

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

Stellungnahme

Prof. Dr. Anthony D. Ho

Themenblock 1

Wissenschaftliche Bewertung

Stellungnahme zur Anhörung am 9. Mai 2007 im
Deutschen Bundestag zum Thema „Stammzellforschung“
Anthony D. Ho, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Themenblock 1: Wissenschaftliche Bewertung

Durch das Stammzellgesetz von 2002 ist es deutschen Wissenschaftlern möglich geworden, humane embryonale Stammzellen für hochrangige und alternativlose Forschungsarbeiten zu importieren. Viele Wissenschaftler haben die Chance wahrgenommen und in den fünf Jahren zum Erkenntnisgewinn in der Stammzellforschung beigetragen. Allerdings stoßen wir nun an Grenzen, deren Überwindung eine konstruktive Zusammenarbeit zwischen Politikern, Naturwissenschaftlern und Geisteswissenschaftlern (Ethiker, Juristen, Philosophen, Theologen) erfordert.

Gleichzeitig mit der Entwicklung der humanen embryonalen Stammzell (hESZ)-Forschung haben einige Forscher behauptet, dass die aus dem Körper (z. B. Knochenmark, Fett, Nabelschnur) gewonnenen Stammzellen genauso leistungsfähig seien. Im Gegensatz zur anfänglichen Euphorie sind in letzter Zeit jedoch erhebliche Zweifel an der Beweisführung für das „Plastizitätspotenzial“ von „adulten Stammzellen“ aufgekommen. So wurde berichtet, dass eine Fusion der Zellen von Spender und Empfänger besonderes in regenerativen Geweben stattfindet, die dann zur Fehlinterpretation einer Transdifferenzierung führen kann. Bei Wiederholung scheiterten außerdem viele der Transdifferenzierungsexperimente der ersten Stunden mit adulten Stammzellen.

Auch die Beweisführung der Umwandlungsfähigkeit von mesenchymalen Stammzellen (multipotent adult progenitor cells, MAPC, oder Varianten davon wie USSC, MSC, usw.) ist ins Zwielflicht geraten. Diese lassen sich aus Knochenmark, Nabelschnurblut sowie aus Fettgewebe isolieren und in vitro vermehren. Laut ursprünglichen Berichten der Wissenschaftler (Verfaillie, Kröger) stellen diese Zellpopulationen eine potenzielle Quelle multipotenter Stammzellen für die regenerative Medizin dar. Nach unseren eigenen Untersuchungen sowie denjenigen vieler anderer Autoren beschränken sich MSC allerdings in ihrem Entwicklungspotenzial auf eine mögliche Differenzierung in Knochen-, Knorpel-, Glatt- bzw. Skelettmuskeln, Binde- oder Fettgewebe, also auf Gewebetypen mesenchymalen Ursprungs. Versuche, die auf eine Umwandlung dieser Zellen in Leber-, Herz- oder Nervengewebe hindeuten, haben sich nicht überzeugend, d.h. mit genügend molekularen „Markern“, reproduzieren lassen.

Wir verstehen von den grundlegenden Steuerungsmechanismen der Stammzeleigenschaften, d.h. Steuerung von Selbsterneuerung und Ausreifungsprogrammen, noch viel zu wenig. Die Forscher der ersten Stunden hatte das Phänomen der möglichen Verwandlung eines Zelltypus in einen anderen fasziniert, allerdings wurde dabei eine präzise Untersuchung der grundlegenden Mechanismen bei der Umwandlung und Ausreifung übersprungen. Vom Heilungsversuch im Tiermodell bis zur Anwendung beim Menschen dauert es eben Jahre bis Jahrzehnte, wie wir aus der Blutstammzellforschung gelernt haben.

In Heidelberg konzentrieren wir unsere Forschung besonders auf die Grundlagen der Steuerung der Stammzeleigenschaften, Selbsterneuerung und Zelltypumwandlung. In mühsamen Laboruntersuchungen haben wir bisher zwar keinen Hinweis auf eine Umwandlung der Blutstammzellen oder mesenchymalen Stammzellen in endotheliale oder epitheliale Gewebe oder in Herzmuskelzellen gewinnen können, haben aber stattdessen wertvolle Hinweise für die entscheidende Rolle der Wechselwirkung zwischen adulten Stammzellen und mesenchymalen Stromazellen (MSZ) für die Selbsterneuerungsfähigkeit gefunden. Diese Wechselwirkung kommt durch einen völlig neuen, bisher nicht

beschriebenen Kommunikationsweg über sogenannte Zell-Zell-Verbindungen („junctions“) zwischen MSZ sowie zwischen Blutstammzellen und MSZ zustande. Die Charakterisierung dieser Wechselwirkung auf molekularer Ebene ist mit dem Erlernen der Sprache zwischen Stammzellen und ihren „Nischen„ vergleichbar. Eventuell wäre der Einsatz von Molekülen, die die regenerative Kraft der Stammzellen steuern bzw. stimulieren, ein besonders aussichtsreicher Weg zur regenerativen Therapie durch Stammzellen.

Im Rahmen eines BMBF-Verbundprojektes haben wir die Bedeutung der Zellkulturbedingungen auf das Entwicklungspotenzial der MSZ-Präparationen nachgewiesen. Die Anzahl der Zellpassagen, die Zusammensetzung der Zellnährmedien sowie die Zelldichte haben auf die Stammzeleigenschaft der Zielzellen einen wesentlichen Einfluss. Neuerdings wurde in einer Arbeit (Allegrucci et al.: Human Molecular Genetics 2007: Advance access published April 4, 2007) auch ein erheblicher Einfluss der Kulturbedingungen auf Änderungen des Epigenoms der hES-Zell-Linien nachgewiesen: Unter den gewählten Kulturbedingungen traten die stärksten Veränderungen während der frühen Passagen der Zellen sowie bei der Umstellung auf serumfreie Kultivierung auf. Wesentlich ist ferner, dass ca. 80% der beobachteten epigenetischen Änderungen mit Veränderungen identisch waren, die zuvor in Tumoren beobachtet wurden. Die epigenetischen Veränderungen blieben auch nach Differenzierungsinduktion erhalten. Daher müssen zuerst Bedingungen etabliert werden, unter denen hES-Zellkulturen epigenetisch stabil bleiben. Diese Beobachtung gilt aller Wahrscheinlichkeit nach auch für adulte Stammzellen. Auf jeden Fall ist festzuhalten, dass man möglichst frühe Passagen von Stammzellen, embryonaler oder adulter Herkunft benötigt und dass große Vorsicht geboten ist, bevor klinische Experimente begonnen werden.

Bezug nehmend auf Ihren Fragenkatalog möchte ich spezifisch zu folgenden Fragen Stellung nehmen:

A. Stand und Perspektiven der Stammzellforschung international

Frage 4

Adulte Stammzellen aus dem Knochenmark werden schon seit ca. 40 Jahren in der Klinik in Form der Knochenmarktransplantation eingesetzt. Seit Mitte der achtziger Jahre ersetzen zunehmend Stammzellen aus dem peripheren Blut die Stammzellen aus dem Knochenmark. Pro Jahr profitieren ca. 2000 Patienten in Deutschland von einer allogenen Transplantation und ca. 3600 von einer autologen Transplantation. Die weltweiten Erfahrungen in rund 40 Jahren zeigen bisher keinen Zusammenhang zwischen einer Tumorbildung und der klinischen Anwendung von Blutstammzellen. Allerdings handelt es sich hier um adulte Stammzellen ohne *In-vitro*-Manipulation. Für die regenerative Medizin wäre eine *In-vitro*-Vermehrung der Stammzellen notwendig. Ob die Anwendung der *In-vitro* kultivierten Stammzellen zu einer erhöhten genetischen Instabilität und somit u. U. zu einem erhöhten Tumorrisiko führt, ist noch offen.

Frage 5

Im Gegensatz zu den ursprünglichen Fortschritten sind die Erfolge auf dem Gebiet der Forschung mit humanen adulten Stammzellen der letzten 5 Jahren bescheiden. Die therapeutische Anwendung von adulten Stammzellen in der regenerativen Medizin hat sich nur allmählich weiter entwickelt. Die Anwendung von Blutstammzellen zur Heilung von Herzwandschädigungen wurde in zahlreichen, nicht kontrollierten Studien untersucht. Drei große, randomisierte Studien wurden weltweit durchgeführt. Die Ergebnisse sind widersprüchlich. Lediglich die Studien unter der Leitung von Herrn Professor Zeiher aus Frankfurt haben positive Ergebnisse für die Anwendung der aus Knochenmark gewonnenen Stammzellen hervorgebracht, wobei jedoch angenommen wird, dass der Effekt in der Bildung von sezernierten Faktoren besteht.

Frage 6

Klinische Studien mit adulten Stammzellen aus dem Knochenmark bei Myokardschädigung wurden und werden weltweit durchgeführt. Eine definitive und schlüssige Aussage ist in den nächsten 3 bis 5 Jahren zu erwarten. Allerdings ist in den letzten Jahren auch erkannt worden, dass bereits das Fehlen einzelner bestimmter Proteine im Herzmuskel zu schweren Schäden führen kann („sudden death“). Selbstverständlich ist die Blutstammzelltransplantation weiterhin ein Standardverfahren für viele Patienten mit Leukämien, Lymphomen und Multiplem Myelom.

Frage 7

Inzwischen kommen die Wissenschaftler zu dem Schluss, dass es viel wichtiger ist, die Steuerungsmechanismen von Stammzeleigenschaften zu verstehen als den Prozess der Dedifferenzierung bzw. Reprogrammierung von adulten Stammzellen zu beschreiben. Um den komplexen Vorgang der Differenzierung in einem spezifischen Reifungsprozess von Stammzellen zu speziellen differenzierten Zelltypen zu verstehen, sind Ergebnisse aus der humanen embryonalen Stammzellforschung unverzichtbar.

Gerade die Unregelmäßigkeit und fehlende Reproduzierbarkeit von vielen anfänglichen Studien zum Transdifferenzierungspotenzial adulter Stammzellen hat zu der Erkenntnis geführt, dass die adulten Stammzellen doch nicht die pluri- oder auch nur multipotenten Entwicklungspotenziale aufweisen. Im Gegensatz dazu können die hESZ bei entsprechenden Bedingungen sich in fast alle Körperzellen entwickeln. Die Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen ist daher für das grundlegende Verständnis des spezifischen Ausreifungsprozesses unverzichtbar.

Frage 8**Erforschung alternativer Methoden zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen**

Gerade die Unregelmäßigkeit bzw. die Datenmanipulation und Fehlinterpretation der viel gepriesenen Studien von Verfaillie hat gezeigt, wie wichtig die fundierte Grundlagenforschung sowohl mit adulten als auch mit embryonalen Stammzellen geworden ist.

„First things first“

B. Auswirkungen des Stammzellgesetzes auf die Entwicklung der Stammzellforschung in Deutschland**Frage 12**

Über die Auswirkungen des Stammzellgesetzes auf die Entwicklung der embryonalen Stammzellforschung in Deutschland und über die Qualität und Eignung der embryonalen Stammzelllinien seit 2002 werden Professores Oliver Brüstle und Hans Schöler berichten.

Frage 13

Bei unverändertem Stammzellgesetz sind die Perspektiven für die Stammzellforschung sowohl mit hESZ als auch mit adulten Stammzellen getrübt und beeinträchtigt. **Stammzellforschung ist Teamarbeit – fach-, grenzen- und kontinentübergreifend. Die Zusammenarbeit mit hochrangigen Arbeitsgruppen im In- und Ausland sind für einen nachhaltigen Fortschritt unerlässlich.** Die Expertise und die speziellen Instrumente sowohl für Forschung mit adulten als auch mit embryonalen Stammzellen sind in der Regel nicht an einem Standort vorhanden. Wir sind also auf einander angewiesen. Dabei befassen sich die meisten Spitzenforscher im europäischen Ausland, in den USA, in Kanada und in Israel auch mit embryonalen Stammzellen. Nach dem geltenden Gesetz macht sich jedoch ein deutscher Wissenschaftler strafbar, auch wenn er nur als Kooperationspartner auftritt. Hinzu kommt, dass bei der Klärung einiger grundlegender Fragestellungen ein Vergleich von adulten Stammzellen mit humanen hESZ unerlässlich ist, auch bei Forschungsarbeit mit alleinigem Fokus auf adulte Stammzellen.

Frage 14 - Umgang mit internationalen/ europäischen Kooperationspartnern

Als Gutachter im 6. EU-Rahmenprogramm habe ich folgende Erfahrung gemacht:

- 1) Ein von einem deutschen Wissenschaftler geleitetes Verbundprojekt, das inzwischen von dem 6. Rahmenprogramm der EU gefördert wurde, befasst sich mit der Standardisierung der humanen ESZ. Schon im Gutachterkreis wurden Zweifel geäußert, ob ein deutscher Projektleiter wegen des restriktiven Stammzellgesetzes ein Verbundprojekt leiten kann, an dem britische, schwedische und finnische Wissenschaftler beteiligt sind, die sich ohne Ausnahme mit den neuesten embryonalen Stammzelllinien befassen.
- 2) Zweifel wurden geäußert, ob in Zukunft überhaupt deutsche Wissenschaftler bei solchen Projekten eingebunden werden sollen.
- 3) Bei anderen Verbundprojekten sind Spitzenforscher aus Deutschland dennoch eingebunden worden, weil sie einzigartige Expertisen aufwiesen.

Wenn die Strafbarkeitsandrohung des Stammzellegesetzes unverändert bestehen bleibt, wird das eine erhebliche negative Auswirkung auf die deutsche Wissenschaft und besonders auf Kooperationen im Rahmen des 7. Rahmenprogramms nach sich ziehen.

Frage 15

Auswirkungen durch die Beschränkung der Einfuhr und Verwendung von hESZ

Mit Ausnahme der oben erwähnten Probleme hat die Beschränkung der Einfuhr und Verwendung von hESZ noch keine Auswirkung auf diagnostische, präventive und therapeutische Anwendungen gehabt. Sobald aber Therapien auf der Basis von hESZ im Ausland entwickelt werden, wird die Einschränkung durch das geltende Stammzellgesetz erhebliche negative Konsequenzen für Deutschland haben.

Frage 16

Entwicklung der Forschung mit hESZ seit 2001

Einige Spitzenforscher, besonders junge Nachwuchskräfte sind ins Ausland abgewandert, wie z.B. (1) Miodrag Stojkovic mit seiner Arbeitsgruppe von München nach Valencia sowie (2) Karim Nayernia und seine Gruppe von Göttingen nach Newcastle.

Frage 17

Auch im Bereich der Forschung mit adulten Stammzellen wird bei unverändertem Stammzellgesetz der internationale Einfluss deutscher Stammzellforschung beeinträchtigt, weil Spitzenforschung freien Informations- und Materialaustausch erfordert.

Themenblock 2 und 3: Ethische und Rechtliche Bewertung (Frage 24 – 33)

Für viele Bürger und Wissenschaftler ist nicht verstehbar, warum im vereinigten Europa so unterschiedliche ethische und rechtliche Widersprüche existieren, wobei ihre Wertvorstellung durchaus auf gemeinsamen Werten der Aufklärung und des Humanismus beruht.

In einem Bürgerforum in Heidelberg am 25. April 2007 (mit 230 Teilnehmer) hat ein Zuhörer die Politiker und Forscher aufgefordert, sich nicht hinter scheinheiligen Argumenten zu verstecken, sondern vielmehr die Dinge beim Namen zu nennen und die Notwendigkeit für die embryonale Stammzellforschung darzulegen.

Es war vielen Bürgern nicht vermittelbar, warum Abtreibungen vom Gesetzgeber erlaubt sind, aber die Nutzung von überzähligen Embryonen, die normalerweise verworfen werden, zu Forschungszwecken nicht erlaubt sein soll. Sie konnten nicht einsehen, dass in Deutschland verboten wird, was in anderen europäischen Ländern längst Praxis ist – und das, obwohl die Bürger in der EU von gleichen Wertvorstellungen ausgehen. **Warum maßen wir uns in Deutschland an, auf einem höheren ethischen Niveau als Engländer, Schweden, Spaniern und Belgier zu stehen, wenn wir andererseits von der europäischen Einheit und dem europäischen Gedanken sprechen, die auf gemeinsamen Werten basieren.**

Zwei Institutionen in Europa funktionieren hervorragend in Bezug auf die Stammzellforschung: die United Kingdom (UK) Stem Cell Bank und die Zentrale Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES) des Deutschen Bundestages. Daher spreche ich mich für die Einrichtung einer Europäischen Ethikkommission für Stammzellforschung aus, die die Vergabe von ethisch unbedenklichen Stammzelllinien auf europäischer Ebene, nach dem Modell der zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES der Bundesregierung) regelt. Diese sollte mit der Einrichtung einer europäischen Stammzellbank nach dem Vorbild der UK Stammzellbank gekoppelt sein, die sowohl der wissenschaftlichen Wettbewerbsfähigkeit als auch den ethischen Bedenken Rechnung trägt.