

**Prof. Dr. Detlev Ganten
Dr. Christof Tannert
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch**

Neue Entwicklungen in der Stammzellforschung

Nichtöffentliche Anhörung der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ am 8. Dezember 2003

Stellungnahme zum Fragenkatalog

A) Zum naturwissenschaftlichen Stand der Forschung

Ad 1) Potenzial der Forschung an adulten Stammzellen

Die Forschung an Stammzellen wird international intensiv betrieben, denn ihr Potential zur Heilung von Gewebeschäden wie als Träger gentherapeutischer Veränderungen ist vielversprechend. Adulte Stammzellen werden parallel zu embryonalen Stammzellen untersucht, und es gibt durchaus eine Konkurrenz um Förderung zwischen diesen beiden Richtungen. Ein „Dämpfer“ für die Hoffnung auf den vielfältigen Einsatz adulter Stammzellen (eigentlich besser: Gewebestammzellen oder somatische Stammzellen, denn Stammzellen sind per definitionem nicht ausdifferenziert) im Sinne einer weitgehenden Transdifferenzierungsfähigkeit (Fähigkeit zur Differenzierungsfähigkeit in viele verschiedene Zellsorten) ergab sich kürzlich durch einen Bericht, wonach somatische Stammzellen *in situ* evtl. nicht zu Gewebezellen differenzieren, sondern nur mit vorhandenen Gewebezellen fusionieren und dadurch einen Reparaturprozess mitbewirken (*Nature, advance online publication vom 12.10.03: Fusion of bone –marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes: Mauel Alvarez-Dolado, Ricardo Pardo, Jose M. Garcia-Verdugo, s. auch Pilcher, H.R.: Excess DNA prompts stemcell rethink, in Nature 2003 online: www.nature.com/nsu/030324030324.html*). Dies widerlegt jedoch nicht die Potenz adulter Stammzellen, zu verschiedensten Gewebezellen differenzieren zu können, da das *in vitro* vielfach nachgewiesen worden ist.

Der Mechanismus der Geweberegeneration *in-vivo* bzw. *in situ* mittels adulter Stammzellen ist also im einzelnen weiterhin unklar. Die mehrfach behaupteten vielfältigen Transdifferenzierungspotenzen adulter Stammzellen müssen als nicht endgültig bewiesen gelten. Bisher scheint lediglich sicher zu sein, dass sich Blutstammzellen (aus dem Knochenmark) zu sehr vielen verschiedenen Gewebearten differenzieren lassen, wohingegen sich adulte Stammzellen aus anderen Geweben (Gehirn, Haut, Fett, Muskel, Leber,...) reproduzierbar meist nur in die Gewebearten differenzieren lassen, aus denen sie stammen.

Derzeit werden vor allem Kulturtechniken sowohl mit adulten wie embryonalen Stammzellen optimiert, z.B. mittels Mixturen von Wachstumsfaktoren oder in Form von 3D-Wachstum zur Gewebezucht (Tissue Engineering) auf polymeren Gerüsten (*PNAS early edition; Vol 100, Nr. 22, vom 28.10.03; Differentiation of human embryonic stem cells on three-dimensional polymer scaffolds: Shulamit Levenberg, Ngan F Huang, Erin Lavik et al.*) sowie Therapiemöglichkeiten tierexperimentell untersucht, z.B. beim Diabetes mellitus.

Einigermaßen sichere therapeutische Anwendungen adulter Stammzellen am Menschen beinhalten die seit über 20 Jahren routinemäßig durchgeführte Knochenmark-Stammzelltransplantationen nach Chemotherapie von Blutkrebs (Leukämie) zum Wiederaufbau des Immunsystems. Prä-klinische Studien gibt es mittlerweile vor allem zum Herzinfarkt (Bsp.: Stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy: *The Lancet*, Vol 362, Seite 675 vom 30.08.03, Wolfgang-Michael Frank, Marc Zaruba, Hans Theiss et al; Akt help stem cells heal the heart: *Nature Medicine*, Volume 9, Nr. 9, Seite 1109 vom September 2003; Omer N Koc, Stanton L Gerson; Stem cells mend a broken heart : *Nature Biotechnology*, Volume 21, Nr. 9, Seite 1023 vom September 2003; Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts: *Nature Medicine*, Volume 9, Nr. 9, Seite 1195 vom September 2003; Abeel A Mangi, Nicolas Noiseux, Deling Kong et al.) Auch sind klinische Therapien mit Parkinson-Kranken geplant (sowohl mit adulten wie auch mit embryonalen Stammzellen, mündliche Mitteilung J. Winkler, Weltkongreß Regenerative Medizin, Leipzig, Okt. 2003).

Ad 2) Totipotenz bei adulten Stammzellen:

Bisher ist nicht bekannt, dass die „Umprogrammierung“ adulter Stammzellen zu ausdifferenzierten Zellen ein Stadium der sog. Totipotenz durchläuft. Sie erfolgt unter dem Einfluß von noch wenig bekannten Faktoren („Differenzierungs- und Wachstumsfaktoren“) auch in vitro. In situ werden dabei höchstwahrscheinlich nur die zu einer Gewebe-Umgebung „passenden“ Gene aktiviert (siehe vorige Frage). In keinem Falle konnte bisher gezeigt werden, dass dabei etwa die gesamte Ontogenese durchlaufen wird. Es wäre tierexperimentell zu untersuchen, wie sich eine adulte Stammzelle im Eizellmilieu verhält, um die Frage der denkmöglichen Totipotenz-Fähigkeit zu klären. Humanversuche dazu sind aus prinzipiellen ethischen Gründen nicht möglich. Blastocysten-Injektion adulter Stammzellen hat noch nie zu Chimären geführt, wie das für embryonale Stammzellen der Fall ist.

Ad 3) Potenzial der Forschung an embryonalen Stammzellen

Dass man aus embryonalen Stammzellen (ES) (fast) alle Gewebezellen züchten kann, scheint erwiesen. Diese Fähigkeit kann den ES aber therapeutisch auch zum Verhängnis werden, da die Problematik der Restriktion auf den gewünschten Gewebetyp ungelöst ist. Die therapeutische Nutzung embryonaler

Stammzellen ist deshalb umstritten, vor allem weil diese noch mit gravierenden Nebenwirkungen einhergehen können (Teratome). Bei Versuchen mit embryonalen Stammzellen im Parkinson-Maus-Modell lag das Auftreten der Teratomhäufigkeit bei ca 20% (mündliche Mitteilung *K.S. Kim, Weltkongreß Regenerative Medizin, Leipzig, Okt. 2003*).

In der heutigen Literatur werden mehr tierexperimentelle Therapieansätze mit embryonalen als mit adulten Stammzellen publiziert.

Zur angefragten Bewertung der Arbeit von Trapp et al.: Es ist vermutlich gemeint Thorsten Trapp vom MPI für Neurologische Forschung in Köln mit der Publikation: *Franciska Erdö,....Thorsten Trapp: Host-Dependent Tumorigenesis of Embryonic Stem Cell Transplantation in Experimental Stroke; J. Cerebral Blood Flow & Metabolism 23 (7), 780 (2003)*. Es bleibt abzuwarten, ob sich das hier angeblich aufgetretene paradoxe Verhalten der eingesetzten ES von Maus reproduzieren und verallgemeinern lässt, nämlich dass die Mäuse-ES bei Xenotransplantation in Modell-Ratten an den Ort der Gewebeläsion wanderten und dort in Neurone differenzierten (also den „Modell-Defekt“ heilten), bei homologer Transplantation hingegen am Implantationsort blieben und Teratome bildeten. Zunächst bestärkt diese Arbeit nur die Hinweise auf das Potential von ES zur Teratombildung. Die Arbeit *Mathias Hoehn,Thorsten Trapp...u.v.a.m in PNAS 99 (25), 16267 (2002)* zeigt, was mehrfach gezeigt worden ist, nämlich dass mit ES im Tiermodell ischämisch bedingte Defekte teilweise beseitigt werden können, also ein hohes therapeutisches Potential von ES.

Ad 4) Bewertung der Forschungsergebnisse von Hübner / Schöler et al.

Hübner, K...H.R.Schöler: Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells, Science 300, 1251 (2003)

Tierexperimentelle Untersuchungen auf den Menschen zu übertragen ist immer schwierig. Schöler, Hübner et al. betreiben Grundlagenforschung und keine humanklinische Anwendung. Außerdem ist die Reproduzierbarkeit der Hübner/Schölerschen Methode noch nicht belegt.

Aus den parthenogenetisch zur Entwicklung gebrachten Eizellen, die aus ES entstanden, sind meines Erachtens keine „echten“ Embryonen gezüchtet worden, die eine Totipotenz gezüchteter embryonaler Stammzellen zwingend beweisen würden. Die Autoren sprechen von einer „blastocyste-like structure“.

Gleichwohl ist mit diesen Experimenten zweierlei angestoßen:

- neue Überlegungen zum Begriff der Totipotenz, der immer unschärfer zu werden scheint und somit dringend einer neuen Definition bedarf,
- die Möglichkeit einer Quelle für ES, die keine Eizellen von Spenderinnen benötigt und nicht aus Embryonen nach der Definition des EschG stammen.

Diese Überlegungen erhalten weitere gleichsinnige Nahrung durch ein neues Experiment, wonach kürzlich aus Maus-ES auch männliche Keimzellen

(Spermien) hergestellt wurden: *Yayoi Toyooka et al.: „Embryonic Stem Cells can form Germ Cells in vitro“, PNAS 100(20),11457 (2003).*

ad 5) Totipotenz embryonaler Stammzellen

Es handelte sich bei dem Experiment von Nagy um die Einbringung von ES aus Mäusen in eine tetraploide Blastozyste, die mittels Elektrofusion befruchteter Mäuseeizellen im 2-Zell-Stadium hergestellt wurde.

Dass aus embryonalen Stammzellen ganze Individuen gezüchtet werden können, haben diverse Klonverfahren bei Tieren bewiesen, wobei nicht die embryonalen Stammzellen selbst in die Gebärmütter eingenistet wurden, sondern eine mit einem Stammzellkern versehene, vorher entkernte Eizelle.

Die Befunde von Nagy deuten also höchstens (wie bei Frage 4) auf eine (aktivierbare, also „indirekte“) Totipotenz von ES hin, die sich unter artifiziellen Bedingungen erzwingen zu lassen scheint. Auch dann noch bleibt die Kennzeichnung als totipotent problematisch, da sie nicht in der Lage sind extraembryonales Gewebe, wie z.B. die Placenta aufzubauen, dazu wird der tetraploide (Hilfs-)Embryo benötigt.

Am Menschen geht die „Tetraploid embryo complementation“-Methode nicht anzuwenden, da sie unerlaubte Verwendungen von menschlichen Embryonen (Herstellung tetraploider Blastozysten, Verschmelzung mit hES) voraussetzen würde. Allerdings wäre die Methode wahrscheinlich technisch auch beim Menschen machbar, denn tetraploide Embryonen können bei allen Säugern erzeugt werden.

Nagy, A. et al.: Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells: PNAS(90), 8424 (1993)

Ad 6) Totipotenz embryonaler Stammzellen II

Die Potenz der Schöler'schen ES und der aus ihnen hervorgegangenen blastocyste-like structures (= ?"echte" ES-Zellen?) wie die Übertragbarkeit der Experimente auf den Menschen sind noch unklar. Noch sind keine vital geborenen Tiere, die durch die Schöler'sche Methode entstanden sind, bekannt. Weiteres vgl. Antwort zu Frage 4.

Die Arbeitsgruppe um Nagy hat aus einer ES-Zell-Linie (keine Primärkultur) mittels Einsetzen in eine Blastozyste und künstlicher Nidation vitale Mäusebabies geschaffen. Das wäre, wie zu den Fragen 4 und 5 ausgeführt, eine indirekte Totipotenz in einem vom Menschen erzwungenen Umgebungsmilieu.

Ad 7) Totipotenz embryonaler Stammzellen III

Geschaffene, erworbene oder innenwohnende Totipotenz der Zellen: in jedem Falle ist das Umgebungsmilieu, das wir bisher nur bruchstückhaft kennen, geschweige denn beherrschen, entscheidend für das Entwicklungspotential von ES. Totipotenz, Potenz zum kompletten neuen Individuum, scheint sich durch

Dedifferenzierung/Reprogrammierung von (Stamm)Zellen erzwingen zu lassen. Es scheint allerdings nicht sinnvoll, den Begriff der Totipotenz auf artifizielle Bedingungen auszudehnen. Bei den meisten höheren Tieren und Primaten ist die Einpflanzung in die Gebärmutter für die Entwicklung notwendig. Danach handelt es sich um komplexe Mutter-Embryo-Wechselwirkungen, die weit über „äußere Bedingungen“ hinausgehen. Eine humane Zygote ist insofern nicht totipotent.

Ad 8) Totipotenz embryonaler Stammzellen IV

Das Klonen z.B. durch Zellkerntransfer („Dolly-Methode“) aus adulten Zellen ist hinlänglicher Beweis dafür, dass im Lauf der ontogenetischen Differenzierung/Spezialisierung von Zellen stillgelegte Genomteile reaktiviert und wieder exprimiert werden können, jede beliebige Zelle also als im Prinzip totipotent gelten muß, weswegen der Begriff vorerst wohl aufgegeben werden sollte, weil er seine Diskriminierungsbedeutung verloren hat.

Eine Einschränkung hinsichtlich der Totipotenz von Klonen besteht (noch?) in der Vitalität so erzeugter Tiere oder, technisch gesprochen, der Qualität so erzeugter Blastozysten-ES, denn Dolly war bekanntlich physiologisch älter als chronologisch. Auch Stammzell(linien) scheinen zu altern. Außerdem scheint die Anwendung des Dolly-Verfahrens bei Primaten aufgrund zellmorphologischer Besonderheiten (Lage des Spindelapparates) schwierig bis unmöglich zu sein(vgl. Antwort zu Frage 12). Ob sich also Totipotenz humaner ES erzwingen lässt, kann bisher nicht gesagt werden.

Ad 9) Technische Steuerung von Totipotenz

Forschungen, bei denen durch An- oder Ausschalten von Genen die Totipotenz gezielt unterbunden wurde, liegen bisher nicht vor. Da es jedoch als sicher gelten darf, dass jeder Differenzierungs-/Dedifferenzierungsprozeß über die (De-)/Aktivierung bestimmter Gene gesteuert wird und das oft auch prinzipiell nachweisbar ist, kann man wohl davon ausgehen, dass sich eine Entwicklung zur Totipotenz gentechnisch unterbinden lässt. Spezielle „Totipotenzgene“ oder -genmuster sind allerdings nicht bekannt. Theoretisch sind ES Zellen mit einem gezielten Gendefekt, der in der entsprechenden knockout Maus zu frühembryonaler Lethalität führt, z.B. durch das Fehlen essentieller Zelltypen, nicht mehr totipotent (wenn sie es denn je waren (s. Ad 5)). Solche Zellen sind für Mäuse beschrieben und ließen sich wohl auch aus humanen ES Zellen herstellen.

Ad 10) Parthenogenese und Totipotenz

Parthenogenese („Jungfernzeugung“) tritt evolutionsbiologisch bis hin zu den Reptilien natürlicherweise auf, nicht aber bei Vögeln und Säugetieren. Eine künstliche Anregung von Eizellen sich ohne Befruchtung zu teilen ist auch bei Säugern bekannt. Kürzlich wurde gezeigt, dass das sogar bei Primaten Parthenogenese durch ein in die Eizelle künstlich eingebrachtes Protein

(Phospholipase C: PLC-zeta, welches vom Spermium stammt) möglich ist (Tony Lai von der University of Wales College of Medicine, Cardiff. UK: mdl. Mitt. MRC-Stammzellkongreß, September 2003, London). Es wurden Blastozysten gewonnen, aus denen embryonale Stammzellen entnommen werden konnten.

Des weiteren konnte eine Arbeitsgruppe um Jose B. Cibelli von der Michigan State University, USA bei Affen (*Macaca fascicularis*) *in-vitro* eine parthenogenetische Zellteilung bis zum Blastozystenstadium hervorrufen und aus den gewonnen Zellen eine pluripotente Stammzell-Linie etablieren. Die Zellteilung entnommener Eizellen wurde dabei künstlich durch Zugabe von Ionomycin und Dimethylaminopurin initiiert (Kent E. Vrana et al., *PNAS*, 100, Suppl. 1, 11911 (2003) sowie Jose CIBELLI et al., *Science* 295, 819 (2002)) Parthenogenetische Embryonen von Ratten und Mäusen sterben sehr früh embryonal, da sie Defekte bei der Entwicklung des Trophektoderms und des primitiven Endoderms aufweisen. Chimären aus parthenogenetischen mit tetraploiden Embryonen überleben bis Tag 13 und sterben dann, weil das Imprinting von Genen zum Totalausfall essentieller Gene führt (vgl.: Spindle, Akiko et al.: *Defective Chorioallantoic Fusion in Mid-gestation Lethality of Parthenogenone <-> Tetraploid Chimeras. Develop. Biology* 173, 447 (1996)). Da also aus diesen „Jungfernzeugungen“ höchstwahrscheinlich keine lebensfähigen Embryonen entstehen können (jedenfalls wurde das bisher nicht gezeigt), ist damit keine Totipotenz nachgewiesen worden.

Ad 11) Alternativen zum Klonen mittels Gentransfer

Prinzipiell gibt außer den oben diskutierten Möglichkeiten noch die des Klonens durch Embryonensplitting, wie es in der Natur und auch beim Menschen vorkommt (eineiige Mehrlinge). *In vitro* ist das bei Tieren durch Abschnüren von Zellen erzwungen worden. Ein Embryonenverbrauch erfolgt dadurch nicht, sondern im Gegenteil eine genetisch identische Embryonen-Verdoppelung.

Ad 12) Möglichkeiten des Klonens

Die Gruppe um Gerald P. Schatten (Simerly, C. ...G.Schatten: *Molecular Correlates of Primate Nuclear Transfer Failures. In Science* 300, 297 (2003)) hat festgestellt, dass beim Entkernen von Primaten-Eizellen wahrscheinlich der Spindelfaserapparat beschädigt wird und sich dadurch der neue transplantierte Kern nicht mehr ordnungsgemäß teilen kann (siehe auch: *Nuclear Transfer: Misguided chromosomes foil primate cloning: Science* vol 300 11. April 2003, page 225-227, Gretchen Vogel). Wohl entstanden frühe Embryonen, doch bleibt die Frage nach der Qualität dieser Zellen als Stammzell-Quellen für therapeutische Verwendungen zu klären. Bisher ist noch kein Primat mittels nuklearem Kerntransfer (= Dolly-Methode) erfolgreich geklont worden. Gut zu diesem Befund passt, daß mittels der „Dolly-Methode“ je nach Tierspezies unterschiedliche Erfolge erzielt werden. Was z.B. bei Mäusen Routine ist, klappt

bei der Ratte gar nicht oder selten. Die Möglichkeit des Klonens von Menschen könnte nur am Menschen selber erforscht werden.

Ad 13) Stammzellen aus Amnionflüssigkeit

Nach der Gewinnung humaner Stammzellen aus Fruchtwasser durch die AG um M. Hengstschläger wurde auch von W.E. Fibbe et al. der Nachweis erbracht, dass Zellen aus dem Fruchtwasser stammzellenspezifische Eigenschaften wie Selbstvermehrung und Differenzierungsvermögen aufweisen. Die aufgereinigten Zellen wiesen ein hohes Differenzierungspotential auf – vergleichbar allerdings nur dem adulten Stammzellen aus dem Knochenmark: Prusa, A.-R.M.. Hengstschläger: Oct-4-expressing cells... Hum. Reprod. 18 (7), 1489 und Piernella, S. et al., Blood, 102, (4), 154;)

Diese Stammzell-Quelle ist noch nicht als Routineverfahren etabliert, vermutlich wegen der für therapeutische Zwecke zu geringen Ausbeute und der Probleme bei der Gewinnung. Außerdem muss getestet werden, ob bzw. inwieweit die „Fruchtwasserstammzellen“ mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer ihre Potenz verlieren, also wie potent sie wann sind.

Ad 14) Stammzellen aus dem Nabelschnurblut

Menschliches Nabelschnurblut als Stammzellquelle wird bereits seit ca. 10 Jahren beforscht. Nach dem aktuellen Stand der Technik (mündliche Mitteilung D. Egger, Firma Vita 34, Weltkongress Regenerative Medizin, Leipzig, Okt.03) wird Nabelschnurblut eingelagert jedoch bisher noch nicht autolog verwendet. Allogene Transplantationen scheitern zumeist an dem geringen Stammzellanteil im gesammelten Nabelschnurblut. Solche Transplantationen sind bisher nur an Kindern und mit mäßigem Erfolg durchgeführt worden.

Die von F. Mazurier entdeckten „schnellen Stammzellen“ müssen erst noch genauer charakterisiert und die Ergebnisse reproduziert werden. Die schnelle Engraftmentzeit in Nod-Scid-Mäusen beweist noch keine Potenz v.a. im Bezug auf den Menschen. Da aber die Nabelschnurblutforschung bereits weit fortgeschritten ist, dürfte sich das bald klären. Sollten sich die Zellen wirklich als so „schnell“, wie beschrieben, erweisen, bleiben immer noch Fragen nach Menge, Reinheit, Anwendbarkeit und Nebenwirkungen.

B) Zur ethischen und rechtlichen Bewertung

Ad 15) Moralischer und rechtlicher Status I

Der Status von nach der Schöler'schen Methode erzeugter Blastozysten aus humanen embryonalen Stammzellen via daraus erzeugten und zur Parthenogenese gebrachten Eizellen wird je nach ideologischem Lager bewertet werden. Fest steht, dass hier kein Befruchtungsvorgang stattfindet, und unsicher,

ja unwahrscheinlich ist die Totipotenz dieser frühen Embryonalstadien (vgl. Antwort zu 4).

Ad 16) Moralischer und rechtlicher Status II

Da sowohl zur Erzeugung der aufnehmenden Blastozyste wie auch der „einzusäenden“ Zellen Humanembryonen bzw. hES verwendet werden müssten, wäre die Herstellung mit fremdnütziger Vernutzung von Embryonen verbunden und somit sittlich wie rechtlich nicht tragbar (vgl. Antwort zu 5)

Ad 17) Moralischer und rechtlicher Status III

Wäre gewährleistet, dass sich aus solchen Quasi-Embryonen oder Zellen infolge genetischer Manipulation kein Individuum entwickeln kann, würden grundlegende ethische Hinderungsgründe für Forschungen daran oder Verwendungen für therapeutische Zwecke wegfallen. Allerdings müsste die definitive Potenzeinschränkung erfolgen, *bevor* ein totipotentes Stadium vorgelegen hat, was technisch möglich sein dürfte.

Ad 18) Verhältnis von „Totipotenz“ zu „Individualität“

Die Individuation beginnt biogenetisch mit der Verschmelzung der Gametenkerne bzw. der ersten Teilung der Zygote, aber erst mit der Nidation können die humanogenen Faktoren der (mütterlichen) Umwelt wirken. Eine humanogene Individuation ohne Mutterleib ist nicht vorstellbar.

Ad 19) Probleme des Totipotenzbegriffs

Der Begriff verliert in dem Maße an naturwissenschaftlicher Schärfe, wie es gelingt, das stumm gewordene Erbgut ausdifferenzierter Zellen wieder abrufbar zu machen.

Ad 20) Natürliche und künstliche Bedingungen

Der Unterschied ist ethisch und rechtlich sehr wohl relevant, insofern künstlich geschaffene Bedingungen

- a) von vornherein so gestaltet werden können, dass keine Embryonalentwicklung über das Blastozystenstadium hinaus möglich ist
- b) ebenso willkürlich wie sie geschaffen wurden auch wieder verändert werden können, sodaß dann z.B. keine weitere Embryonalentwicklung mehr möglich ist.

Ad 21) Totipotenz embryonaler Stammzellen V

Die Antwort ist inhaltlich identisch mit der auf Frage 20.

Ad 22) Definition von Totipotenz

Der Begriff der Totipotenz im vom EschG definierten Sinne, insbesondere „bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen“ ganze Individuen hervorbringen zu können, ist angesichts der laborpraktischen Befunde (AG Schöler, aber auch Klonen durch Kerntransfer ausdifferenzierter Zellen) nicht als definitorische Abgrenzung gegen weniger potente (Stamm)Zellen brauchbar, da diese eben künstlich zu Alleskönnern umprogrammiert (dedifferenziert) werden können. Solange also die og. Voraussetzungen nicht definiert werden können, kann Totipotenz allenfalls als die Fähigkeit bezeichnet werden, unter natürlichen biologischen Bedingungen ganze Individuen hervorbringen zu können.

Ad 23) Alternativen zum Totipotenzbegriff

s. auch Antwort zu 22. Im Labor sollte vorerst pragmatisch entschieden werden, etwa anhand eines zu erstellenden Katalogs erlaubter bzw. verbotener Handlungen, also vor allem

- Verbot des Herstellens von echten Embryonen allein zu Forschungszwecken,
- Verbot des Embryonenhandels,
- Verbot des reproduktiven Klonens,
- Verbot der künstlichen Gebärmutter für Menschen
- Verbot des nicht-therapeutischen Keimbahneingriffs

Für einen solchen Katalog sollte durch eine geeignete Dialogoffensive ein breiter gesellschaftlicher Konsens angestrebt werden.

Ad 24) Orientierung am Verfahren statt am Ergebnis

Die Antwort ergibt sich aus der Antwort zu 23. Solange der Totipotenz-Begriff zur Abgrenzung nicht taugt, sollte ein Katalog von Verfahrensge- und -verboten erarbeitet werden. Im übrigen ist darauf hinzuweisen, dass das angestrebte Ergebnis von Forschungen mit Zwischenschritten mit möglicherweise totipotenten Zellen nicht diese Zellen sind, sondern therapeutisch nutzbare Biomaterialien und/oder Verfahren.

Ad 25) Kriterium der Verwendung von Keimzellen

Genuine menschliche Keimzellen sind ja eben zukünftig wahrscheinlich gar nicht mehr nötig, um Embryonalentwicklung auszulösen (vgl. Antworten zu Fragen 4 – 7). Der Ausweg aus den Dilemmata sollte pragmatisch im Sinne der Antwort zu 23 gesucht werden und nicht durch neue rigide Definitionen oder Statusbeschreibungen.

Ad 26) Entwicklungspotenzial und normativer Status des Embryos in ethisch-philosophischer Sicht

Ad 27) Totipotenz und Entwicklungsfähigkeit

Ad 28) Definition des Embryos

Ad 29) Würdeschutz

Ein menschlicher Embryo hat außerhalb des Uterus, d.h. vor der Nidation oder in vitro keine humanogenen Entwicklungsbedingungen (epigenetische, z.B. und vor allem soziale Faktoren) und damit kein praktisches Potenzial zum Menschen. Sowohl die Biogenese wie die spezifisch menschliche Individuation sind außerhalb dieses Milieus nicht möglich und auch nicht wünschenswert. Ein Verbot wie unter Antwort zu 24 sollte erwogen werden.

Außerdem ist von Bedeutung, daß die meisten der natürlich zustande gekommenen Embryonen ebenfalls ohne Entwicklungspotenzial sind: ca. 80 % der auf natürlichem Weg entstehenden Embryonen kommen nicht zur Nidation, sondern werden (ganz wahrscheinlich nach Qualitätsmerkmalen) negativ selektiert und sterben bzw. „gehen“ ab. Nur ca. 20% werden im natürlichen Geschehen positiv bewertet und nur 1 (bis 7) Embryonen werden bis zum 14. Tag nach Befruchtung erfolgreich nidiert. Das Prinzip der Überschußproduktion neuer Zellen und nachfolgender physiologischer Selektion nach qualitativen Merkmalen scheint in der Bioevolution herausgebildet worden zu sein. Das im Labor außer Kraft zu setzen könnte im Falle von IVF auch ethisch problematisch werden, insofern mindere Qualität der neuen Zygoten Dysfunktionalitäten im werdenden Organismus verursachen könnte, also im Einzelfalle eine negative Technikfolge mit individueller Wirkung auf die nachmalige Lebensqualität des zu gebärenden Menschen ergeben könnte. Die jüngsten Studien an IVF-Kindern und deren statistisch signifikant erhöhte Krankheitsdispositionen (*Strömberg, B. et al., The Lancet, Vol. 359 (2002), p. 461-465, 2002*) scheinen, mit aller Vorsicht gesprochen, Anlaß für ein Überdenken des Embryonenstatus vor Nidation (abgestufter Würde- und Lebensschutz).

Ad 30) Klonen ohne genetische Identität

Klonieren zur Kreation von Blastozysten für die Gewinnung von ES ist nach mehreren Verfahren denkbar:

- a) Implantation von Körperzellkernen in entkernte Eizellen („Dolly-Verfahren“, schon oft bei verschiedenen Tierarten praktiziert.)
- b) Injektion von Eizellplasma in Körperzellen (noch nicht erfolgreich praktiziert)
- c) totale De/Reprogrammierung des Genoms einer adulten Körperzelle plus Anregung einer Embryonalentwicklung durch (bislang kaum bekannte) Faktoren und Nährstoffe (noch nicht möglich, prinzipiell dasselbe wie b)
- d) homologe Gametenfusion (Fusion zweier Eizellen gleicher Herkunft, denkbar im Prinzip auch zweier Samenzellen gleicher Herkunft mit zugesetzten – bislang kaum bekannten- Entwicklungsfaktoren und Nährstoffen) und Anregung einer Embryogenese (hoch spekulativ, noch nicht erfolgreich praktiziert).

e) künstlich angeregte Jungfernzeugung einer Eizelle, die kürzlich -erstmalig bei Primaten- mit Eizellen von *Macaca fascicularis* gelungen ist (*Jose CIBELLI et al., Science 295(2002), 819*)

Im Falle von a, b und c handelt es sich im strengen Wortsinne nicht um Klonieren, sondern um Chimärenbildung (da ein geringer Teil des Erbguts auch aus dem Cytoplasma in Form von mitochondrialer DNA kommt), die in Deutschland freilich auch geächtet ist, aber durch ein anderes spezielles Verbot im ESchG und nicht eigentlich durch das Klonierungsverbot.

Ethisch von Belang ist vor allem, daß alle diese denkbaren IVF-Quasi-Embryonen keine Chance auf eine Entwicklung zum Menschen, also Individuation, haben, weil sie nicht nidiert werden sollen und nur nidiert werden können durch technische Maßnahmen, was einen speziellen Beschluß dazu voraussetzt. Sie sind durch Zwecksetzung dieser IVF für therapeutisches Klonieren (besser: Forschungsklonieren) von der Individuation von vornherein ausgeschlossene Zellhaufen. Daß sie implantiert und dadurch zur Individualentwicklung gebracht werden *könnten*, ist kein ausreichendes Argument für das totale Klonierungsverbot, insofern eben die Möglichkeit eines Rechtsverstößes nicht dazu herhalten kann, eine mögliche Therapiemethode, die durchaus ohne diesen Rechtsverstoß entwickelt werden kann, zu verbieten. Noch weniger kann das Klonierungsverbot nach EschG für das Forschungsklonen zutreffen, wenn die übertragene Erbsubstanz so verändert wurde, dass sie mit keinem lebenden oder toten Menschen wesentlich identisch ist.

Ad 31) Klonverbot und Embryonenschutzgesetz

Zum reproduktiven Klonen

Die Ächtung des reproduktiven Humanklonierens ist weithin akzeptiert. Es ist dennoch schwer, dieses Verbot ethik-logisch zu begründen. Die genetische Identität der Mehrlinge bewirkt nämlich keine individuelle Identität der Phänotypen, da das Genom den Phänotyp eben nicht mechanistisch determiniert, sondern nur einen Entwicklungs-Wahrscheinlichkeits-Rahmen setzt, wie wir spätestens seit der Sequenzierung des Humangenoms und deren Verbindung mit der funktionellen Genomik (wieder)entdeckt haben. Andere (50%?) Entwicklungsdeterminanten kommen aus den natürlichen und sozialen Umwelten, die wesentlich erst mit der Nidation des Embryos zu wirken beginnen können. Die Angewiesenheit der noch nicht nidierten Embryonen zum biologischen Überleben auf ein alimentierendes Milieu (Petrischale, Keimleiter, Uterus) ist ganz offensichtlich noch kein individuierender Prozeß, sondern reine Erhaltungs-Physiologie für die (nur biogenetisch bereits vorhandene) Potenz zum Individuum. Der denkbare künstliche Uterus kann demnach schon deshalb nicht akzeptiert werden, weil er *die humanogene Umwelt nicht herzustellen vermag*, und zwar prinzipiell nicht. Auch modernster Gebärmutterersatz vermag das nicht, sondern allein die durch die natürliche Gebärmutter vermittelte

Mutter-Kind-Beziehung, die wiederum eingebettet ist (via Mutter) in weitere natürliche und sozial-kulturelle Beziehungen. (vgl. Antwort zu Frage 26-29).

Bleibt als wesentliches Argument für das Klonierungsverbot das der Unerlaubtheit der durch menschliche Willkür auferlegten biogenetischen Gleichheit. Diese menschliche Willkür muß verboten bleiben, da sie gegen das Menschenrecht auf durch Menschen uneingeschränkte Individuierungschancen verstößt, dass nach allgemeiner menschenrechtlicher Konvention nicht durch die Möglichkeit des humanen Eingriffs relativiert werden darf. Natürliche eineiige Mehrlinge sind kein Gegenargument, da diese biogenetisch weitgehende Gleichheit (nicht Identität übrigens; auch eineiige Zwillinge unterscheiden sich biogenetisch im Laufe der Ontogenese: somatische Mutationen) nicht durch menschliche Willkür auferlegt wird.

Bleibt noch zu erwähnen, dass Humanklonieren durch Zellkerntransfer auch wegen der technischen Unsicherheiten des Verfahrens im Tierversuch einschließlich der beobachteten pathologischen Auffälligkeiten bei den so kreierte Tieren (z.B. Vergrößerung, Malformationen vieler Organe, Arthritis-Neigung, Neigung zur Fettleibigkeit, womöglich schnelleres Altern) nicht erlaubt werden darf, weil die möglichen negativen Technikfolgen den (im übrigen kaum erkennbaren) Nutzen des Verfahrens bisher eindeutig überwiegen ((Übersichten: *Nature Medicine*, 8 (2002), S. 215 (Wilmut, Ian) und S. 262 (Kellie, L.K. et al. Sowie Gage, F.H. and I.M. Verma: *Stem cells at the dawn of the 21st Century*, in *PNAS* 100 suppl.1, 11817 (2003)))

Zum sog. therapeutischen Klonieren (besser: In-Vitro-Herstellen von Stammzellen, Forschungsklonieren)

Verfahren: Anregung der Embryonalentwicklung in vitro bis zum Blastozystenstadium durch Kerntransfer in entkernte Eizellen („Dolly-Verfahren“). Den so erzeugten Quasi-Embryonen des Blastozystenstadiums werden dann unter Zerstörung des Quasi-Embryos Embryonale Stammzellen (ES) aus der „Inneren Zellmasse“ (ICM) entnommen, und diese werden nachfolgend entweder direkt implantiert oder zu für den Zellkern-Spender immunkompatiblen Zellen oder Geweben differenziert und hernach implantiert. Dies ist bis jetzt nur unter Zerstörung der Quasi-Embryonen möglich. Allerdings handelt es sich eben um Quasi-Embryonen und nicht um echte Embryonen, denn als Embryo im Sinne des EschG (§8, Abs.1) „gilt ...die befruchtete entwicklungsfähige menschliche Keimzelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.“ Kerntransfer aber ist keine Befruchtung, ferner findet bei diesem Verfahren keine Kernverschmelzung wie beim natürlichen Befruchtungsvorgang statt, und schließlich liegen die Voraussetzungen für eine Entwicklung zum Individuum insofern nicht vor, als eben der Quasi-Embryo durch Stammzellentnahme vernichtet und keinesfalls in einen Uterus eingepflanzt werden soll.

Das Verbot des „therapeutischen Klonierens“ zum Herstellen von Stammzellen aus Blastozysten ist also nicht ohne weiteres aus dem EschG ableitbar.

Ferner ist Folgendes von ethischem Interesse: Vor einiger Zeit wurde wissenschaftlich spekuliert, daß es möglich werden könnte, ES auch ohne Embryonen- oder Blastozystenzerstörung zu gewinnen (durch den Kölner Neurophysiologen *Jürgen Hescheler*, *Süddeutsche Zeitung* 15/01/02). *Ernst Benda und Roman Herzog* äußerten im Rahmen der „Bitburger Gespräche“ (*ebd.*) zu dieser Idee, daß deren Verwirklichung einschlägige ethische Dilemmata lösen würde. Es erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt unangemessen, diese Diskussion zu führen, da es weder ausreichende experimentelle Erfahrungen zu dieser Denkmöglichkeit gibt, noch eine tiefergehende ethische Reflexion der Konsequenzen. Die Kunst einer zeitgemäßen Ethik wird vielmehr darin bestehen, in der Situation ethischer Dilemmata *handlungsfähig* im ärztlichen Alltag und im Alltag des medizinisch-ethisch verpflichteten Forschers zu sein und nicht in (christlich-abendländischen) Formeln des 19. Jahrhunderts erstarrt zu bleiben.

Ad 32) Änderung des Klonverbots I

Ad 33) Änderung des Klonverbots II

Das Klonverbot sollte sich ausschließlich auf das Erzeugen erbgleicher menschlicher Individuen spätestens vom 3. Entwicklungsmonat an beziehen, aber auch jegliche Nidationsversuche verbieten.

Ad 34) Praxis des Stammzellgesetzes

Das „Stammzellgesetz“ ist gegenüber dem unklaren Zustand vor seinem Inkrafttreten ein Fortschritt für die deutsche Forschung und Entwicklung im Bereich der regenerativen Medizin. Bezüglich seiner Inkonsequenzen ist es jedoch schon jetzt novellierungsbedürftig. Die Importerlaubnis für nach deutschem Recht illegal erzeugte humane Stammzellen wie die Stichtagsregelung lassen sich weder rational (und schon gar nicht in Ländern mit liberalerer Praxis) vermitteln, noch ist letztere sinnvoll, da sich schon jetzt die bis zum Stichtag erzeugten Stammzelllinien nicht für alle wissenschaftlich wichtigen Fragestellungen als ausreichend geeignet erweisen (z.B. wegen der Gefahr von Tier-Mensch-Infektionen durch die „Feeder layer“ aus tierischen Zellen, die für die Zucht aller humanen Stammzelllinien eingesetzt wurden, die vor dem og. Stichtag gewonnen wurden) und außerdem wahrscheinlich mit Lagerungsdauer und Vermehrungszyklen an Qualität verlieren werden. Die Strafbarkeit für Arbeiten, die deutsche Forscherinnen und Forscher im Ausland an embryonalen Stammzellen durchführen und in Deutschland aufgrund der Stichtagsregelung nicht durchführen dürften, führt zur Abwanderung von Wissenschaftlern.

Insgesamt haben deutsche Forscherinnen und Forscher und damit die FuE-Position Deutschlands im Bereich der Stammzellenforschung und der regenerativen Medizin aufgrund der Rechtslage einen eindeutigen Nachteil im internationalen Vergleich mit vielen Ländern mit weniger restriktiver Gesetzgebung.

Fragen 35, 36 und 37)
sind vom RKI bzw. der Zentralen Ethikkommission für Stammzellenforschung zu beantworten

Ad 38) Veröffentlichungspraxis des RKI

Eine Veröffentlichung aller Anträge wäre prinzipiell wünschenswert. Es muß dabei aber der Schutz des geistigen Eigentums der Antragsteller garantiert werden.

Ad 39 bis 41) Auswirkungen der Stichtagsregelung des StZG

Wurden mit der Antwort auf Frage 34 beantwortet.

Anmerkung:

Die zitierte und eine Vielzahl weiterer kommentierter und Literatur zur Stammzellenforschung und regenerativen Medizin ist einsehbar unter der Rubrik „News“ auf der Web-Site der Arbeitsgruppe Bioethik und Wissenschaftskommunikation am MDC: www.bioethik-diskurs.de