

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

**Stellungnahme**

**Prof. Dr. Zimmermann**

**Themenblock 1**

**Wissenschaftliche Bewertung**

**Stellungnahme zur Anhörung vor dem Ausschuss für Bildung, Forschung  
und Technikfolgeabschätzung am 9.Mai 2007 zum Thema  
Stammzellforschung**

**Themenblock 1: Wissenschaftliche Bewertung**

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

- a) Die Generierung von hESZ-Linien ist mittlerweile ein weltweit gut etabliertes Verfahren. Diese Entwicklung überrascht nicht, da sie auf den vielfältigen Erfahrungen bei der Anwendung von tierischen (v.a. murinen) ESZ aufbaut.
- b) Die Herstellung von hESZ-Linien unter definierten, serumfreien Bedingungen ist ein entscheidender Durchbruch in Richtung therapeutischer, industrieller und diagnostischer Anwendung von ES-Zellen.
- c) Die Durchführung von hESZ-Kulturen ist nach wie vor sehr aufwendig und kostenintensiv. Es ist davon auszugehen, dass die weltweit rasante Verbreitung von hESZ-Technologien zu einer Vereinfachung der Kulturbedingungen führen wird.
- d) Humane Stammzellkulturen scheinen besonders anfällig für chromosomale Defekte zu sein. Zusätzlich ist die epigenetische Stabilität von hESZ-Linien noch nicht ausreichend untersucht. Hier besteht dringend Klärungsbedarf.
- e) Genetische Manipulationen von hESZ-Linien sind möglich geworden. Dadurch können gezielt Gene in humane Zellen eingebracht bzw. ausgeschaltet werden. Diese Verfahren öffnen die Tür für die in vitro Testung von Gentherapieverfahren an humanem Zellmaterial.
- f) Differenzierte hESZ überleben nach Implantation in Tiermodelle. Damit ist die Grundlage für eine therapeutische Anwendung gegeben. Nach wie vor sind die Neigung zur Tumorbildung und der stets allogene Charakter von ES-Zellen kritisch zu bewerten.
- g) Die Herstellung von „Phänokopien“ genetischer Erkrankungen in der Kulturschale ist eine spannende Perspektive für die Entwicklung neuer Therapieverfahren.
- h) Kerntransfertechnologien sind mit humanen Zellen prinzipiell möglich, wobei es bisher noch nicht gelungen ist, originäre humane NT-hESZ-Linien zu generieren. Dieses scheint aber eher ein technisches als ein biologisches Problem zu sein.

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

Ich denke nicht, dass eine klinische Testung von hESZ zum heutigen Zeitpunkt sinnvoll ist. Die Gefahr einer Einschleppung von undifferenzierten ESZ mit einem tumorigenen Potential erscheint mir aus heutiger Sicht als zu groß. Jedoch gibt es eine Reihe von interessanten Ansätzen (pharmakologisch sowie auch gentechnisch), um das tumorigene Potential von ES-Zellen zu kontrollieren.

Die erste Anwendung von zelltherapeutischen Verfahren mit hESZ wird vermutlich an schwerstkranken Patienten mit einer infausten Prognose im Sinne eines Therapieversuchs nach vorsichtiger Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen (z.B. bei angeborenen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Herzinsuffizienz mit schlechter Prognose).

Ich tue mich schwer einen Zeitrahmen für eine Umsetzung der therapeutischen Anwendung von hESZ vorzugeben. Die Forschung in dem Feld hat naturgemäß das Ziel einer

Therapieanwendung. Gelingt die Kontrolle des Tumorrisikos bzw. anderer organtypischer Risiken (z.B. die Gefahr der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen nach Implantation von spontan aktiven Zellen in das Herz), kann aus meiner Sicht nach adäquater präklinischer Testung im Großtiermodell eine klinische Prüfung erfolgen. Dabei wäre auch hier, wie bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, zunächst entscheidend, die Anwendbarkeit und Sicherheit einer Anwendung von hESZ zu überprüfen.

### **3) Wie schätzen Sie das aktuelle Potenzial von hESZ in der Medikamentenentwicklung, der Herstellung von Diagnosewerkzeugen oder Researchtools sowie sonstigen Anwendungen ein?**

#### Medikamentenentwicklung:

Hier hat die Anwendung von hESZ kurzfristig aus meiner Sicht das größte Potenzial, da

- a) an einem versatilen humanen Zellsystem gearbeitet werden kann, dass sich in alle Zellarten des Körpers differenzieren lässt.
- b) die mögliche Anwendung von Krankheits-Phänokopien eine gezielte Entwicklung neuer pharmakologischer aber auch gentechnologischer Therapieverfahren unterstützt.
- c) die Humantoxizität von Substanzen direkt an einem humanen Modell untersucht werden kann.
- d) ESZ-Kulturen sich standardisieren und damit prinzipiell auch weltweit vergleichbar etablieren lassen (Voraussetzung ist die Entwicklung eines Standardprotokolls zur Isolierung und Kultur der Zellen).

#### Diagnosewerkzeuge:

Hier ist die Anwendung von hESZ aus meiner Sicht weniger gut definiert. Folgende Anwendungen erscheinen mir möglich und sinnvoll:

- a) hESZ-Kulturen in undifferenzierter und differenzierter Form als Testsystem für Toxine oder Pathogene (z.B. Viren; mikrobiologische und toxikologische Testungen).
- b) Analyse von genomischen Defekten in hESZ-Kulturen aus Blastomerbiopsiematerial. Dabei bliebe idealerweise der Embryo lebensfähig und voll entwicklungsfähig.
- c) Nach gentechnologischer Modifikation ließen sich humane ESZ vermutlich als Indikatoren für biologische Prozesse etablieren.

#### Researchtools:

Hier sehe ich eine besonders attraktive Perspektive durch Anwendung von hESZ als:

- a) Modell der embryonalen Organentwicklung (Entwicklungsbiologie).
- b) Identifikation von Differenzierungsfaktoren .
- c) Identifikation von Reprogrammierungsmechanismen.
- d) Herstellung von künstlichen Geweben (Tissue Engineering) als Organentwicklungsmodell oder als „physiologisches“ Gewebemodell.

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

Die Bildung von Teratomen/Teratocarcinomen aus undifferenzierten ESZ ist gut belegt. Dagegen wurde immer von keinem bzw. einem geringen tumorigenen Potenzial adulter Stammzellen berichtet. Festzustellen bleibt allerdings, dass von Zellen mit einem hohen Wachstumspotential (Selbsterneuerung) und zugleich geringer Spezialisierung (Pluripotenz aber auch Multipotenz) immer auch die Gefahr einer Entartung (maligne Transformation) bzw. des unkontrollierten Wachstums ausgeht. Die Geschwindigkeit einer potentiellen

Tumorentwicklung ist auch von der „Zelldosis“ abhängig. Die DFG-Stellungnahme enthält eine Zusammenfassung von Berichten zum tumorigenen Potenzial von Stammzellen.

### **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 diesem Zeitraum entwickelt?**

Das einzelne hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark in der Lage sind, im Rahmen einer allogenen Transplantation das Knochenmark eines letal bestrahlten Patienten komplett zu rekonstituieren, ist lange bekannt. Neben hämatopoetischen Stammzellen sind v.a. mesenchymale Stammzellen (aus dem Knochenmark aber auch aus anderen Geweben, z.B. Fettgewebe), endotheliale Vorläuferzellen und residente Stammzellen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Für den jeweiligen Stammzelltypus ist gezeigt worden, dass es unter zum Teil sehr artifiziiellen Bedingungen (z.B. Demethylierung durch 5-Azacytidin-Behandlung) zu einer „Transdifferenzierung“ kommen kann. Wobei hier zwischen der Expression von Markerproteinen oder Transkripten auf der einen Seite und dem Nachweis einer Zelltypus spezifischen Funktion auf der anderen Seite unterschieden werden muss. Letzteres wurde v.a. in den frühen Publikationen zum Potenzial adulter Stammzellen nur selten beschrieben. Die Annahme, dass adulte Stammzellen in Bezug auf ihr Differenzierungspotential mit embryonalen Stammzellen gleich zu setzen sind, hatte nie eine solide wissenschaftliche Grundlage und macht auch vor dem Hintergrund der Bedeutung von ESZ für die individuelle Entwicklung keinen Sinn. Durch Vorbehandlung mit nachweislich tumorigenen Substanzen (z.B. 5-Azacytidin) können entwicklungsbiologisch determinierte genetische Charakteristika von somatischen Zellen ausgeschaltet werden. Dadurch kann es zu einer stochastischen Reexpression von diversen „epigenetisch gebremsten“ Genen kommen. Dieser Prozess ist nicht zielgerichtet und bedingt neben der gewünschten „Transdifferenzierung“ auch eine „maligne Transformation“. Es wäre allerdings von hohem wissenschaftlichem und schließlich auch therapeutischem Interesse, gezielt Gene in ihrem genomischen Kontext anzuschalten. Hier sehe ich ein großes Potenzial der komplementären Forschung mit hESZ. Sind die natürlichen Differenzierungsprozesse besser verstanden, könnten diese möglicherweise gezielt zur Reprogrammierung von adulten Stammzellen aktiviert werden.

Neben der Transdifferenzierung von adulten Stammzellen in einen beliebigen Zelltypus, kann die therapeutische Anwendung von somatischen Zellen durchaus auch ohne eine organspezifische Differenzierung von Nutzen sein. So ist es wahrscheinlich, dass die von verschiedenen Gruppen berichteten therapeutischen Effekte von adulten Stammzellen, z.B. im Rahmen der Behandlung von myokardialen Defekten, nicht auf eine funktionelle Integration der Stammzellen nach Transformation in Herzmuskelzellen zurück zu führen sind. Wahrscheinlicher sind indirekt protektive Effekte, die durch parakrine Faktoren (entweder von den implantierte Zellen freigesetzt oder reaktiv vom Empfängergewebe sezerniert) hervorgerufen werden. Diese Beobachtung ist von erheblicher Relevanz, da sich in diesem Fall spezifische protektive Faktoren isolieren lassen müssten. Diese könnten schließlich im Sinne einer pharmakologischen Therapie Verwendung finden. Auf der anderen Seite könnte es sich dabei um höchst komplexe Mischungen von protektiven Faktoren mit einer synergistischen Wirkung handeln. In diesem Fall wäre eine protektive Faktorenmischung vermutlich nur schwer pharmakologisch imitierbar. Daraus ergäbe sich die Konsequenz, die Implantation von Zellen, im Sinne einer Installation einer „parakrinen Fabrik“, der Einzelfaktorenapplikation vorzuziehen.

Zum heutigen Zeitpunkt sind diverse Studien zur therapeutischen Anwendung von Knochenmarkstammzellen in Infarktpatienten erfolgt. Größere Studien aus Deutschland deuten dabei auf einen therapeutischen Nutzen hin. Diese Daten sind allerdings nicht unumstritten. Im Rahmen von paneuropäischen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, prospektiven Studien soll die Relevanz der Anwendung von adulten

Stammzellen zur Behandlung von Herzmuskelschäden weiter untersucht werden (siehe auch Stellungnahme einer zu dieser Thematik eingerichteten Arbeitsgruppe der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie: Eur Heart J. 2006 Jun;27(11):1338-40).

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

Jede degenerative Erkrankung könnte theoretisch von einer Wiederherstellung der Gewebestruktur profitieren. Dazu gehören weit verbreitete Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Diabetes Mellitus, Morbus Parkinson und Multiple Sklerose genauso wie seltene genetische Erkrankungen (z.B. Leukodystrophien) oder Fehlbildungen von Organen (z.B. hypoplastische Herzen). Trotz langjähriger Grundlagenforschung sind die therapeutischen Optionen bei diesen Erkrankungen sehr begrenzt. Das liegt vor allem daran, dass es hier zu einem nicht reversiblen Gewebeuntergang kommt, der mit den bisher etablierten Therapieverfahren gehemmt, aber nicht umgekehrt werden kann.

Eine echte Gewebereparatur kann aus meiner Sicht nur erreicht werden, wenn die Gewebedefekte mit den entsprechenden organspezifischen Zellen ausgeglichen werden. Dieses scheint heute bei den meisten Organdefekten (Ausnahmen Knochenmark, Haut, Knochen und Knorpel) nur mit ESZ, mit reprogrammierten adulten Stammzellen oder durch die Aktivierung von residenten Stammzellen möglich. Die Aktivierbarkeit von residenten Stammzellen ist aber vermutlich zumeist durch die zugrunde liegende Erkrankung, durch Begleiterkrankungen oder durch das Alter der Patienten reduziert.

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

Wenn im Rahmen der humanen adulten Stammzellforschung das Ziel verfolgt wird, organspezifisch Gewebe zu ersetzen, müssen adulte Stammzellen entsprechend (trans-)differenziert werden. Dieses stellt sich in vielen Fällen schwerer als zunächst vermutet dar. Tatsächlich ist die eingeschränkte Plastizität von adulten Stammzellen keine Überraschung, sondern wurde erwartet. Um eine gezielte Reprogrammierung adulter (Stamm-)Zellen zu erreichen, müssen Gene identifiziert werden, die (1) aktivierbar sind und (2) nach Aktivierung zu einer Transdifferenzierung in den gewünschten Zelltyp beitragen.

Der Mechanismus der unbegrenzten Differenzierbarkeit ist nur in pluripotenten ESZ erhalten. Die Identifikation von Faktoren, die in diesen Zellen die Differenzierungsrichtung kontrollieren, stellt aus meiner Sicht eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Reprogrammierung von adulten Stammzellen dar. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine spontane Transdifferenzierung oder eine unspezifisch erzwungene und dabei meist nur „scheinbare“ Transdifferenzierung (z.B. als Folge einer 5-Azacytidin vermittelten Demethylierung) eine therapeutische, diagnostische oder industrielle Relevanz erreichen wird. Aus diesem Grund ist für mich die Forschung an ESZ unmittelbar mit dem potentiellen Erfolg der Arbeit mit adulten Stammzellen verbunden. Bereits heute basiert der Ansatz der Demethylierung, gefolgt von einer Stimulation von Differenzierungssignalwegen (z.B. Wnt-Signalweg), in adulten Stammzellen wesentlich auf Erkenntnissen der ESZ-Forschung.

Gelingt die komplette Entschlüsselung von Differenzierungssignalwegen, könnte eine Reprogrammierung von adulten Stammzellen möglich werden, und damit die Arbeit an hESZ eingeschränkt werden. Dass die hESZ-Forschung dadurch komplett entbehrlich wird, ist unwahrscheinlich, da es sich dabei bereits heute, v.a. im Ausland, um ein zentrales Instrument der Grundlagenforschung aber auch der therapieorientierten Forschung handelt.

Besteht das Ziel, adulte Stammzellen lediglich als Vermittler von parakrinen Mechanismen einzusetzen, ist eine komplementäre ESZ-Forschung aus meiner Sicht nicht zwingend erforderlich. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass dieser Ansatz langfristig zu einer Reparatur von großen Gewebedefekten beitragen kann. Vielmehr wäre es hier von Interesse, die Wirkung-vermittelnden Faktoren zu identifizieren und pharmakologisch nutzbar zu machen.

**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 von Techniken zur Generierung pluripotenter Stammzellen, z.B. durch Kerntransfertechniken (therapeutisches Klonen), Parthenogenese, Reprogrammierung von somatischen Zellen (u.a. durch forcierte Expression von Zellpotenz regulierenden Transkriptionsfaktoren), ist wissenschaftlich sehr spannend und könnte zu einer Einschränkung der „Embryo-verbrauchenden“ ESZ-Forschung führen. Die Generierung pluripotenter Stammzellen aus somatischen Stammzellen löst allerdings aus meiner Sicht nicht die zum Teil gegen die hESZ-Forschung angebrachten ethischen Bedenken, da auch hier zum Teil Eizellen von Spenderinnen, i.d.R. nach Superovulation, bereitgestellt werden müssen, und die Fragen zur Plastizität dieser Zellen nicht eindeutig geklärt, aber auch tatsächlich nicht ohne weiteres klärbar sind. Naturgemäß ist für die Entwicklung von Technologien zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen die Arbeit mit den originären pluripotenten ESZ absolut notwendig. So hatten Erfahrungen aus ESZ-Arbeiten einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung „Embryo-sparender“ Verfahren zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen.

**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 Arbeit mit ESZ aus anderen Spezies, wie z.B. Primaten ist sicher sinnvoll, um erste präklinische Daten zur therapeutischen Anwendung von ESZ in Großtieren zu gewinnen. Allerdings wird ein Großteil der Experimente im humanen Modell wiederholt werden müssen. Ich sehe keinen Vorteil bei der Anwendung von Primaten-ESZ im Bereich der Substanzentwicklung, Toxizitätstestung oder in der Anwendung als Diagnosewerkzeug. Primatenstammzellen scheinen ähnlich aufwendig kultivierbar zu sein wie hESZ. Eine breite Verwendung von Primaten-ESZ in diesem Gebiet halte ich daher, nur um die Daten später im menschlichen Modell wiederholen zu müssen, für nicht sinnvoll. Bei der Testung einer Therapieanwendung im Großtiermodell sind Primaten aufgrund der entwicklungsbiologischen Nähe zum Menschen sicher besonders geeignet.

Mir ist in Deutschland nur eine Gruppe bekannt, die mit ESZ von Primaten arbeitet. Hier geht es um eine therapeutische Anwendung von ESZ. Ich gehe davon aus, dass auch andere Gruppen Primaten-ESZ verwenden.

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

Eine hohe Plastizität ist für die Differenzierung in Zellen aller Keimblätter entscheidend. Damit geht zugleich auch die Gefahr eines ungebremsten Wachstums sowie einer malignen Transformation einher. Bis zur Entwicklung von Verfahren die eine Kontrolle des Wachstums von hESZ ermöglichen, wird eine Anwendung im Menschen mit einem großen Risiko behaftet sein. Aufgrund des langsamen Wachstums von hESZ wäre die Entwicklung von Tumoren erst nach einem langen Zeitraum zu erwarten, Dabei hängt die Entwicklung von Tumoren sicher auch von der „Zelldosis“ ab. Aus meiner Sicht muss das Ziel verfolgt werden, Zellen mit einer hohen Plastizität in vitro zu identifizieren und diese dann differenziert mit niedriger bzw. keiner Plastizität zu implantieren.

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

Das Ziel einer Zelltherapie wäre immer pathophysiologische Mechanismen zu unterbrechen. Eine immunverträgliche Anwendung von hESZ erscheint nur mit den neuen, nach 2002 unter serumfreien Bedingungen entwickelten und karyotypisch normalen Zellen möglich. Dabei wäre es denkbar hESZ-Banken anzulegen, die alle Immuntypen abdecken und damit „immunverträglich“ implantiert werden könnten. Hier sei allerdings betont, dass alleine die Kultur (vermutlich auch unter serumfreien Bedingungen bzw. in autologem Serum) zu Änderungen von Membraneigenschaften im Sinne einer Präsentation von Autoantigenen führen könnte. Diese Hypothese bleibt zu überprüfen. Immunintoleranz ist aus meiner Sicht kein Ausschlusskriterium für die Anwendung von Stammzellen, da diese als Alternative zur allogenen Organtransplantation (hier ist eine Immunsuppression immer erforderlich) verstanden werden muss.

**12. Welche Veränderung 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 Veränderungen, hinsichtlich des Abstoßungs- und tumorauslösenden Potenzials? Können mit den in Deutschland zulässigen Stammzelllinien die weltweit relevanten und aktuellen Forschungsfragen bearbeitet werden?**

Nach 2002 wurden die ersten hESZ-Linien unter gut definierten serumfreien Bedingungen etabliert. Diese Zellen sind prinzipiell für klinische und industrielle Anwendungen nutzbar, da die Anforderungen nach guter Herstellungspraxis [GMP] und guter Laborpraxis [GLP] erfüllt sind.

Die Charakterisierung von hESZ-Linien ist noch nicht abgeschlossen. Einzelne hESZ-Linien wurden allerdings bereits miteinander verglichen. Dabei zeigten sich Gemeinsamkeiten aber auch Unterschiede. Vermutlich ist das Differenzierungspotenzial der verfügbaren hESZ-Linien unterschiedlich. Bei den zur Verfügung stehenden hESZ-Linien handelt es sich i.d.R. nicht um hES-Klone (d.h. Nachkommen aus einer definierten Mutterzelle). Die

Zusammensetzung der Zelllinien aus unterschiedlichen Zellklonen sowie Änderungen der klonalen Zusammensetzung im Laufe der Kultur können zu Unterschieden der genetischen und epigenetischen Charakteristika der „gleichen“ hESZ-Linie beitragen. D.h. es handelt sich dabei i.d.R. um schlecht definierte klonale Mischungen. Klonale hESZ wären vermutlich besser standardisierbar. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass es auch hier zu Unterschieden der Karyotypen und epigenetischen Modifikationen alleine durch die unterschiedlichen Kulturbedingungen kommen kann. Ursächlich sind vermutlich auch schwer kontrollierbare stochastische Prozesse. Hier besteht weiterhin Klärungsbedarf.

Das tumorigene Potential unterschiedlicher pluripotenter hESZ-Linien sollte sich nicht unterscheiden.

Die in Deutschland zur Verfügung stehenden hESZ-Linien eignen sich für einen Großteil der experimentellen Fragestellungen. Jedoch ist eine therapeutische Anwendung aufgrund der verwendeten Kulturbedingungen (u.a. potenziell kontaminiert) nicht möglich (GLP und GMP Richtlinien sind nicht erfüllt). Darüber hinaus ist eine industrielle Anwendung dieser Zellen vermutlich ebenfalls schwierig, da diese Zellen nicht gut charakterisiert sind, und es selbst innerhalb „gleicher“ Linien Unterschiede in der chromosomalen Stabilität und im Differenzierungsverhalten gibt. Die Anwendung neuer gut standardisierter hESZ-Linien wird vermutlich in absehbarer Zeit auch international zu einem Standard werden. In diesem Fall wären deutsche Forscher unter der jetzigen Gesetzgebung massiv benachteiligt.

Die Entwicklung auf dem Gebiet der Gewinnung von hESZ-Linien mit genetischen Defekten kann wesentlich zu einem besseren Verständnis von Krankheitsprozessen sowie deren Behandlung führen. Diese Zelllinien stehen deutschen Forschern, im Gegensatz zu anderen Forschern weltweit und auch besonders innerhalb der EU, nicht zur Verfügung. Die Anwendung von hESZ von wenigen und dabei zum Teil wenig gut ausgewiesenen Gruppen birgt die Gefahr der Monopolisierung und Nischenbildung. Nicht zuletzt aufgrund der weltweiten begrenzten Anwendung der Kerntransfertechnik (therapeutisches Klonen) wurde es möglich, dass Daten hochrangig publiziert werden konnten (Hwang et al. in Science), die sich später als Fälschungen herausstellten. Gerade um die Bildung schwer zu kontrollierender Wissenschaftsnischen zu verhindern, ist es wichtig, Forschungsmonopole, v.a. in zukunftsweisenden Schlüsseltechnologien, zu verhindern. Für eine funktionierende wissenschaftliche Kontrolle ist der freie Austausch von Protokollen von zentraler Bedeutung. Nur so zeigt sich, ob Daten reproduzierbar sind. Zurzeit sind deutsche Wissenschaftler aus diesem Wettbewerb ausgeschlossen und auf Expertenwissen aus dem Ausland angewiesen.

### **13. Wie schätzen Sie bei unverändertem Stammzellgesetz die Perspektive für die Stammzellenforschung in Deutschland ein – bezüglich der Forschung mit hESZ und mit adulten Stammzellen?**

Die Entwicklungen hESZ-Technologien werden rasant voran gehen. Heute ist schwer abschätzbar, ob sich von hESZ abgeleitete Zellen tatsächlich therapeutisch einsetzen lassen. Ähnliches gilt auch für adulte Stammzellen. Die geringe Plastizität von adulten Stammzellen überrascht nicht und schränkt die Anwendung dieser Zellen deutlich ein. Eine Anwendung von adulten Stammzellen z.B. bei genetisch determinierten Erkrankungen ist ebenfalls fraglich. Ein therapeutischer Nutzen von adulten Stammzellen erscheint dennoch möglich. Dieser beruht höchst wahrscheinlich nicht auf einem relevanten Gewebeersatz, sondern eher auf einer Freisetzung von protektiven Faktoren. Die Aktivierung von residenten Stammzellen scheint möglich, ist aber vor dem Hintergrund, dass die Stammzellnischen im Körper mit zunehmendem Alter an Aktivität verlieren und theoretisch bei chronischen Erkrankungen mit betroffen sind, wenig Erfolg versprechend. Die Klärung dieser Fragen ist bei unverändertem Stammzellgesetz möglich. Um die Fragen nach der Anwendbarkeit von hESZ zur Gewebeersatztherapie bei chronisch degenerativen Erkrankung klären zu können,



ist eine Änderung des Stammzellgesetzes nötig. Die bisher zur Verfügung stehenden Zellen eignen sich hier nur begrenzt für einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn.

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

Aus eigenen Erfahrungen kann ich von Bedenken von Kooperationspartnern berichten, die sich durch die restriktive deutsche Gesetzgebung „bedroht“ fühlten. Ich selber kenne keinen deutschen Forscher, der sich aufgrund der Gesetzgebung daran hat hindern lassen, im Ausland mit hESZ zu arbeiten. Ich kenne dagegen einige Wissenschaftler, die gezielt ins Ausland gegangen sind, um dort mit hESZ zu arbeiten.

Die Reglementierung der hESZ-Arbeiten in Deutschland durch die eingerichtete Ethikkommission und das Robert-Koch-Institut begrüße ich außerordentlich. Dadurch wird die Anwendung von hESZ in Deutschland klar geregelt. Dennoch besteht dringender Klärungsbedarf, was die Rechtsprechung anbelangt. Im Ausland tätige deutsche Forscher können aus meiner Sicht, v.a. bei Bezahlung durch den ausländischen Partner, nicht für direkte oder indirekte Kontakte mit in Deutschland nicht genehmigten hESZ-Arbeiten haftbar gemacht werden, so sie denn den lokalen Gesetzmäßigkeiten entsprechen, und es sich dabei nicht um „Auftragsforschung“ aus Deutschland handelt und dabei die Vorgaben des ESchG eingehalten werden.

Eine europäische Harmonisierung der Stammzellgesetze ist dringend erforderlich. Selbst in Europa droht ein Wissenschaftstourismus in Staaten mit einer weniger rigiden Stammzellgesetzgebung. Kooperationen im Rahmen des 7. FRP sehe ich bisher nicht als problematisch an, solange deutsche Forscher das ESchG respektieren. Eine Abschaffung der Stichtagregelung würde allerdings auf allen Seiten Klarheit und auch Rechtssicherheit schaffen.

**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?**

Durch die Begrenzung auf die vor dem Stichtag generierten hESZ-Linien sind deutsche Forscher bereits heute von vielen zukunftsweisenden Untersuchungen ausgeschlossen. Dies betrifft die therapeutische Anwendung, aber auch die industrielle Anwendung, da es heute besser standardisierte Zelllinien gibt, die vermutlich reproduzierbarere und damit validere Aussagen auch im Bereich der Substanzentwicklung ermöglichen. Bei Bestand der Gesetzgebung ist davon auszugehen, dass relevante Befunde der hESZ-Forschung nicht in Deutschland erhoben werden. Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass deutsche Forscher im Ausland tätig sind/werden. Eine Änderung des Stammzellgesetzes würde sicher auch eine Rückkehr von deutschen Wissenschaftlern zur Folge haben, da diese dann die Möglichkeit zur Fortsetzung ihrer Forschung sehen würden. Aufgrund der Perspektive der hESZ-Forschung ist diese Feld zurzeit besonders für junge Wissenschaftler besonders attraktiv.

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

Zur Beantwortung dieser Frage wird auf die Stellungnahme der DFG bzw. auf die Tätigkeitsberichte der Ethikkommission verwiesen.

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

hESZ:

Die Rolle von in Deutschland tätigen Forschern wird in diesem Bereich ohne Änderung des Stammzellgesetzes marginal bleiben. Dieses ist vor allem vor dem Hintergrund der Identifikation von Stammzellen als Schlüsseltechnologie für die Entwicklung neuer Therapieverfahren von zurzeit nur schlecht behandelbaren Erkrankungen bedauerlich. Zugleich würde das ohne Zweifel vorhandene Potenzial deutscher Wissenschaftler in diesem Feld ungenutzt bleiben.

Adulte Stammzellen:

Hier sehe ich zunächst einmal keine direkten Einschränkungen durch das Stammzellgesetz. Allerdings ist die Übertragung von Daten, die aus Versuchen mit hESZ stammen, auf adulte Stammzellen in Deutschland deutlich eingeschränkt. Damit hat die rigide Gesetzgebung in Deutschland ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die adulte Stammzellforschung.

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

Hierzu wird v.a. auf den Bericht der DFG verwiesen. Die in Deutschland verfügbaren hESZ-Linien unterliegen komplexen patentrechtlichen Bestimmungen. Eine Kommerzialisierung von erhobenen Befunden ist dadurch zum Teil nicht ohne weiteres möglich. Ich halte die Patentierung von hESZ-Linien für nicht sinnvoll, da die Herstellung einer Zelllinie aus meiner Sicht zunächst keine erfinderische Leistung darstellt, und das grundsätzliche Verfahren zur Herstellung von ESZ-Linien seit 25 Jahren etabliert ist. Ich halte es aber für absolut notwendig Verfahren patentrechtlich schützen zu können, die dazu führen, hESZ therapeutisch oder industriell nutzbar zu machen. Dies beinhaltet für mich u.a. Verfahren (1) zur gezielten Differenzierung, aber auch zur Verhinderung einer Differenzierung, (2) zum Erhalt der genomischen und epigenetischen Stabilität, (3) zur Entwicklung von Substanz-Screening Apparaturen z.B. zur Toxizitätstestung oder Arzneimittelentwicklung, und (4) zur direkten therapeutischen Nutzbarmachung von ESZ (u.a. gentechnische Veränderungen z.B. zur Minimierung des tumorigenen Potenzial, Tissue Engineering Verfahren). Da der rigide Umgang mit hESZ im Europäischen Patentamt jede Patentierung von Verfahren an hESZ verhindert, ist zu erwarten, dass ESZ-Schlüsseltechnologien außerhalb Europas patentiert werden und später vermutlich nur im Lizenzverfahren in Deutschland genutzt werden können. Dieses Problem ist schon heute bei der Notwendigkeit einer Unterzeichnung komplexer MTAs bei Import der in Deutschland „zugelassenen“ hESZ-Linien offensichtlich.

**Themenblock 2: Ethische Bewertung**

**19.) Wie bewerten Sie die im Stammzellgesetz getroffene Entscheidung zum Umgang mit embryonalen Stammzellen in Deutschland auch im Hinblick auf die nationale und internationale Entwicklung? Trifft das Stammzellgesetz eine ethisch angemessene Entscheidung im Hinblick auf die betroffenen Positionen (Menschenwürde, Recht auf Leben, Ethik des Heilens, Forschungsfreiheit)?**

Das Stammzellgesetz in seiner gegenwärtigen Form verbietet die Einfuhr und die Verwendung von hESZ grundsätzlich, lässt aber dann unter bestimmten Voraussetzungen Ausnahmen zu. Dabei ist die Anwendung an die Erfüllung von in §5 des StZG formulierten Kriterien (aus meiner Sicht sinnvoll) gebunden. Deren Einhaltung wird durch das Robert-Koch-Institut sowie die Zentrale Ethikkommission für Stammzellforschung beurteilt bzw. überwacht (aus meiner Sicht sinnvoll). Zum Zeitpunkt der Gesetzgebung war die Stichtagsregelung ein sinnvoller Kompromiss, der für Befürworter wie auch Gegnern der Stammzellforschung gleichermaßen akzeptabel war. Die Strafandrohung bei gleichzeitig formuliertem Verbot der Arbeit mit hESZ hat jedoch sowohl bei deutschen Wissenschaftlern wie auch deren ausländischen Kooperationspartnern zu großer Unsicherheit geführt.

Aus meiner Sicht sollten die Stichtagsregelung, wie auch die Strafbarkeitskriterien geändert werden. Auch die Formulierung eines grundsätzlichen Verbots der Arbeit mit hESZ erscheint mir nicht konsequent und vor allem vor dem Hintergrund des enormen direkten und indirekten therapeutischen Potenzials, wie auch der Bedeutung von ESZ-Technologien für die Grundlagenforschung nicht sinnvoll. Das StZG beschneidet durch das grundsätzliche Verbot der Arbeit mit hESZ die Forschungsfreiheit maßgeblich und führt damit zu einem unsicheren Umgang mit dieser Schlüsseltechnologie in der Grundlagenforschung wie auch in der therapieorientierte Forschung. Inwiefern die Menschenwürde und das Recht auf Leben durch die Forschung an hESZ betroffen sind, wurde in den vergangenen Jahren umfangreich diskutiert. Auch heute ist nicht davon auszugehen, dass die sehr unterschiedlichen Denkweisen zu einem Konsens finden werden. Lassen sich von den Arbeiten mit hESZ im Inland oder Ausland neue Therapiemöglichkeiten direkt (z.B. Zelltherapie) oder indirekt (z.B. Substanzentwicklung) ableiten, würde bei konsequenter Umsetzung der Standpunkte entweder eine Annahme bzw. Ablehnung einer entsprechenden Therapieform folgen. Bei Ablehnung einer nachweislich wirksamen Therapieform würde aus meiner Sicht die Ethik des Heilens verletzt.

**20) Welchen ethischen Stellenwert messen Sie dabei jeweils den einzelnen Regelungskomponenten zu:**

Stichtagsregelung:

Die Beschränkung auf hESZ, die vor dem 1. Januar 2002 gewonnenen wurden, hat auf der einen Seite die Forschung an hESZ in Deutschland erst möglich gemacht, berücksichtigt jedoch nicht die rasanten Fortschritte der hESZ-Forschung der letzten Jahre. Diese wurden leider weitestgehend ohne deutsche Beteiligung gemacht (siehe Übersichten der Publikationen zum Thema hESZ in der Stellungnahme der DFG). Bei unveränderter Stichtagsregelung sind deutsche Wissenschaftlern von Tätigkeiten mit neuen („besseren“) hESZ im Inland und Ausland ausgeschlossen. Da nur die neuen hESZ unter standardisierten Bedingungen isoliert und gehalten wurden/werden, werden sich diese in absehbarer Zeit zu einem internationalen Standard entwickeln. Die jetziger Gesetzesprechung würde zu einem „Ausklinken“ bzw. einer starke Einschränkung der Relevanz der hESZ-Forschung in Deutschland führen. Damit wäre dann aber auch die ethische Begründbarkeit der hESZ-Forschung (i.S. einer Verfolgung hochrangiger Forschungsziele) infrage gestellt. Ich halte es nicht für realistisch, dass eine Legitimierung der hESZ-Forschung, bei gleichzeitiger Einhaltung der Vorgaben des ESchG, zu einer Auftragsherstellung von neuen ESZ-Linien durch deutsche Wissenschaftler im Ausland führt. Vielmehr halte ich es für sinnvoll auf

europäischer Ebene einen Konsens über die Gewinnung, Lagerung und Bereitstellung standardisierter hESZ zu finden. Vorstellbar wäre eine Institution, vergleichbar mit Eurotransplant in Leiden, die hESZ für grundlagenorientierte und therapeutische Forschung lagert und bei Bedarf und ethischer Vertretbarkeit zur Verfügung stellt.

Der tatsächliche Bedarf an unterschiedlichen hESZ-Linien ist aus meiner Sicht sehr überschaubar und abhängig von der entsprechenden Fragestellung. So ist der Bedarf in der reinen Grundlagenforschung aus meiner Sicht auf wenige, aber dafür gut charakterisierte männliche und weibliche hESZ-Linien begrenzt. Bei der therapieorientierten Forschung sind zunächst ebenfalls nur wenige hESZ-Linien für die Substanzentwicklung nötig (dieses ist aus Standardisierungsgründen sogar wünschenswert). Bei der Absicht krankheitsspezifische hESZ-Linien zu generieren und daran Therapien zu entwickeln, werden naturgemäß einzelne hESZ-Linien pro Krankheit benötigt. Ob sich dieses Vorgehen tatsächlich als nützlich erweisen wird, muss noch demonstriert werden. Eine echte zelltherapeutische Anwendung von hESZ ist aus meiner Sicht noch nicht absehbar. Hier wären aber idealerweise ca. 100-500 hESZ-Linien nötig, um immunkompatible Zellen für jeden Patienten zur Verfügung zu haben. Auch wenn diese Anwendung äußerst vielversprechend erscheint, wird eine sichere klinische Umsetzung aus meiner Sicht nicht in den nächsten Jahren erfolgen. Dennoch ist es nicht unwahrscheinlich, dass nach umfangreicher präklinischer Testung auch in absehbarer Zeit klinische Prüfungen durchgeführt werden. Bei Nachweis einer sicheren Anwendung wäre nach Nutzen-Risiko-Abwägung ein Therapieversuch auch im Menschen denkbar. Eine Stichtagsregel würde die Anwendung (im Rahmen von präklinischen aber auch klinischen Testungen) von neuen „Zellen“ verbieten. Trotz Stichtagsregelung in Deutschland und andern Staaten werden zurzeit viele neue hESZ-Linien etabliert. Diese Entwicklung ist aus meiner Sicht unabhängig von einer deutschen Stichtagsregelung. Stehen standardisierte Zellkollektive zur Verfügung, ist eine Generierung von wiederum neuen hESZ nur begrenzt nötig (z.B. zur Erneuerung von alten hESZ-Linien).

#### Strafandrohung:

Die Strafandrohung in jetziger Form hat v.a. zu Unsicherheit von im Ausland tätigen deutschen Forschern sowie ausländischen Kooperationspartnern geführt. Die Tätigkeit deutscher Wissenschaftler im Ausland ist bereits durch das ESchG sowie durch das StGB geregelt und schließt eine aktive Teilnahme an der Zerstörung von menschlichen Embryonen für Forschungszwecke aus. Auch dieser Punkt ist sicher diskutabel, aber nicht Bestandteil der jetzigen Anhörung. Ein Wegfall der Stichtagsregelung würde die internationale Zusammenarbeit deutscher Wissenschaftler deutlich vereinfachen und auch hier für Klarheit sorgen.

#### Beschränkung der Einfuhr auf Forschungszwecke:

Dieses muss aus meiner Sicht auch die unmittelbare Therapieforschung (präklinisch und klinisch) wie auch die Substanzentwicklung/Testung mit einschließen. Eine therapeutische Anwendung wird umfangreiche tierexperimentelle und klinische Studien zwingend erforderlich machen. Es ist nicht davon auszugehen, dass die therapeutische Relevanz von hESZ in den nächsten 5 Jahren eindeutig festgestellt werden kann. Eine erneute Beratung zur Erweiterung der Einfuhrgenehmigung kann daher zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Die Anwendung von hESZ in der Substanzentwicklung/Testung ist dagegen bereits heute sinnvoll und sollte in der Formulierung des StZG Berücksichtigung finden.

**21) Ist die Änderung des Stammzellgesetzes aus ethischer Sicht für Sie notwendig bzw. haben sich seit der Verabschiedung des Stammzellgesetzes Gründe für eine Veränderung ergeben? Wenn ja, welche Änderungen wären für Sie ethisch vertretbar?**

Ich halte eine Änderung des Stammzellgesetzes für notwendig, um deutschen Wissenschaftlern (akademisch oder industriell) zu ermöglichen, aktiv zur Entwicklung von Stammzellschlüsseltechnologien beizutragen. Dabei sind die Bestimmungen des ESchG einzuhalten.

Eine Abschaffung des Stichtages halte ich für sinnvoll und eine konsequente Folge der Bewertung der nationalen und internationalen hESZ-Forschung der letzten 5 Jahre. ESZ besitzen ein herausragendes Potenzial industriell (u.a. Substanzentwicklung), grundlagenwissenschaftlich (u.a. Entwicklungsbiologie) sowie therapeutisch (u.a. Gewebereparatur/Geweberegeneration) genutzt zu werden. Ebenfalls ist die Forschung an hESZ aus meiner Sicht für die Weiterentwicklung von adulten Stammzelltechnologien bzw. zur Reprogrammierung von somatischen Zellen zwingend erforderlich. Die Herstellung von hESZ-Linien ist wissenschaftlich keine größere Herausforderung. Es besteht aus meiner Sicht aber auch kein Bedarf hESZ-Linien in großem Maßstab zu generieren (v.a. dann nicht, wenn hESZ-Linien frei von patentrechtlichen Ansprüchen sind). Auch im Bereich der murinen ESZ-Forschung werden vornehmlich einige wenige Stammzelllinien verwendet. Dieses Vorgehen führt v.a. zur Standardisierung wissenschaftlicher Datenerhebung und reduziert den zeitlichen und finanziellen Aufwand der ESZ-Forschung entscheidend. Eine ähnliche Entwicklung erwarte ich auch für den Bereich der hESZ-Forschung.

Das Konzept der Herstellung von Krankheitsphänokopien in ESZ-Kulturen ist relativ neu und wird die Generierung von unabhängigen hESZ-Linien für jedes zu erforschende Krankheitsbild erforderlich machen. Eine Alternative zur Gewinnung von ESZ aus betroffenen Embryonen wäre die Anwendung der Kerntransfertechnologie. Die Gewinnung entsprechender ESZ-Linien ist durch das ESchG in Deutschland untersagt, erfolgt aber in großem Stil bereits im Ausland. Der tatsächliche Nutzen und hier v.a. die Validität von hESZ-Phänokopie für die Therapieentwicklung ist allerdings nicht unumstritten und muss noch demonstriert werden. Da diese Zellen fortlaufend entwickelt werden, wäre eine effektive Nutzung dieser Zellen nur bei Abschaffung des Stichtags möglich.

Ein weiteres Argument für die Abschaffung des Stichtags ist die Beteiligung von deutschen Wissenschaftlern an der Etablierung von Stammzellbanken für etwaige therapeutische Anwendungen. Eine solche Stammzellbank wird vermutlich wenige hundert gut charakterisierte und standardisierte ESZ-Linien enthalten, um jeden humanen Immuntyp abdecken zu können. Dieses Zellmaterial wäre das Ausgangsmaterial für eine standardisierte „Regenerative Medizin“. Entsprechende Zellkollektive würden „Regenerationsmedizinern“ zur Verfügung gestellt werden, die dann wiederum die Zellen nach Differenzierung einzeln oder als Gewebekonstrukt im Patienten anwenden könnten. Wie bereits oben erwähnt, wäre aus meiner Sicht die Etablierung eines zentralen europäischen „Zellkollektivs“ sinnvoll. Diese Institution wäre für die Bereitstellung von standardisierten hESZ-Linien bei Bedarf verantwortlich. Eine entsprechende Regelung ließe sich sicher auch für die wissenschaftliche und industrielle Nutzung von hESZ-Linien realisieren und würde einen hohen Qualitätsstandard gewährleisten und darüber hinaus die Anzahl der hESZ-Linien auf ein notwendiges Minimum reduzieren. Alleine vor dem direkt oder indirekt aus hESZ ableitbaren therapeutischen Potenzial und vor dem Hintergrund der mangelhaften Versorgung chronisch degenerativ erkrankter Patienten halte ich ein durch das Stammzellgesetz reguliertes Genehmigungsverfahren ohne Stichtagregelung für ethisch dringend geboten.

Die Erweiterung des Einfuhrzwecks für therapeutische Anwendungen halte ich zum jetzigen Zeitpunkt für nicht notwendig, solange der bisherige Einfuhrzweck (für Forschung) auch die präklinische und klinische Forschung sowie die Substanzentwicklung und Substanztestung beinhaltet.

**22. Welchen Stellenwert haben im Zusammenhang der Stammzelldebatte die unter anderem in der „DFG-Denkschrift zur guten wissenschaftlichen Praxis“ genannten ethischen und moralischen Werte wie zum Beispiel die Aufrichtigkeit hinsichtlich der Bewertung von realen und virtuellen Nutzbarkeit von Forschungsergebnissen?**

Grundsätzlich gehört die Einhaltung guter wissenschaftlicher Praxis zu den zentralen Werten in der experimentellen Forschung. Im Rahmen der Stammzelldebatte erscheinen mir hier u.a. folgende Punkte im Hinblick auf eine kritische Bewertung eigener Befunde bemerkenswert:

- 1) Die Annahme, dass embryonale und adulte Stammzellen ein vergleichbares Entwicklungspotenzial haben, hatte nie eine echte wissenschaftliche Grundlage. Hier bedarf es sicher einer neuen Diskussion, die den Begriff der Zellplastizität definiert. Aus meiner Sicht ist dafür der Nachweis einer spezifischen Zellfunktion in einem kontaminationsfreien System ex vivo notwendig. Einschränkend sei gesagt, dass entsprechende Systeme nicht immer zur Verfügung stehen.
- 2) Der Ausblick einer regenerativen Therapie mit Zellen ist sicher attraktiv, aber zum heutigen Zeitpunkt noch immer sehr spekulativ. Mechanistische Fragen sind zumeist nicht gut geklärt (virtueller Nutzen). Die auf den ersten Blick weniger attraktive Anwendung von Stammzellen in der Substanzentwicklung ist dabei bereits Realität (realer Nutzen). Hier ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass Stammzell-abgeleitete Zelltypen i.d.R. einen niedrigen Differenzierungsgrad aufweisen und damit nur selten eine physiologische Situation simulieren.
- 3) Das „Stammzellfeld“ wurde durch das wissenschaftliche Fehlverhalten von der Arbeitsgruppe Hwang aus Südkorea sowie durch andere Beispiele in Verruf gebracht. Eine Ursache für das wissenschaftliche Fehlverhalten von Hwang et al. (humane Kerntransferarbeiten in Südkorea) war sicher auch das Nischendasein dieser Forscher gepaart mit dem enormen „Prestigegewinn“ durch die zweifelhaften Entdeckungen. Zugleich war die sonst übliche wissenschaftliche Überprüfung der Behauptungen von Hwang et al. auch durch die restriktiven Stammzellgesetze kaum möglich.

**23. Wie bewerten Sie aus ethischer Sicht die Perspektive der kommerziellen Nutzbarkeit der embryonalen Stammzellforschung?**

Die Kommerzialisierung von auf hESZ basierenden Verfahren wird die Geschwindigkeit der Weiterentwicklung dieser Technologien entscheiden. Während naive hESZ-Linien selber keinen patentrechtlichen Restriktionen unterliegen sollten und damit der grundlagenorientierten und therapieorientierten Forschung frei zur Verfügung stehen sollten, ist die Kommerzialisierung von Verfahren, die eine zuverlässige Anwendung (industriell oder therapeutisch) von hESZ-Technologien ermöglichen absolut notwendig und aus meiner Sicht auch durchaus legitim. Unter den jetzigen Bedingungen sind Erkenntnisse aus der Forschung mit den bis zum 1.1.2002 entwickelten hESZ zunächst nur durch die Bereitsteller der Stammzellen (WiCell, ESI) kommerziell nutzbar. Dies wird bei Wegfall der Stichtagregelung und nicht-kommerzieller Bereitstellung von hESZ ohne Patentschutz nicht mehr der Fall sein. Hier bestehen aus meiner Sicht attraktive Chancen für deutsche Universitäten aber auch für die Industrie. Der individuelle Schutz der menschlichen Zellen bzw. die Menschenwürde werden aus meiner Sicht durch eine Patentierung und Kommerzialisierung von industriellen bzw. therapeutischen Verfahren, die grundsätzlich auf alle hESZ anwendbar wären, nicht berührt.

**Themenblock 3: Rechtliche Bewertung**

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

Siehe v.a. DFG-Stellungnahme zu den sehr unterschiedlichen rechtlichen Regelung in Europa.

Die deutsche Rechtsprechung ist hier als sehr restriktiv einzustufen. Im Rahmen einer europäischen Harmonisierung sollte die Anwendung von hESZ vereinfacht werden. Es ist nicht davon auszugehen, dass die deutsche Rechtsprechung einen wesentlichen Einfluss auf den Verbrauch von Embryonen außerhalb von Deutschland hat. Die Auftragsherstellung von hESZ-Linien sollte unterbunden werden. Eine Herstellung, Lagerung und Bereitstellung von standardisierten hESZ-Linien für den akademischen wie auch industriellen Gebrauch sollte idealerweise über eine europäische Institution (z.B. „EuroESCell“ in Anlehnung an Eurotransplant) erfolgen. Damit könnte die Einhaltung der im StZG formulierten ethischen Anforderungen kontrolliert werden. Solange deutsche Wissenschaftler nicht zur Herstellung von hESZ beitragen, bleibt dabei auch des ESchG unberührt.

**25. Ist eine Änderung des StZG aus rechtlicher Sicht für Sie notwendig? Wenn ja, welche Änderungen wären im Hinblick auf zu schützende Schutzgüter vertretbar?**

Die Abschaffung des Stichtags sehe ich als notwendig an. Zugleich würde sich die Strafandrohung dann nur noch auf den unerlaubten Import sowie nicht genehmigte Arbeiten mit hESZ in Deutschland beziehen. Kooperationen mit internationalen Partnern werden dadurch vereinfacht. „Forschung“ als Einfuhrzweck sollte neben Grundlagenforschung auch die therapieorientierte Forschung (präklinische und klinische Studien) wie auch die Substanzentwicklung und Testung umfassen. Verfahren, die eine therapeutische bzw. industrielle Anwendung von hESZ möglich machen, sollten schützbar sein. Naive hESZ-Linien sollten dagegen keinem Patentschutz unterliegen.

**26. Halten Sie die aktuelle Stichtagsregelung mit Blick auf den vom StZG intendierten Embryonenschutz für notwendig?**

Nein.

**27. Wie bewerten Sie in diesem Zusammenhang den Gesetzentwurf der Fraktion der FDP zum StZG?**

Damit wird der rasanten Entwicklung im Bereich der hESZ-Forschung Rechnung getragen, ohne dass der Embryonenschutz eingeschränkt wird. Allerdings bleibt das grundsätzliche Verbot von Einfuhr und Verwendung von hESZ (StZG §1 Abs. 1) nach wie vor inkonsequent.

**28. Wie beurteilen Sie den Vorschlag, nach fünf Jahren eine Evaluation der Auswirkung des StZG zwingend vorzusehen?**

Aufgrund des rasanten Erkenntnisgewinns im Bereich der hESZ-Forschung und der besonderen ethischen Verpflichtung gegenüber der Thematik halte ich dieses Vorgehen für angebracht. Nach 5 Jahren wird sich vermutlich die Frage nach der therapeutischen Anwendbarkeit von hESZ besser beantworten lassen. Diesbezüglich müssten die Einfuhrbestimmungen dann erneut diskutiert werden

**29. Wie bewerten Sie die aktuelle Stichtagsregelung mit dem Blick auf das Grundgesetz? Schafft die aktuelle Regelung einen verfassungsgemäßen Ausgleich zwischen den konfligierenden Grundrechten?**

Diese Frage übersteigt meine Kompetenz und sollte von einem Juristen beantwortet werden.

**30. Welche Alternativen halten Sie rechtlich für vertretbar?**

s. Punkt 29

**31. Wie beurteilen Sie das Risiko für deutsche Forscher, sich bei internationalen Kooperationen im Bereich der Stammzellforschung gem. § 13 StZG strafbar zu machen? Ist die Regelung des § 13 StZG diesbezüglich hinreichend bestimmt?**

Im Ausland tätige Wissenschaftler, die nicht im Konflikt mit dem ESchG stehen, sollten durch eine Änderung des StZG Rechtssicherheit erfahren. Es ist nicht praktikabel, dass ein deutscher Wissenschaftler für Tätigkeiten im Ausland eine Genehmigung beim RKI einholen muss, wenn die Tätigkeiten unter Aufsicht, Anleitung und Finanzierung des internationalen Partners statt finden und es sich dabei nicht um Auftragsforschung für einen deutschen Partner handelt.

**32. Welchen Regelungsbedarf sehen Sie für eine Strafandrohung in Abgrenzung zum Embryonenschutzgesetz?**

Bei Wegfall der Stichtagsregelung sehe ich nur die Notwendigkeit, den nicht genehmigten Import und Gebrauch von hESZ unter Strafe zu stellen

**33. Welche Alternativen zur Regelung des §13 StZG wären für Sie rechtlich vertretbar?**

s. Punkt 32



Prof. Dr. W.-H. Zimmermann, Hamburg der 5.5.2007