

Stellungnahme zur öffentlichen Anhörung
„Änderung des Stammzellgesetzes“
am 3. März 2008

Prof. Dr. Bodo-E. Strauer

Leitfragen und Antworten zur Anhörung des Ausschusses



Universitätsklinikum Düsseldorf, Postfach 101007, 40225 Düsseldorf

Frau
Ulla Burchardt MdB
Vorsitzende des Ausschusses für
Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung
Platz der Republik I
Deutscher Bundestag
11011 Berlin

bildungundforschung@bundestag.de

Durchwahl: (0211) 81-18801 Mein Zeichen: Prof. Str./s Datum: 03.03.2008

Betr. Sachverständigen-Stellungnahme zur öffentlichen Anhörung am 3. März 2008 im Deutschen Bundestag zur Änderung des Stammzellgesetzes

Sehr geehrte Frau Abgeordnete,

wunschgemäß komme ich Ihrem Anliegen gern nach, mich als Sachverständiger zu den Leitfragen im Rahmen der Anhörung am 3. März 2008 zum Thema „Änderung des Stammzellgesetzes“ zu äußern:

1. Welche neuen ethischen, rechtlichen oder wissenschaftlichen Aspekte haben sich seit 2002 ergeben, die eine Änderung des Stammzellgesetzes begründen?

Die ethischen Aspekte haben sich im Grundsätzlichen seit 2002 nicht geändert. Unverändert begegnet die im Stammzellgesetz vorgesehene ausnahmsweise Einfuhr menschlicher embryonaler Stammzellen von im Ausland zur Stammzellgewinnung getöteten menschlichen Embryonen und ihre Verwendung zu Forschungszwecken in Deutschland dem Einwand, hierin komme die Achtung der Menschenwürde nicht im gebotenen Maße zum Ausdruck. Menschliches Leben beginnt mit der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle. „Wo menschliches Leben existiert, kommt ihm Menschenwürde zu“, hat das Bundesverfassungsgericht festgestellt. Dies ist auch der Ausgangspunkt des Embryonenschutzgesetzes. Die Tötung menschlicher Embryonen ist ethisch nicht vertretbar und von der Verfassung missbilligt. Eine besondere Schutzpflicht des Staates gegenüber dem Embryo in vitro ergibt sich aus seiner prinzipiell schutzlosen Daseinsform. Die Zugehörigkeit zur Menschheit und die damit verbundene Schutzwürdigkeit sind jedenfalls nicht davon abhängig, in welchem Umfeld das Leben beginnt.

Aus der Sicht des Grundgesetzes kommt dem menschlichen Embryo Menschenwürde zu, die der Staat zu achten und zu schützen hat. Dies gilt un-

Direktor der Klinik

Univ.-Prof. Dr. Bodo-E. Strauer
Tel.: (0211) 81-18801/02
Fax: (0211) 81-18812
strauer@med.uni-duesseldorf.de

Oberärzte:

PD Dr. Dr. M. Schannwell
Dr. St. Steiner
Dr. P. Behrendt
Dr. D. Behrendt
Dr. M. Brehm
Dr. M. Köstering
Dr. T. Zeus

Patientenanmeldung

Tel.: (0211) 81-18800/22
Fax: (0211) 81-19520

24-Stunden-Notfallanmeldung

Kardiologie
Tel.: (0211) 81-18800/22
Tel.: (0211) 81-17809

Ambulanzen:

Allgemeine kardiologische Ambulanz

Tel.: (0211) 81-18800/22

Kardiologische Spezialambulanz I,II

Tel.: (0211) 81-18920, 81-17778,
81-18800/22

Oberarztambulanz

Tel.: (0211) 81-18800/18822

Pneumologische Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17897

Angiologische Ambulanz

Tel.: (0211) 81-18828

Schrittmacher- und ICD-Ambulanz

Tel.: (0211) 81-18827

Stammzell-Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17778

Tel.: (0211) 81-18254

Privatambulanz Prof. Dr. Strauer

Tel.: (0211) 81-18801

Stationen:

ME 06

Tel.: (0211) 81-17741/17743

ME 08

Tel.: (0211) 81-17739/17902

ME 09 / MI03

ME 09 Tel.: (0211) 81-17740/17062

MI 03 Tel.: (0211) 81-17809

Intensivstation MI 01

Tel.: (0211) 81-17807/17808

Intensivstation MI 02

Tel.: (0211) 81-17805/17806

Funktionsbereiche:

EKG

Tel.: (0211) 81-17983

Echokardiographie

Tel.: (0211) 81-18291

Lungenfunktion

Tel.: (0211) 81-17897

Schlaflabor

Tel.: (0211) 81-17897

Angiologie

Tel.: (0211) 81-18828

Herzfunktionsdiagnostik

Tel.: (0211) 81-18825

Herzkatheter III

Tel.: (0211) 81-18814

Fax: (0211) 81-18804

e-mail:

kardiologie@med.uni-duesseldorf.de

abhängig davon, ob der menschliche Embryo im Inland oder im Ausland lebt. Wo der an das Grundgesetz gebundene Deutsche Staat, etwa im Ausland, diesen Schutz nicht entfalten kann, ist er dennoch von der Achtung der Würde des Menschen nicht entbunden. Auch die postmortale Achtung der Würde der zum Zweck der Stammzellgewinnung getöteten embryonalen Menschen ist durch das Grundgesetz geboten. Die Würde des Menschen ist einer Abwägung nicht zugänglich.

Wissenschaftliche und medizinische Aspekte

2001 konnten wir in unserer Düsseldorfer Arbeitsgruppe weltweit erstmals zeigen, dass mittels adulter Stammzellen, aus dem Knochenmark des Menschen autolog gewonnen, eine Therapieoptimierung des akuten Herzinfarktes erreicht werden kann. Dieses neue Therapiefeld wird derzeit weltweit eingesetzt, in 3 großen Meta-Analysen (Abdel Latif et al. 2007, Lipinski et al. 2007 und Burt et al. 2008) konnte an mehreren tausend Patienten der kurative Effekt der adulten Stammzelltherapie beim akuten Herzinfarkt nachgewiesen werden, und zwar zusätzlich („on top“) zu allen anderen Therapieoptionen. Eine 2. Indikation betrifft den chronischen Herzinfarkt, d.h. die Summe der vielen Patienten in Deutschland, die im chronischen Infarktstadium leben. Eine 3. Gruppe betrifft Herzmuskelerkrankungen, oft Zustand nach Myokarditis, oft junge Patienten, die eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion aufweisen und vor der Herztransplantation stehen. Hier konnten wir bislang 16 Patienten von der Warteliste zur Herztransplantation zurücknehmen und der konservativen Therapie zuführen. Schließlich konnte 4.) in 2007 erstmals gezeigt werden, dass auch der kardiogene Schock, das Endstadium eines Herzversagens, in der Regel mit einer Sterblichkeit bis zu 70 % einhergehend, mittels intrakoronarer Stammzelltherapie erfolgreich behandelt werden kann.

Neben diesen 4 genannten kardialen Indikationen, d.h. dem akuten Herzinfarkt, der chronischen koronaren Herzkrankheit, der chronischen Herzmuskelerkrankung und Herzinsuffizienz und dem kardiogenen Schock bietet die Therapie mit adulten Stammzellen aus dem Knochenmark des gleichen Patienten eine wirksame Maßnahme zur Behandlung der peripheren Verschlusskrankheit der Arterien, bedingt durch Verkalkungen oder auch durch metabolische Veränderungen bei Diabetes mellitus.

Bei beiden Therapieformen werden die aus dem Knochenmark gewonnenen Knochenmarkstammzellen dem Patienten am gleichen Tag in örtlicher Betäubung injiziert, das methodische Vorgehen ist klar definiert, bisher wurden in unserer Klinik ca. 500 Patienten erfolgreich behandelt, sowohl nach akutem Herzinfarkt, bei chronischer koronarer Herzkrankheit, bei Herzmuskelinsuffizienz, bei einem kardiogenen Schock und bei peripherer Verschlusskrankheit sowie bei diabetischem Fuß.

Als an der klinischen Patientenversorgung und der therapeutischen Forschung engagierte Ärzte sind für uns die Erforschung und Bereitstellung tatsächlich wirksamer therapeutischer Konzepte für unsere Patienten die oberste Priorität. Diese Konzepte müssen nebenwirkungsfrei bzw. nebenwirkungsarm, in den Belastungen des klinischen Einsatzes vertretbar, reproduzierbar und wirksam sein. Alle diese Kriterien treffen für die adulten Knochenmarkstammzellen zu. Dadurch ist eine „Kausaltherapie“ im Nachhinein möglich, die mit anderen therapeutischen Eingriffen nicht erreichbar ist: Die Summe aller medikamentösen, rehabilitativen und gesundheitserzieherischen Maßnahmen ist zwar wirksam und wichtig im Hinblick auf die Infarktprävention und auch die Behandlung, allerdings wird erst mit der adulten Stammzelltherapie am Menschen die Ursache der Herzschwäche beseitigt, d.h. das abgestorbene Gewebe wird regeneriert. Diese in der Herztherapie eingesetzten körpereigenen Knochenmarkstammzellen haben keinerlei Tumorgenität, keine Immunabstoßung, weil sie autolog, d.h. wie eine Eigenbluttransfusion, vom eigenen Patienten injiziert werden. Dieses Verfahren kann bei Bedarf mehrfach wiederholt werden und wird mit heutigen therapeutischen Standardmethoden (Knochenmarkspunktion, Herzkathetertechniken) vorgenommen.

Neben den therapeutischen Erfolgen bei Herzerkrankungen konnte unsere Düsseldorfer Arbeitsgruppe zudem weitere therapeutische Erfolge und Neuerungen mit autologen Stammzellen zeigen, darunter die Behandlung der arteriellen Verschlusskrankheit („Raucherbein“, „Schaufensterkrankheit“) und des diabetischen Fußes, einer multifaktoriell verursachten Nekrose der Zehen. Weitere große Therapiefelder mit autologen Stammzellen sind seit vielen Jahren fest etabliert und beziehen sich auf Autoimmunerkrankungen (z.B. Vaskulitiden, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn etc.) (sowie multiple Sklerose, systemische Sklerose) sowie auch eine Reihe anderer Erkrankungen mit onkologischem und hämatologischem Hintergrund. Vielversprechende Therapieansätze existieren ferner bei Knochenerkrankungen sowie bei dermatologischen und ophthalmologischen Erkrankungen.

Das weltweit bekannte Hauptfeld der adulten Stammzelltherapie betrifft hämatologische Erkrankungen (z.B. Leukämien) bei Erwachsenen und auch bei Kindern, mit peripheren Blutstammzellen und auch mit Nabelschnurblutzellen, die seit vielen Jahren an tausenden von Patienten tagtäglich eingesetzt und mit Erfolg vorgenommen werden.

Hingegen gibt es, entgegen den anfangs euphorisch geäußerten Erwartungen an das therapeutische Potential humaner embryonaler Stammzellen, bis heute keine einzige Therapie, weder an einem Patienten noch in Studien, die nachprüfbar und auswertbar publiziert worden wäre. Dies hat mehrere Gründe, die sich seit 2002 zunehmend klarer abzeichnen, vor allem die unbeherrschte Tumorigenität der humanen embryonalen Stammzellen. Der Grund dieser Tumorigenität embryonaler Stammzellen scheint in ihrer Pluripotenz sowie ihrer enormen Vermehrungsfähigkeit zu liegen. Während die natürliche Umgebung des intakten Embryos die Differenzierung der embryonalen Stammzellen in den Aufbau eines Organismus koordiniert, besitzen durch Zerstörung des Embryos gewonnene embryonale Stammzellen zunächst nur die Eigenschaft, unkoordiniert in alle Zelltypen zu differenzieren. Diese Eigenschaft ist Grundlage eines der wichtigsten und ersten Tests, ob embryonale Stammzellen überhaupt vorliegen: ob sie nämlich nach Injektion in ein Versuchstier einen Tumor (ein Teratom) bilden können. Embryonale Stammzellen sind somit stets als potentielle Tumorzellen zu bezeichnen.

Tumorigenität der humanen embryonalen Stammzellen:

Eine Studie des Kölner Max-Planck-Institutes mit embryonalen Stammzellen der Maus hat gezeigt, dass bei „homologer“ Transplantation in 86 % der Mäuse Tumore gefunden wurden. Bei Transplantation von undifferenzierten embryonalen Stammzellen der Maus auf Ratten („xenologe“ Transplantation) mit Hirninfarkten wurden bei den nach nur 3 Wochen getöteten Tieren Tumore in 9 % gefunden (Erdö et al., 2003). Eine experimentelle Studie zur Therapie des Diabetes Typ I mit insulinproduzierenden Zellen, die aus embryonalen Stammzellen ausdifferenziert wurden, zeigt einen kurzfristigen therapeutischen Nutzen, der aber durch Teratome in 60 % der Versuchstiere wieder scheiterte (Fujikawa, Oh et al. 2005). Die Teratome wiesen Zellen auf, die typische Marker für embryonale Stammzellen exprimierten, obwohl diese vor der Transplantation nicht entdeckt worden waren. Eine mögliche Erklärung wäre eine Dedifferenzierung der transplantierten Zellen. Zu vermuten ist, dass in Tierstudien die Tumorigenität von humanen embryonalen Stammzellen allerdings nicht angemessen beurteilt werden kann. In der am 20. Februar 2008 veröffentlichten Studie (Firma Novocell) wurden aus menschlichen embryonalen Stammzellen insulinproduzierende Zellen gezüchtet, die in immunkompetente Mäuse mit Diabetes transplantiert wurden – also eine Xenotransplantation menschlicher Zellen auf Tiere (Kroon et al. 2008). Obwohl es sich um eine Xenotransplantation handelte, wurden bei 15 % der Mäuse Tumore gefunden. Möglicherweise kam es nur deshalb nicht zur Abstoßung des Transplantates, weil ihr Empfänger immunkompetente Mäuse waren. Insbesondere zeigt die Studie nicht, dass die aus humanen embryonalen Stammzellen gezüchtete Zellen bei einem Empfänger mit intaktem Immunsystem überleben können und wirksam sind und bei einem menschlichen Patienten („homologe“ Transplantation) das Tumorrisiko überschaubar wäre.

Humane iPS-Zellen (reprogrammierte somatische Zellen)

Von den bislang am meisten diskutierten Stammzelltypen:

- Adulte Stammzellen (z.B. autologe aus dem Knochenmark): Klinisch wirksam und erprobt
- Nabelschnurblutzellen (allogene Gewinnung): Klinisch wirksam und erprobt
- Embryonale Stammzellen: Zellstörung von Embryonen, keine klinische Anwendung

sind Ende 2006/2007 die reprogrammierten pluripotenten Stammzellen (iPS) hinzugekommen: keine Zerstörung von Embryonen, keine klinische Anwendung, aber vielversprechender experimenteller Ansatz.

Diese Zellen bieten, anders als die humanen embryonalen Stammzellen, keine ethischen Bedenken, da kein Embryonenverbrauch damit verbunden ist. Insbesondere ermöglichen sie auch Grundlagenforschung an patientenspezifischen Zellen, da sie Eigenschaften besitzen, die denen von embryonalen Stammzellen sehr ähnlich sind. Heute stehen unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten mindestens 40 charakterisierte humane iPS-Linien zur Verfügung. Mindestens 124 humane iPS-Linien wurden bislang etabliert. Die Fortschritte mit iPS vollziehen sich in sehr raschem Tempo, eine vorläufige Literaturliste ist als Anhang beigelegt.

Therapeutischer Einsatz adulter Stammzellen

Wie dargelegt, hat die klinische Forschung und Therapie mit adulten Stammzellen, bei der Deutschland an der Weltspitze liegt, in den vergangenen 6 – 7 Jahren große Fortschritte aufzuweisen. Die seit 2001 in Deutschland entwickelte Therapie des Herzinfarktes mit patienteneigenen adulten Stammzellen des Knochenmarks ist nachgewiesenermaßen therapeutisch wirksam (Ablel-Latif et al. 2007, Burt et al. 2008, Lipinski et al., 2007) und wird mittlerweile international eingesetzt. Wie ferner dargelegt, existieren eine Reihe von weiteren klinischen Indikationen, die alle als etablierte Therapieverfahren einzustufen sind (Übersicht bei Burt et al., 2008). Derzeit laufen (NIH-Register) weltweit über 1900 Studien mit adulten Stammzellen.

Entwicklungen der embryonalen Stammzelltherapie

Tatsächlich stehen heute der Deutschen Forschung erheblich mehr Linien embryonaler Stammzellen zur Verfügung, die dem geltenden Stichtag genügen, als zur Zeit der Verabschiedung des Stammzellgesetzes im April 2002. Damals war lediglich eine Zelllinie verfügbar für den Versand (NIH-Embryonic Stem Cell Register). Am 6. 2. 2008 waren insgesamt 21 der 78 aufgelisteten Zelllinien für den Versand verfügbar.

2. Wie bewerten Sie die vorliegenden Gesetzesentwürfe und Anträge zur Änderung bzw. Beibehaltung des Stichtages insbesondere im Hinblick auf die Grundintention des Stammzellgesetzes?

Die Grundintention ist bereits der Bezeichnung des Gesetzes zu entnehmen. Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen. In §1 („Zweck des Gesetzes“) verweist das Gesetz ausdrücklich auf die staatliche Verpflichtung, die Menschenwürde und das Recht auf Leben zu achten und zu schützen. Damit sind verfassungsimmanente Schranken vorgegeben, die die dort ebenfalls zitierte Freiheit der Forschung nicht grenzenlos gewährleisten lassen.

3. Wie bewerten Sie die aktuelle Stichtagsregelung im Stammzellgesetz mit Blick auf das Grundgesetz?

Schafft die aktuelle Regelung heute wie 2002 einen verfassungsgemäßen Ausgleich zwischen den verschiedenen zu schützenden Grundrechtspositionen (Menschenwürde, Recht auf Leben, Forschungsfreiheit)? Inwiefern würde sich dieser Ausgleich durch eine Änderung des Stichtages verändern?

Die Beantwortung dieser Frage wird von den fachnahen Sachverständigen vorgenommen.

4. Hat sich und falls ja, in welchen Punkten, seit der Anhörung von Sachverständigen im Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung von 9. Mai 2007 die wissenschaftliche, ethische und gesellschaftliche Debatte über die Stammzellforschung verändert und wie ist dieser Wandel ggf. zu bewerten?

In der öffentlichen Wahrnehmung und Beurteilung der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen ist eine weitgehende Ernüchterung eingetreten. Es ist mittlerweile bekannt, dass die embryonalen Stammzellen potentielle Tumorzellen sind, dass dazu im Gegensatz die adulten Stammzellen als Zellen mit kurativer und therapeutischer Wirkung am Menschen zunehmend Anwendung finden. Das mit der embryonalen Stammzellforschung verknüpfte Wunschdenken mit möglichen Heilungserfolgen bei klinischen Erkrankungen hat sich nicht bewahrheitet. Besonders die Tumorigenität zeigt, dass embryonale Stammzellen für eine Anwendung am Patienten auch in ferner Zukunft nicht in Betracht kommen. Wenn es um eine reine Grundlagenforschung geht, wäre diese auch mit anderen Substraten denkbar. Besonders die Alternativen, die auch klinisch umsetzbar sind, wie die Therapieerfolge mit adulten Stammzellen zeigen, dass aus klinisch-therapeutischer Sicht ein Bedarf für embryonale Stammzellen nicht existiert. Viele Patienten kennen in ihrem Umfeld Bekannte und Freunde sowie Verwandte, die von adulten Stammzellen profitiert haben, nicht hingegen von embryonalen Zellen. Kürzlich durchgeführte Umfrageergebnisse in der Bevölkerung haben gezeigt, dass die Forschung mit embryonalen Stammzellen bei ca. 2/3 der Befragten nicht gewünscht wird.

5. Welche neuen Forschungsergebnisse (Stichwort: Reprogrammierung/iPS-Zellen) machen die Forschung an und mit embryonalen Stammzellen verzichtbar?

Die Therapiresultate mit adulten Stammzellen bei einer Fülle von Erkrankungen, insbesondere auch die neuen Therapiresultate beim Herzinfarkt, bei der chronischen koronaren Herzkrankheit, bei der Herzinsuffizienz und bei der peripheren Verschlusskrankheit sowie beim diabetischen Fuß zeigen, dass hier embryonale Stammzellen nicht benötigt werden. Wenn es zudem um reine Forschung geht, die mit embryonalen Stammzellen vorgenommen werden soll, so sind dafür nicht unbedingt menschliche Embryonen zu zerstören, denn diese

Forschung lässt sich auch an reprogrammierten/iPS-Zellen vornehmen. Daher sollte an diesen Zellen zunehmend geforscht werden.

6. In welchem Umfang kann mit den in Deutschland zugelassenen embryonalen Stammzellen Grundlagenforschung betrieben werden?

Weltweit arbeiten ca. 100 Forschergruppen mit embryonalen Stammzellen, in Deutschland sind es somit ca. 17 %. Diese 17 Gruppen haben 25 Importgenehmigungen. Damit lässt sich eine embryonale Zellforschung betreiben. Wenn man zudem bedenkt, dass die entscheidenden Forschungsergebnisse mit iPS an 1998 gezüchteten embryonalen Stammzellen gewonnen wurden, so wären, ausgehend von Menge und Qualität der verfügbaren Stammzellen, alle nur denkbaren Forschungsergebnisse auch in Deutschland realisierbar gewesen. Auch das Problem der sog. Verunreinigungen der kultivierten Zellen lässt sich methodologisch entschärfen. Gerade das Beispiel mit iPS zeigt, dass auch in Deutschland diese Resultate hätten erhoben werden können, wenn sich die embryonale Forschungs-Community diesem Problem zugewendet hätte.

7. Sind die nach 2002 entwickelten neuen embryonalen Stammzellen für den therapeutischen Einsatz beim Menschen geeignet? Kann davon ausgegangen werden, dass sich diese embryonalen Stammzellen genau wie die vor 2002 entwickelten Stammzellen epigenetisch/genetisch verändern – und falls ja, in welchem Zeitraum wird dies geschehen? Inwiefern wirken sich die veränderten Kulturbedingungen auf die Stabilität der neueren Stammzelllinien aus? Wie hoch schätzen Sie die Zahl der unter standardisierten Bedingungen und frei von tierischen Zellen und Seren (xenobiotic-free) kultivierten humanen embryonalen Stammzelllinien, die vor dem 1. Mai 2007 gewonnen wurden und zugleich seitens ihrer Hersteller für den Bezug bereitstehen?

Die nach 2002 entwickelten embryonalen Stammzelllinien sind genauso wie die älteren Linien für den therapeutischen Einsatz ungeeignet. Eine Stammzelle ist eine potentielle Tumorzelle und therapeutisch nicht nutzbar. Das Alter der Linien spielt allerdings bei dieser Bewertung keine Rolle, da die Firma Geron ihr Therapiekonzept auf eine der ältesten Stammzelllinien setzt. Genetische sowie epigenetische Stabilität sind in Zelllinien bekannt und unabhängig von Datum ihrer Isolation. Einen wesentlichen Einfluss an xenofreien Kulturbedingungen auf die Stabilität von Zelllinien ist nicht zu erwarten (hier geht es ja um die Freiheit von Pathogenen). Vor allem die Tumorigenität wird eine unveränderliche (weil intrinsische) Eigenschaft von embryonalen Stammzellen sein. Daher muss nochmals mit Nachdruck festgestellt werden, dass ein therapeutischer Einsatz von embryonalen Stammzellen am Patienten nicht existieren wird.

8. Entsprechen aus ihrer Sicht neuere Forschungsziele der embryonalen Stammzellforschung – z. B. toxikologische Prüfung von Medikamenten – der Intention des Stammzellgesetzes hinsichtlich der Alternativlosigkeit und der Hochrangigkeit des Forschungszieles gegenüber dem Embryonenschutz?

Nein. Sie sind nicht alternativlos. Für diese angeführten Forschungsziele können – ethisch unbedenklich – auch andere Zellen eingesetzt werden. Ethisch unproblematische pluripotente menschliche Stammzellen (Nabelschnurblut, Fruchtwasser, iPS) stehen heute zur Verfügung. iPS sind genetisch und epigenetisch von embryonalen Stammzellen kaum zu unterscheiden. Meiner Meinung nach haben iPS den großen Vorteil der Individualisierbarkeit, was vor allem auch in toxikologischen Studien zum Tragen kommen könnte. Zudem sind iPS verhältnismäßig einfach herzustellen, was auch durch die bereits jetzt große Verfügbarkeit an vorhandenen iPS-Linien dokumentiert wird. Dies hätte vor allem auch für die Pharmaindustrie große Vorteile, weil es hier immer wieder Schwierigkeiten mit Patentrechten und Lizenzierungsbedingungen der Zelllinien mit humanen embryonalen Stammzellen gibt, die bei iPS

entfallen. Die iPS kann sich die Industrie zu ihren jeweiligen Entwicklungsprojekten selber herstellen.

9. Inwieweit halten Sie die embryonale Stammzellforschung insbesondere mit neuen Stammzellen als vergleichende Forschung für alternative Methoden der Stammzellforschung für notwendig, z. B. hinsichtlich der Frage, ob die Eigenschaften von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) denen von humanen embryonalen Stammzellen entsprechen? Welche Erkenntnisse sind hierbei von besonderer Bedeutung?

Jede vergleichbare Forschung ist interessant, nur fragt es sich seit jeher, ob diese „comparative biology“ für die jeweilige individuelle Erkrankung weiterhilft. Ich kenne keine einzige auf der Basis adulter Stammzellen etablierte Therapie, die irgendwie auf Erkenntnissen aus der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen angewiesen gewesen wäre. Bei jeder Zellforschung steht die zu beforschende Zelle individuell als Unikat im Vordergrund. Das aus früheren Jahrzehnten stammende Argument der Bedeutung der vergleichenden Forschung (vergleichende Tierphysiologie etc.) ist überholt. Wenn es darum geht, eine Zelle unter wissenschaftlichen, aber auch unter klinischen Gesichtspunkten zu analysieren, so ist stets diese Zelle als spezifisches Charakteristikum zu untersuchen: die Herzdynamik des Hundeherzens unterscheidet sich sehr wesentlich von der Herzdynamik des menschlichen Herzens; die Zellkontraktion der Herzmuskelzelle ist wesentlich anders als die Skelettmuskelzelle; da die Arrhythmogenität von Skelettmuskelmyoblasten im Vergleich zur Herzmuskelzelle gewaltig ist. All dies sind Charakteristika, die individuell analysiert werden müssen. Vergleiche sind zwar interessant, führen aber hier nicht weiter.

Die iPS-Zellen werden sich sicherlich in vielen Gesichtspunkten von den üblichen humanen embryonalen Stammzellen unterscheiden. Dennoch zeigen die bisher vorliegenden Daten eine gute Zellqualifikation, die spezifisch für die iPS-Zellen intensiv und mit allen verfügbaren Methoden weiter abgeklärt werden muss. Nur so kann man erfahren, ob die gewünschten Forschungsdesiderate auch von diesen Zellen erfüllt werden. Die Verfügbarkeit embryonaler Stammzellen dafür ist meines Erachtens interessant, aber nicht erforderlich.

10. Welches sind aus Ihrer Sicht die bedeutendsten Ergebnisse der embryonalen Stammzellforschung, die für die Nutzbarmachung adulter Stammzellen in heutigen und künftigen Therapien eine zentrale Rolle spielen?

In unserer eigenen wissenschaftlichen und klinischen Arbeit mit adulten Stammzellen des Menschen haben wir keine Erkenntnisse aus der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen angewendet. Die Stammzellcharakteristik des Knochenmarks, die Zellisolierung, die typischen adulten Stammzeleigenschaften, die Einsatzmöglichkeiten am Menschen, der Einsatz beim Infarkt etc. All diese Punkte waren primäre Fakten, die untersucht wurden, um die Therapie am Menschen spezifisch anwenden zu können. Ein Vergleich mit embryonalen Stammzellen ist hier nicht erfolgt und hätte möglicherweise in eine Sackgasse geführt.

Wer dieses Argument verwendet, schuldet den Nachweis, welche „Ergebnisse“ aus der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen im Bereich der therapeutisch orientierten Forschung mit adulten Stammzellen wesentlich sind. „Ergebnisse“ sind in der Wissenschaft nicht etwa Vermutungen oder Hoffnungen oder Spekulationen, sondern vielmehr valide publizierte und reproduzierbare Daten. Es ist verständlich, wenn die Gruppen mit humaner embryonaler Stammzellforschung bestrebt sind, ihre Forschungsprojekte durchzuziehen, wir als Kliniker und Ärzte müssen allerdings darauf bedacht sein, am Patienten auch therapeutisch umsetzbare Forschungsergebnisse zu finden, die es ermöglichen, im Sinne einer Translation zumindest kausal orientierte Therapien zu erreichen. Dem Forschungsdesiderat auf der einen Seite (humane embryonale Stammzellen) steht die klinische Anwendbarkeit und Nutz-

barmachung auf der anderen Seite (adulte Stammzellen) gegenüber. Die adulte Stammzelle ist für die Klinik der Goldstandard, der durch eine therapeutisch wahrscheinlich ausweglose Therapieintention (embryonale Stammzellen) nicht verfälscht werden darf.

11. Im Zusammenhang mit der Debatte um die Forschung an und mit embryonalen Stammzellen wird immer wieder ihre Bedeutung für die Therapie von Krankheiten wie z. B. Alzheimer, Parkinson, multiple Sklerose, Diabetes oder Herzkrankheiten hervorgehoben. Welchen Stellenwert hat die embryonale Stammzellforschung im Vergleich zu anderen Forschungsansätzen, bei denen Therapien für die Behandlung dieser Krankheiten entwickelt werden?

Die Forschung mit embryonalen Stammzellen hat im Tierversuch, wie bekannt, einige therapeutische Ansätze hervorgebracht (vor allem in Versuchen an Mäusen), ist allerdings hier immer wieder mit dem Problem der hohen Tumorigenität behaftet. Längerfristig sind daher anhaltende therapeutische Erfolge sehr unwahrscheinlich, auch wegen der fehlenden Eigenschaft der asymmetrischen Zellteilung, da die aus embryonalen Stammzellen differenzierten Zielgewebe irgendwann natürlich zugrunde gehen und kein Zellpool von regenerativen adulten Stammzellen dann mehr vorhanden wäre.

12. Bitte bewerten Sie die Entwicklungsperspektiven der embryonalen Stammzellforschung sowie der therapeutisch ausgerichteten Stammzellforschung insgesamt in Deutschland unter Bezugnahme auf die unterschiedlichen Regelungsvorschläge.

Die Entwicklungsfähigkeit der deutschen Stammzellforschung unter den vorherrschenden Bedingungen ist als gut zu bezeichnen und, wie stets, von der Kreativität der entsprechenden Forscherpersönlichkeiten abhängig. Die größten Erfolge der Stammzellforschung der letzten Jahre, die Entwicklung der iPS, wäre auch in Deutschland möglich gewesen, und zwar mit den von Yamanaka und Thomson verwendeten, ältesten verfügbaren Stammzelllinien aus dem Jahre 1998.

13. Medienberichte schildern, dass in einigen Ländern, wie USA, Korea, Großbritannien oder Spanien inzwischen Stammzellforscher möglichst frische Eizellen und Embryonen für ihre Forschungszwecke bevorzugen, was unter anderem dazu geführt hat, dass Frauen z.T. finanzielle Anreize erhalten, damit diese ihre Eizellen für die Stammzellforschung zur Verfügung stellen. Wie bewerten Sie diese geschilderten Entwicklungen aus ethischer Sicht und welchen Einfluss könnte eine Änderung der Stichtagsregelung im Stammzellgesetz darauf haben?

Hier liegen Stellungnahmen des fachnahen Sachverständigen vor.

14. Wie ist der Umgang mit humanen embryonalen Stammzellen in anderen europäischen Ländern rechtlich geregelt? Wie beurteilen Sie in diesem Vergleich die deutsche aktuelle Regelung?

Zu dieser Frage wird sich der fachnahe Sachverständige äußern.

Zusammenfassung:

Die adulte Stammzelltherapie ist in der Klinik etabliert. Sie ermöglicht eine therapeutische Lebensverlängerung. Seit 2001 wurden insbesondere beim akuten Herzinfarkt, bei der chronischen koronaren Herzkrankheit, bei der Herzinsuffizienz und bei peripherer Verschlusskrankheit sowie beim diabetischen Fuß gewaltige Therapieerfolge mit adulten Knochenmarkstammzellen bei vielen tausend Patienten erreicht. Mit dieser Zellform ist somit eine echte Translation vom experimentellen Versuch über die therapeutische Idee bis hin zum klinischen Einsatz realisiert worden, mit der bislang allein in Düsseldorf ca. 500 Patienten erfolgreich behandelt werden konnten.

Die adulte Stammzelltherapie ist dennoch am Anfang ihrer therapeutischen Entwicklung, wenn auch bereits im klinischen Alltag etabliert. Ziel muss es künftig sein, die Mechanismen spezifisch und detailliert zu ergründen, um weitere Indikationen selektionieren zu können, bei denen es möglich sein dürfte, auch andere Erkrankungen wirksam zu behandeln. Therapieoptimierungen stehen an. Die Perspektiven betreffen eine Fülle von wichtigen, für unsere Patienten lebensnotwendige Fragestellungen, insbesondere das Zellschicksal, die Entwicklung neuer Verfahren zur adulten Stammzellenanwendung, die Aufklärung der Wirkmechanismen etc.

Im Unterschied zur autologen adulten Stammzelltherapie gibt es für embryonale Stammzellen keine klinische Indikation. Die hohe Tumorigenität ist eine inhärente Eigenschaft dieser Zellen, die eine therapeutische Anwendung am Patienten unmöglich machen. Hinzu kommen Probleme der Abstoßung und die uns alle angehenden ethischen Probleme. Auch wenn hoffnungsvollerweise mit adulten Stammzellen eine Reihe von Krankheiten behandelbar sind, ganz im Sinne der regenerativen Medizin, so wird es hier naturgemäß auch eine Reihe von Erkrankungen geben, die in Bezug auf die Stammzelltherapie therapierefraktär sind. Dieses Eingeständnis wird zukünftig für alle Stammzelltypen zutreffen. Dennoch sollte, gerade für die klinische Forschung und für die Therapie unserer Patienten, die Forschung mit adulten Stammzellen intensiv genutzt und vorrangig gefördert werden.

Für die künftige Stammzellforschung werden sich zunehmend iPS-Zellen anbieten und die humanen embryonalen Stammzellen methodisch verdrängen, da hier eine Zellpopulation verfügbar ist, die die vielen anstehenden Fragestellungen an die regenerative Medizin einer Beantwortung näher bringen kann, ohne den ethischen Grundpfeiler erschüttern zu müssen.

Schließlich möchte ich aus meiner Sicht feststellen, dass die hohe Verantwortung aller Beteiligten in der Problematik adulter versus embryonaler Stammzellen und ihrer Anwendung und Forschung bedenken sollte, dass nicht alles, was machbar ist, auch gemacht werden muss und dass es allen Beteiligten gut anstünde, wenn ein spürbares Maß an Bescheidenheit und Respekt vor dem Leben abverlangt würde. Ich hoffe, dass sich alle Abgeordneten in 4 oder 5 Jahren dieser jetzigen Verantwortung noch bewusst sind.

Prof. Dr. Bodo E. Strauer

Literatur zur Infarktbehandlung

1. Abdel-Latif, A., Bolli, R., Tleyjeh, J.M. Adult bone marrow-derived Cells for Cardiac Repair. (2007) *Archiv. Int. Med.* 167, 989-997
2. Burt, R.K., Loh, Y, Pearce, W. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for non-malignant diseases. (2008) *JAMA*, 299, 925-936
3. Strauer, B.E., Zeus, T, et al. (2001) Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr.* 126, 932-938
4. Strauer, B.E., Zeus, T, et al. (2002) Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans, 106, 1913-1918
5. Strauer, B.E., Kornowski, R, (2003) Stem cell therapy in perspective. *Circulation* 107, 929-934
6. Strauer, B.E., Brehm, M, Schannwell, C.M., The therapeutical potential of stem cells in heart disease *Cell Proliferation*, 2008, 41 (Suppl.1)
7. Strauer, B.E., Brehm, M, Zeus, T, et al. (2005) Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol*, 46, 1651-1658
8. Perin, E.C., Dohmann, H.F., Borojevic, R, et al. (2003) Transedocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*, 107, 2294-2302
9. Ramshorst van, J., Atsma, D.E., Beeres, S.A, Marsan, N.A., Holman, E.R, Wall van der , E.E., Schajij, M.J., Bax, J.J. (2008) The Effect of intramyocardial bone marrow cell injection on left ventricular dyssynchrony and global strain. *Heart*, 2008 (in press)
10. Seth, S, Narang, R. Bhargava, B, et al. (2006) AIIMS Cardiovascular Stem Cell Study Group. Percutaneous intracoronary cellular cardiomyoplasty for nonischemic cardiomyopathy, clinical and histopathological results: the first-in-man ABCD (autologous bone marrow cells in dilated cardiomyopathy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2350-2351
11. Lipinski, M.J., Biondi-Zoccai, G.G.L., Abbate, A., Khiany, R., Khianey, R., Sheiban, I., Bartunek, J., Vanderheyden PHD M., Kim H.S., Strauer, B.E., Vetrovec, G.W. (2007) Impact of intracoronary Cell Therapy on Left Ventricular Function in the Setting of Acute Myocardial Infarction *JACC*, 50, 1761-1767
12. Schannwell, C.M., Brehm, M., Zeus, T., Köstering, M., Wernet, P. Strauer, B.E. (2007) Stem cell therapy in chronic cardiac failure. In *New Horizons in coronary artery disease*. Ed. B.W. Lewis, D.A. Halon, M.Y. Flugelman. Medimond Press, Bologna, p.3-11

Literatur zur Transdifferenzierung

Shinji Makino,1 Keiichi Fukuda,1 Shunichirou Miyoshi,1 Fusako Konishi,1 Hiroaki Kodama,1 Jing Pan,1 Motoaki Sano,1 Toshiyuki Takahashi,1 Shingo Hori,1 Hitoshi Abe,2 Jun-ichi Hata,2 Akihiro Umezawa,2 and Satoshi Ogawa: Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. J Clin Invest, March 1999, Volume 103, Number 5, 697-705

Fukuda K. Development of regenerative cardiomyocytes from mesenchymal stem cells for cardiovascular tissue engineering. Artif Organs 2001;25(3):187-193.

Wakitani S, Saito T, Caplan AI. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. Muscle Nerve 1995;18(12):1417-1426.

Xu W, Zhang X, Qian H, Zhu W, Sun X, Hu J, Zhou H, Chen Y. Mesenchymal stem cells from adult human bone marrow differentiate into a cardiomyocyte phenotype in vitro. Exp Biol Med (Maywood) 2004;229(7):623-631.

Rangappa S, Fen C, Lee EH, Bongso A, Wei EK. Transformation of adult mesenchymal stem cells isolated from the fatty tissue into cardiomyocytes. Ann Thorac Surg 2003;75(3):775-779.
abstract:

Nishiyama et al., The Significant Cardiomyogenic Potential of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells In Vitro, Stem Cells 25, 2017-2024, 2007

Hsieh et al., Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury, Nature Medicine 13, 970-974, August 2007

Muller-Borer et al., Mechanisms controlling the acquisition of a cardiac phenotype by liver stem cells, PNAS 104, 3877-3882, March 6, 2007

Lyngbæk et al., Cardiac regeneration by resident stem and progenitor cells in the adult heart, Basic Res Cardiol 102, 101-114, 2007

Barile et al., Cardiac stem cells: isolation, expansion and experimental use for myocardial regeneration, Nature Clin Pract Cardiovasc Med 4 supp 1, S9-S14, February 2007

Pallante et al., Bone Marrow Oct3/4+ Cells Differentiate Into Cardiac Myocytes via Age-Dependent Paracrine Mechanisms, Circ Res. 100, e1-e11, 2007

Torella et al., Growth-factor-mediated cardiac stem cell activation in myocardial regeneration, Nature Clin Pract Cardiovasc Med 4 supp 1, S46-S51, February 2007

Beltrami et al., Adult Cardiac Stem Cells Are Multipotent and Support Myocardial Regeneration, Cell 114, 763-776, September 19, 2003

Dawn et al., Cardiac stem cells delivered intravascularly traverse the vessel barrier, regenerate infarcted myocardium, and improve cardiac function, PNAS 102, 3766-3771, March 8, 2005

Yoon et al., Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction, J Clin Invest 115, 326-, February 2005

- Urbanek et al., Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival, *Circ Res* 97, 663-673, 2005
- Linke et al., Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function, *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 8966-8971, 2005
- Kodama et al., Cardiomyogenic Potential of Mesenchymal Progenitors Derived from Human Circulating CD14+ Monocytes, *Stem Cells and Development* 14, 676-686, 2005
- Winitzky et al., Adult Murine Skeletal Muscle Contains Cells That Can Differentiate into Beating Cardiomyocytes In Vitro, *PLoS Biology* 3, 0662-0671, April 2005
- Laugwitz et al., Postnatal isl1 cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages, *Nature* 433, 647-653, 10 February 2005
- Kajstura et al. Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion, *Circ Res* 96, 127-137, 2005
- Zhang et al., Both Cell Fusion and Transdifferentiation Account for the Transformation of Human Peripheral Blood CD34-Positive Cells Into Cardiomyocytes In Vivo, *Circulation* 110, 3803-3807, 2004
- Kawada et al., Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction, *Blood*, 104, 3581-3587, 2004
- Martin et al., Persistent expression of the ATP-binding cassette transporter, *Abcg2*, identifies cardiac SP cells in the developing and adult heart, *Dev Biol* 265: 262-275, 2004.
- Matsuura et al., Adult cardiac Sca-1-positive cells differentiate into beating cardiomyocytes, *J Biol Chem* 279, 11384-11391, March 19, 2004
- Muller-Borer et al., Adult-Derived Liver Stem Cells Acquire a Cardiomyocyte Structural and Functional Phenotype ex Vivo, *Am J Pathol* 165, 135-145, July 2004
- Planat-Bénard et al. Spontaneous Cardiomyocyte Differentiation From Adipose Tissue Stroma Cells, *Circ Res.* 94, 223-229, 2004
- Deb et al., Bone Marrow-Derived Cardiomyocytes Are Present in Adult Human Heart, *Circulation* 107, 1247-1249, 2003
- Toma et al., Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 105, 93-98, 2002
- Rota, M., Kajstura, Z. Hosoda, T., et al. (2007) *PNAS*, november 7, 104, 17783-17788

Literatur (allgemein)

Brunstein, C. G., D. C. Setubal, et al. (2007). Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol* 137(1): 20-35.

Brunstein, C. G., J. N. Barker et al. (2007). Umbilical Cord Blood Transplantation after Non-myeloablative Conditioning: Impact on Transplant Outcomes in 110 Adults with Hematological Disease, *Blood*, prepublished online June 14, 2007

Burt et al. (2008), Clinical Applications of Blood-Derived and Marrow-Derived Stem Cells for Nonmalignant Diseases, *JAMA*, February 27, 2008, Vol 299, No. 8

Can A., Karahuseyinoglu S. (2007), Concise Review: Human Umbilical Cord Stroma with Regard to the Source of Fetus-Derived Stem Cells, *Stem Cells* 2007; 25: 2886–2895

Damjanov, I. (2004). "From stem cells to germ cell tumors and back." *Verh Dtsch Ges Pathol* 88: 39-44

De Coppi, P., G. Bartsch, Jr., et al. (2007). "Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy." *Nat Biotechnol* 25(1): 100-6.

Eapen M. et al. (2007), Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study, *Lancet* Vol 369 June 9, 2007, 1947-1945

Erdo, F., C. Buhrle, et al. (2003). "Host-dependent tumorigenesis of embryonic stem cell transplantation in experimental stroke." *J Cereb Blood Flow Metab* 23(7): 780-5.

Fujikawa, T., S. H. Oh, et al. (2005). "Teratoma formation leads to failure of treatment for type I diabetes using embryonic stem cell-derived insulin-producing cells." *Am J Pathol* 166(6): 1781-91

HFEA 2007: Derivation of Human Embryonic Stem Cell Lines using Nuclear Transfer and Parthenogenetically Activated Oocytes (R0152), <http://www.hfea.gov.uk/en/374.html> (Zugriff 01.03.2008)

Kompetenz Netzwerk Stammzellforschung NRW, 2008: <http://www.stammzellen.nrw.de/de/blickpunkt.php> (Zugriff 01.03.2008)

Kroon et al. (2008), Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo, *Nature Biotechnology*; published online 20 February 2008

Lanzendorf et al. (2001), Use of human gametes obtained from anonymous donors for the production of human embryonic stem cell lines. *Fertil. Steril.*, 76, 132–137

Ludwig et al., 2006, Derivation of human embryonic stem cells in defined conditions, *Nat Biotechnol.* 2006 Feb;24(2):185-7

Majhail NS, Brunstein CG et al. (2008). Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Mar;14(3):282-9.

Mintz, B and Illmensee, K, 1975, Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Vol. 72, No. 9, pp. 3585-589, September 1975

Mintz, B and Illmensee, K, 1976, Totipotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cells cloned by injection into blastocysts, Proc. Nat. Acad. Sci. USA Vol. 73, No. 2, pp. 549-553, February 1976

Anhang:

Publikationen zu "induzierten pluripotenten Stammzellen" (iPS)

- **Shinya Yamanaka**, Pluripotency and Nuclear Reprogramming, Keystone conference, 28 March 2006
 - Yamanaka, ISSCR meeting, Toronto, July 2006
 - Gretchen Vogel, "Four genes confer embryonic potential", *Science* 313, 27, 7 July 2006; published online 3 July 2006
 - Erika Check, "Simple recipe gives adult cells embryonic powers", *Nature* 442, 11, 6 July 2006; published online 4 July 2006
1. Takahashi K and Yamanaka S, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, *Cell* 126, 663-676, 25 August 2006
 2. Okita K *et al.*, Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells, *Nature* 448, 313-317, 19 July 2007; online 6 June 2007
 3. Wernig M *et al.*, In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state, *Nature* 448, 318-324, 19 July 2007; published online 6 June 2007
 4. Maherali N *et al.*, Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution, *Cell Stem Cell* 1, 55-70, July 2007; published online 6 June 2007
 5. Meissner A *et al.*, Direct reprogramming of genetically unmodified fibroblasts into pluripotent stem cells, *Nature Biotechnology* 25, 1177-1181, October 2007; published online 27 August 2007
 6. Blelloch R *et al.*, Generation of induced pluripotent stem cells in the absence of drug selection, *Cell Stem Cell* 1, 245-247, Sept 2007
 7. Takahashi K *et al.*, Induction of pluripotent stem cells from adult **human** fibroblasts by defined factors, *Cell* 131, 861-872, 30 November 2007; published online 20 November 2007
 8. Yu J *et al.*, Induced pluripotent stem cell lines derived from **human** somatic cells, *Science* 318, 1917-1920, 21 December 2007, published online 20 November 2007
 9. Nakagawa M *et al.*, Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and **human** fibroblasts, *Nature Biotechnology* 26, 101-106, January 2008, published online 30 November 2007
 10. Hanna J *et al.*, **Treatment of sickle cell anemia mouse model** with iPS cells generated from autologous skin, *Science* 318, 1920-1923, 21 December 2007, online 6 Dec 2007
 11. Park I-H *et al.*, Reprogramming of **human** somatic cells to pluripotency with defined factors, *Nature* 451, 141-147, 10 January 2008, published online 23 December 2007
 12. Wernig W *et al.*, C-Myc is dispensable for direct reprogramming of mouse fibroblasts, *Cell Stem Cell* published online 28 December 2007
 13. Yamanaka S, Induction of pluripotent stem cells from mouse fibroblasts by four transcription factors, *Cell Proliferation* 41 (suppl 1), 51-56, January 2008
 14. Brambrink T *et al.* Sequential expression of pluripotency markers during direct reprogramming of mouse somatic cells, *Cell Stem Cell* 2, 151-159, February 2008, online 6 February 2008
 15. Aoi T *et al.*, Generation of pluripotent stem cells from adult **mouse liver and stomach** cells, *Science* published online 14 February 2008, doi:10.1126/science.1154884