

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

Stellungnahme

Prof. Dr. Juergen Winkler

Themenblock 1

Wissenschaftliche Bewertung

Stellungnahme
Prof. Dr. Jürgen Winkler
Anhörung
des Ausschusses für Bildung, Forschung und
Technikfolgeabschätzung des Deutschen
Bundestages zum Thema

„Stammzellforschung“

am 9.Mai 2007

**Fragenkatalog zur Anhörung am 9. Mai 2007 zum Thema
„Stammzellforschung“**

Prof. Dr. Jürgen Winkler

Leitender Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universität Regensburg
Universitätsstr. 84
D-93053 Regensburg

Department of Neurosciences
University of California San Diego (UCSD)
3350 La Jolla Village Drive 9151
La Jolla, CA 92122
California, U.S.A

Wissenschaftlicher Koordinator/ stv. Sprecher
Bayerischer Forschungsverbund *ForNeuroCell* „Adulte neurale Stammzellen“

Prämisse:

Die hier abgegebene Expertenmeinung geschieht aus dem Blickwinkel eines klinisch tätigen Neurologen und Neurowissenschaftlers (wissenschaftlicher Koordinator des Bayerischen Forschungsverbundes *ForNeuroCell*). Der potentielle Einsatz von Stammzellen (embryonal, fetal, adult) wird dabei insbesondere im Kontext von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen gesehen. Dies erscheint mir vor dem Hintergrund der sozio-epidemiologischen Entwicklung einer alternden Gesellschaft und dem schweren Behinderungsgrad, der mit den meisten akuten (Schlaganfall) und langsam progredienten (Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer) Erkrankungen des Gehirns assoziiert ist, besonderes wichtig.

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?

Die wesentlichen Ergebnisse im Bereich der hESZ sind, diese Zellen ohne Co-Kultivierung mit tierischen Zellen zu propagieren, in spezialisierte (=differenzierte)

Zellen weiter zu entwickeln und sie genetisch verändern zu können. Um diese Zellen klinisch einsetzbar zu machen, konzentrieren sich derzeit die Anstrengungen darauf, die Pluripotenz (Bestreben nur eine definierte und spezialisierte Zelle zu erzeugen) und die Tumorigenität (siehe Frage Nr. 4) zu kontrollieren.

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

Die Anwendung von hESZ bei der Therapie von Erkrankungen des Gehirns (z.B. Schlaganfall, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer) halte ich nach dem derzeitigen Kenntnisstand insbesondere nach Kriterien der „good laboratory and medical practice“ (GLP und GMP) Standards sowie unter Berücksichtigung der Therapieeffektivität und des notwendigen Sicherheitsstandards innerhalb der nächsten 10 Jahre für nicht realistisch.

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

Bei der Medikamentenentwicklung halte ich die Testung von sogenannten Substanzbibliotheken an hESZ für hilfreich, auch wenn die gewonnenen Ergebnisse in einem zweiten Schritt an adulten humanen Stammzellen insbesondere für einen möglichen klinischen Einsatz validiert werden müssen. Die biologische Bedeutung von hESZ sehe ich insbesondere im Hinblick auf die Aufdeckung von bestimmten Differenzierungswegen, die mit diesen Zellen effektiver erzielt werden können.

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

Embryonale Stammzellen sind aufgrund ihres hohen proliferativen Potentials tumorigen und bilden Teratome oder Teratokarzinome. Für eine Zellersatztherapie (exogener Einsatz von Zellen = Transplantation) sind somit diese undifferenzierten

embryonalen Zellen für den humanen Bereich nicht geeignet. Die notwendige Differenzierung von embryonalen Stammzellen in speziellen Zellkultursystemen wird derzeit vorangetrieben. Dieser Ansatz hat zum Ziel, einen differenzierten Zelltypus erst außerhalb des Organismus zu generieren und anschließend dem Organismus zu zuführen (Prinzip der exogenen Zelltherapie). Inwieweit diese differenzierten embryonalen Stammzellen vor dem Hintergrund der zu fordernden klinischen Sicherheit einsetzbar sind, kann derzeit nicht abschließend eingeschätzt werden. Das gilt vor allem deshalb, da die bisher existenten Zellkulturen sich nicht ausschließlich aus differenzierten embryonalen Stammzellen zusammensetzen.

Adulte Stammzellen besitzen ein geringeres proliferatives Potential und bilden nur in Ausnahmefällen unter bestimmten Bedingungen Tumore. Dabei bleibt generell festzuhalten, dass jede Zelle, die in Zellkultursystemen kontinuierlich fortgeführt wird, nach einer gehäuften Passagierung genetisch instabil wird und das Risiko birgt, tumorogen zu werden. Zusammenfassend haben somit embryonale und adulte Zellen ein graduell unterschiedlich einzuschätzendes Potential zur Tumorbildung bei der Zellersatztherapie (exogener Zufuhr von Zellen). Dies verdeutlicht die dringende Notwendigkeit Sicherheitsstandards (z.B. Kontrolle der genetischen Stabilität in Form von strukturellen und numerischen Chromosomenanalysen) für einen möglichen klinischen Einsatz zu definieren. Als alternativen Ansatz zum exogenen Ansatz, insbesondere bei adulten Stammzellen, ergibt sich dabei, die in jedem Organismus vorhandenen adulten Stammzellen so zu stimulieren, dass Regenerationsvorgänge ermöglicht werden. Die Fähigkeit adulte Stammzellen im Gehirn zu generieren bleibt in zwei Regionen, im Gyrus dentatus des Hippocampus und der Subventrikulären Zone des lateralen Ventrikels erhalten. Dort finden sich Zellen, die die von Stammzellen geforderte Fähigkeit zur Selbsterneuerung und unter spezifischen Bedingungen zur Differenzierung in die verschiedenen Zelltypen des erwachsenen Gehirns zeigen. Der Wissensstand zu dem Proliferations- und Differenzierungspotential dieser Stammzellen erweitert sich kontinuierlich. Die mögliche Stimulation dieser Zellen im Gehirn ist ein komplementäres und sehr attraktives Konzept (endogene Zelltherapie).

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?

Im Bereich von Erkrankungen des Gehirns sind adulte Stammzellen aus dem Knochenmark (exogene Zelltherapie) bei Ischämie (Schlaganfall) zur klinischen Anwendung gekommen. Der Grad der Verbesserung bei den betroffenen Patienten kann aufgrund der sehr limitierten Anzahl an Probanden nicht abschließend eingeschätzt werden und bedarf der klinischen Validierung anhand größerer Studien. Aus tierexperimentellen Studien ist jedoch evident geworden, dass die adulten Stammzellen des Knochenmarkes sich eher nicht in Nervenzellen umwandeln („transdifferenzieren“), sondern sekundär durch Aktivierung von Signalwegen regenerative Mechanismen anstoßen.

Für einen der wesentlichen Befunde und Erkenntnisse der letzten beiden Jahre halte ich jedoch, dass adulte Stammzellen des menschlichen Gehirns bei akuten (Schlaganfall) sowie chronischen Erkrankungen (Morbus Parkinson) deutlichen Veränderungen unterliegen. Diese Erkenntnisse eröffnen einen neuen Weg und führen zu einem komplementären Ansatz, die endogen vorhandenen Stammzellen des adulten Gehirns auch für regenerative Therapien beim Menschen nutzbar zu machen.

6. Wieviele 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?

hESZ werden klinisch bisher nicht eingesetzt, jedoch im Wesentlichen für Stoffwechselerkrankungen (juvener Diabetes mellitus) und neurodegenerative Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson am ehesten in Erwägung gezogen. Adulte Stammzellen (hämatopoetische) und aus Nabelschnurblut gewonnene Stammzellen werden bisher in der Hämatologie/ Immunologie/ Onkologie klinisch regelmäßig eingesetzt. Das Potential anderer adulter Stammzellen (Haut/ Knochen/ Knorpel) befindet sich in der klinischen Erprobung. Das Potential durch Stimulation endogener Stammzellen des Gehirns regenerative Vorgänge bei akuten wie chronischen Erkrankungen des Gehirns zu induzieren halte ich für sehr vielversprechend.

7. Inwieweit haben Ergebnisse aus der Forschung mit hESZ die Entwicklung der Forschung im Bereich der adulten Stammzellforschung beeinflusst? Welche

Wechselwirkung gibt es zwischen den 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 Ergebnisse über hESZ möglicherweise das Wissen über adulte Stammzellen soweit erweitern, dass auf die Verwendung von hESZ langfristig ein Stück weit verzichtet werden kann?

Stammzellbiologie definiert sich nicht, wie diese Frage etwas suggeriert, als eine These und Antithese. Diese Forschungsrichtung hat zum Ziel, regenerative Medizin im klinischen Alltag für zahlreiche Erkrankungen zu ermöglichen. Eine frühzeitige Festlegung, welcher Typus von Stammzelle bzw. welcher Ansatz (exogen/endogen) bei welcher medizinischen Indikation das größte therapeutische Potential besitzt, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Dass ein guter „Crosstalk“ unter den beteiligten Wissenschaftlern und Klinikern besteht, zeigen multidisziplinäre Forschungsverbände auf Bundes- und Länderebene. Die Anwendbarkeit und Überprüfung unterschiedlicher wissenschaftlicher Evidenzen, die von den jeweiligen Zelltypen in Kultursystemen, Tiermodellen und am Menschen gewonnen werden, hat in der Vergangenheit und Gegenwart gerade zu einem explosionsartigen Zugewinn an Erkenntnissen auf dem Gebiet der Stammzellbiologie sowie –technologie geführt. Ein Verzicht auf Erkenntniszugewinn erscheint vor dem Hintergrund der drängenden medizinischen Notwendigkeiten und limitierten Therapiemöglichkeiten eher kontraproduktiv.

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?

Die Entwicklung alternativer Methoden eröffnet immer langfristig neue Erkenntnisse und ist somit prinzipiell zu begrüßen. Ob dies jedoch sozusagen auf Kosten ganzer Forschungszweige mit komplementärer Ausrichtung zu geschehen hat, erscheint zum jetzigen Zeitpunkt mehr als verfrüht. Es existiert derzeit keine Stammzell-basierte Technologie außerhalb der Hämatologie/ Onkologie/ Immunologie, die weite klinische Anwendung gefunden hat. Die sich abzeichnenden Ansätze auf den

unterschiedlichsten Gebieten (z.B. Innere Medizin: Leber/ Bauchspeicheldrüse; Neurologie: Morbus Parkinson) kann derzeit nicht für sich in Anspruch nehmen, bereits erfolgreiche Behandlungskonzepte für die jeweiligen Erkrankungen etabliert zu haben. Somit besteht ein Wettbewerb der Ideen/ Technologien, der dringend unterstützt werden sollte.

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?

Die von Primaten gewonnenen Stammzellen haben gemessen an dem notwendigen Aufwand nur einen sehr limitierten Nutzen. Die gewonnenen Ergebnisse wie auch die gewonnenen Daten aus anderen Modelltieren (Maus, Ratte) sind nur begrenzt auf den Menschen übertragbar. Inwieweit experimentelle Therapien in Primaten getestet werden sollen/ müssen, bevor sie klinisch umgesetzt werden, wird kontrovers diskutiert

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 vielversprechend?

Die hohe Plastizität embryonaler Stammzellen ist im Bereich der Grundlagenforschung (z.B. Determinierung der Signalwege zur Differenzierung und Spezialisierung von embryonalen Zellen) von großer Bedeutung. Eine exogene Zellersatztherapie mit embryonalen Stammzellen im klinischen Kontext erscheint vor dem Hintergrund gerade der Teratombildung (hohe Proliferations- und Plastizitätskapazität) jedoch obsolet. Bezogen auf das Gehirn gibt es keine akute und/ oder chronische Erkrankung, die monokausal nur einen bestimmten Zelltypus selektiv zerstört. So erscheint es sehr schwierig bis unmöglich, die Balance bei der exogenen Zelltherapie zwischen notwendiger Plastizität und kontrollierter Proliferation für die einzelnen Krankheitsentitäten des Gehirns zu definieren.

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

Die Behandlung von Erkrankungen, deren Ursache man nicht genau kennt und deren pathophysiologischen Mechanismen man nicht unterbrechen kann, ist durch die Zelltherapie fraglich effektiv, und wenn dann nur symptomatisch. Angesichts der Tatsache einer nicht vorhandenen ursächlichen Behandlungsstrategie ist es jedoch vertretbar und wünschenswert, Symptome einer Erkrankung durch Einsatz von Techniken (so auch der Einsatz der Zelltherapie) therapeutisch zu lindern. Bezogen auf das Gehirn deuten sehr viele Daten daraufhin, dass zumindest beim Einsatz von fetalen neuralen Zellen eine dauerhafte Immunsuppression notwendig ist. Eine Einschätzung bzgl. des Einsatzes von hESZ im Gehirn ist spekulativ. Prinzipiell gilt auch zu bedenken, dass die Zelltherapie nur dort effektiv sein kann, wo es gelingt, einen definierten und krankheitsrelevanten Zellverlust durch einen spezifischen Zellersatz zu kompensieren.

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?

Die Kulturbedingungen für Stammzellen (embryonal und adult) haben sich im Laufe der letzten fünf Jahre deutlich weiter entwickelt. Die für den klinischen Einsatz notwendigen Standards (GLP und GMP-gerechte Bereitstellung) sind implementierbar, jedoch fehlt ein EU weiter Vergleich und Standard für

Stammzelllinien. Auch die für einen potentiellen klinischen Einsatz vergleichende Sicherheitsanalyse (z.B. Immunogenität, Tumorpotenzial) steht aus. Da erstmals erst 2006 hESZ ohne tierische Produkte hergestellt wurden, sind die Daten von hESZ vor diesem Datum zwar für Grundlagenfragen sehr wohl verwertbar, für einen möglichen klinischen Einsatz jedoch nicht.

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

Die Perspektiven der Stammzellforschung in Deutschland halte ich für gut, wenn die entsprechende nachhaltige und ausreichende Förderung gegeben ist. Um die Umsetzung in die Klinik zu realisieren, ist die bisherige Förderung als nicht ausreichend einzustufen. Die Forschungsmöglichkeiten mit adulten Stammzellen in Deutschland sehe ich als gut an, die mit hESZ kann sich unter den gegebenen gesetzlichen Regelungen nicht mit anderen internationalen Zentren messen.

14. Wie sind Ihre Erfahrungen im Umgang mit internationalen/europäischen Kooperationspartnern, inwieweit stoßen Sie wegen der restriktiven deutschen Regelung bzw. 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?

Die Restriktion wird von ausländischen Wissenschaftlern wahrgenommen und hat zur Konsequenz, dass entsprechende Kooperationen nicht gesucht oder sehr limitiert wahrgenommen werden. Insbesondere die Strafandrohung hat in diesem Zusammenhang eine sehr große Unsicherheit nach sich gezogen und beeinflusst entscheidend die Ausrichtung von jüngeren Wissenschaftlern.

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?

Eine Änderung der Stichtagsregelung würde ein Signal geben, dass der Forschungsbereich mit hESZ gestärkt würde und im internationalen Vergleich kompetitiver aufgestellt würde. Neben dieser Neuausrichtung erscheint jedoch die öffentliche Kontrolle im Sinne einer hESZ Stammzellbank nicht nur im Sinne einer Überwachung sondern auch Standardisierung dringend geboten.

16. Wie stellt sich die Entwicklung der Forschung mit hESZ seit 2001 in Deutschland insgesamt dar (quantitative Entwicklung der Forschungsaktivitäten, Situation des wissenschaftlichen Nachwuchses)?
17. Wie schätzen Sie bei unverändertem Stammzellgesetz den internationalen Impact deutscher Stammzellforschung bzw. die langfristige Wettbewerbsfähigkeit ein (im Bereich hESZ und im Bereich der adulten Stammzellen)?

Beide Fragen sind inhaltlich nicht scharf voneinander zu trennen. Die Forschungsmöglichkeiten und –aktivitäten in Deutschland hängen im Wesentlichen von den finanziellen Mitteln der Drittmittelgeber (DFG, BMBF, Bundesländer, Stiftungen) und der institutionellen Einbettung (Universitäten, Forschungsinstitute) ab. Durch entsprechende Aktivitäten der Drittmittelgeber und dieser Institutionen ist es gelungen, die Stammzellforschung in Deutschland entscheidend weiter zu entwickeln und kompetitiv aufzustellen. Um die Transition aus der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung jedoch zu realisieren, ist die Gesamtsumme sowie der Anteil dieser Forschungsförderung nicht ausreichend. Eine entsprechende finanzielle Förderung ist punktuell in EU Ländern und in den USA (siehe kalifornische Stammzellinitiative) besser umgesetzt worden.

Themenblock 2: Ethische Bewertung

Eine ethische Bewertung erfolgt immer vor dem Hintergrund der eigenen persönlichen Position, weltanschaulichen Einstellung und Lebens- und Berufserfahrung sowie im Rahmen des gesamtgesellschaftlichen Kontextes. Die zu treffende Wertabschätzung unterliegt einem politischen Entscheidungsprozess und findet dann seine Umsetzung in gesetzliche Vorgaben. Die getroffene Stichtagsregelung reflektiert einen Kompromiss, der jedoch eine potentielle Anwendbarkeitsforschung für eine klinische Umsetzung von hESZ für Deutschland derzeit nicht ermöglicht. Wenn dies aber ein Haupt Gesichtspunkt bei der Implementierung eines

solchen gesetzlichen Kompromisses war, sollten Ausführungsbestimmungen der gesetzlichen Vorgaben den neuen Gegebenheiten angepasst werden.