

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

Stellungnahme

Prof. Dr. med. Wolfgang-Michael Franz

Themenblock 1

Wissenschaftliche Bewertung
Stand und Perspektiven der Stammzellforschung
international

< **Prof. Dr. med. Wolfgang-Michael Franz**

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik I – Großhadern
Marchioninstraße 15 •
D-81377 München

Wolfgang.franz@med.uni-muenchen.de

Betr. Antworten auf Fragenkatalog zur Anhörung am 9. Mai 2007, zum Thema „Stammzellforschung“

Antworten zum Themenblock 1: Wissenschaftliche Bewertung

A. Stand und Perspektiven der Stammzellforschung international

1. Diese Frage wird sehr umfassend in der DFG-Stellungnahme vom Oktober 2006 behandelt, wo die entscheidenden Fortschritte erwähnt werden. Dennoch möchten wir ergänzend auf die Publikationen von Richards et al. (2002) und Ludwig et al. (2006) sowie eine offizielle Ankündigung der in Singapur ansässigen Firma ESI (ES-Cell-International, Singapur) eingehen: Richards beschrieb erstmals die Generierung einer hES-Zelllinie unter Verwendung ausschließlich humaner Feederzellen und Kulturmedien. Es handelte sich hier also um die erste Linie, anhand der gezeigt werden konnte, dass prinzipiell die Generierung von ES Zellen möglich ist, welche die Voraussetzungen für einen Einsatz im Patienten erfüllen könnten. Diese Linie war jedoch noch nicht GMP-Richtlinien konform. Ludwig wiederum gelang es zwei humane ES-Zelllinien ausschließlich unter Verwendung chemisch definierter Medien zu isolieren. Diese Linien weisen mittlerweile Trisomien auf, kommen für eine medizinische Anwendung also ebenfalls nicht in Frage. Dennoch könnte die Arbeit einen Meilenstein in Hinsicht auf die Herstellung von Linien unter reproduzierbar standardisierten Bedingungen bedeuten. Die Arbeiten von Richards et al. (2002) wie auch von Ludwig et al. (2006) erschienen im hoch angesehenen Fachjournal „Nature Biotechnology“. Von entscheidender Bedeutung sind mittlerweile jedoch die noch unpublizierten, jüngst bei ESI isolierten ES-Zelllinien, deren freie Verfügbarkeit auf der Website von ESI Mitte letzten Jahres erstmals angekündigt wurde. Demnach erfüllen diese Zellen erstmals vollständig die GMP-Richtlinien und könnten somit in Patientenstudien zum Einsatz kommen. Nach unseren persönlichen Informationen durch einen ESI-Mitarbeiter wird es sich nunmehr sogar um vier bis sechs derartiger Linien handeln, die noch im Jahr 2007 käuflich bei ESI zu erwerben sein sollen. Nach derzeit gültiger Rechtslage bleiben diese Zellen deutschen Wissenschaftlern und Patienten jedoch dauerhaft verwehrt.

2. Die amerikanische Firma Geron (San Diego) hat zwar eine klinische (Phase 1) Studie mit humanen ES-Zellen bei Patienten mit Querschnittslähmung bei Rückenmarksverletzungen an die FDA angekündigt (www.newscientist.com) jedoch sind derzeit keine laufenden klinischen Studien auf der offiziellen Internet Page www.clinicaltrials.com registriert. Aufgrund der noch ungelösten Fragen der Immunantwort, Tumorigenität und Übertragung von Tierpathogenen betrachten wir die Aufnahme von klinischen Studien mit diesen hESZellen, die die GMP-Kriterien in Gegensatz zu den Linien der Firma ESI ja nicht erfüllen, derzeit als äußerst fragwürdig.
3. Die Übertragung von Krankheiten quasi „in die Kulturschale“ und ihre dortige Erforschung erscheint uns als eine der meistversprechenden zukünftigen Anwendungen humaner ES-Zellen. Hier böten diese Zellen unbestritten den ethischen Vorteil einer Vermeidung oder zumindest Reduzierung bisher notwendiger Tierversuche.
4. Das tumorigene Potential von adulten Stammzellen ist in der DFG-Stellungnahme vom Oktober 2006 dargestellt. Da wie oben dargelegt bisher klinische Studien zu humanen ES-Zellen fehlen, kann bezüglich der Tumorigenität der adulten vs. der embryonalen Stammzellen derzeit kein Vergleich gezogen werden.
5. Seit dem Beginn der großen gesellschaftlichen Diskussion zum Thema Stammzellen um das Jahr 2001 wurde immer mehr deutlich, dass adulte Stammzellen, im Gegensatz zu hES-Zellen, nur ein sehr eingeschränktes Potenzial zur Ausdifferenzierung in unterschiedliche Gewebetypen besitzen. Dies gilt insbesondere für den Forschungsschwerpunkt unserer Arbeitsgruppe im Bereich der Kardiologie. Nach anfänglicher Euphorie zu Beginn des Jahrtausends wird nun übereinstimmend nicht mehr von einer Differenzierbarkeit der Knochenmarksstammzellen zu Herzmuskelzellen ausgegangen (Balsam et al., 2004; Murry et al., 2004). Vielmehr wurde im Tierversuch nach deren Transplantation die höchst bedenkliche Bildung von Knorpelgewebe im Herzen nachgewiesen (Kolossoff et al., 2006). Jüngst werden des Weiteren die Daten zur Plastizität der im Jahr 2002 erstmals beschriebenen MAPCs (Jiang et al., 2002) stark angezweifelt (New Scientist vom 15.02.07). Hierzu können wir aussagen, dass sich auch in unseren eigenen langwierigen Versuchsreihen keine kardiale Differenzierung dieser ursprünglich als „adulte Alleskönner“ gepriesenen Zellen nachweisen ließ.
6. Diese Frage ist sehr detailliert in der DFG-Stellungnahme vom Oktober 2006 beantwortet.
7. Aus der Sicht des Kardiologen bleiben nach gegenwärtigem Stand die ES-Zellen die einzigen pluripotenten Stammzellen, aus denen sich reproduzierbar weltweit und in unabhängigen Labors Herzmuskelzellen generieren lassen. Eine kardiale Differenzierung wurde jedoch neuerdings für die sehr interessanten spermatogonialen Stammzellen beschrieben (Guan et al., 2006). Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen und auf menschliche Zellen übertragen lassen, so

könnten diese Zellen weitgehend den ES-Zellen gleichen. Fraglich ist neben der prinzipiellen Übertragbarkeit auf den Menschen zudem eine Verfügbarkeit vergleichbarer Zellen in weiblichen Individuen, die bisher auch in der Maus nicht gefunden wurden. Für eine eventuelle spätere medizinische Nutzung der spermatogonialen oder vergleichbarer adulter Stammzellen ist in jedem Fall die Vorklärung wichtiger Fragestellungen - wie z.B. der Aufreinigung spezifischer Zelltypen und der gerichteten Differenzierung sowie der Tumorigenität der Transplantatzellen - an humanen ES-Zellen daher unabdingbar. Des weiteren besteht – wie oben dargelegt - auch bei adulten Stammzellen genau wie bei hES-Zellen die Gefahr von genetischen und epigenetischen Veränderungen. Hoffnungen auf funktionelle Gleichwertigkeit beider Zelltypen haben sich also zusammenfassend entgegen den ursprünglichen Erwartungen bisher bei weitem nicht erfüllt.

8. Diese Frage wird durch unsere Aussagen unter Punkt 7. mitbeantwortet.
 9. Sicherlich ist davon auszugehen, dass von allen bisher beschriebenen ES-Zellen verschiedener Spezies diejenigen aus Rhesusaffen den humanen am ähnlichsten sind. Dennoch vertreten wir die Ansicht, dass die Verwendung der Affen-Zellen keine verlässliche Aussage über eine letztendliche therapeutische Anwendbarkeit humaner ES-Zellen zur Generierung menschlicher Herzmuskelzellen zulässt. Diese Ansicht vertrat auch die DFG bei der Begutachtung unseres Antrages auf Forschungsförderung, für dessen positiven Bescheid sie eine Genehmigung seitens des RKI voraussetzte, da ihr der zu erwartende Erkenntnisgewinn bei einer Ausweitung des Systems von den Nagerzellen (Maus) auf nicht-humane Primaten-Zellen (Rhesus) zu gering erschien. Ein zusätzliches Hindernis ist die Tatsache, dass sich die Kultur der Rhesus-ES-Zellen gemeinhin noch schwieriger als die der humanen gestaltet, wie unser Mitarbeiter Dr. Robert David bei seinen Besuchen bei Prof. Itskovitz-Eldor in Haifa beobachten konnte. In Deutschland ist uns als einzige Arbeitsgruppe, die an Rhesus-ES-Zellen arbeitet, diejenige von Prof. Haverich in Hannover bekannt.
 10. Die hohe Plastizität der ES-Zellen (Pluripotenz) verglichen zur geringeren Plastizität der adulten Stammzellen (Multipotenz) ist sehr gut in der DFG-Stellungnahme vom Oktober 2006 beschrieben. Die Idealvorstellung einer Stammzelle für verschiedenste Anwendungen besäße hohe Plastizität bei gleichzeitig geringstmöglicher Tumorigenität und Teratogenität.
 11. Grundsätzlich zielt jegliche Stammzelltherapie (adult genau wie embryonal) als Zellersatztherapie letztlich darauf ab, die Ursache der Erkrankung, also den Verlust funktionellen Gewebes dauerhaft zu beheben. Hierfür ist langfristig das Verständnis der Pathomechanismen auf molekularer Ebene essentiell, weswegen deren Erforschung unbedingt parallel zu derjenigen der Etablierung von stammzellbasierten Behandlungsstrategien erfolgen muß.
- B. Auswirkungen des Stammzellgesetzes auf die Entwicklung der Stammzellforschung in Deutschland

12. Nur 22 der 78 hES-Zelllinien, die sich seit dem Jahr 2001 im NIH-Register befinden und somit für den Import nach Deutschland gemäß dem StZG prinzipiell in Frage kommen, konnten nach unserem Wissen bisher erfolgreich weiterkultiviert und vermehrt werden. Alle jedoch waren in Anwesenheit von tierischen Nährzellen und fötalem Rinderserum generiert worden, was zur Aufnahme von tierischen Sialinsäure-Molekülen führt. Gegen solche Moleküle verfügen die meisten Menschen über Antikörper, so daß es nach Transplantation zu Abstoßungsreaktionen käme (Martin et al., 2005). Zusätzlich droht die Übertragung von murinen Retroviren durch die Kultur von HES-Zellen auf Mäuse-„Feederzellen“. Im Vergleich späteren Zellpassagen (i.d.R. >50Passagen) gegenüber früheren Zellpassagen ergaben sich bei humanen ES-Zellen genetische und epigenetische Veränderungen. Acht von neun HES-Zelllinien mit hohen Kulturpassagezahlen wiesen hierbei Gen- und Chromosomenmutationen sowie epigenetische Veränderungen auf (Maitra et al., 2005). Eine Analyse von fünf HES-Linien ergab zudem, dass sie sich auch hinsichtlich der X-chromosomalen Inaktivierung unterscheiden (Hoffman et al., 2005). Diese Befunde zeigen, dass späte Kulturpassagen, wie sie HES-Linien aus dem NIH-Register repräsentieren, für bestimmte Fragen der Grundlagenforschung sowie therapeutische Einsätze nicht (mehr) in Frage kommen. Es wird deshalb international gefordert, Zellbanken von frühen Passagen anzulegen, auf die man jederzeit zurückgreifen kann. Eine Beibehaltung des StZG in seiner derzeitigen Form hätte hier eine weitreichende Isolierung der in Deutschland forschenden Wissenschaftler zur Folge, da inzwischen weltweit neue HES-Linien unter deutlich verbesserten Kulturbedingungen etabliert wurden (Cowan et al., 2004), und zwar mit humanen Nährzellen unter serumfreien Bedingungen (Genbacev et al., 2005) beziehungsweise vollständig ohne Nährzellen (Klimanskaya et al., 2005; Hovatta and Skottman, 2005; Hoffman and Carpenter, 2005). Eine Vergleichbarkeit mit internationalen Laboratorien wäre für deutsche Wissenschaftler mit den alten Linien (nach Stichtagsregelung vor 1.1.2002) somit nicht mehr gewährleistet.
- Besonders hervorzuheben sind hier noch einmal die bahnbrechenden Veröffentlichungen von Richards et al. (2002) sowie von Ludwig et al. (2006) eingehen (vgl. auch Abschnitt A, Punkt1). All diese für den Patienteneinsatz zwar noch nicht in Frage kommenden für die Grundlagenwissenschaft jedoch sehr vielversprechenden Linien sind für deutsche Wissenschaftler nach dem StZG nicht verfügbar, sodaß die langfristige internationale Kompetitivität bei gleichbleibender Rechtslage bezweifelt werden darf. Wie in Abschnitt A, Punkt1 muß hier im besonderen auf die angekündigten ES-Zelllinien der Firma ESI aus Singapur eingegangen werden, die noch dieses Jahr international verfügbar werden sollen. Diese Linien werden als erste die GMP-Richtlinien erfüllen und somit für Patientenstudien geeignet sein. Wie in Abschnitt A, Punkt1 dargestellt bleiben diese Zellen entsprechend dem StZG deutschen Wissenschaftlern und Patienten vorenthalten.
13. Da die Arbeiten mit adulten Stammzellen rechtlich nicht beschränkt sind, würden die Voraussetzungen bei unverändertem StZG hierfür wie bisher sehr gut, diejenigen für humane ES-Zellen wie oben mehrfach dargestellt schlecht sein. Erwähnt werden sollte in diesem Zusammenhang jedoch die Fragwürdigkeit

bedenkenloser Patientenversuche mit adulten Stammzellen allein wegen deren vielzitierten „ethischen Unbedenklichkeit“ bei gleichzeitig ungenügender Vorabklärung des wissenschaftlichen Hintergrundes. Wie unter 5. bereits angemerkt wurde etwa im Tierversuch nach der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen die sehr bedenkliche Bildung von Knorpelgewebe im Herzen vorgefunden (Kolossov et al., 2006). Hätten diese Daten bereits vor Beginn der klinischen Studien zur Transplantation humaner adulter Knochenmarksstammzellen vorgelegen, wären die Genehmigungen dieser Versuche an Patienten durch die zuständigen lokalen Ethikkommissionen wohl kritischer hinterfragt worden. Deswegen sollte zukünftig wie in §5 Abs. 2a StZG für die Arbeit mit humanen embryonalen Stammzellen generell gefordert auch bei der Anwendung adulter Stammzellen im Patienten die „hinreichende Vorklärung im Tierversuch“ zwingend sein.

14. Hier ist noch einmal zu betonen, dass bei einer Beibehaltung der Stichtagsregelung und der Strafandrohung für deutsche Wissenschaftler bei nicht auf das Inland beschränktem Geltungsbereich des Stammzellgesetzes der deutschen Forschung und Medizin die vielversprechenden neuen, im Ausland hergestellten und dort verwendeten Stammzelllinien vorenthalten blieben, auch wenn diese aus „überzähligen“ Embryonen entstanden sind. Dies erscheint vor allem aus obig genannten wissenschaftlichen Gründen untragbar, sollen hierzulande noch eine international kompetitive Forschung, aber auch internationale Kooperationen etwa im 7. EU-Rahmenprogramm möglich sein. Für dieses Programm ist Deutschland innerhalb der EU nach der Zustimmung der Bundesregierung zum entsprechenden Beschluß Rates für Wettbewerbsfähigkeit vom 24.6.2006 einer der Hauptgeldgeber, schließt jedoch nach gegenwärtiger Rechtslage deutsche ES-Zellforscher weitgehend von der Förderung aus bzw. kriminalisiert sie sogar gemäß dem StGB als Mittäter, Anstifter oder Beihilfe leistende einer Straftat. Dies bedeutet de facto den weitgehenden Ausschluß aus den EU-weiten Kooperationen.
15. Da humane ES-Zellen bisher nur in geringem Umfang zur Untersuchung genetischer Krankheiten eingesetzt wurden, ist diesbezüglich derzeit noch keine dramatische Auswirkung für die Patienten festzustellen. Dies wird sich wie oben mehrfach dargelegt vermutlich in näherer Zukunft ändern, da die internationale Verfügbarkeit GMP gerechter humaner ES-Zelllinien unmittelbar bevorsteht (vgl. Frage 1 und Frage 12). Wie unter 14. dargestellt würde die beantragte Novellierung des StZG deutschen Forschern und Patienten solche Zellen verfügbar machen und bei internationalen Kooperationen die deutschen Wissenschaftler als gleichwertige Partner etablieren. Derzeit wird letzteres durch sehr restriktive „Material Transfer Agreements“ (MTAs) und die Beschränkung auf die veralteten, dem internationalen Standard nicht mehr gerecht werdenden Linien verhindert.
16. Wie im vierten Tätigkeitsbericht der ZES für den Zeitraum vom 01.12.2005 bis 30.11.2006 dargestellt stagniert die Forschung an humanen ES-Zellen in Deutschland, was in dramatischem Widerspruch zur rasanten Entwicklung weltweit auf diesem Feld steht. Die möglichen Gründe hierfür sind in diesem

Bericht detailliert unter „Abschließende Bemerkungen“ aufgeführt und decken sich völlig mit unseren eigenen Beobachtungen. Für den wissenschaftlichen Nachwuchs wird diese Situation den Druck zum Abwandern in das Ausland weiter erhöhen.

17. Diese Frage deckt sich mit Frage 13.
18. Die Problematik der sog. „Material Transfer Agreements“ (MTAs) wurde bereits in Frage 15. angeschnitten. Als Beispiel soll unsere eigene Situation genannt werden, die dem ausländischen Zelllieferanten („Provider“) allein für die Bereitstellung des Zellmaterials 50% Anteil an allen Ergebnissen d.h. an möglichen Publikationen sowie Patenten zuspricht. Von anderen sog. „Providern“ ist uns bekannt, dass sie sich vertraglich die Gewährung eines Einspruchs- oder Verzögerungsrechtes bei Publikationen und Patenten zusichern lassen. Zusammenfassend führt die Situation zu einem beträchtlichen Transfer von Wissen und Ideen in das Ausland. Auch dies ist noch einmal sehr treffend im Bericht der ZES unter „Abschließende Bemerkungen“ dargestellt. Zur patentrechtlichen Situation ist anzumerken, dass hES-Zellen und deren Derivate zwar als Arzneimittel gelten werden, nach dem jüngsten Urteil (Prof. Brüstle), hierzulande jedoch nicht mehr patentierbar sind (DE19756864C1).