

Anhörung
des Ausschusses für Bildung, Forschung
und Technikfolgenabschätzung
Thema „Stammzellforschung“
am 09.05.2007

Stellungnahme

Prof. Dr. Oliver Brüstle

Themenblock 1

Wissenschaftliche Bewertung A,
Stand und Perspektiven der
Stammzellforschung
international

Themenblock 1: Wissenschaftliche Bewertung

A, Stand und Perspektiven der Stammzellforschung international

1. Welches sind die wesentlichen neuen Ergebnisse auf dem Gebiet der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (hESZ) der letzten 3-5 Jahre?

Brüstle: Verbesserte Verfahren für die gezielte Differenzierung und genetische Modifikation haben es ermöglicht, aus hESZ gewebespezifische Zellen verschiedener Organsysteme zu gewinnen und aufzureinigen. Hierzu zählen u.a. Nervenzellen, Herz- und Skelettmuskelzellen und Insulin-bildende Zellen. Zum Teil wurden diese gewebespezifischen Zellen in Transplantationsstudien an Tieren bereits auf ihre Integrationsfähigkeit erprobt. Weiterhin ist es gelungen, humane ES-Zelllinien ohne Zuhilfenahme tierischer Produkte zu gewinnen. Diese Zelllinien wären im Gegensatz zu mit tierischen Produkten verunreinigten älteren Zelllinien prinzipiell für einen klinischen Einsatz geeignet.

2. Gibt es Bereiche, in denen Sie therapeutische Anwendungen unter Verwendung von hESZ in den nächsten Jahren erwarten? Wie ist Ihre Prognose, in welchem Zeitrahmen damit zu rechnen sein könnte?

Brüstle: Die Firma Geron hat bereits so genannte Phase-1-Studien zum Einsatz von hESZ bei Rückenmarksverletzungen in Vorbereitung. Ähnliche Studien zum Einsatz von hESZ bei Morbus Parkinson, Diabetes und Herzerkrankungen wären in 4-10 Jahren denkbar. Eine genaue Vorhersage ist jedoch nicht möglich.

3. Wie schätzen Sie das aktuelle Potenzial von hESZ in der Medikamentenentwicklung (Wirkstoff-Screening), der Herstellung von Diagnosewerkzeugen oder Researchtools sowie sonstigen Anwendungen ein?

Brüstle: HESZ werden in den kommenden 5 Jahren enorme Bedeutung für die Krankheitsforschung und die Medikamentenentwicklung erlangen. Das liegt daran, dass Krankheitsprozesse direkt an aus hESZ gewonnenen humanen Zellen studiert werden können. Besonders wertvoll ist dieser Ansatz für die Erforschung von Krankheiten, die im Versuchstier nicht adäquat modelliert werden können, weil sich die zugrunde liegenden molekularen Veränderungen und der Phänotyp von denen beim Menschen unterscheiden. Dies trifft beispielsweise für neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer zu. Hinzu kommt, dass manche Zelltypen wie Nervenzellen, Herzmuskelzellen oder Insulin-bildende Zellen aus nicht regenerativen Organen stammen und damit auch nicht aus dem erwachsenen Organismus für solche Studien gewonnen werden können. Ein weiterer Vorteil liegt in der genetischen Modifizierbarkeit embryonaler Stammzellen. Das an embryonalen Stammzellen etablierte Verfahren der homologen Rekombination ermöglicht es,

einzelne Gene gezielt auszuschalten oder zu modifizieren. Dadurch können insbesondere bei monogen bedingten Erkrankungen pathophysiologische Prozesse auf zellulärer Ebene modelliert werden. Solche zelluläre Modelle könnten es ermöglichen, direkt an ‚erkrankten‘ humanen Zellen Medikamente zu erproben und zu entwickeln. Das große Potential von hESZ für diesen Bereich wird durch bereits sichtbare Aktivitäten größerer Pharmaunternehmen auf diesem Sektor unterstrichen.

4. Inwieweit sind Studien bekannt, die einen kausalen Zusammenhang zwischen der Tumorbildung und der Anwendung von adulten sowie embryonalen Stammzellen belegen?

Brüstle: Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, dass unausgereifte ES-Zellen nach Transplantation Tumoren bilden können. Im Gegensatz zu klassischen Krebserkrankungen handelt es sich hierbei primär nicht um genetische Veränderungen, sondern um das natürliche Bestreben dieser Zellen, verschiedene embryonale Gewebe zu bilden. Dieser Prozess läuft außerhalb eines Embryos ohne Koordination ab, so dass es zur unkontrollierten und parallelen Ausbildung verschiedenster Gewebe kommt, die in ihrer Gesamtheit als Teratom bezeichnet werden. Für einen klinischen Einsatz von hESZ ist deshalb von größter Bedeutung, dass die embryonalen Stammzellen vollständig in den gewünschten Organzelltyp umgewandelt und sämtliche noch unreifen hESZ vor einer Transplantation entfernt werden. Hierfür werden entsprechende Aufreinigungs- und Selektionsmethoden eingesetzt.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass auch längerfristig kultivierte adulte Stammzellen nach Transplantation zu Tumoren führen können.

5. Was sind die wesentlichen Ergebnisse auf dem Gebiet der Forschung mit humanen adulten Stammzellen der letzten 3-5 Jahre? Wie hat sich die therapeutische Anwendung in dem Zeitraum entwickelt?

Brüstle: Entscheidender Faktor für eine breite Nutzung adulter Stammzellen ist deren Plastizität. Lange wurde angenommen, dass adulte SZ nur in Zellen ihres Gewebe- oder Organsystems ausreifen können. Entsprechend werden Blutstammzellen aus Knochenmark und Nabelschnurblut seit vielen Jahren für die Rekonstitution des blutbildenden Systems eingesetzt. Ähnliches gilt für den Einsatz von Stamm- und Vorläuferzellen aus der Haut, die für die Deckung von Hautdefekten, etwa nach Verbrennungen, eingesetzt werden. Das große aktuelle Interesse an adulten Stammzellen beruht allerdings nicht auf dieser Möglichkeit des gewebe- und organspezifischen Zellersatzes, sondern auf Beobachtungen, wonach Stammzellen aus sich regenerierenden Geweben wie dem Knochenmark auch in Zellen nicht oder wenig regenerativer Organe wie Gehirn, Rückenmark, Herz oder Pankreas ausreifen können. Da sich adulte Stammzellen relativ unkompliziert z.B. aus dem Knochenmark erwachsener Spender isolieren lassen, könnte eine derartige „Transdifferenzierung“ Zellersatztherapien für eine Vielzahl von Organen mit geringem oder fehlendem Selbstheilungspotential ermöglichen (z.B. neurologische

Erkrankungen, Herzinfarkt, Diabetes). Da die Zellen zudem vom betroffenen Patienten selbst stammen, wären im Gegensatz zu Fremdspenden keine Abstoßungsreaktionen zu befürchten.

In den letzten Jahren wurde die Umsetzung solcher autologer Zellersatzstrategien durch eine Vielzahl von negativen Befunden in Frage gestellt. So liess sich eine Reihe ursprünglich als sensationell proklamierter Transdifferenzierungsphänomene (‚From blood to brain‘; ‚From brain to blood‘, multipotent adult progenitor cells (MAPCs)) nicht bestätigen. Bis heute ist innerhalb der Scientific Community umstritten, ob aus Knochenmarkstammzellen und anderen Stammzellen adulter regenerativer Gewebe überhaupt funktionelle Nerven-, Herz- oder Insulin-bildende Zellen gewonnen werden können. Gleichwohl bleibt die Plastizität adulter Stammzellen ein grundlagenwissenschaftlich wie biomedizinisch hochinteressantes Gebiet, das systematisch erschlossen werden muss.

6. Wie viele klinische Studien und klinische Anwendungen mit humanen Stammzellen wurden durchgeführt bzw. werden entwickelt? Für welche konkreten Krankheitsbilder werden Therapiemöglichkeiten auf der Basis der Forschung mit hESZ, mit adulten Stammzellen sowie mit Stammzellen aus Nabelschnurblut erwartet?

Brüstle: Adulte Stammzellen aus dem Knochenmark und Stammzellen aus Nabelschnurblut werden bereits seit vielen Jahren klinisch für die Rekonstitution des blutbildenden Systems eingesetzt und in jüngerer Zeit auch für Therapien in anderen Organen erprobt. Die genaue Ermittlung der bislang weltweit durchgeführten klinischen Studien mit adulten Stammzellen bedürfte sicherlich einer ausführlichen Recherche. Klinische Studien mit hESZ liegen noch nicht vor.

Prinzipiell kann gesagt werden, dass der Schwerpunkt der Anwendung adulter Stammzellen auf der Behandlung von Erkrankungen derjenigen Gewebe und Organe liegt, denen diese Stammzellen entstammen. Diese Gewebe weisen in der Regel auch im adulten Organismus ein hohes Regenerationspotential auf. Im Gegensatz dazu stellen ES-Zellen aufgrund ihrer Pluripotenz eine attraktive Spenderquelle für die Behandlung solcher Gewebe und Organe dar, die nur ein geringes Regenerationspotential und keinen signifikanten therapeutisch nutzbaren adulten Stammzellpool aufweisen. Hierzu zählen u.a. Nervensystem, Herz und Insulin-bildende Zellen. Dementsprechend werden von der Forschung an hESZ insbesondere neue Zellersatzstrategien für neurologische Erkrankungen, Herzleiden und Diabetes erwartet. Diese Erwartungen sind unter dem Vorbehalt zu sehen, dass sich das Stammzellgebiet insgesamt noch am Anfang befindet und aus heutiger Sicht nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden kann, welcher Stammzelltyp für welche Erkrankung letztendlich den besten Kandidaten darstellt.

- 7. Inwieweit haben Ergebnisse aus der Forschung mit hESZ die Entwicklung der Forschung im Bereich der adulten Stammzellforschung beeinflusst? Welche Wechselwirkungen gibt es zwischen beiden Forschungsgebieten, etwa im Hinblick auf den Prozess der Dedifferenzierung bzw. Reprogrammierung von adulten Stammzellen? Könnte die adulte Stammzellforschung auf die Ergebnisse aus der hESZ-Forschung verzichten? Können die Erkenntnisse über hESZ möglicherweise das Wissen über adulte Stammzellen soweit erweitern, dass auf die Verwendung von hESZ langfristig ein Stück weit verzichtet werden kann?**

Brüstle: Beide Forschungsbereiche haben viele Berührungspunkte. Dies gilt insbesondere für die Mechanismen der Selbsterneuerung, der Pluri- bzw. Multipotentialität und der Zelldifferenzierung. So wird derzeit intensiv untersucht, ob und in wie weit in ES-Zellen wirksame Faktoren zu einer ‚Reprogrammierung‘ oder gesteigerten Plastizität adulter Zellen beitragen können. Aus wissenschaftlicher Sicht ist eine Trennung der Forschung an adulten und embryonalen Stammzellen artifiziell und nicht sinnvoll. Tatsächlich arbeiten viele Labors simultan an beiden Zellpopulationen.

Die Auffassung, dass Forschung an embryonalen Stammzellen lediglich ein Zwischenstadium in Richtung einer besseren Nutzung adulter Stammzellen darstellt, ist nicht haltbar. Die enorme Vermehrungsfähigkeit und Pluripotenz embryonaler Stammzellen werden bislang von keiner adulten Stammzellpopulation erreicht; viele Zelltypen, insbesondere solche nicht regenerativer Gewebe, lassen sich aus adulten Stammzellen bislang gar nicht herstellen. In wie weit ‚Reprogrammierungsverfahren‘ zu einer Optimierung der adulten Stammzellsysteme für biomedizinische Anwendungen führen, ist aus heutiger Sicht noch nicht beurteilbar.

- 8. Kann die Erforschung alternativer Methoden zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen mittelfristig eine wettbewerbsfähige Alternative (mit therapeutischer Perspektive) zur Forschung mit hESZ bieten? Inwieweit können für die Weiterentwicklung auf diesem Gebiet die Ergebnisse aus der hESZ-Forschung genutzt werden?**

Brüstle: Neben menschlichen Blastozysten sind prinzipiell weitere Quellen pluripotenter humaner Zellen denkbar. Hierzu zählen im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik entnommene Blastomeren sowie über den Transfer somatischer Zellkerne in zuvor entkernte Eizellen erzeugte totipotente Zellen („therapeutisches Klonen“). Eine zusätzliche genetische Modifikation ermöglicht es, die Implantation und damit die potentielle Weiterentwicklung solcher Zellen in ein Individuum zu blockieren („altered nuclear transfer“). Weiter ist bekannt, dass somatische Zellen durch Fusion mit pluripotenten Zellen selbst Pluripotenzmerkmale ausprägen. Ein noch nicht beherrschbarer Nachteil dieses Verfahrens ist, dass die dabei entstehenden Zellen einen vierfachen (tetraploiden) Chromosomensatz aufweisen und deshalb für klinisch Anwendungen nicht geeignet erscheinen. In jüngster Zeit zeichnen sich Ansätze ab, gewebespezifische Zellen durch

Einschleusen spezifischer Gene in einen pluripotenten Zustand zu versetzen. Darüber hinaus wurde über die Gewinnung pluripotenter Zellen aus adulten männlichen Keimzellen berichtet. Derzeit ist unklar, ob und in wie weit sich diese Befunde auf menschliche Zellen übertragen lassen und sich so generierte Zellen für biomedizinische Anwendungen eignen. Vieles spricht jedoch dafür, dass auch bei einer erfolgreichen Übertragung der einen oder anderen Alternative auf den Menschen die weltweit mittlerweile in großer Zahl (>500) zur Verfügung stehenden hESZ-Linien international die bevorzugte Quelle pluripotenter Zellen bleiben werden.

9. Inwieweit können tierische embryonale Stammzellen, z.B. aus Primaten, als Ersatz für hESZ im Bereich der Grundlagenforschung eingesetzt werden? Wie viele Projekte hat es bisher gegeben?

Brüstle: Die entscheidenden Vorteile humaner ES-Zellen sind die Möglichkeiten der Modellierung *humaner* Erkrankungen und eines Zellersatzes bei *Erkrankungen des Menschen*. Sowohl ESZ der Maus als auch Primaten-ESZ unterscheiden sich von hESZ. Aufgrund dieser Speziesunterschiede lassen sich Ergebnisse an nicht humanen ESZ nicht direkt auf hESZ übertragen. Extensive Studien an Primaten-ESZ würden somit lediglich eine weitere Zwischenstufe und eine Verlangsamung der Anwendung in Richtung Mensch darstellen. Hingegen sind Studien an Primaten geeignet und zum Teil notwendig, um an Kleintieren etablierte Therapieverfahren vor Anwendung auf den Menschen zu validieren.

10. Wie sind die Vor- und Nachteile einer hohen Plastizität embryonaler Stammzellen hinsichtlich einer möglichen therapeutischen Anwendung zu bewerten? Bei welchen Krankheitsbildern ist eine hohe und bei welchen eine niedrige Plastizität von Stammzellen vielversprechender?

Brüstle: Die Pluripotenz von ES-Zellen hat den Vorteil, dass aus Ihnen prinzipiell Körperzellen aller Gewebe und Organe gewonnen werden können. Für eine biomedizinische Anwendung muss diese Pluripotenz jedoch beherrscht werden. Deshalb stellt die gezielte Differenzierung definierter somatischer Zellen aus ESZ im Zentrum dieses Forschungsgebiets. Letztendlich muss für die jeweilige Anwendung ein ganz bestimmter Differenzierungsweg eingeschlagen und ein einzelner Zelltyp generiert werden (dopaminerge Neurone für M. Parkinson, Cardiomyozyten für Anwendungen am Herzen usw.). Die Transplantation unausgereifter oder fehlerhaft differenzierter ESZ kann im Empfänger zu Tumoren (Teratomen) oder Ausbildung organfremder Gewebe führen (s. auch 4.).

11. Wie bewerten Sie die Möglichkeiten einer langfristig wirksamen und immunverträglichen Zellersatztherapie auf Basis von hESZ bei solchen Krankheiten, deren Ursachen man nicht genau kennt und deren pathophysiologische Mechanismen man nicht unterbrechen kann?

Brüstle: Idealerweise sollten für die Entwicklung neuer Therapiestrategien die der jeweiligen Erkrankung zugrunde liegenden Pathomechanismen bekannt sein. Dies war und ist jedoch in den wenigsten Fällen der Fall. Beispielsweise sind die *kausalen* Pathomechanismen bei Erkrankungen wie Multiple Sklerose, M. Parkinson oder M. Alzheimer bis heute nicht verstanden. Dennoch wurden und werden für diese Krankheiten medikamentöse und andere Therapien entwickelt. In der Regel fokussieren diese Therapien auf bekannte, vielfach jedoch nicht kausale Pathomechanismen (z.B. entzündungshemmende Medikamente zur Behandlung der MS; Substitution von Dopamin bei M. Parkinson). Ähnliches gilt auch für eine realistische Einstufung von Stammzelltherapien, die letztendlich die Aufgabe erfüllen, defekte oder verloren gegangene Zellen zu ersetzen. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wird der zugrunde liegende Krankheitsprozess durch einen bloßen Zellersatz zunächst nicht gestoppt. Allerdings zeichnen sich hier durch die Verwendung genetisch veränderter Stammzellen neue Wege ab. Mit Hilfe solcher Zellen ist es beispielsweise möglich, Gene ins das erkrankte Gewebe einzuschleusen, die auf den Krankheitsprozess einwirken. *Ein* Beispiel stellen experimentelle Arbeiten zum Einsatz genetisch modifizierter Stammzellen bei Enzymdefekterkrankungen dar. Hierbei wird über die als Zellersatz fungierenden Spenderzellen gleichzeitig das fehlende Enzym substituiert und der Krankheitsprozess an sich gehemmt.

B, Auswirkungen des Stammzellgesetzes auf die Entwicklung der Stammzellforschung in Deutschland

12. Welche Veränderungen haben sich hinsichtlich Qualität und Quantität sowie Eignung der nach StZG zulässigen Stammzell-Linien seit 2002 ergeben? Sind die Stammzell-Linien, die nach 2002 entwickelt wurden, entsprechend den internationalen Standards charakterisiert, standardisiert und miteinander vergleichbar? Gibt es mit diesen Linien weniger oder andere Probleme hinsichtlich der genetischen und epigenetischen Veränderung, hinsichtlich des Abstoßungs- und tumorauslösenden Potentials? Können mit den in Deutschland zulässigen Stammzelllinien die weltweit relevanten und aktuellen Forschungsfragen bearbeitet werden?

Brüstle: Die vor dem Stichtag generierten hESZ stellen Zelllinien der ersten Generation dar. Zu dieser Zeit gelang es mehreren Labors überhaupt erstmals, derartige Zelllinien zu etablieren. Diese Arbeiten waren notwendigerweise auf das Ziel einer Zelllinien-Gewinnung fokussiert und nicht standardisiert. Die Verfahren entsprachen dem damaligen Standard, einschließlich der Kokultivierung mit tierischen ‚Feederzellen‘ und der enzymatischen Ablösung von Zellen während ihrer Überführung in jeweils neue Kulturschalen. Mittlerweile ist bekannt, dass die Kokultivierung mit tierischen Zellen zur Kontamination mit tierischen Pathogenen und die wiederholte Enzymbehandlung zu einem deutlichen Anstieg chromosomaler Veränderungen führen. Potentiell verunreinigte und genetisch instabile Zelllinien zeigen Änderungen in ihrem biologischen Verhalten, so dass mit diesen Zelllinien erzielte Ergebnisse nur unter Vorbehalt interpretiert werden können. Aus diesen Gründen sind Zelllinien der ersten Generation den heute zur Verfügung stehenden Zelllinien qualitativ unterlegen. Diese gilt nicht nur für die grundlagennahe Forschung, sondern auch für eine potentielle klinische Anwendung, für die vor dem Stichtag generierte Zelllinien aus besagten Gründen ungeeignet sind.

Durch die internationale Fokussierung auf qualitativ bessere, neuere Zelllinien entstehen für Wissenschaftler in Staaten mit ‚Stichtagsregelung‘ massive Probleme in der internationalen Zusammenarbeit (s. 14.).

13. Wie schätzen Sie bei unverändertem Stammzellgesetz die Perspektiven für die Stammzellenforschung in Deutschland ein - bezüglich der Forschung mit hESZ und mit adulten Stammzellen?

Brüstle: Eine Beibehaltung des Stammzellgesetzes in der jetzigen Form wird zu einer weitgehenden internationalen Isolierung der hESZ-Forschung in Deutschland führen. Unmittelbare Folge wird eine Verstärkung der bereits deutlich erkennbaren Abwanderung von auf diesem Gebiet tätigen Wissenschaftlern ins Ausland sein. Die Rekrutierung internationaler Wissenschaftler einschließlich der Rückholung deutscher Nachwuchswissenschaftler nach Auslandsaufenthalten dürfte für dieses Forschungsgebiet nahezu unmöglich werden.

Aufgrund ihres interdisziplinären Charakters hat die Forschung an hESZ Auswirkungen auf viele Nachbardisziplinen. Es steht deshalb zu befürchten, dass eine isolierte Restriktion dieses Forschungsgebiets in Deutschland einen negativen Effekt auf die Attraktivität des Biotechnologiestandortes Deutschland und – analog zu früheren Einschränkungen im Bereich der Gentechnologie – dessen internationale Wettbewerbsfähigkeit haben wird.

14. Wie sind Ihre Erfahrungen im Umgang mit internationalen/europäischen Kooperationspartnern, inwieweit stoßen Sie wegen der restriktiveren deutschen Regelungen bzw. der Strafbarkeitsandrohung auf Zurückhaltung bei der Anbahnung bzw. Durchführung gemeinsamer Forschungsprojekte? Welche praktischen Probleme gibt es? Wie schätzen Sie die Auswirkungen auf Forschungsk Kooperationen im Rahmen des 7. FRP ein?

Brüstle: Bereits im 6. FRP führen die momentanen Einschränkungen zu massiven Problemen in der internationalen Kooperation. In europäischen Nachbarländern etablierte Zelllinien können nicht als Grundlage internationaler Projekte dienen, da sich deutsche Wissenschaftler durch eine Beteiligung an Forschungsarbeiten mit diesen (nach dem Stichtag generierten) Zelllinien strafbar machen würden. Dies bedeutet, dass deutsche Wissenschaftler innerhalb dieser Konsortien isoliert arbeiten und nicht in gleichem Maße wie ihre internationalen Kollegen an der bei solchen Projekten angestrebten Synergieentwicklung partizipieren. Aus der starken Durchflechtung internationaler Kooperationsprojekte ergeben sich auch enorme organisatorische Probleme: So können deutsche Wissenschaftler nur unter Inkaufnahme einer nicht kalkulierbaren Rechtsunsicherheit Führungsaufgaben in Konsortialprojekten mit hESZ-Komponente übernehmen, da sie dadurch auch mit der Koordination und Weiterentwicklung von Forschungsarbeiten an neueren Zelllinien ihrer ausländischen Kollegen in Kontakt kommen könnten. Dadurch wird die Gestaltungsfreiheit deutscher Wissenschaftler innerhalb entsprechender EU-Konsortien gezielt eingeschränkt.

Daneben existiert eine Vielzahl praktischer Probleme. So ist es beispielsweise unmöglich, dass junge Nachwuchswissenschaftler/innen aus ausländischen Stammzellzentren mit ihren dort nach dem Stichtag generierten hESZ-Linien nach Deutschland kommen, hier von ihren deutschen Kollegen entwickelte Differenzierungsverfahren auf diese Zellen anwenden und das Produkt der gemeinsamen Forschungsarbeit in ihr Heimatlabor mitnehmen. Umgekehrt würden sich deutsche Wissenschaftler strafbar machen, wenn sie mit ihren Kollegen vor Ort im Ausland auf Grundlage neuer Zelllinien zusammen arbeiten würden. Mittlerweile ist dadurch die Teilnahme an von einigen EU-Konsortien aufgelegten Austausch- bzw. Fellowship-Programmen für deutsche Wissenschaftler und ihre ausländischen Kollegen auf diesem Gebiet faktisch unmöglich geworden.

Was zukünftige hESZ Projekte im 7.FRP anbelangt ist davon auszugehen, dass der Zugang deutscher Wissenschaftler zu diesen Konsortien und ihre Rolle innerhalb dieser Projekte weiter marginalisiert und zum Teil auch unmöglich gemacht werden.

15. Welche Auswirkungen hat die Beschränkung der Einfuhr und Verwendung von hESZ auf Forschungszwecke bzw. das Verbot der Einfuhr für diagnostische, präventive und therapeutische Anwendungen bereits heute? In Zukunft? Welche Forschungsimpulse könnten von einer Änderung des Stammzellgesetzes ausgehen?

Brüstle: Der überwiegende Anteil der Forschungsprojekte an hESZ zielt auf eine biomedizinische Nutzung dieser Zelllinien ab. Dies gilt auch für die Grundlagenforschung auf diesem Gebiet. So dienen entwicklungsbiologische Projekte zu den Mechanismen der Entstehung verschiedener Gewebe und Zelltypen ganz wesentlich dazu, Verfahren für die gezielte Ausreifung von hESZ in therapeutisch nutzbare Spenderzellen zu entwickeln. In der Tat ist es das Potential für eine biomedizinische Anwendung, das vielen der genehmigten Projekte das vom StZG geforderte Attribut der ‚Hochrangigkeit‘ verleiht. Diesem klaren Ja für die Forschung an neuen biomedizinischen Verfahren auf Grundlage von hESZ stehen Einschränkungen auf der Anwendungsseite gegenüber. Dies gilt nicht nur für das StZG, sondern auch für die deutsche Patentrechtsprechung, die einer jüngsten Entscheidung der Patentierung biomedizinischer Verfahren auf Grundlage von hESZ eine klare Absage erteilt hat (AZ 3 Ni 42/04).

Diese Situation ist nicht nur widersprüchlich, sondern auch aus ökonomischer Sicht wenig sinnvoll. De facto wird die Forschung zur Entwicklung neuer biomedizinischer Verfahren auf Grundlage von hESZ legitimiert, öffentlich gefördert und über das Attribut der ‚Hochrangigkeit‘ sogar besonders hervorgehoben, die Umsetzung dieser Forschungsergebnisse in diagnostische, präventive und therapeutische Anwendungen jedoch gezielt eingeschränkt bzw. ausländischen Institutionen überlassen. Die ökonomische Sinnhaftigkeit einer Förderung von Forschungsbereichen, deren Ergebnisse letztendlich nicht genutzt werden sollen, muss hinterfragt werden.

Neben dieser intrinsischen Problematik wirft die gezielte Behinderung der Umsetzung hESZ-basierter biomedizinischer Anwendungen und Produkte in Deutschland in einem europäischen Kontext weitere wichtige Fragen auf. Unklar bleibt insbesondere, auf welcher Rechtfertigungsgrundlage der Bevölkerung einzelner Mitgliedstaaten der EU im krassen Gegensatz zu ihren Nachbarn die Entwicklung neuer biomedizinischer Verfahren vorenthalten werden kann und darf. Hierzu ist zu berücksichtigen, dass die Akzeptanzwerte zur hESZ-Forschung in der deutschen Bevölkerung zum Teil über denen in anderen Staaten liegen. So liegen diese Werte gemäß einer Studie von Eurobarometer¹ über denen in Finnland, wo sowohl die Gewinnung neuer hESZ Linien als auch das so genannte therapeutische Klonen erlaubt sind. Derartige Umfrageergebnisse lassen die Frage aufkommen, in welchem Umfang politisch-strategische Entscheidungen in einem hochsensiblen Gebiet wie der Stammzellforschung tatsächlich den Interessen und Ansprüchen der Bevölkerung gerecht werden.

¹Gaskell G et al. Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trends. Final report on Eurobarometer 64.3. A report to the European Commission's Directorate-General for Research, July 2006. Available from URL: <http://www.ec.europa.eu/research/press/2006/pr1906en.cfm>

16. Wie stellt sich die Entwicklung der Forschung mit hESZ seit 2001 in Deutschland insgesamt dar (quantitative Entwicklung der Forschungsaktivitäten, Situation des wissenschaftlichen Nachwuchses)?

Brüstle: Sämtliche in Deutschland durchgeführten hESZ Projekte werden vom Robert-Koch-Institut zentral erfasst und transparent über das Internet kommuniziert. Bislang wurden 21 Genehmigungen erteilt, wobei die Zahl in den letzten 12 Monaten stagniert. Diese Entwicklung spiegelt die eingeschränkten Rahmenbedingungen wider, da insbesondere junge deutsche Wissenschaftler ihre Karrieren in diesem Forschungsgebiet im Ausland vorantreiben. Diese Situation ist insofern besonders unglücklich, als dass die momentane Gesetzeslage auch eine Rückrekrutierung dieser vielfach besonders qualifizierten Nachwuchswissenschaftler nach Deutschland erschwert bzw. unmöglich macht.

17. Wie schätzen Sie bei unverändertem Stammzellgesetz den internationalen Impact deutscher Stammzellforschung bzw. die langfristige Wettbewerbsfähigkeit ein (im Bereich hESZ und im Bereich adulter Stammzellen)?

Brüstle: Es ist davon auszugehen, dass das Gebiet der hESZ-Forschung bei unveränderter Gesetzeslage in Deutschland binnen weniger Jahre zum Erliegen kommt. Im Gegensatz dazu wird die keinen wesentlichen Einschränkungen unterliegende Forschung an adulten Stammzellen den Status ihrer derzeitigen Wettbewerbsfähigkeit halten. Zu berücksichtigen ist, dass die wenigsten der internationalen Forschungsinstitutionen eine scharfe Trennung von embryonaler und adulter Stammzellforschung vornehmen. Insofern dürfte auch eine einseitige Einschränkung der Forschung an embryonalen Stammzellen der Attraktivität des Standorts Deutschland für die Stammzellforschung insgesamt schaden.

18. Gibt es über das Stammzellgesetz hinausgehende Einschränkungen für die Stammzellforschung aus der Verwendung importierter Stammzelllinien, beispielsweise durch die Vertragsbedingungen der abgebenden ausländischen Forschungseinrichtungen? Sind Änderungen des Patentrechtes notwendig?

Brüstle: Im Gegensatz zu vielen anderen europäischen und außereuropäischen Staaten ist in Deutschland die Gewinnung von hESZ verboten. Die Einschränkung der Forschungsaktivität auf importierte Zelllinien hat zur Folge, dass so genannte *Material Transfer Agreements* (MTAs) unterzeichnet werden müssen, welche die Verwendung dieser Zelllinien und daran entwickelter Technologien einschränken. So ist die Weitergabe von Zelllinien und daraus entwickelter gewebespezifischer Zellen an Dritte in aller Regel verboten. Da wissenschaftliche Zusammenarbeit im Stammzellsektor ganz überwiegend einen Materialaustausch einschließt, tragen diese Einschränkung weiter zur internationalen Isolierung deutscher Wissenschaftler bei. MTAs schränken auch die Patentierung und Anwendung von

Forschungsergebnissen an hESZ ein. Diese Regelungen sind aus Sicht der Institutionen, die selbst hESZ gewinnen, nachvollziehbar: Warum sollten sie nach mehrjähriger Entwicklungsarbeit deutschen Wissenschaftlern ihre Zelllinien frei zur Verfügung stellen?

Was den Patentsektor anbelangt ist weniger eine Änderung des Patentrechts als vielmehr eine mit anderen Rechtsbereichen konforme Auslegung und Anwendung des existierenden Patentrechts erforderlich. Der Interpretationsspielraum des deutschen Patentrechts würde durchaus eine Patentierung hESZ-basierter Verfahren und Produkte zulassen. Anhand jüngster Entscheidungen des Deutschen Patentgerichts wird jedoch deutlich, dass die Auslegung einseitig erfolgt. Während international die Patentierung von hESZ an sich umstritten bleibt, werden in Deutschland selbst Patente abgelehnt, die auf bereits etablierten hESZ-Linien aufbauen und in Staaten wie Großbritannien oder den USA typischerweise erteilt werden.

Obwohl Forschungsprojekte mit hESZ gem. StZG genehmigungsfähig sind und Wissenschaftler bei Inanspruchnahme von Fördergeldern von DFG, BMBF und der EU zu einer Patentierung ihrer Forschungsergebnisse angehalten werden bzw. verpflichtet sind, werden derartige Patente vom Deutschen Patentgericht als ‚sittenwidrig‘ eingestuft und abgelehnt. Dies bedeutet, selbst an hESZ erarbeitete Forschungsergebnisse nicht patentiert und somit direkt von Dritten – insbesondere von Institutionen im Ausland – verwertet werden können. Unklar und nicht nachvollziehbar bleibt, warum gemäß StZG genehmigungsfähige und von öffentlichen Forschungsförderinstitutionen mit einer Verpflichtung zur Patentierung belegte Forschungsarbeiten legal sind, während aus diesen Arbeiten hervorgegangene Patente als ‚sittenwidrig‘ eingestuft werden.

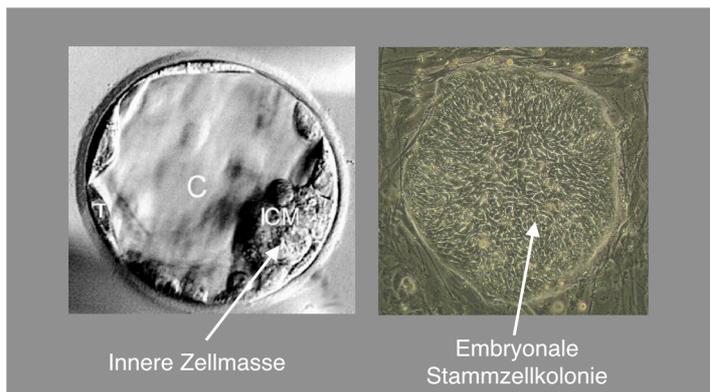
Die Überführung von Forschungsergebnissen auf dem Stammzellsektor in biomedizinische Anwendungen fällt nicht in den Aufgaben- und Kompetenzbereich akademischer Forschungsinstitutionen. Wie in anderen Bereichen der Biomedizin sind hierfür international kompetitive Biotechnologieunternehmen erforderlich. Die Ansiedelung solcher Unternehmen hängt entscheidend von der Möglichkeit ab, aufwändige Entwicklungen durch entsprechende Patente zu schützen. Die derzeitige Auslegung and Anwendung des Patentrechts auf dem Gebiet der hESZ-Forschung lässt befürchten, dass sich im deutschen und möglicherweise auch im europäischen Raum keine international kompetitive Biotechsparte in diesem Bereich ausbilden wird. Dies kann dazu führen, dass Patienten in den betroffenen Staaten Stammzell-basierte biomedizinische Verfahren nur eingeschränkt zur Verfügung stehen werden.

Stammzellen – Eine Begriffsbestimmung

Eine Stammzelle vereint die Eigenschaft, sich in ihrer unspezialisierten (undifferenzierten) Form teilen und dabei weitere Stammzellen hervorbringen zu können, mit der Fähigkeit, sich zu spezialisierten (differenzierten) Zelltypen zu entwickeln. Alle Organe und Gewebe des Körpers haben ihren Ursprung in Stammzellen. Stammzellen bilden zudem eine maßgebliche Grundlage für die Regenerationsfähigkeit zahlreicher Organe. Unter den verschiedenen Stammzelltypen haben adulte (oder gewebespezifische) und embryonale Stammzellen (ES Zellen) in den letzten Jahren besondere Bedeutung erlangt. Beide Stammzelltypen lassen sich sowohl bezüglich ihrer Herkunft als auch ihres Entwicklungspotenzials voneinander abgrenzen.

Adulte Stammzellen befinden sich bevorzugt in regenerativen Organsystemen, wo sie einen kontinuierlichen Zellumsatz gewährleisten. Bis vor kurzem ging man davon aus, dass adulte Stammzellen nur in Zelltypen des Gewebes differenzieren können, dem sie selbst entstammen. In jüngerer Zeit mehrten sich jedoch Indizien, dass das Entwicklungspotenzial (die Plastizität) adulter Stammzellen größer sein könnte als bislang angenommen. Allerdings wurde die vermeintliche breite Transdifferenzierungsfähigkeit adulter Stammzellen durch neuere Untersuchungen wieder in Frage gestellt. So ließ sich zumindest ein Teil der proklamierten gewebeübergreifenden Differenzierungsphänomene auf eine Fusion adulter Stammzellen mit residenten Körperzellen zurückführen. Ob und in welchem Umfang adulte Stammzellen aus regenerativen Geweben wie dem Knochenmark tatsächlich funktionell aktive Zellen nicht regenerativer Organe wie Nerven-, Herzmuskel- oder Insulin-bildende Zellen bilden können, ist bislang nicht eindeutig geklärt. Zudem ist die Vermehrbarkeit adulter Stammzellen gegenüber der embryonaler Stammzellen limitiert.

Im Gegensatz zu adulten Stammzellen können sich ES Zellen nahezu unbegrenzt teilen und sind pluripotent, d.h. sie können in alle Zelltypen des Körpers differenzieren. ES Zellen werden aus der Inneren Zellmasse der Blastozyste gewonnen. Bei der Blastozyste handelt es sich um ein frühes Stadium der Embryonalentwicklung vor der Einnistung in die Gebärmutter, etwa an Tag 5 nach der Befruchtung der Eizelle. Zu diesem Zeitpunkt besteht die Innere Zellmasse aus etwa 30 Zellen. Pluripotenz und uneingeschränkte Vermehrbarkeit machen ES Zellen zu einer unerschöpflichen Spenderquelle für den Zellersatz in vielen Organsystemen.



Embryonale Stammzellen können aus der Inneren Zellmasse einer Blastozyste (links) gewonnen und nahezu unbegrenzt kultiviert werden (rechts). Bildquellen: http://www.advancedfertility.com/blastocyst_images2.htm und Dr. S. Terstegge, Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Bonn

Heute steht eine Reihe von Verfahren zur gezielten Ausreifung von ES Zellen in gewebespezifische Zellen wie Neurone, Herzmuskel-, Insulin-bildende und andere Zellen zur Verfügung. Diese Verfahren basieren auf gerichteten Differenzierungsprozessen, bei denen die Ausreifung der Zellen gezielt über geeignete Faktoren in eine gewünschte Richtung gelenkt wird.