

Prof. Dr. Heiner Westphal
National Institute of Child Health & Human Development Bethesda
Bethesda USA

Neue Entwicklungen in der Stammzellforschung

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

Stellungnahme zum Fragenkatalog

Frage 1. *Das Potential der Forschung an adulten Stammzellen*

Seit Jahrzehnten werden Stammzellen des Knochenmarks mit Erfolg bei der Behandlung von Leukämien verwandt. Viel Aufsehen haben in jüngerer Zeit Forschungsergebnisse erregt, die daraufhin zu deuten schienen, daß Stammzellen des Knochenmarks ein weites Differenzierungspotential besitzen und Leber-, Herzmuskel- oder auch Nervenzellen bilden können. Eine solche “Transdifferenzierung” könnte, so hoffte man, eines Tages dazu führen, daß aus Knochenmarkszellen des Patienten Zellen gewonnen werden, mit deren Hilfe sich anderswo in seinem Körper Gewebedefekte, wie zum Beispiel nach Herzinfarkt, beheben ließen. Neueste Experimente haben jedoch gezeigt, daß Knochenmarkszellen spontan mit Gehirn-, Herzmuskel- oder Leberzellen fusionieren und auf diese Weise deren Eigenschaften annehmen, ohne daß es Hinweise für eine Transdifferenzierung gibt (siehe Alvarez-Dolado et al., *Nature*, 12. Oktober 2003). Die Möglichkeit, aus Stammzellen des Knochenmarks Zellen anderer Gewebsarten heranzuzüchten, ist somit deutlich infrage gestellt.

Frage 2. *Totipotenz bei adulten Stammzellen*

Ich verweise hier auf meinen Kommentar zu den Fragen 8 und 9.

Frage 3. *Potenzial der Forschung an embryonalen Stammzellen*

Die Differenzierung der verschiedensten Gewebezellen (zum Beispiel Nervenzellen, Herzmuskelzellen oder Zellen der Bauchspeicheldrüse) aus embryonalen Stammzellen ist gut dokumentiert. Derzeitige Bestrebungen konzentrieren sich vielerorts auf eine Optimierung der Differenzierungsverfahren, eine Erhöhung der Effizienz und eine funktionelle Erprobung der als Gewebeersatz vorgesehenen Zellen im Tierversuch.

Das Differenzierungspotential einer embryonalen Stammzelle läßt sich schlüssig testen, indem man sie in einen frühen Embryo einschleust und ihre Beteiligung bei der nachfol-

genden Entwicklung des werdenden Organismus registriert. Inwieweit das Differenzierungspotential menschlicher embryonaler Stammzellen anhand ihrer Beteiligung der pränatalen Entwicklung des Versuchstiers getestet werden darf, ist derzeit Gegenstand lebhafter Diskussionen (siehe N. Dewitt "*biologists divided over proposal to create human-mouse embryos*," *Nature*, 21. November 2002).

Die jüngste Arbeit aus dem Labor von dem Herrn Kollegen Trapp richtet unser Augenmerk auf die Krebsgefahr bei autologer Transplantation von Derivaten embryonaler Stammzellen. Große Vorsicht ist geboten um zu verhindern, daß hier Zellen mit onkogenem Potenzial in den Empfängerorganismus eingeschleust werden.

Frage 4. *Bewertung der Forschungsergebnisse von Hübner/Schöler.*

Es gibt keinen Grund, an der Stichhaltigkeit der Ergebnisse von Hübner et al. (*Science*, 1. Mai 2003) zu zweifeln. Sicher erscheint auch, daß andere Laboratorien diese Versuche fortführen und, soweit dazu berechtigt, auf menschliche embryonale Stammzellen ausdehnen werden. Ich denke, daß eine in-vitro-Differenzierung von Zellen mit Keimzellcharakter aus menschlichen embryonalen Stammzellen bereits in Kürze gelingen könnte.

Fragen 5-6. *Totipotenz embryonaler Stammzellen I-II.*

Das Embryonenschutzgesetz definiert einen Embryo als "die befruchtete, entwicklungs-fähige menschliche Eizelle 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."

Das Nagy-Labor hat im Tierversuch nachgewiesen, daß eine embryonale Stammzelle sich im Verbund einer tetraploiden Chimaere zu einem Individuum entwickeln kann. Ebenfalls im Tierversuch hat das Schöler-Labor gezeigt, daß sich aus embryonalen Stammzellen in vitro Gebilde entwickeln lassen, die nach einer Reihe von morphologischen und molekulargenetischen Merkmalen Blastozysten, d.h. Embryonen im Vorstadium der Implantation in die Uteruswand, gleichen. Ob auf diese Weise Blastozysten entstehen können, die sich zu einem Individuum entwickeln, ist bislang nicht bekannt. Dagegen wissen wir seit dem Tierexperiment, aus dem Dolly hervorging, daß Zellen des erwachsenen Organismus sich so reprogrammieren lassen, daß sich daraus ein Individuum entwickelt. Ob menschliche Zellen "sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen" wie die genannten tierischen Korrelate verhalten, kann nicht getestet werden und ist deshalb nicht bekannt. Für begründete Zweifel an einer solchen Möglichkeit siehe Frage 12.

Frage 7. *Totipotenz embryonaler Stammzellen III.*

Ich sehe keinen Sinn darin, Totipotenz als solche zu definieren, da sie, wie bereits im Gesetz klar ausgesprochen, nur nach "Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen" zur Entwicklung eines Individuums führt. Die erwachsene Zelle, aus der Dolly hervorging, hatte "Totipotenz, die durch die Bereitstellung geeigneter Bedingungen nur hervorgeholt" wurde.

Frage 8. *Totipotenz embryonaler Stammzellen IV.*

Die Prinzipien, die zur Reprogrammierung einer differenzierten Zelle führen, sind zur Zeit weltweit Gegenstand intensiver Forschung. Eng gekoppelt hiermit ist die Frage, ob sich pluripotente menschliche Zellen mit unbegrenztem Teilungsvermögen erstellen lassen, die einerseits die Voraussetzung für Gewebeersatz liefern, andererseits nicht der im Gesetz genannten Definition eines Embryos entsprechen. Ich sehe voraus, daß die Forschung sich zunächst auf die Entwicklung von Verfahren der Reprogrammierung einer adulten Zelle in eine Zelle mit guter Teilungsfähigkeit und weitgefächertem Differenzierungspotential konzentrieren wird.

Frage 9. *Technische Steuerung von Totipotenz*

Selbstredend lassen sich genetische Veränderungen denken, die man an einer totipotenten Zelle vornehmen kann um zu verhindern, daß sich ein lebensfähiges Individuum entwickelt. Um dies zu verwirklichen, muß jedoch zunächst eine bindende Definition der im Embryonenschutzgesetz genannten Begriffe "Totipotenz" und "Individuum" herbeigeführt werden. Wenn bereits die totipotente Zelle, gleichwie sie entstand, und alle folgenden Entwicklungsstadien gesetzlich geschützt sind, selbst dann wenn genetische Veränderungen die normale Entwicklung zu einem lebensfähigen Organismus unterbinden, so ist dieser Art Forschung an menschlichen Zellen von vornherein der Riegel vorgeschoben.

Frage 10. *Parthenogenese und Totipotenz*

Der auf der Basis von Parthenogenese entstandenen Frühform embryonaler Stadien stehen wesentliche Genfunktionen nicht zur Verfügung, die zur normalen Entwicklung notwendig sind. Dennoch ist begrenzte Entwicklung möglich. Es können beispielsweise pluripotente Stammzellen von Makaken-Affen auf diese Weise gewonnen werden (K.E. Vrana et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 30. September 2003). Daher ist zu klären, ob Parthenogenese das Entstehen eines Embryos nach der Definition des Embryonenschutzgesetzes ausschließt oder nicht. Falls entschieden wird, daß das Gesetz den Embryo auch dann schützt, wenn ihm die Möglichkeit normaler Entwicklung nicht gegeben ist, so ist damit auch die Gewinnung parthenogenetischer Stammzellen untersagt.

Frage 11. *Alternativen zum Klonen mittels Kerntransfer*

Zahlreiche Laboratorien arbeiten zur Zeit an der Frage, ob und wie sich differenzierte Säugetierzellen am besten reprogrammieren lassen, sodaß man daraus Stammzellen mit aktivem Teilungsvermögen und breitgefächerten Differenzierungseigenschaften erstellen kann. Ein erster Schritt auf diesem Wege wurde kürzlich veröffentlicht (J.A. Byrne et al., *Current Biology*, 15. Juli 2003). Diesen Forschern gelang es, das Genom einer adulten Säugetierzelle so zu reprogrammieren, daß das Oct4-Gen, charakteristisch für embryonale Stammzellen, wieder angeschaltet wurde. Auf menschliche Zellen übertragen, könnte Reprogrammierung dereinst ideale Voraussetzungen für homologen Gewebeersatz schaffen.

Die angestrebten Eigenschaften reprogrammierter Zellen sind denen des frühen Embryos sehr ähnlich, und es ist nicht einmal auszuschließen, daß aus differenzierten Zellen nach Ausarbeitung geeigneter Verfahren früher oder später totipotente Zellen hervorgehen, die "sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln" vermögen.

Frage 12. *Möglichkeit des Klonens*

Umfangreiche Anstrengungen, das Dolly-Experiment bei Primaten zu wiederholen, sind bisher gescheitert. Die Chancen des Klonens bei Primaten oder gar beim Menschen können derzeit als nicht existent betrachtet werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß zukünftige Verfahren, die den besonderen Gegebenheiten der Eizelle der Primaten Rechnung tragen, zum Erfolg führen könnten.

Frage 13. *Stammzellen aus Amnionflüssigkeit*

Die von Prusa et al. beschriebenen Zellen zeigen wichtige Merkmale von Stammzellen der Keimzellentwicklung. Das Differenzierungspotential dieser Art von Zellen wird derzeit in mehreren Laboratorien eingehend studiert.

Frage 14. *Stammzellen aus Nabelschnurblut*

Hier geht es darum, die für Therapieversuche erforderlichen Mengen von hämatopoietischen Stammzellen zu optimieren. Die Arbeit von Mazurier et al. sowie neuere Studien von L.M. Calvi et al. und J. Zhang et al. (*Nature*, 23. Oktober 2003) weisen auf Möglichkeiten hin, wie sich diese Situation möglicherweise in Zukunft verbessern läßt. Allerdings bestehen nach wie vor die in meinem Kommentar zur Frage 1 genannten Bedenken gegenüber dem Transdifferenzierungspotential dieser Art von Stammzellen.

Fragen 15-41. Die in diesen Fragen angeschnittenen Probleme liegen außerhalb meiner fachlichen Kompetenz.

Schlussfolgerung.

Es besteht eine dringende Notwendigkeit, den Begriff *Embryo* des Embryonenschutzgesetzes bindend zu definieren. Wenn bereits Frühstadien prae- und intrauteriner Entwicklung geschützt sind, auch dann, wenn die Ausgangszelle im Labor entstand und wenn ihre Fähigkeit der Entwicklung zum lebensfähigen Organismus unterbunden ist, so ist die Möglichkeit, menschliche Stammzellen für Gewebeersatz (d.h. Zellen mit unbegrenztem Vermehrungs- und weitgefächertem Differenzierungspotenzial) zu erstellen, deutlich infrage gestellt.