § 11 StZG über die Veröffentlichung von bestimmten Daten genehmigter Forschungsvorhaben – Aussagen zu Inhalten von positiv bewerteten Anträgen, die bereits genehmigt sind. Dies ist für den Berichtszeitraum bei sieben Anträgen der Fall. Eine Übersicht über diese Anträge, von denen zwei Erweiterungen eines bereits genehmigten Projektes zum Gegenstand haben, findet sich in Tabelle 2.

Die Mehrzahl der im Berichtszeitraum von der ZES bewerteten Anträge hat die Etablierung von Methoden für eine effiziente und reproduzierbare Differenzierung von humanen ES-Zellen zu klinisch relevanten Zell- und Gewebetypen zum Gegenstand. Dabei sollen die

Bereich	Mitglied	stellvertretendes Mitglied
Biologie	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier (Stellvertretender Vorsitzender) Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen	Prof. Dr. rer. nat. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster
	Prof. Dr. rer. nat. Anna M. Wobus Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Abteilung Zytogenetik Gatersleben	Prof. Dr. rer. nat. Ursula Just Biochemisches Institut Universität Kiel
Ethik	Prof. Dr. phil. Ludwig Siep (Vorsitzender) Philosophisches Seminar Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. phil. Jan Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität in Hagen
	Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann Institut Ethik und Geschichte der Medizin Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. med. Giovanni Maio, Lehrstuhl für Bioethik Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Medizin	Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie Universität Rostock	Prof. Dr. med. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. med. Marion B. Kiechle (Stellvertretende Vorsitzende) Frauenklinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar Technische Universität München	Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu
	Prof. Dr. med. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin V Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. med. Ulf Rapp Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ) Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Theologie	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner Institut für Systematische Theologie Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Prof. Dr. theol. Hartmut Kreß Evangelisch-Theologische Fakultät Abteilung für Sozialethik und Systematische Theologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	Prof. Dr. theol. Dr. phil. Antonio Autiero Seminar für Moraltheologie Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. theol. Konrad Hilpert Lehrstuhl für Moraltheologie Department für Katholische Theologie Ludwig-Maximilians-Universität München

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand November 2005

Bedingungen untersucht werden, unter denen solche Differenzierungen, beispielsweise zu Nerven- und Gliazellen (Projekte 4 und 6 in Tabelle 2), Herzmuskelzellen (Projekte 3 und 5) oder Leberparenchym-Zellen (Projekt 1), möglich sind. Beteiligte Faktoren und Signalübertragungswege sollen aufgeklärt und damit auch das Verständnis derjenigen Prozesse vertieft werden, die bei der Entstehung dieser Zell- und Gewebetypen während der menschlichen Embryonalentwicklung eine Rolle spielen. Im Vergleich zu den Projekten der vergangenen Berichtszeiträume liegt der Schwerpunkt der Projekte zunehmend in der Verwendung oder Etablierung von Systemen und Verfahren, die zur Bildung dreidimensionaler gewebeartiger Strukturen aus humanen ES-Zellen führen. Dies soll einerseits eine bessere Simulation der natürlichen, dreidimensionalen Bedingungen ermöglichen, unter denen die zelluläre Diffe-

renzierung abläuft, und damit zu verbesserten Differenzierungserfolgen führen. Zum anderen sollen dabei – auch unter Verwendung unterstützender Materialien im Sinne eines *tissue engineering* – dreidimensionale Zellverbände geschaffen werden, wie sie zu einem späteren Zeitpunkt zum Beispiel für Transplantationszwecke Verwendung finden könnten. Zwei der Anträge formulieren Forschungsziele, die in der biologischen bzw. biotechnologischen Grundlagenforschung liegen (Projekte 2 und 7). Dabei sollen in einem dieser Projekte durch Hemmung der Expression bestimmter Gene in humanen ES-Zellen molekulare Prozesse aufgeklärt werden, die bei der Aufrechterhaltung der Pluripotenz von humanen ES-Zellen eine Rolle spielen. Das andere Projekt widmet sich der Untersuchung der immunologischen Eigenschaften humaner ES-Zellen sowie aus ihnen abgeleiteter kardialer Zellen.

Zwei der positiv bewerteten Projekte bauen auf einem bereits genehmigten und seit zwei Jahren durchgeführten Forschungsvorhaben auf (Projekte 4 und 6) und erweitern dieses deutlich. Da die in diesen Projekten formulierten Zielstellungen teils neue und zuvor nicht beantragte Verwendungen für humane ES-Zellen erfordern, war eine Beratung und erneute Stellungnahme durch die ZES nötig.

In einem Teil der bislang beantragten Arbeiten sind Transplantationsexperimente geplant, in denen die Übertragung von aus ES-Zellen abgeleiteten Materialien auf Tiere vorgesehen ist. Die ZES prüft fallweise die ethische Vertretbarkeit solcher Transplantationsexperimente. Besondere ethische Aufmerksamkeit ist geboten, wenn die Nutzung höherer Säuger oder die Übertragung menschlicher neuraler Zellen in das tierische Gehirn vorgesehen ist. Auch im Berichtszeitraum hat sich die ZES im Zusammenhang mit einem Antrag (Projekt 4) wiederum mit dieser Problematik beschäftigt. Dabei vertrat die Kommission – auch in Kenntnis mit der ethischen Meinungsbildung, die derzeit z.B. in den USA stattfindet – die Auffassung, dass die Übertragung von bereits differenzierten bzw. spezifizierten Zellen, die über ein nur noch eingeschränktes Entwicklungspotential verfügen, in das Gehirn später Föten oder adulter Tiere nicht zu einer Übertragung von das Bewusstsein betreffenden höheren Hirnfunktionen des Menschen auf das Tier führen kann. Zudem bleibt ausgeschlossen, dass diese Tiere zur Fortpflanzung kommen.

Informationen zum Inhalt der bereits vom RKI genehmigten Vorhaben, die alle zuvor eine positive Bewertung durch die ZES erfahren haben, sind dem Stammzellregister des RKI zu entnehmen (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html). Die wesentlichen Argumente der ZES zur Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, zu ihrer ausreichenden Vorklärung sowie zur Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen haben angesichts der bislang in allen Fällen übereinstimmenden Bewertung der Anträge durch die ZES und das RKI Eingang in die Registertexte gefunden.

Die Forschung an hES-Zellen ist ein sich rapide entwickelndes Feld, die Zahl der in internationalen Zeitschriften veröffentlichten experimentellen Arbeiten mit humanen ES-Zellen hat sich von 2001 bis 2004 auf nahezu 100 im Jahr 2004 verzehnfacht. In ihrer nunmehr dreijährigen Tätigkeit hat die ZES 19 Anträge auf Einfuhr und Forschung an bzw. auf Verwendung von humanen ES-Zellen beraten. Zu insgesamt 15 Anträgen hat sie befürwortende Stellungnahmen abgegeben, ein Antrag befindet sich gegenwärtig in der Beratung. Die Mehrzahl der Anträge enthält Zielsetzungen, die auf die Klärung bestimmter Fragen der Grundlagenforschung, wie beispielsweise der Mechanismen von Differenzierung oder Aufrechterhaltung von Pluripotenz, gerichtet sind. Diese Forschungsziele werden aber in zunehmendem Maße im Zusammenhang mit konkreten Nutzungsoptionen formuliert. Diese beziehen sich einerseits auf die – sicherlich nur mittelfristig realisierbaren und mit den stichtagsgerechten Zelllinien aller Voraussicht nach nicht durchführbaren – Zellersatztherapien

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Kurzfassung des Vorhabens	Datum der Stellungnahme der ZES
1(8)	Professor Dr. Jörg Gerlach AG Experimentelle Chirurgie Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin	Entwicklung eines 3D-Kultursystems für die Expansion humaner embry- onaler Stammzellen und deren Differen- zierung in Leberzellen	15.12.2004
2 (9)	Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik Berlin	Funktionelle Charakterisierung von Pluripotenz-Kontrollgenen und ihre Rolle bei der Ausprägung grund- legender Transkriptionsnetzwerke sowie von Mechanismen der Signal- übertragung in Stammzellen	25.01.2005
3 (11)	Professor Dr. Heinrich Sauer Physiologisches Institut der Universität Gießen	Redoxvermittelte Signalwege der vaskulären Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen für ein kardiovaskuläres <i>Tissue Engineering</i>	12.04.2005
4 (10)	Professor Dr. Oliver Brüstle Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Universitätsklinikum Bonn	Gewinnung und Transplantation neuraler Vorläuferzellen aus huma- nen embryonalen Stammzellen	13.05.2005
5 (12)	Professor Dr. Wolfram-H. Zimmermann Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie der Universität Hamburg-Eppendorf	Konstruktion von künstlichem Herz- gewebe aus humanen embryonalen Stammzellen	23.08.2005
6 (13)	Professor Dr. Oliver Brüstle LIFE & BRAIN GmbH	Laser-gestützte Aufreinigung und Transfektion humaner embryonaler Stammzellen und daraus abgeleiteter neuraler Vorläufer	13.09.2005
7 (14)	Professor Dr. J. Hescheler Institut für Neurophysiologie Universität Köln	Charakterisierung der immunologi- schen Eigenschaften humaner em- bryonaler Stammzellen und abgelei- teter Herzzellen	14.11.2005

Tabelle 2: Während des Berichtszeitraumes durch die ZES abschließend positiv bewertete Vorhaben. Die in Klammern gesetzten Nummern entsprechen der Genehmigungsnummer, wie sie dem Stammzellregister des RKI zu entnehmen sind.

beim Menschen. Solchen mittelfristigen Zielstellungen sollen beispielsweise die Technologieentwicklungen zur Optimierung der Kultivierung und gerichteten Differenzierung von humanen ES-Zellen dienen, wie sie in mehreren der im Berichtszeitraum begutachteten Anträge angestrebt werden. Auch die Entwicklung dreidimensionaler ES-Zell-abgeleiteter Strukturen, teilweise unter Nutzung von Trägermaterialien, hat eine mittelfristige Zielsetzung im therapeutischen Bereich. Allerdings geht die Kommission davon aus, dass bestimmte grundlegende Fragen, die Voraussetzung für eine Nutzung von aus humanen ES-Zellen abgeleitetem Material für den Gewebeersatz beim Menschen wären, noch nicht geklärt sind und konkrete therapeutische Anwendungen von hES-Zellen und ihren Derivaten in der Gewebeersatztherapie noch nicht anstehen. In verstärktem Maße formulieren die Antragsteller jedoch andererseits auch Nutzungsoptionen, die eine *Ex-vivo*-Verwendung von aus humanen ES-Zellen abgeleitetem Material zum Gegenstand haben. So soll in einem der beantragten Projekte ein dreidimensionales Zellkultursystem entwickelt werden, das auf Grundlage von aus humanen ES-Zellen abgeleiteten Leberzellen Verwendung für eine extrakorporale Leberersatztherapie finden soll. Aus ES-Zellen abgeleitete herzwegenähnliche Strukturen, deren Entwicklung in einem weiteren beantragten Projekt geplant ist, könnten für die Testung von kardialen Nebenwirkungen bekannter und neu zu entwickelnder

Pharmaka genutzt werden. Solche Anwendungen haben einen näherliegenden zeitlichen Horizont als die Verwendung von Material aus humanen ES-Zellen in der Gewebetransplantation. Das Stammzellgesetz erlaubt die Einfuhr und Verwendung embryonaler Stammzellen laut § 4 Abs. 2 StZG zu „Forschungszwecken“. Das hat zur Folge, dass die mittlerweile nicht unerhebliche deutsche Forschung an humanen ES-Zellen darauf beschränkt ist, zur Schaffung von Grundlagen für eine spätere Verwendung der Zellen zu therapeutischen, präventiven und diagnostischen Zwecken außerhalb Deutschlands beizutragen.

Die Stichtagsregelung des StZG wird von Forschern und in der öffentlichen Diskussion unter Hinweis auf verschiedene wissenschaftlich nachvollziehbare Gründe als ein Hindernis für eine breitere Entfaltung der Forschung an humanen ES-Zellen in Deutschland problematisiert. In den bislang bewerteten Anträgen, die überwiegend auf Grundlagenforschung bezogen waren, stellte sich dieses Problem nicht. Daraus lässt sich allerdings nicht der Schluss ziehen, dass die Grundlagenforschung an humanen ES-Zellen durch die Stichtagsregelung des Stammzellgesetzes nicht behindert wird. Für stärker therapieorientierte Projekte im Bereich der regenerativen Medizin wäre die Stichtagsregelung sicher problematisch. Auch die Frage, ob und in welchem Umfang bestimmte genehmigte Forschungsarbeiten später bzw. andernorts mit anderen Stammzell-Linien wiederholt werden müssen, weil die Eigenschaften der stichtagsgerechten und der eventuell später in der Klinik zum Einsatz kommenden Zelllinien differieren können, ist derzeit offen.

Die Anträge, die der ZES im Berichtszeitraum zur Beurteilung vorlagen, belegen die zunehmende institutionell verankerte internationale Zusammenarbeit in der Forschung an humanen ES-Zellen. So werden die Arbeiten in drei im Berichtszeitraum beratenen Anträgen im Rahmen von international geförderten Projekten durchgeführt, an denen Partner aus Staaten mit sehr unterschiedlichen rechtlichen Regelungen zur Forschung an humanen ES-Zellen beteiligt sind. An der Struktur der in den Anträgen dokumentierten Forschungsprozesse lässt sich erkennen, dass deutsche Forscher in internationalen Kooperationen auf Grund der Stichtagsregelung des Stammzellgesetzes nur eingeschränkt aktiv sein können. Es wurde beispielsweise erkennbar, dass die in Deutschland an stichtagsgerechten Zelllinien entwickelten oder in Entwicklung befindlichen Technologien in Staaten mit anderer Rechtslage auf neue Zelllinien angewandt werden sollen, die dann nicht nach Deutschland reimportiert und hier nicht verwendet werden können. Dies hat Einfluss auf die Kooperationsfähigkeit der deutschen Forschung an humanen ES-Zellen.

In der internationalen Forschung an humanen ES-Zellen und den sie begleitenden wissenschaftlichen Debatten zeichnen sich weitere Gründe ab, die in anderen Ländern voraussichtlich zu einer verstärkten Nutzung von ES-Zelllinien führen werden, die nach dem Stichtag des StZG gewonnen wurden. Eine Debatte über die möglichen Hindernisse für die Erforschung und Verwendung humaner ES-Zellen in Deutschland muss im Hinblick auf die internationale Entwicklung, aber auch auf die ethischen und rechtlichen Argumente geführt werden, die der deutschen Gesetzgebung zugrunde liegen.

Der dritte Tätigkeitsbericht wurde auf der 24. ordentlichen Sitzung der ZES am 14.12.2005 einstimmig angenommen.