



Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften / Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (Hrsg.)

Stammzellforschung : aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen ; Kurzfassung

Stem cell research : current scientific and societal developments ; summary

Berlin: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2017
ISBN: 978-3-939818-76-2

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29905](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29905)

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Kurzfassung des
Themenbandes
„Stammzellforschung“
der interdisziplinären
Arbeitsgruppe
Gentechnologiebericht

Summary of the Topic Volume
„Stem Cell Research“ of the
Interdisciplinary Research
Group *Gene Technology*
Report

STAMMZELLFORSCHUNG

Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen

STEM CELL RESEARCH

Current Scientific and Societal Developments

BERLIN-BRANDENBURGISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
BERLIN-BRANDENBURG ACADEMY OF SCIENCES AND HUMANITIES



berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW)
Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities

STAMMZELLFORSCHUNG
Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen

STEM CELL RESEARCH
Current Scientific and Societal Developments

Kurzfassung
Summary



STAMMZELLFORSCHUNG
AKTUELLE WISSENSCHAFTLICHE UND
GESELLSCHAFTLICHE ENTWICKLUNGEN

STEM CELL RESEARCH
CURRENT SCIENTIFIC AND
SOCIETAL DEVELOPMENTS

Kurzfassung
Summary

Herausgeber: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

Editor: Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities
Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report*

Konzeption Concept:

Lilian Marx-Stölting, marx-stoelting@bbaw.de

Hannah Schickl, schickl@bbaw.de

Martin Zenke, martin.zenke@rwth-aachen.de

Übersetzung Translation: Sharpe Translations, Berlin

Grafik Layout: angenehme gestaltung/Thorsten Probst

Druck Print: Medialis, Berlin

© Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2017

Jägerstraße 22–23, 10117 Berlin, www.bbaw.de, info@gentechnologiebericht.de

Die Publikation erscheint mit Unterstützung des Regierenden Bürgermeisters
von Berlin – Senatskanzlei – Wissenschaft und des Ministeriums für
Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg.

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Herausgebers.

No part of this booklet may be reproduced without express permission of the publisher.

ISBN: 978-3-939818-76-2

INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung (L. Marx-Stölting, H. Schickl, M. Zenke)	7
Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung: eine Einführung	11
Problemfelder und Indikatoren zur Stammzellforschung	12
Zusammenfassungen zum Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen	13
Genomeditierung durch CRISPR und Co	16
Zelltherapeutika auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen: internationale klinische Studien im Überblick	16
Ungeprüfte Stammzelltherapieangebote	17
Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem?	18
Embryonen, Tiermodelle, Chimären. Stammzell-Ethik in Großbritannien und Deutschland	19
Rechtliche Aspekte der Stammzellforschung in Deutschland: Grenzen und Möglichkeiten der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) und mit humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen)	20
Patentierung und Kommerzialisierung im Bereich der Stammzellforschung ..	21
Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung ..	22
2. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe <i>Gentechnologiebericht</i>)	27
Zentrale Bedeutung der Stammzellforschung	27
Genome-Editing von Stammzellen	28
Organoide und Stammzellen für Krankheitsmodellierung und Medikamentenentwicklung	29
Therapeutische Optionen	29
Ungeprüfte Stammzelltherapien	30
Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen	31
Patentierung von auf humanen embryonalen Stammzellen basierenden Verfahren	32
Forschungsförderung	33

CONTENTS

1. Summary (L. Marx-Stölting, H. Schickl, M. Zenke)	37
Current developments in stem cell research: an introduction	41
Problem areas and indicators for stem cell research	42
Summaries on the current state of scientific and medical developments ..	43
Genome editing using CRISPR and Co	45
Cell therapeutics on the basis of human pluripotent stem cells: an overview of international clinical trials.....	46
Unproven stem cell therapies on offer	47
The bioethical debate about stem cell research: induced pluripotent stem cells between a solution and a problem?.....	47
Embryos, animal models, chimeras. Stem cell ethics in Great Britain and Germany	48
Legal aspects of stem cell research in Germany: limits and opportunities of research involving human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells.....	49
Patenting and commercialisation in the field of stem cell research.....	50
Data on selected indicators in the field of stem cell research	51
2. Core Statements and Recommendations for Action on Stem Cell Research (Interdisciplinary Research Group <i>Gene Technology Report</i>).....	55
Central importance of stem cell research.....	55
Genome editing of stem cells	56
Organoids and stem cells for disease modelling and pharmaceutical development.....	56
Therapeutic options	57
Unproven stem cell therapies	58
Ethical and legal aspects of research on human embryonic stem cells. ...	58
Patenting of processes based on human embryonic stem cells.....	60
Research funding	60
Publikationen Publications	62
Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe <i>Gentechnologiebericht</i> Members of the Interdisciplinary Research Group <i>Gene Technology Report</i> ...	64

1. Zusammenfassung

Die Stammzellforschung hat sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt und umfasst sowohl die Grundlagenforschung als auch klinische Anwendungen. Der Erkenntnisgewinn und Wissenszuwachs über Stammzellen ist immens und das biomedizinische Interesse an und die Anwendung von Stammzellen reichen weit über die konventionelle stammzellbasierte Therapie (wie z. B. mit Blutstammzellen) hinaus. Insbesondere die künstliche Herstellung von Stammzellen durch Reprogrammierung normaler Körperzellen, das Genome-Editing (ein Verfahren, bei dem DNA gezielt verändert werden kann) und die Entwicklung organähnlicher Strukturen (Organoide) haben völlig neue Perspektiven eröffnet, wie Stammzellen hergestellt und in der Grundlagenforschung, Medizin und Medikamentenentwicklung genutzt werden können. Daraus ergeben sich wissenschaftliche, medizinische, rechtliche und gesellschaftliche Herausforderungen, die bereits jetzt absehbar sind und zeitnah adressiert werden müssen.

Stammzellen können danach unterschieden werden, ob sie natürlich vorkommen („konventionell“) oder künstlich hergestellt werden („engineered“), sowie nach ihrem jeweiligen Entwicklungspotenzial.

Natürliche humane Stammzellen

Es gibt verschiedene „konventionelle“ Stammzellen, die sich in ihrem Entwicklungspotenzial unterscheiden: So werden totipotente Stammzellen, pluripotente embryonale Stammzellen und multipotente adulte (auch „somatische“ oder „gewebespezifische“) Stammzellen voneinander differenziert.

Totipotente Stammzellen besitzen die Fähigkeit, alle Zelltypen des Embryos inklusive der extraembryonalen Zellen (Plazenta) und somit auch einen ganzen Organismus hervorzubringen. Nach der Befruchtung induzieren maternale Faktoren in der Zygote die epigenetische Reprogrammierung der Genome von Oozyte und Spermium und etablieren so die Fähigkeit der Totipotenz. Mit zunehmenden Teilungen verlieren die Tochterzellen ihr Entwicklungspotenzial und damit ihre Totipotenz bereits in den ersten Tagen nach der Befruchtung.

Pluripotente embryonale Stammzellen (ES-Zellen) kommen im sich entwickelnden Embryo in einem definierten Entwicklungszustand (Blastozyste) vorübergehend (transient) vor. ES-Zellen sind in der Lage, Zellen aller drei Keimblätter des Embryos zu bilden und sich somit in alle über 200 Zelltypen unseres Körpers (einschließlich der Keimbahnzellen) auszudifferenzieren (Pluripotenz).

Multipotente adulte Stammzellen sind in ihrem Differenzierungspotenzial bereits auf die Bildung spezifischer Organe oder Gewebe eingeschränkt. Sie können nicht mehr alle Zelltypen des Körpers ausbilden, sondern sind auf bestimmte Entwicklungslinien festgelegt und können nur Zelltypen ihres jeweiligen Organs oder Gewebes hervorbringen (daher auch der Name „somatische“ oder „gewebsspezifische“ Stammzellen). So können etwa neuronale Stammzellen Neurone und andere Zellen des Nervensystems hervorbringen, aber keine anderen Körperzellen. In unserem Organismus sorgen multipotente Stammzellen für die Regeneration und Reparatur von Geweben und Organen. Blutbildende Stammzellen sind bislang der am besten erforschte multipotente adulte Stammzelltyp. Die Transplantation von Blutstammzellen ist ein seit Jahrzehnten etabliertes und gut erprobtes Behandlungsverfahren in der Medizin, zum Beispiel bei Leukämien (Blutkrebs). Ein weiteres wichtiges Beispiel für adulte Stammzellen sind mesenchymale Stammzellen (Bindegewebsstammzellen, auch mesenchymale Stromazellen genannt), die inzwischen zur Behandlung von Knochen- und Knorpeldefekten klinisch erprobt werden.

Künstliche humane Stammzellen

Neuere Technologien ermöglichen die künstliche Erzeugung von Stammzellen aus somatischen Zellen (also aus ausdifferenzierten Körperzellen ohne Stammzellfähigkeiten). Dieser Prozess wird als Reprogrammierung bezeichnet. So werden durch die Expression bestimmter Transkriptionsfaktoren (Proteine, die an DNA binden und dadurch das Ablesen [Transkription] der Gene regulieren) in Haut- oder Blutzellen sogenannte „induzierte pluripotente Stammzellen“ (iPS-Zellen) hergestellt. iPS-Zellen können ähnlich wie ES-Zellen alle Zelltypen des Körpers hervorbringen (Pluripotenz). Mithilfe der iPS-Technologie können den humanen ES-Zellen (hES-Zellen) ähnliche Zellen hergestellt werden, ohne dass dies zu einem vor allem in Deutschland oft als ethisch und rechtlich problematisch angesehenen Verbrauch von Embryonen führt. Solche humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) haben das gleiche Genom wie die zur Reprogrammierung verwendeten Körperzellen, sodass patienten- und krankheitsspezifische Zellen erhalten werden können.

Diese stehen dann im Rahmen einer sogenannten personalisierten Medizin für Studien zur Krankheitsentstehung, Medikamentenentwicklung und regenerative Therapien zur Verfügung. Durch die breite und weltweite Anwendung der iP-Repogrammierungsmethode erlebten die grundlagen- und translationsorientierten Stammzelldisziplinen in den vergangenen Jahren einen großen Erkenntnisprung. So gibt es durch den Einsatz von neuen Hochdurchsatzsequenziermethoden und der Bioinformatik heute ein umfassendes und tiefes molekulares Verständnis von natürlicher und künstlich induzierter Pluripotenz.

Die iP-Technologie hat seit ihrer Entwicklung im Jahr 2006 eine Vielzahl von Repogrammierungsstudien hervorgerufen, von der Repogrammierung zur Pluripotenz bis zur Umprogrammierung von somatischen Zellen zu Zellen aller drei Keimblätter unter Umgehung des pluripotenten Stadiums (auch „direkte Repogrammierung“ oder „Transdifferenzierung“). Diese Studien werden dabei sowohl *in vitro* als auch *in vivo* (in Tiermodellen) durchgeführt. Bei der sogenannten direkten Repogrammierung werden - ähnlich wie bei der iP-Repogrammierung - bestimmte Kombinationen von Transkriptionsfaktoren, aber auch RNA, Proteine oder spezifische Faktoren (wie etwa solche, die den Verpackungsgrad der DNA beeinflussen) verwendet. So können zum Beispiel Fibroblasten (Bindegewebszellen) direkt zu neuronalen Zellen (Nervenzellen, Neurone) oder neuronalen Stammzellen umprogrammiert werden. Die resultierenden Zellen werden dann als „induzierte Neurone“ beziehungsweise „induzierte neurale Stammzellen“ bezeichnet. Auch induzierte Herzmuskelzellen konnten durch die direkte Repogrammierung mit einem hierfür spezifischen Set an Transkriptionsfaktoren gewonnen werden.

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich der neue Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften mit diesem Gebiet und stellt in einem weit gefassten Spektrum von Beiträgen Aspekte von besonders aktueller Relevanz für das Forschungsfeld, aber auch für Medizin und Gesellschaft vor. Zu ausgewählten Bereichen der Stammzellforschung wird der aktuelle Stand (Frühjahr 2017) vorgestellt und in ethischen und rechtlichen Dimensionen reflektiert. Der neue Themenband ist eine konsequente Fortsetzung des Themenbandes von Wobus et al. „Stammzellforschung und Zelltherapie“ von 2006 sowie der regelmäßigen Gentechnologieberichte der IAG.

Dem Band sind Kernaussagen und Handlungsempfehlungen der IAG *Gentechnologiebericht* vorangestellt, die alle Mitglieder gemeinsam verantworten. Im ersten

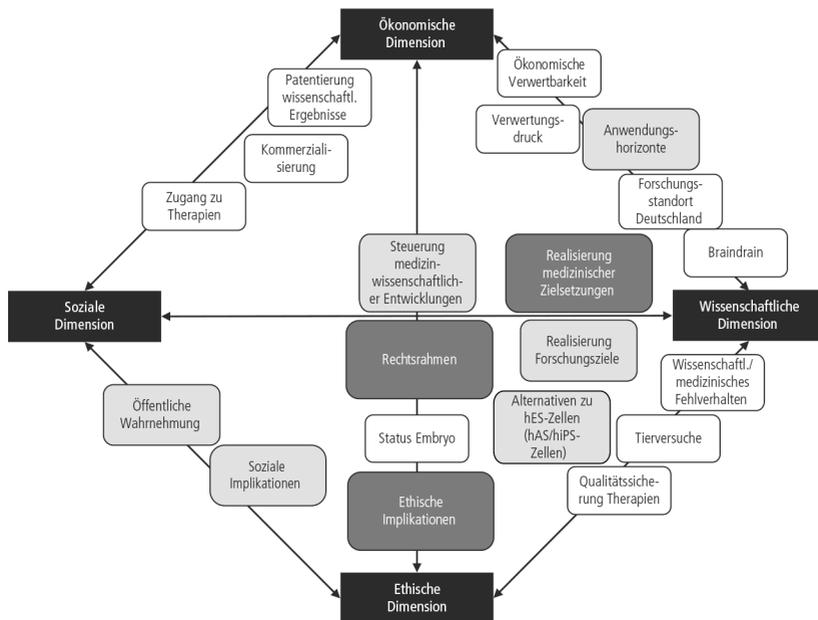
Kapitel wird in die Stammzellforschung eingeführt und ein Überblick über relevante Entwicklungen sowie offene Probleme gegeben. Dabei wird auch auf Themen verwiesen, die im vorliegenden Themenband nicht weiter vertieft werden konnten, aber für ein vollständiges Bild der Stammzellforschung wichtig sind (Kapitel 1).

Es folgt eine methodische Einführung in die für die IAG *Gentechnologiebericht* kennzeichnende Problemfeld- und Indikatorenanalyse mit einer Darstellung der identifizierten Problemfelder und Indikatoren auf dem Gebiet der Stammzellforschung (Kapitel 2). Im dritten Kapitel werden aktuelle naturwissenschaftliche Übersichtsarbeiten zum aktuellen Stand unterschiedlicher wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen zusammengefasst, die die Arbeitsgruppe in einem Sonderheft der Zeitschrift *Journal of Molecular Medicine* im Juli 2017 herausgegeben hat (Kapitel 3). Die zusammengefassten Review-Artikel befassen sich mit der direkten Reprogrammierung von Körperzellen (Kapitel 3.1), der Modellierung neurodegenerativer Erkrankungen (Kapitel 3.2), der Totipotenz im Mausmodell (Kapitel 3.3.), der Fehlregulation von Blutstammzellen bei Leukämie (Kapitel 3.4) und der Erforschung von Organoiden (Kapitel 3.5). Der naturwissenschaftliche Teil des Buches wird abgerundet durch die Untersuchung der Frage, wie die neuen Methoden des Genome-Editings die Stammzellforschung beeinflussen (Kapitel 4).

Im Anschluss an diese Darstellung des aktuellen Stands der Forschung nehmen zwei Beiträge den aktuellen Stand der Anwendungen in den Blick, indem sie einen Überblick zu internationalen klinischen Studien mit Zelltherapeutika auf Basis humaner pluripotenter Stammzellen liefern (Kapitel 5) und international bestehende ungeprüfte Stammzelltherapieangebote kritisch reflektieren (Kapitel 6). Im siebten Kapitel wird der wissenschaftliche Diskurs um ethische Aspekte von hiPS-Zellen anhand einer Studie zu publizierten Fachartikeln rekonstruiert und ausgewertet (Kapitel 7). Nach einer vergleichenden Darstellung der bioethischen Debatten in Deutschland und Großbritannien (Kapitel 8) geht es in zwei rechtlichen Beiträgen sowohl um die deutsche Rechtslage der Stammzellforschung bezogen auf Forschung und Anwendung (Kapitel 9) als auch um die kommerzielle Verwendung und Patentierung von Stammzellen sowie der darauf basierenden Verfahren und Produkte (Kapitel 10).

Die fachspezifischen Beiträge werden abschließend ergänzt und eingerahmt durch die Abbildung der Ergebnisse aus der von der Arbeitsgruppe durchgeführten quantitativen Indikatorenanalyse für die Stammzellforschung in Deutschland (Kapitel 11).

Abbildung 1: Erhobene Problemfelder zur Stammzellforschung in Deutschland



► Quelle: Könninger, S./Marx-Stölting, L. (2018): Problemfelder und Indikatoren zur Stammzellforschung. In: Zenke, M. et al.: Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos. Baden-Baden.

KAPITEL 1

AKTUELLE ENTWICKLUNGEN DER STAMMZELLFORSCHUNG: EINE EINFÜHRUNG

Martin Zenke, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl

Die aktuellen Entwicklungen der Stammzellforschung umfassen sowohl Fortschritte in der Grundlagenforschung als auch in der klinischen Anwendung. In der Einleitung wird einerseits in Form eines Überblicks in das Thema eingeführt, andererseits werden gerade auch solche Entwicklungen dargestellt, die im Themenband nicht in einem eigenen Beitrag aufgegriffen werden konnten, aber dennoch für das Gebiet der Stammzellforschung von großer Bedeutung sind. Hierzu gehören beispielsweise verschiedene Stammzelltypen wie Stammzellen aus Nabelschnurblut, die inzwischen

routinemäßig eingelagert werden, oder uniparentale Stammzellen, die zum Beispiel bei der Parthenogenese aus unbefruchteten Eizellen gewonnen werden. Auch die Erzeugung artübergreifender Mischwesen (Chimären), etwa Blastozysten mit Gewebe aus Maus und Ratte oder Mensch und Schwein, mit dem Ziel der Herstellung von Spenderorganen wird kurz vorgestellt. Daneben wird in die aktuelle normative Debatte um ethische und rechtliche Aspekte der Stammzellforschung, insbesondere hinsichtlich des Kriteriums der Totipotenz, der Nutzung von hES-Zellen zur Reduktion von Tierversuchen und der Patentierung von parthenogenetischen Stammzellen, eingeführt. Ein Ausblick auf Perspektiven der Stammzellforschung rundet das Kapitel ab.

KAPITEL 2

PROBLEMFELDER UND INDIKATOREN ZUR STAMMZELLFORSCHUNG: EINE METHODISCHE EINFÜHRUNG

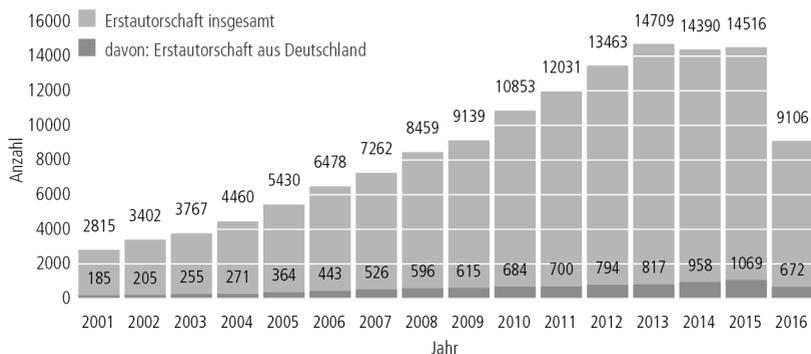
Sabine Könniger, Lilian Marx-Stölting

Die Stammzellforschung ist ein Forschungsgebiet, das bereits seit Langem Gegenstand des Monitorings der IAG *Gentechnologiebericht* ist (siehe dazu den Themenband Wobus et al., 2006 sowie die Gentechnologieberichte der IAG). Die von der Arbeitsgruppe erarbeiteten Ergebnisse sollen als Informationsquelle dienen und den öffentlichen Diskurs durch quantitative Daten befördern. Zur Aufschlüsselung des Diskursfeldes dient die sozialwissenschaftlich motivierte Problemfeld- und Indikatorenanalyse als bewährte Methode. In der aktuellen Indikatorenanalyse, die auf die Untersuchungen zur Stammzellforschung im „Dritten Gentechnologiebericht“ von 2015 aufbaut und diese aktualisiert, lässt sich Folgendes feststellen:

Um die Stammzellforschung in Deutschland ist es etwas ruhiger geworden, was sich in sinkenden Zahlen von Artikeln zum Thema der für die Analyse exemplarisch ausgewählten vier Leit-Printmedien *F.A.Z.*, *SZ*, *Die Zeit* und *Der Spiegel* zeigt. Auch die „Pluralisierung“ der Berichterstattung hat abgenommen. Das bedeutet, dass die Themen im Vergleich zur Zeit bis 2003 in weniger Ressorts verhandelt werden (nun überwiegend im wissenschaftlichen Ressort) und dass die Vielfalt der zitierten Akteure/Akteurinnen abgenommen hat (nun überwiegend Biologen/Biologinnen, Mediziner/Medizinerinnen, Juristen/Juristinnen sowie Mitglieder des Deutschen Ethikrates und weniger zivilgesellschaftliche Akteure/Akteurinnen). Auffallend ist auch, dass Frauen kaum noch als Akteurinnen in den Medien auftreten und mehr

über sie gesprochen wird, was zu Beginn der 2000er Jahre ganz anders war, als Frauen explizit an der gesellschaftlichen Debatte partizipierten. Dennoch spielen ethische Aspekte, insbesondere der Status des Embryos, nach wie vor eine sehr wichtige Rolle in der medialen Auseinandersetzung mit dem Thema. Auch lassen sich vielfach Problematisierungen der Stammzellforschung finden. So sind die Möglichkeit und Schwierigkeiten einer Steuerung der Entwicklungen innerhalb der Stammzellforschung ebenso ein Thema, wie Fragen nach sozialen Folgen für Mensch und Gesellschaft, zum Beispiel nach Veränderungen von Sexualität, Zeugung und Fortpflanzung und dem konventionellen Familienmodell. Neu ist auch eine zunehmende Thematisierung von Tierversuchen im Kontext der Stammzellforschung.

Abbildung 2: Jährliche Veröffentlichungen zum Thema Stammzellen



► Quelle: Könniger, S. et al. (2018): Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung. In: Zenke, M. et al.: Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos. Baden-Baden. Für das Jahr 2016 konnten nicht alle Veröffentlichungen erfasst werden.

KAPITEL 3

ZUSAMMENFASSUNGEN ZUM STAND WISSENSCHAFTLICHER UND MEDIZINISCHER ENTWICKLUNGEN

Im dritten Kapitel wird der aktuelle naturwissenschaftliche Stand (Frühjahr 2017) ausgewählter Forschungsbereiche der Stammzellforschung dargestellt. Dafür wurden Beiträge namhafter Autoren/Autorinnen für das im Juli 2017 erschienene Sonderheft „Stem cells: from biomedical research towards clinical applications“

des *Journals of Molecular Medicine* von Lilian Marx-Stölting zusammengefasst und übersetzt.¹ Zentral sind dabei unter anderem verschiedene Möglichkeiten der Reoder Umprogrammierung von Zellen, das heißt der Umwandlung von bereits differenzierten Zellen in einen weniger differenzierten Zustand oder einen anders differenzierten Zelltyp.

Fortschritte in unserem Verständnis von Stammzellen, insbesondere von ES-Zellen, und der molekularen Grundlagen der Pluripotenz (also der Fähigkeit, alle Zelltypen eines Organismus hervorzubringen) ermöglichten 2006 die Generierung von iPS-Zellen aus ausdifferenzierten somatischen Zellen (Körperzellen). Diese bahnbrechenden Studien lösten eine ganze Welle darauf aufbauender und darüber hinausgehender Reprogrammierungsstudien aus. Dazu gehört auch die Transdifferenzierung (auch „direkte Reprogrammierung“ eines Zelltyps in einen anderen ohne den Zwischenschritt über ein pluripotentes Stadium) von somatischen Zellen. Der Beitrag „Die neue Technologie der zellulären Reprogrammierung und ihre Anwendung in der Medizin“ (Kapitel 3.1) von Moritz Mall und Marius Wernig, Stanford University, USA, stellt wichtige Ergebnisse von In-vitro- und In-vivo-Reprogrammierungsstudien vor und fasst Mechanismen, Mediatoren und Hindernisse bei der Reprogrammierung zusammen.

Die Entwicklung verschiedener methodischer Strategien zur Reprogrammierung beeinflusste auch die Modellierung von neuronalen Krankheiten, da spezifische neuronale Zellen, die zuvor schwer zugänglich waren, nun in großer Zahl und sehr rein gewonnen werden und in vitro studiert werden können. Besonders iPS-Zellen ermöglichen neue Wege der Forschung, da sie auch aus somatischen Zellen von Patienten/Patientinnen gewonnen werden können. Der Beitrag „Modellierung neurodegenerativer Erkrankungen mittels induziert pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen): ein Fokus auf Autophagie“ von Johannes Jungverdorben, Andreas Till und Oliver Brüstle, Universität Bonn, (Kapitel 3.2) bietet einen umfassenden Überblick über das Forschungsgebiet zur Krankheitsmodellierung mit einem besonderen Fokus auf dem Phänomen der „Autophagie“, dem Prozess, mit dem Zellen eigene Zellbestandteile abbauen und verwerten (von griech. „autophagos“ = „sich selbst verzehrend“).

¹ Special Issue 2017: Stem cells: from biomedical research towards clinical applications. In: *Journal of Molecular Medicine* 95(7): 683ff. Unter: <https://link.springer.com/journal/109/95/7/page/1> [28.11.2017].

Als „Totipotenz“ wird die Fähigkeit von Zellen bezeichnet, einen ganzen Organismus mit dem zugehörigen extraembryonalen Gewebe hervorbringen zu können. Bei Säugetieren ist die befruchtete Eizelle (Zygote) die paradigmatische totipotente Zelle, aus der im Laufe der Embryonalentwicklung sämtliche anderen Zelltypen des Organismus durch Differenzierung hervorgehen. Während des Befruchtungsvorgangs induzieren maternale Faktoren in der Eizelle (Oozyte) die epigenetische Reprogrammierung der (differenzierten) Genome von Oozyte und Spermium zur Totipotenz. Wie diese natürliche Induktion von Totipotenz genau erfolgt und welche Faktoren dafür wichtig sind, wird derzeit intensiv erforscht. Der Beitrag „Totipotenz im Mausmodell“ von Guangming Wu, Lei Lei und Hans R. Schöler, Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin, Münster, (Kapitel 3.3) fasst den derzeitigen Wissensstand um die Induktion und Etablierung von Totipotenz zusammen und stellt wichtige molekulare Mechanismen vor. Auch der Verlust von Totipotenz während der Embryonalentwicklung wird thematisiert.

Hämatopoetische Stammzellen (Blutstammzellen) sind aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit besonders gut erforscht, was zu einem guten Verständnis der regulatorischen Netzwerke geführt hat, welche die Blutzellbildung (Hämatopoese) ermöglicht. Dies beinhaltet auch das Wissen um bestimmte Mutationen, die das Funktionieren der Hämatopoese stören und bei der Entstehung von Leukämien eine wichtige Rolle spielen. Der Beitrag „Fehlregulierung der regulatorischen Programme von Blutstammzellen bei akuter myeloischer Leukämie (AML)“ von Silvia Basilico und Berthold Göttgens, University of Cambridge, Großbritannien, (Kapitel 3.4) beschreibt die Fortschritte bei der Erforschung und neue Konzepte der Entstehung von Leukämien mit einem Fokus auf akute myeloische Leukämie.

Der Beitrag „Aus Stammzellen abgeleitete Organoide und ihre Bedeutung für die biomedizinische Forschung und Therapie“ von Sina Bartfeld und Hans Clevers, Universität Würzburg und Hubrecht Institute, Utrecht, Niederlande, (Kapitel 3.5) erweitert die auf Stammzellen basierende In-vitro-Krankheitsmodellierung um dreidimensionale organähnliche Strukturen, die als „Organoide“ bezeichnet werden. Organoide spiegeln die Umgebung von Organen in vivo besser wider als einzelne Zellen oder Zellkolonien in zweidimensionalen Kulturen konventioneller Zellkultur. Sie bilden daher aktuell ein wichtiges Forschungsfeld und werden in der Grundlagenforschung, für die Krankheitsmodellierung sowie innerhalb der personalisierten Medizin eingesetzt.

KAPITEL 4

GENOMEDITIERUNG DURCH CRISPR UND CO

Boris Fehse

Das Genome-Editing (auch „Genomchirurgie“ oder „Genomeditierung“) bietet mit neuen Methoden (besonders CRISPR/Cas) die Möglichkeit, Gene und Genome schneller, präziser und kostengünstiger zu verändern als dies bislang möglich war. Die neuen Methoden revolutionieren derzeit sowohl die Grundlagenforschung als auch die angewandte Forschung in Biologie, Biomedizin und Biotechnologie. Auch für die klinische Anwendung in der Medizin werden neue Therapieansätze denkbar, welche die sogenannte somatische Gentherapie (die an Körperzellen ansetzt) auf eine neue Stufe heben könnten. So könnten dem Körper erkrankte Zellen entnommen, in vitro gentechnisch modifiziert und/oder repariert und dem Körper wieder zurückgegeben werden. Allerdings ist derzeit noch offen, ob die neuen Methoden tatsächlich altbekannte Hindernisse und Hürden der Gentherapie auf dem Weg von der Idee in die Klinik überwinden können. Ein Hauptproblem ist dabei, wie die Bestandteile, die für eine Genmodifikation benötigt werden, in die Zielzellen eingebracht werden können („delivery“). Der Beitrag von Boris Fehse führt zunächst in unterschiedliche Methoden des Genome-Editings ein und stellt die nötigen Werkzeuge vor, wobei nicht nur auf CRISPR/Cas eingegangen wird, sondern auch vergleichend auf frühere Ansätze des Genome-Editings. Daran anschließend werden die klinische Nutzung und die dabei zu antizipierenden Schwierigkeiten diskutiert. Auch auf ethische und rechtliche Dimensionen der neuen technischen Möglichkeiten wird kurz eingegangen, mit besonderem Fokus auf der Modifikation von Keimbahnzellen (Keimbahneingriffe).

KAPITEL 5

ZELLTHERAPEUTIKA AUF DER BASIS HUMANER PLURIPOTENTER STAMMZELLEN: INTERNATIONALE KLINISCHE STUDIEN IM ÜBERBLICK

Peter Löser, Anke Guhr, Sabine Kobold, Andrea E. M. Seiler Wulczyn

Seit Beginn der wissenschaftlichen Erforschung menschlicher pluripotenter Stammzellen (hPS-Zellen) vor nahezu 20 Jahren war ihre medizinische Nutzung im Rahmen regenerativer Therapien zentrales Ziel. Inzwischen wurden und werden außerhalb Deutschlands erste klinische Studien unter Verwendung von aus hPS-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt. Der Beitrag von Peter Löser, Anke Guhr, Sabine

Kobold und Andrea Seiler Wulczyn bietet einen Überblick über diese Studien, stellt erste (vorläufige) Ergebnisse vor und diskutiert einige mit der klinischen Nutzung von Stammzellderivaten verbundene Probleme. So haben erste klinische Studien gezeigt, dass aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen ohne das Auftreten befürchteter Nebenwirkungen zur Behandlung einiger bislang nicht heilbarer Erkrankungen eingesetzt werden können. Erforscht werden in diesen Studien etwa Verletzungen des Rückenmarks, degenerative Erkrankungen der Makula des Auges, Diabetes mellitus Typ I, ischämische Herzerkrankungen und Morbus Parkinson. Da sich alle Studien derzeit noch in frühen Phasen befinden, liegen über die Wirksamkeit der Zelltherapien bislang lediglich Anhaltspunkte vor, geben jedoch Anlass zu Optimismus. Bisher werden die meisten der klinischen Studien unter Verwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt; Zellprodukte auf der Grundlage von hiPS-Zellen werden aber aller Voraussicht nach in absehbarer Zeit verstärkt in klinischen Prüfungen zum Einsatz kommen. Ob und inwieweit künftig auch individualisierte, patientenspezifische Zell-/Gewebeersatztherapien auf breiter Basis entwickelt und eingesetzt werden können, ist derzeit noch offen. Im Beitrag wird darüber hinaus auf die nationale Situation eingegangen, unter welchen Bedingungen die Möglichkeit besteht, klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen in Deutschland durchzuführen. Bislang ist jedoch keine solche Studie aus Deutschland öffentlich bekannt.

KAPITEL 6

UNGEPRÜFTE STAMMZELLTHERAPIEANGEBOTE

Daniel Besser, Ira Herrmann, Martin Heyer

Als „ungeprüfte Stammzelltherapien“ werden kommerzielle Behandlungsangebote bezeichnet, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und als Therapie keine behördliche Zulassung haben, aber dennoch zunehmend von Patienten/Patientinnen nachgefragt und auch über das Internet beworben werden. Gerade zur Behandlung von bisher nicht oder nur ungenügend therapierbaren Erkrankungen bestehen derartige Therapieangebote. Besonders problematisch ist dabei die große Anzahl angeblich durch solche Verfahren heilbarer Erkrankungen und damit potenzieller Patienten/Patientinnen. Häufig liegen keine näheren Informationen zu den verwendeten Stammzellen oder deren Derivaten, der Anwendungsmethode und der erstrebten Wirkungsweise vor. Der Beitrag von Daniel Besser, Ira Hermann und Martin Heyer fasst das gegenwärtige

Angebot an ungeprüften Stammzelltherapien kritisch zusammen, stellt die rechtliche Einordnung dar und verweist auf Informationsangebote für Interessierte und Betroffene. Dabei wird auch auf Schwierigkeiten der Überwachung und Regulierung ungeprüfter Angebote eingegangen, die Patienten/Patientinnen unter bestimmten Umständen schaden können. Da das Problem regulatorisch nur schwer in den Griff zu bekommen ist, wird es in Zukunft besonders um die transparente und umfassende Kommunikation über die zu erwartenden wissenschaftlich belegten und geprüften Therapien und um die Abgrenzung dieser von den ungeprüften Angeboten gehen. Patienten/Patientinnen müssen hier sorgfältig informiert und in die Lage versetzt werden, Chancen und Risiken der Behandlungen besser einschätzen zu können.

KAPITEL 7

DIE BIOETHISCHE DEBATTE UM DIE STAMMZELLFORSCHUNG: INDUZIERTE PLURIPOTENTE STAMMZELLEN ZWISCHEN LÖSUNG UND PROBLEM?

Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau

Im Beitrag von Vasilija Rolfes, Uta Bittner und Heiner Fangerau wird der wissenschaftliche Diskurs um ethische Aspekte der Stammzellforschung der vergangenen zehn Jahre in den Blick genommen, mit besonderem Fokus auf hiPS-Zellen. Eine zentrale These lautet dabei, dass vor allem im Diskurs um hiPS-Zellen grundsätzliche moralische Bedenken einer anderen, eher risikoorientierten Bewertungsdimension Platz gemacht haben. Die Autoren/Autorinnen zeigen anhand einer Rekonstruktion des Diskurses durch eine quantitative und qualitative Studie der Abstracts von Fachartikeln, dass das Aufkommen von hiPS-Zellen die diskursive Landschaft der Stammzellforschung verändert hat. hiPS-Zellen wurden zunächst im Vergleich zu hES-Zellen überwiegend positiv bewertet, da ethische Hürden, die mit hES-Zellen assoziiert werden wie die Zerstörung von Embryonen, durch hiPS-Zellen umgangen werden können. Dies spiegelt sich in vielen Artikeln wider, die hiPS-Zellen gegenüber hES-Zellen als moralisch überlegen behandeln. Dabei werden auch eventuelle gesundheitliche Risiken in Verbindung mit hiPS-Zellen nicht stark negativ bewertet, sondern als lösbar angesehen. Diese medizinischen Problemlagen müssten gelöst werden, bevor es zu einer regulären klinischen Anwendung kommen könne. Daneben werfen neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Reprogrammierung in ein pluripotentes Stadium oder auch neue Technologien wie die Möglichkeit der Herstellung von Embryonen aus iPS-Zellen neue ethisch-rechtliche Fragen auf, beziehungsweise es werden alte Fragen zur Embryonenforschung wieder virulent,

die jedoch in den untersuchten Abstracts der wissenschaftlichen Fachliteratur bisher nur selten artikuliert werden.

KAPITEL 8

EMBRYONEN, TIERMODELLE, CHIMÄREN.

STAMMZELL-ETHIK IN GROSSBRITANNIEN UND DEUTSCHLAND

Christine Hauskeller, Clara Hick

Der Beitrag von Christine Hauskeller und Clara Hick vergleicht ethische und rechtliche Aspekte der Stammzellforschung und die damit verbundenen Debatten und Regelungen in Deutschland und Großbritannien. Diese Länder werden oft als Gegenpole in der moralischen Beurteilung und gesetzlichen Regelung des Embryonenschutzes und damit auch der Stammzellforschung gesehen. Großbritannien wird dabei als „liberal“ (im Sinne von „zulassend“), Deutschland als „konservativ“ (im Sinne von „verbietend“) eingestuft. Die Autorinnen argumentieren, dass diese pauschale Einordnung nur bedingt zutrifft, und analysieren sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten der komplexen Diskussionen und Regelungen in beiden Ländern. Dabei werden exemplarisch drei strittige Themen der letzten zehn Jahre in Stammzellforschung und Reproduktionsmedizin diskutiert: die (genetische) Mensch-Tier-Grenze, Embryonen mit DNA von drei Personen und der Tierschutz. Die Untersuchung deutet darauf hin, dass sich der praktische Forschungsalltag in der Stammzellforschung heute trotz der unterschiedlichen Formen der Forschungsregulation in beiden Ländern kaum unterscheidet. Unterschiede werden hingegen vor allem im Umgang mit getroffenen Regelungen sichtbar: In Großbritannien werden die Folgen bestimmter Regelungen mittels transparenter Monitoring-Praktiken offen erforscht, während es in Deutschland schwieriger ist, verlässliche Zahlen zu Anwendungen zu erhalten, die nicht verboten sind, da oft nur das Verbotene streng überwacht wird. Eine Klassifizierung der britischen Stammzellforschung als „frei“ und der deutschen als „stark eingeschränkt“ greift auch deshalb zu kurz.

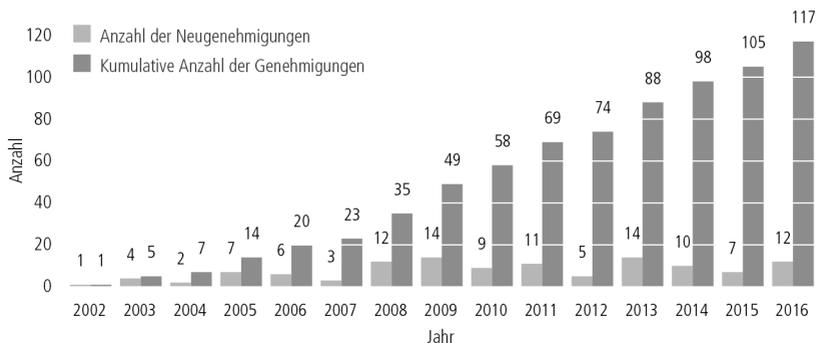
KAPITEL 9

RECHTLICHE ASPEKTE DER STAMMZELLFORSCHUNG IN DEUTSCHLAND: GRENZEN UND MÖGLICHKEITEN DER FORSCHUNG MIT HUMANEN EMBRYONALEN STAMMZELLEN (hES-ZELLEN) UND MIT HUMANEN INDUZIERTEN PLURIPOTENTEN STAMMZELLEN (hiPS-ZELLEN)

Sara Gerke, Jochen Taupitz

Die Gewinnung, Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen ist in Deutschland grundsätzlich verboten. Einfuhr und Verwendung können jedoch unter bestimmten Voraussetzungen von der zuständigen Genehmigungsbehörde, dem Robert Koch-Institut (RKI), Berlin, genehmigt werden. Der Beitrag von Sara Gerke und Jochen Taupitz führt zunächst in die Bestimmungen zur Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen nach dem Stammzellgesetz von 2002 ein, welches 2008 geändert wurde. Dabei wird das zugrunde liegende Regelungskonzept zum Schutz von Embryonen und hES-Zellen ausführlich dargelegt und kritisiert. Basierend auf der formulierten Kritik werden Lösungsvorschläge erarbeitet und abschließend in zehn zentralen Thesen zusammengefasst. Dabei wird das Stammzellgesetz insbesondere in seinen Forschungsbeschränkungen beanstandet. So wird etwa vorgeschlagen, die Stichtagsregelung, nach der nur hES-Zellen importiert werden dürfen, die bis zum 1. Mai 2007 gewonnen wurden, entweder abzuschaffen oder durch einen gleitenden Stichtag oder auch eine Einzelfallprüfung zu ersetzen. Dabei kann auch die in Deutschland erlaubte Forschung an hiPS-Zellen die Genehmigungspraxis für die Einfuhr von hES-Zellen behindern, da hES-Zellen nur eingeführt werden dürfen, wenn deren Verwendung für das konkrete Forschungsvorhaben alternativlos ist. Auch wenn hiPS-Zellen die neuen Hoffnungsträger sind, gelten hES-Zellen weiterhin als „Goldstandard“ für Pluripotenz.

Abbildung 3: Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (Stand 2016)



► Quelle: Könninger, S. et al. (2018): Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung. In: Zenke, M. et al.: Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos. Baden-Baden. Daten entnommen aus dem Stammzellregister des Robert Koch-Institutes (RKI).

KAPITEL 10 PATENTIERUNG UND KOMMERZIALISIERUNG IM BEREICH DER STAMMZELLFORSCHUNG

Joseph Straus

Der Beitrag von Joseph Straus legt den Schwerpunkt auf die Patentierung von auf hES-Zellen basierenden Verfahren, berücksichtigt jedoch auch Erfindungen im Bereich der hiPS-Zellen. Ausgehend von einer Analyse der Situation in den USA, die gut dokumentiert und daher auch aussagekräftig ist, wird auf die weniger gut dokumentierte patentrechtliche Situation in Europa eingegangen. Anders als in den USA sind in Europa nach der Rechtsprechung des Gerichtshofs der Europäischen Union von 2011, der sich das Europäische Patentamt angeschlossen hat, Verfahren von der Patentierung ausgeschlossen, wenn sie die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordern. Von diesem Patentierungsverbot sind Erfindungen, die hiPS-Zellen und hiPS-Zell-Linien verwenden oder als Ausgangsmaterial nutzen, grundsätzlich nicht erfasst. Die europäische Regelung zur Patentierung wird im Beitrag kritisch hinterfragt und Inkonsistenzen werden aufgezeigt. So ist in fast allen Mitgliedsstaaten der EU die

Forschung an hES-Zellen sowie die kommerzielle Nutzung von hES-Zell-basierten Produkten erlaubt, die Ergebnisse dieser Forschung und Entwicklung dürfen jedoch nicht patentiert werden. Dies ist besonders vor dem Hintergrund problematisch, dass ein Patent keine Berechtigung zur Verwendung der patentierten Erfindung beinhaltet, sondern lediglich das Recht, anderen die Verwendung der Erfindung zu verbieten. Durch die derzeitige Rechtsprechung wird im Ergebnis die Patentierung als unethisch stigmatisiert und das freie Kopieren legalisiert.

KAPITEL 11

DATEN ZU AUSGEWÄHLTEN INDIKATOREN IM BEREICH DER STAMMZELLFORSCHUNG

Sabine Könninger, Kathrin Hunze, Lilian Marx-Stölting

Die Themenbände der IAG *Gentechnologiebericht* sollen nicht nur einen Überblick über die verschiedenen inhaltlichen Aspekte neuer Felder der Gentechnologie in Deutschland bieten, sondern die Bedeutung dieser Felder auch in messbarer und repräsentativer Form aufzeigen. Zu diesem Zweck werden über die Buchbeiträge der Experten/Expertinnen hinaus anhand einer Erhebung aktuelle Problemfelder erfasst und – soweit möglich – mithilfe von Indikatoren quantifiziert. Im Fall des hier vorliegenden Themenbands „Stammzellforschung: Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen“ können die präsentierten Daten als Erweiterung und Fortsetzung der zuletzt im „Dritten Gentechnologiebericht“ veröffentlichten Zahlen zur Stammzellforschung betrachtet werden, die ihrerseits bereits an Datenerhebungen für frühere Werke der IAG (Themenband „Stammzellforschung und Zelltherapie“, 2006; Zweiter Gentechnologiebericht, 2009) anknüpfen.

Zu folgenden Problemfeldern wurden Indikatoren ausgewertet: Rechtsrahmen, Tierversuche, Realisierung Forschungsziele, Realisierung medizinischer Zielsetzungen, Anwendungshorizonte, Forschungsstandort Deutschland, ökonomische Verwertbarkeit, öffentliche Wahrnehmung, Status Embryo, Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse, soziale Implikationen und ethische Implikationen. Die diesen Problemfeldern zugeordneten Indikatoren wurden im Sommer 2017 erhoben beziehungsweise aktualisiert und präsentieren, wo möglich, fortlaufende Daten von 2001 (der Gründung der Arbeitsgruppe) bis 2016. Die Erhebung bezieht sich auf Stammzellen im Allgemeinen, sofern eine Differenzierung der Daten in hES- und hiPS-Zellen möglich war, wurde dies berücksichtigt. Es ergibt sich in der Gesamtschau der Indikatoren folgendes Bild für den Themenbereich Stammzellforschung:

- Anzahl internationaler Fachartikel zur Stammzellforschung: Die Stammzellforschung ist international und national ein zunehmend wichtiger Forschungsbe- reich mit zahlreichen Fachpublikationen. Von 2001 bis 2013 steigt die Anzahl internationaler Fachartikel zum Thema kontinuierlich an und bleibt von 2013 bis 2015 auf hohem Niveau konstant. Die Anzahl der Artikel mit deutscher Erstautorschaft steigt jedoch über den gesamten Zeitraum (2001–2015) an. Die meisten Erstautorschaften aus Deutschland gibt es dabei auf dem Gebiet der hämatopoetischen Stammzellen. Im Zeitraum 2013–2016 wurden mehr Artikel zu hES-Zellen publiziert als zu hiPS-Zellen oder hämatopoetischen Stammzellen (SF-01).
- Anzahl nationaler und internationaler Stammzellnetzwerke: Es existieren zahl- reiche internationale und europäische Netzwerke zur Stammzellforschung. Auch in Deutschland gibt es Netzwerke auf nationaler, regionaler sowie auf Bundesländerebene. Seit dem Jahr 2002 gibt es zum Beispiel auf Länderebene das Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW (Nordrhein-Westfalen) und seit dem Jahr 2013 das nationale German Stem Cell Network. Dies spiegelt intensive Vernetzungsaktivitäten auf dem Gebiet der Stammzellforschung in Deutschland wider.
- Anzahl der Publikationen deutscher Forscher/-innen zu hES-Zellen: Die Anzahl der Publikationen deutscher Forscher/-innen zur hES-Zell-Forschung steigt im Laufe der Jahre 2001–2013 kontinuierlich an, ist jedoch im Vergleich zur For- schung mit adulten (hämatopoetischen) Stammzellen geringer.
- Anzahl der Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland: Die Import- zahlen für hES-Zellen der einzelnen Bundesländer schwanken im Ver- lauf der Jahre (2002–2016) deutlich. Insgesamt gesehen besonders aktiv sind die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und Bay- ern. Am wenigsten aktiv sind im Vergleich dazu Mecklenburg-Vorpom- mern und Schleswig-Holstein. Bis Ende 2016 wurden vom Robert Koch- Institut 117 Genehmigungen für den Import von hES-Zellen erteilt. Die Anzahl an Genehmigungen pro Jahr schwankt, bleibt aber in der Größen- ordnung konstant (zwischen einem und 14 Anträgen). Die importierten hES- Zellen stammen aus zehn verschiedenen Ländern. In der Reihenfolge der Anzahl importierter Stammzelllinien sind dies: die USA, Singapur, Schweden, Israel, Großbritannien, Japan und Australien, Griechenland, Belgien und Spanien.

- Anzahl der Forschergruppen und Forschungseinrichtungen, die hES-Zellen verwenden: Die Anzahl der Forschergruppen und Einrichtungen, die mit hES-Zellen arbeiten, ist im Zeitraum von 2009 bis 2014 leicht angestiegen und anschließend wieder leicht gesunken.
- Anzahl der Forschungsvorhaben, die hES- oder hES- und hiPS-Zellen verwenden: Die meisten Forschergruppen, die in Deutschland mit hES-Zell-Linien arbeiten, nutzen auch hiPS-Zellen für vergleichende Studien beider Stammzelltypen.
- Online-Suchanfragen zum Thema Stammzellforschung: Die gesellschaftliche Auseinandersetzung mit der Stammzellforschung spiegelt sich unter anderem in der relativen Anzahl der Suchanfragen zur Stammzellforschung in der populären Suchmaschine Google wider. Nach einem Höhepunkt 2008 sinkt ab 2009 die Anzahl der relativen Suchanfragen im Vergleich zum Zeitraum 2004–2009 deutlich.
- Öffentliche Veranstaltungen zur Stammzellforschung: Es werden jedes Jahr verschiedene öffentliche Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung durchgeführt. Die Anzahl der Veranstaltungen schwankt zwischen acht und 13 in den Jahren 2011 bis 2016.
- Printmediale Abbildung zum Stichwort „Stammzellen“ und „Stammzellforschung“: Das Thema ist in den überregionalen Printmedien *Der Spiegel*, *Die Zeit*, *SZ* und *F.A.Z.* weiterhin präsent, jedoch deutlich weniger als in den Jahren 2001 bis 2008.
- Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich Stammzellforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland: Es werden seit Beginn der Berichtsarbeit der IAG (2001) jedes Jahr zahlreiche Patentanmeldungen im Bereich der Stammzellforschung durch Anmelder/-innen aus Deutschland beim Deutschen Patentamt gelistet. Die Zahlen schwanken zwischen acht und 45 pro Jahr und sind in der Tendenz eher sinkend.
- Klinische Studien mit aus hES- und hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen: Klinische Studien finden mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen bereits statt, bisher allerdings nur im Ausland. Die internationalen Studien umfassen Verletzungen des Rückenmarks, verschiedene Augenkrankheiten, Diabetes und Herzversagen. Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen wird mittels krankheitsspezifischer

scher hiPS-Zellen erforscht. Auch erste klinische Studien mit aus hiPS-Zellen abgeleiteten Zellen werden international bereits durchgeführt.

- Neuerscheinungen zu den Stichworten „Stammzellen“ und „Stammzellforschung“: Die Anzahl der Neuerscheinungen zum Stichwort „Stammzellforschung“ in der Deutschen Nationalbibliothek schwankt im Berichtszeitraum 2001–2016 zwischen null und 13 Neuerscheinungen pro Jahr. Mit dem Stichwort „Stammzell*“ wurden fünf bis 31 Neuerscheinungen gefunden. Die meisten Neuerscheinungen gab es 2002 und 2007.
- Genehmigte Anzahl an Tieren für Versuchsvorhaben mit Bezug zur Stammzellforschung: Es wird nach wie vor eine Vielzahl genehmigter Tierversuche mit Bezug zur Stammzellforschung durchgeführt. Im Jahr 2015 wurden beispielsweise 176 Vorhaben mit mehr als 325.000 Tieren von der Datenbank des Bundesinstituts für Risikobewertung erfasst.
- Förderungen im Bereich Stammzellforschung durch den Bund: Die Fördersummen des Bundes für Stammzellforschung waren im Zeitraum 2008–2012 relativ hoch und sind seitdem stetig zurückgegangen (SF-14). Insgesamt betrachtet ist die Fördersumme für Projekte, die ethische Aspekte integrieren oder ethische, soziale und rechtliche Aspekte der Stammzellforschung untersuchen im Vergleich zur Gesamtförderung und zur Förderung einzelner Bereiche der Stammzellforschung gering.

Martin Zenke, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Jochen Taupitz, Jörn Walter

2. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung

Zentrale Bedeutung der Stammzellforschung

Das Besondere an Stammzellen ist, dass sie erstens in der Lage sind, sich fast unbegrenzt zu teilen und zu vermehren, ohne dabei ihren Stammzellcharakter zu verlieren, sowie zweitens spezialisierte und je nach Stammzelltyp unterschiedliche Zellen bilden können. Mit diesen einzigartigen Eigenschaften unterscheiden sich Stammzellen von anderen Zellen in unserem Körper. So sind Stammzellen während der Embryonalentwicklung wichtig für den Aufbau der verschiedenen Organe und Gewebe und im erwachsenen (adulten) Organismus für deren Aufrechterhaltung und Reparatur.

Natürlich vorkommende wie auch künstlich hergestellte („engineered“) Stammzellen werden nach ihrem jeweiligen Entwicklungspotenzial klassifiziert: Totipotente Stammzellen wie die befruchtete Eizelle (Zygote) besitzen die Fähigkeit, alle Zelltypen des Embryos inklusive der extraembryonalen Zellen (Plazenta) und somit einen ganzen Organismus hervorzubringen. Pluripotente Stammzellen sind in der Lage, sich in alle über 200 Zelltypen unseres Körpers auszudifferenzieren. Dieses Potenzial kommt humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) sowie den künstlich hergestellten humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) zu. Multipotente adulte (auch „somatische“ oder „gewebespezifische“) Stammzellen sind dagegen in ihrem Differenzierungspotenzial bereits auf die Bildung spezifischer Organe oder Gewebe festgelegt.

Die Stammzellforschung ist bereits seit einigen Jahren ein besonders dynamisches und zukunftssträchtiges Forschungsgebiet mit maßgeblichem Einfluss auf die biomedizinische Grundlagenforschung, Medizin und Medikamentenentwicklung.

Stammzellbasierte Therapien und/oder Medikamente haben das Potenzial, den gesellschaftlichen und medizinischen Herausforderungen zu begegnen, die sich durch die in zunehmendem Maße alternde Gesellschaft ergeben. Eine exzellente Grundlagenforschung und kliniknahe Forschung sind der Schlüssel für eine erfolgreiche Translation von stammzellbasierten Verfahren in die Klinik und sollten daher gezielt und langfristig gefördert werden.

Genome-Editing von Stammzellen

Genome-Editing (auch „Genomchirurgie“) bezeichnet Verfahren, bei denen einzelne DNA-Abschnitte, aber auch größere Genbereiche aus dem Genom gezielt herausgeschnitten oder durch andere DNA-Abschnitte ersetzt werden. Genome-Editing ist für die Anwendung an Stammzellen besonders bedeutsam, da das editierte Genom bei der Vermehrung und Differenzierung von Stammzellen an die Tochterzellen weitergegeben wird. Das heißt, in einem mehrstufigen Verfahren können Stammzellen in Zellkultur zuerst mithilfe von Genome-Editing-Verfahren modifiziert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in den gewünschten Zelltyp differenziert werden. Genome-Editing wird unter anderem für die Herstellung von Krankheitsmodellen für die Medikamentenentwicklung genutzt. Auch ist die Rückführung von genetisch modifizierten Stammzellen in den Körper im Rahmen somatischer Gentherapien grundsätzlich möglich.

Die neuen Techniken des Genome-Editings sollten konsequent und langfristig erforscht werden, da sich hier neue Möglichkeiten zur patientenspezifischen Therapie und Medikamentenentwicklung (personalisierte Medizin) bislang nicht therapierbarer Erkrankungen ergeben. Gleichzeitig sollten Sicherheits- und Risikoaspekte möglicher Anwendungen des Genome-Editings gründlich untersucht werden, da nur so eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken erfolgen kann. Keimbahninterventionen mittels Genome-Editing mit potenziellen Auswirkungen auf den sich entwickelnden Menschen sollten hingegen weiterhin unterbleiben; zuvor sind in der Grundlagenforschung auch hier Chancen und Risiken hinreichend sicher zu ermitteln und es muss eine gesellschaftliche Debatte über ethische und rechtliche Fragen geführt werden.

Organoide und Stammzellen für Krankheitsmodellierung und Medikamentenentwicklung

Organoide sind dreidimensionale, organähnliche Zellverbände, bei denen sich verschiedene Zelltypen so organisiert haben, wie es näherungsweise für das entsprechende Organ im Körper typisch ist. Pluripotente und multipotente Stammzellen sind ideal für die Herstellung von Organoiden, da sie sich in verschiedene organ- und gewebespezifische Zelltypen entwickeln können. Organoide bilden krankheitsspezifische Charakteristika in besserer Weise ab als konventionelle zweidimensionale Zellkulturen. Sie sind daher in besonderer Weise für die Entwicklung von Krankheitsmodellen, das Testen der Wirksamkeit von Medikamenten bei der personalisierten Therapie und möglicher unerwünschter Nebenwirkungen sowie das Screening nach neuen Medikamenten geeignet. Eine unmittelbare Anwendung der Organoide ist die Begleitdiagnostik („companion diagnostics“), bei der ein Medikament direkt an Organoiden getestet wird, die aus patientenspezifischen Stammzellen abgeleitet wurden. Weitere klinische Anwendungsmöglichkeiten sind die Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Zellen in der Zellersatz- und regenerativen Therapie im Menschen.

Die Organoidtechnologie ist noch relativ neu und es ist zu erwarten, dass der zunehmende Erkenntnisgewinn zu neuen Anwendungen in der Biotechnologie, Biomedizin und in der Klinik führen wird. So reichen zum Beispiel bei der personalisierten Medizin (auch „precision medicine“, Präzisionsmedizin) die Informationen aus dem genomischen Profil von Patienten und Patientinnen oft nicht aus, um daraus eine optimale Therapie abzuleiten. Hier setzt die Begleitdiagnostik mit Organoiden an. Es wird daher empfohlen, die Forschung an Organoiden als Krankheitsmodelle und biotechnologische Testsysteme („organs-on-chips“) gezielt zu fördern. Die Möglichkeiten der Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Geweben in den Menschen sollten in präklinischen Studien untersucht werden.

Therapeutische Optionen

Blutbildende Stammzellen werden seit Jahrzehnten routinemäßig und erfolgreich klinisch angewendet und haben einen festen Platz in der medizinischen Therapie. Auch mesenchymale Stammzellen (Vorläuferzellen des Bindegewebes) sind inzwischen klinisch erprobt und stehen an der Schwelle zur routinemäßigen

medizinischen Anwendung. Die Therapieerfolge mit somatischen Stammzellen und der in den letzten Jahren erzielte Erkenntnisgewinn mit pluripotenten Stammzellen lassen erwarten, dass auch aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Zellen in der Klinik zukünftig an Bedeutung gewinnen werden. So steht die klinische Anwendung von aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnenen Zellen im Rahmen regenerativer Therapien seit Beginn im Fokus des wissenschaftlichen Interesses und ist erklärtes Ziel der Forschung an diesen Zellen. Erste, bisher im Ausland durchgeführte klinische Studien haben inzwischen gezeigt, dass aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Zellen zur Behandlung einiger bislang nicht heilbarer Erkrankungen eingesetzt werden können. Derzeit werden die meisten klinischen Studien unter Verwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt. Eine über klinische Studien hinausgehende Anwendung von (im Inland) aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen für therapeutische Zwecke ist in Deutschland jedoch verboten, da das Stammzellgesetz eine Nutzung importierter hES-Zellen nur für Forschungszwecke erlaubt.

Es steht zu erwarten, dass die derzeit durchgeführten klinischen Studien mit hES-Zellen in absehbarer Zeit in erfolgreiche Therapien münden werden. Der Gesetzgeber in Deutschland sollte allein schon wegen des Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit Patienten und Patientinnen im Inland diese Therapien nicht ohne hinreichende Begründung vorenthalten.

Ungeprüfte Stammzelltherapien

Ungeprüfte Stammzelltherapien sind stammzellbasierte Therapien, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und deren Wirkstoffe daher keine behördliche Zulassung haben. Sie werden zunehmend von Patienten und Patientinnen nachgefragt und über das Internet international kommerziell angeboten. Patienten und Patientinnen setzen große Hoffnungen in die Stammzellforschung zur Behandlung von schwersten und bisher nicht oder nur ungenügend therapierbaren Erkrankungen. Die sich aus ungeprüften Stammzelltherapieangeboten ergebende Problematik wird in zunehmendem Maße international und national von Stammzellforschern wahrgenommen und diskutiert. Die International Society for Stem Cell Research (ISSCR), das German Stem Cell Network (GSCN) und das Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW haben webbasierte Informationsplattformen eingerichtet, auf denen sich Patienten und Patientinnen über zugelassene Stammzelltherapien und Risiken ungeprüfter Stammzelltherapien informieren können.

Wir sehen mit Besorgnis die in zunehmendem Maße international angebotenen ungeprüften Behandlungsangebote mit Stammzellen. In diesem Kontext sind eine umsichtige Aufklärung über den augenblicklichen Stand der Forschung sowie eine Förderung der Informationsangebote für Patienten und Patientinnen zu fordern. Komplementär dazu empfehlen wir ein Monitoring der international und national angebotenen Stammzelltherapien durch die Aufsichts- und Zulassungsbehörden in Deutschland. Dies sollte auch die regulatorischen Bedingungen für die Zulassung von in Deutschland bisher nicht für Stammzelltherapien zugelassenen Arzneimitteln zum Beispiel als Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) vorbereiten.

Generell sollte die Entwicklung neuer Therapien in der translationalen Medizin von „bench to bedside“ (vom Labor in die Klinik) erfolgen. Bevor neue Methoden am Menschen angewendet werden, müssen sie auf wissenschaftlich fundierten Erkenntnissen beruhen. Ein leichtfertiger Umgang mit Stammzellen und die Applikation von ungenügend charakterisierten Stammzellpopulationen in Patienten und Patientinnen sind unverantwortlich und gefährlich. Hier sind eine evidenzbasierte regenerative Medizin und solide klinische Studien unabdingbar.

Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen

Die Verwendung humaner adulter Stammzellen ist ethisch und rechtlich wenig umstritten. In der Öffentlichkeit hat diese Form der Stammzellforschung ein positives Image. Dies gilt gemeinhin auch für die Forschung an hiPS-Zellen. Die Forschung an hES-Zellen hingegen wird in Deutschland aufgrund der Herkunft der Zellen als ethisch problematisch angesehen und die Gewinnung von hES-Zellen ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten. Die Forschung an im Ausland generierten und nach Deutschland importierten hES-Zell-Linien ist zwar seit 01.01.2002 nach dem Stammzellgesetz (StZG) zulässig, aber nur in begründeten Ausnahmefällen und unter strengen Voraussetzungen und außerdem nur für Forschungszwecke.

Die in Deutschland gängige Annahme, dass die Forschung mit hiPS-Zellen eine Alternative zur Forschung mit hES-Zellen darstelle, hat sich in der Praxis allerdings nicht bestätigt. Zwar hat sich der Forschungsfokus seit der Entdeckung von hiPS-Zellen verschoben und hiPS-Zellen sind in vielen Fällen zum primären Forschungsobjekt geworden. Allerdings sind hES-Zellen zum einen oft auch noch alleiniger Forschungsgegenstand. Zum anderen werden hiPS-Zellen und hES-Zellen

häufig gemeinsam untersucht, da hES-Zellen international weiterhin als Referenz für die Pluripotenz gelten, unter anderem weil das Forschungsgebiet der hiPS-Zellen jünger ist und hES-Zellen besser erforscht sind. Die hiPS-Zell-Forschung ist daher nach wie vor auf die hES-Zell-Forschung angewiesen und wird dies auch noch lange sein. Damit setzt sie sich auch dem ethischen Vorwurf einer „moralischen Komplizenschaft“ aus.

Des Weiteren sind inzwischen neuere, sogenannte „naive“ hES-Zellen verfügbar, die einen im Vergleich zu konventionellen, sogenannten „primed“ hES-Zellen weniger weit differenzierten Zustand haben. Eine Forschung an naiven hES-Zellen ist in Deutschland allerdings durch das StZG verboten, da naive hES-Zellen erst nach dem geltenden Stichtag (01.05.2007) beschrieben und gewonnen wurden. Auch neuere hES-Zellen für die klinische Anwendung, sogenannte „clinical-grade“ hES-Zell-Linien, wurden nach dem Stichtag gewonnen und ihr Import sowie ihre Verwendung sind somit ebenfalls verboten. Da die Verschiebung des ursprünglich im StZG festgesetzten Stichtags vom 01.01.2002 auf den 01.05.2007 den Sinn der Stichtagsregelung bereits infrage gestellt hat, wäre es konsequent, auf die Stichtagsregelung zu verzichten oder einen gleitenden Stichtag einzuführen.

Die Forschung mit hES-Zellen ist in absehbarer Zeit nicht durch die Forschung an hiPS-Zellen zu ersetzen. Es handelt sich vielmehr um sich ergänzende Forschungsbereiche, deren parallele Entwicklung weiterhin unverzichtbar bleibt. Hierzu ist allerdings die Möglichkeit des Zugriffs auf hES-Zell-Linien auf dem derzeitigen Stand der Forschung für deutsche Stammzellforscher notwendig. Die aus dem StZG resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit bezogen auf die Forschung mit hES-Zellen sind zudem ethisch umstritten und verfassungsrechtlich nicht gerechtfertigt. Aus diesen Gründen empfehlen wir eine Aufhebung des durch das StZG festgelegten Stichtags oder zumindest die Einführung eines gleitenden Stichtags. Aus denselben Gründen sollten auch die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig sein.

Patentierung von auf humanen embryonalen Stammzellen basierenden Verfahren

Nach der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs (EuGH; jetzt: Gerichtshof der Europäischen Union) sind Verfahren von der Patentierung ausgeschlossen, wenn sie die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren

Verwendung als Ausgangsmaterial erfordern. Da hES-Zellen menschlichen Embryonen entnommen wurden, die bei diesem Vorgang zerstört wurden, greift dieses Patentierungsverbot bei hES-Zell-basierten Verfahren und Produkten. Das Patentierungsverbot gilt dabei unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt die Zerstörung oder Verwendung menschlicher Embryonen erfolgt ist, selbst wenn für das entsprechende Verfahren oder Produkt an sich keine Verwendung menschlicher Embryonen erforderlich ist. Das Europäische Patentamt (EPA) hat sich dieser Rechtsprechung angeschlossen.

Die europäische Regelung zur Patentierung ist allerdings bereits an sich problematisch und führt zudem zu rechtlichen Inkonsistenzen mit den Regelungen zu der in fast allen EU-Mitgliedsstaaten erlaubten Forschung an hES-Zellen und der in vielen Mitgliedsstaaten ebenfalls erlaubten kommerziellen Verwendung hES-Zell-basierter Verfahren und Produkte. Ein dem entwickelten Verfahren vorausgehendes oder auch ihr folgendes Geschehen sollte kein Gegenstand der Patentierungsregelung darstellen, sondern den dafür maßgeblichen anderen rechtlichen Regelungen (bspw. zur Forschung und Kommerzialisierung) unterfallen.

Forschungsförderung

Deutschland verfügt über eine breite Landschaft grundlagen- und anwendungsorientierter sowie klinischer Stammzellforschung. Die Förderung der Stammzellforschung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ist allerdings in den letzten Jahren zurückgegangen. In anderen Ländern (z.B. USA, Großbritannien und Japan) wird die Stammzellforschung als Zukunftsthema gesehen und mit wachsenden Forschungsbudgets ausgestattet.

In Deutschland sollte die Stammzellforschung durch die öffentlichen Fördermittelgeber wieder stärker und insbesondere langfristige gefördert werden, um so der wachsenden Bedeutung von Stammzellen für die biomedizinische Forschung und für die Entwicklung neuer Therapien und Medikamente Rechnung zu tragen. Die Stammzellforschung in Deutschland sollte fest in eine durch Prioritäten getragene Forschungspolitik implementiert sein. Dabei sollte ein ausgewogenes Verhältnis von grundlagen- und anwendungsorientierter sowie klinischer Forschung angestrebt werden.

Martin Zenke, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl (Hrsg.)

STAMMZELLFORSCHUNG

AKTUELLE WISSENSCHAFTLICHE UND GESELLSCHAFTLICHE ENTWICKLUNGEN



ISBN 978-3-8487-4606-4 (Print)

ISBN 978-3-8452-8772-0 (ePDF)

Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

1. Auflage, 2018

Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Band 39

INHALT DES BUCHES

Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl, Martin Zenke
Zusammenfassung

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*
Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

Martin Zenke, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl

1. **Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung: eine Einführung**
Sabine Könniger, Lilian Marx-Stölting
2. **Problemfelder und Indikatoren zur Stammzellforschung**

- Lilian Marx-Stölting
3. **Zusammenfassungen zum Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen**

Moritz Mall, Marius Wernig

 - 3.1 **Die neue Technologie der zellulären Reprogrammierung und ihre Anwendung in der Medizin**

Johannes Jungverdorben, Andreas Till, Oliver Brüstle
 - 3.2 **Modellierung neurodegenerativer Erkrankungen mittels induziert pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen): ein Fokus auf Autophagie**

Guangming Wu, Lei Lei, Hans R. Schöler
 - 3.3 **Totipotenz im Mausmodell**

Silvia Basilico, Berthold Göttgens
 - 3.4 **Fehlregulierung der regulatorischen Programme von Blutstammzellen bei akuter myeloischer Leukämie (AML)**

Sina Bartfeld, Hans Clevers
 - 3.5 **Aus Stammzellen abgeleitete Organoide und ihre Bedeutung für die biomedizinische Forschung und Therapie**
- Boris Fehse
4. **Genomeditierung durch CRISPR und Co**

Peter Löser, Anke Guhr, Sabine Kobold, Andrea Seiler Wulczyn
 5. **Zelltherapeutika auf der Basis humaner pluripotenter Stammzellen: internationale klinische Studien im Überblick**

Daniel Besser, Ira Herrmann, Martin Heyer
 6. **Ungeprüfte Stammzelltherapieangebote**

Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau
 7. **Die bioethische Debatte um die Stammzellforschung: induzierte pluripotente Stammzellen zwischen Lösung und Problem?**

Christine Hauskeller, Clara Hick
 8. **Embryonen, Tiermodelle, Chimären. Stammzell-Ethik in Großbritannien und Deutschland**

Sara Gerke, Jochen Taupitz
 9. **Rechtliche Aspekte der Stammzellforschung in Deutschland: Grenzen und Möglichkeiten der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) und mit humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen)**

Joseph Straus
 10. **Patentierung und Kommerzialisierung im Bereich der Stammzellforschung**

Sabine Könninger, Kathrin Hunze, Lilian Marx-Stölting
 11. **Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung**



1. Summary

In recent years stem cell research has developed at a breakneck pace and encompasses both basic research and clinical applications. New scientific insights and advances in knowledge about stem cells are immense and biomedical interest in stem cells and the use of stem cells extend far beyond conventional stem cell-based therapy (for instance with blood stem cells). In particular, the artificial engineering of stem cells by reprogramming normal body cells, genome editing (a method that can modify DNA in a targeted manner) and the development of organ-like structures (organoids) have opened up completely new perspectives about how stem cells can be produced and used in basic research, medicine and pharmaceutical development. This leads to scientific, medical, legal and social challenges which are already visible now and must be addressed in a timely manner.

A distinction can be made between stem cells on the basis of whether they occur naturally (“conventionally”) or are artificially produced (“engineered”) and by their respective development potential.

Natural human stem cells

There are various “conventional” stem cells which differ in terms of their development potential. Hence, a distinction is made between totipotent stem cells, pluripotent embryonic stem cells and multipotent adult (also “somatic” or “tissue-specific”) stem cells.

Totipotent stem cells are capable of producing all cell types of the embryo including extraembryonic cells (placenta) and, by extension, an entire organism. After fertilisation maternal factors in the zygote induce epigenetic reprogramming of the genomes of the oocyte and spermatozoon thereby establishing the capacity for totipotency. With increasing divisions the daughter cells lose their development potential and, by extension, their totipotency already in the first days after fertilisation.

Pluripotent embryonic stem cells (ES cells) are found in the developing embryo at a defined stage of development (blastocyst) in a transient manner. ES cells are capable of forming cells of all three germ layers of the embryo (pluripotency) and thus of differentiating into more than 200 cell types of our body (including germline cells).

In terms of their differentiation potential, multipotent adult stem cells are already limited to the formation of specific organs or tissues. They can no longer form all cell types of the body but are restricted to specific development lines and can only give rise to cell types of their cognate organ or tissue (hence the name "somatic" or "tissue-specific" stem cells). For instance, neural stem cells develop into neurons and other cells of the nervous system but not into other somatic cells. In our organism multipotent stem cells attend to the regeneration and repair of tissues and organs. So far, haematopoietic stem cells are the multipotent adult stem cell type which has been the subject of the most extensive research. Transplantation of blood stem cells is a medical treatment that has been well-established for decades and has been extensively tested, for instance to treat leukaemia (blood cancer). Another important example of adult stem cells are mesenchymal stem cells (tissue stem cells also known as mesenchymal stromal cells) which are currently being tested for the treatment of bone and cartilage defects.

Artificial human stem cells

More recent technologies allow the artificial engineering of stem cells from somatic cells (i. e. from differentiated somatic cells with no stem cell capabilities). This process is called reprogramming. For example, induced pluripotent stem cells (iPS cells) are obtained from skin or blood cells through the expression of specific transcription factors (proteins which bind to DNA and can therefore regulate the reading [transcription] of genes). iPS cells, similar to ES cells, can develop into all cell types of the body (pluripotency). With the help of iPS technology, similar cells can be produced to human ES cells without this leading to, what is seen as, the ethnically and legally problematic use of embryos, particularly in Germany. These human iPS cells have the same genome as the somatic cells used for reprogramming which means that patient- and disease-specific cells can be generated. They are then available within the framework of personalised medicine for studies on disease onset, pharmaceutical development and regenerative therapies. As a consequence of the broad and worldwide use of the iPS reprogramming method,

the stem cell sciences experienced a major advance in knowledge. Similarly, the use of new high-throughput sequencing methods and bioinformatics today has led to comprehensive and in-depth molecular understanding of natural and artificially induced pluripotency.

Since its development in 2006 the iPS technology has led to a number of reprogramming studies which range from reprogramming to pluripotency to direct reprogramming of somatic cells to cells of all three germ layers whilst avoiding the pluripotent stage (also known as “direct reprogramming” or “transdifferentiation”). These studies are conducted both *in vitro* and *in vivo* (in animal models). In the case of direct reprogramming – similar to iPS reprogramming – specific combinations of transcription factors, but also RNA, proteins or specific factors (like for instance the ones which influence the packaging of DNA in chromatin) are used. For instance fibroblasts (connective tissue cells) can be directly reprogrammed into neural cells (nerve cells, neurons) or neural stem cells. The resulting cells are called “induced neurons” or “induced neural stem cells”. Induced cardiomyocytes could also be obtained through direct reprogramming with a specific set of transcription factors for this.

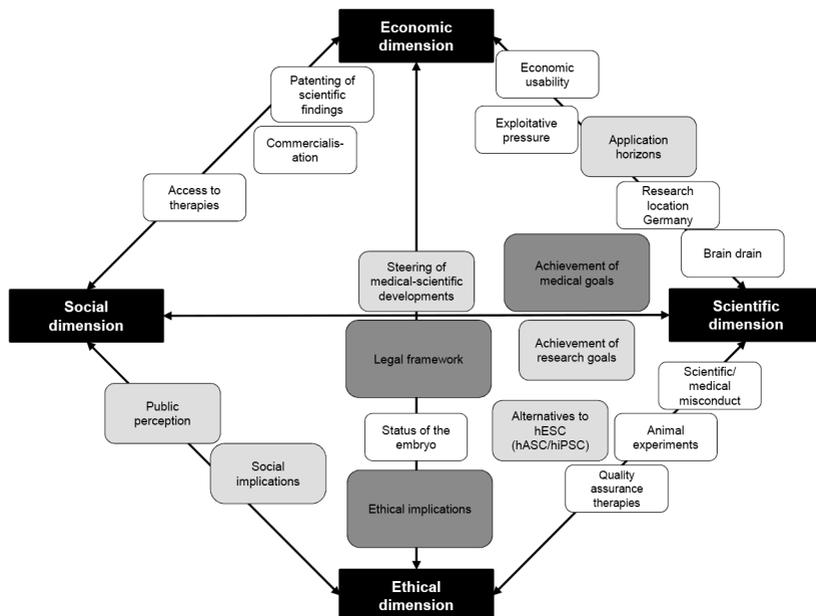
Against this backdrop the new supplement of the Interdisciplinary Research Group (IAG) *Gene Technology Report* of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (BBAW) looks at this area and presents, in a wide-ranging spectrum of articles, aspects of specific relevance for this field of research but also for medicine and society. The state-of-the-art (spring 2017) is presented on selected areas of stem cell research and reflected in ethical and legal dimensions. The new supplement is a logical continuation of the supplement by Wobus et al. “Stem Cell Research and Cell Therapy” from 2006 and the regular *Gene Technology Reports* of the IAG *Gene Technology Report*.

The supplement begins with core statements and recommendations for action of the IAG *Gene Technology Report* which all members jointly subscribe to. The first chapter contains an introduction to stem cell research and an overview of all relevant developments and open issues. Reference is also made to topics which could not be addressed in any further depth in this supplement but are important to ensure a complete picture of stem cell research (Chapter 1). This is followed by a methodological introduction to the problem area and indicator analysis which is characteristic for the IAG *Gene Technology Report* along with a presentation of the identified problem areas and indicators in the field of stem cell research

(Chapter 2). The third chapter contains a compilation of scientific reviews on the current state of different scientific and medical developments which the Interdisciplinary Research Group published in a supplement of the *Journal of Molecular Medicine* in July 2017 (Chapter 3). The summary review articles look at the direct reprogramming of somatic cells (Chapter 3.1), the modelling of neurodegenerative diseases (Chapter 3.2), totipotency in the mouse model (Chapter 3.3), the dysregulation of the blood stem cells in the case of leukaemia (Chapter 3.4) and research on organoids (Chapter 3.5). The scientific part of the supplement is completed by an examination of the question of how the new methods of genome editing influence stem cell research (Chapter 4).

After this presentation of the current state of research two articles look at the current state of applications by giving an overview of international clinical trials with cell therapeutics based on human pluripotent stem cells (Chapter 5) and critical reflection on unproven stem cell therapy on offer internationally (Chapter 6). In the seventh chapter scientific discussion of the ethical aspects of human iPS cells is reconstructed and evaluated based on a study of published specialist articles (Chapter 7). After a comparative presentation of the bioethical debates in Germany and Great Britain (Chapter 8) two legal articles look at both the German legal situation of stem cell research in terms of research and applications (Chapter 9) and the commercial use and patenting of stem cells including the methods and products based thereon (Chapter 10). The specialist articles are then supplemented and framed by the presentation of results from the quantitative indicator analysis for stem cell research in Germany conducted by the Interdisciplinary Research Group (Chapter 11).

Figure 1: Problem areas of stem cell research in Germany



► Source: Könninger, S./Marx-Stölting, L. (2018): Problemfelder und Indikatoren zur Stammzellforschung. In: Zenke, M. et al.: Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos. Baden-Baden.

CHAPTER 1

CURRENT DEVELOPMENTS IN STEM CELL RESEARCH: AN INTRODUCTION

Martin Zenke, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl

The current developments in stem cell research encompass progress in both basic research and clinical applications. In the introduction there is an overview of the subject as well as a presentation of those developments which could not be addressed in separate articles in this supplement but which are, nonetheless, of major importance for the field of stem cell research. They include, for instance, various stem cell types like stem cells from umbilical cord blood which are now routinely stored in biobanks or uniparental stem cells which are obtained, for instance, by parthenogenesis from unfertilised egg cells. There is also a brief presentation

of the production of cross-species mixed beings (chimeras), for instance blastocysts with tissue from mice and rats or humans and pigs, with a view to engineering donor organs. In addition, there is an introduction to the current normative debate about the ethical and legal aspects of stem cell research, particularly with regard to the criterion of totipotency, the use of human ES cells to reduce the number of animal experiments and the patenting of parthenogenetic stem cells. An outlook about the perspectives of stem cell research completes the chapter.

CHAPTER 2

PROBLEM AREAS AND INDICATORS OF STEM CELL RESEARCH: A METHODOLOGICAL INTRODUCTION

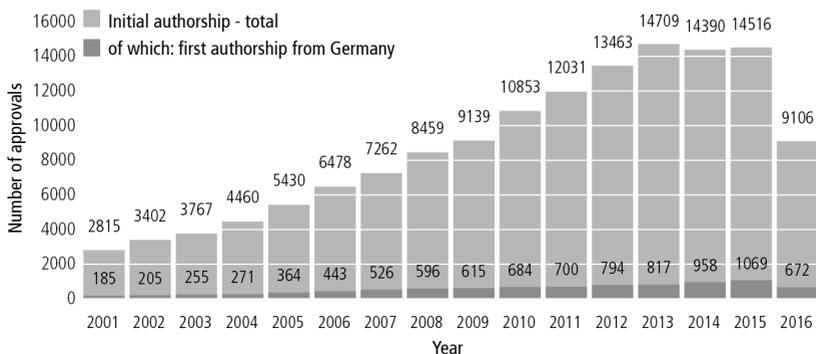
Sabine Könninger, Lilian Marx-Stölting

Stem cell research is an area of research that has been a subject of monitoring in the IAG *Gene Technology Report* for some time now (see also the supplement Wobus et al., 2006 and the Gene Technology Reports of the IAG). The results obtained by the Interdisciplinary Research Group are intended to serve as a source of information and encourage public debate based on quantitative data. The problem area and indicator analysis taken from the social sciences is a tried-and-tested method to break down this area of discourse. In the current indicator analysis, which builds on and updates the stem cell research studies in the “Third Gene Technology Report” from 2015, the following can be observed.

The situation surrounding stem cell research in Germany has become somewhat quieter and this has led to falling numbers of articles on this subject in the four lead print media *F.A.Z.*, *SZ*, *Die Zeit* and *Der Spiegel* selected by way of example for the analysis. The “plurality” of reporting is also diminished. This means that, compared with the period up to 2003, these topics are touched on by fewer departments (now mainly the scientific department) and that the variety of quoted stakeholders has fallen (now mainly biologists, medical doctors, legal experts and members of the German Ethics Committee and fewer civil society stakeholders). What is also noticeable is that women scarcely appear any longer as stakeholders and more as subjects that are talked about. This situation was very different at the beginning of the 2000s when women played an explicit part in the social debate. Ethical aspects, particularly the status of the embryo, continue to play a very important role in media discussion of the topic. Many problematical reflections on stem cell research can also be identified. The possibility and difficulties of steering

developments within stem cell research are a topic of interest just as much as questions about the social consequences for humans in society, for instance after changes in sexuality, procreation and reproduction and the conventional family model. Another new feature is the growing discussion of animal experiments in the context of stem cell research.

Figure 2: Annual publications on the subject of stem cells



► Source: Könninger, S. et al. (2018): Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung. In: Zenke, M. et al.: Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos. Baden-Baden. The survey does not yet include all publications of 2016.

CHAPTER 3

SUMMARIES OF THE CURRENT STATE OF SCIENTIFIC AND MEDICAL DEVELOPMENTS

This third chapter presents the current state of scientific progress (spring 2017) of selected research areas of stem cell research. To this end, articles by prominent authors from the supplement “Stem cells: from biomedical research towards clinical applications” of the *Journal of Molecular Medicine* were summarised and translated by Lilian Marx-Stölting.¹ The key issues here include the various options for the reprogramming of somatic cells towards pluripotency or direct reprogramming of cells into another differentiated cell type.

¹ Special Issue 2017: Stem cells: from biomedical research towards clinical applications. In: *Journal of Molecular Medicine* 95(7): 683ff. On: <https://link.springer.com/journal/109/95/7/page/1> [28.11.2017].

Progress in our understanding of stem cells, particularly of ES cells, and of the molecular foundations of pluripotency (namely the capability to give rise to all cell types of an organism) made possible in 2006 the generation of iPS cells from differentiated somatic cells (body cells). These groundbreaking studies triggered a flurry of reprogramming studies which built on and went beyond them. This also includes transdifferentiation (i. e. direct reprogramming of one cell type into another without the intermediate step of a pluripotent stage) of somatic cells. The article “The novel tool of cell reprogramming for applications in molecular medicine” (Chapter 3.1) by Moritz Mall and Marius Wernig, Stanford University, USA, presents important results of in vitro and in vivo reprogramming studies and sums up the mechanisms, mediators and obstacles to reprogramming.

The development of different reprogramming strategies also influenced the modelling of neuronal diseases with specific neural cells. Previously, neural cells had been difficult to access but can now be obtained in large numbers and in a very pure form, and studied in vitro. iPS cells, in particular, open up new research territory as they can be obtained from the somatic cells of patients, too. The article “Induced pluripotent stem cell-based modelling of neurodegenerative diseases: a focus on autophagy” by Johannes Jungverdorben, Andreas Till und Oliver Brüstle, Bonn University, Germany (Chapter 3.2) offers a comprehensive overview of the research area of disease modelling with a special focus on the phenomenon of autophagy, the process by means of which cells can dismantle and recycle their own cell components (from the Greek “autophagos” = “self-devouring”).

“Totipotency” describes the capability to give rise to an entire organism with the related extraembryonic tissue. In the case of mammals the fertilised egg cell (zygote) is the paradigmatic totipotent cell from which all other cell types of the organism are produced by differentiation in the course of embryonic development. During the fertilisation process maternal factors in the egg cell (oocyte) induce the epigenetic reprogramming of the (differentiated) genomes of the oocyte and spermatozoon into totipotency. Extensive research is currently being conducted on how this natural induction of totipotency exactly takes place and which factors are important for this. The article “Totipotency in the mouse model” by Guangming Wu, Lei und Hans R. Schöler, Max Planck Institute for Molecular Biomedicine, Münster, Germany (Chapter 3.3) sums up the current level of knowledge about the induction and the establishment of totipotency and presents important molecular mechanisms. The loss of totipotency during embryonic development is also touched on.

Haematopoietic stem cells (blood stem cells) have been the subject of extensive research because of their ready availability. This has led to a good understanding of gene regulatory networks that facilitate blood cell formation (haematopoiesis). This also encompasses knowledge about specific mutations which disrupt the functioning of haematopoiesis and play an important role in the onset of leukaemia. The article “Dysregulation of haematopoietic stem cell regulatory programmes in acute myeloid leukaemia (AML)” by Silvia Basilico und Berthold Göttgens, University of Cambridge, Great Britain (Chapter 3.4) describes progress in research and new concepts on the development of leukaemia with a focus on acute myeloid leukaemia.

The article “Organoids derived from stem cells and their importance for biomedical research and therapy” by Sina Bartfeld and Hans Clevers, Würzburg University, Germany and Hubrecht Institute, Utrecht, Netherlands (Chapter 3.5) extends in vitro disease modelling based on stem cells to include three-dimensional organ-like structures which are called “organoids”. Organoids recapitulate the complexity of organs in vitro much better than individual cells or cell colonies in two-dimensional cultures of conventional cell culture. They are, therefore, an important area of research and are used in basic research, for disease modelling and in personalised medicine.

CHAPTER 4

GENOME EDITING USING CRISPR AND CO

Boris Fehse

Genome editing (also known as “genome surgery”) offers, in conjunction with new methods (in particular CRISPR/Cas), the possibility of modifying genes and genomes more quickly, more precisely and more cost-effectively than had been possible up to now. The new methods are currently revolutionising both basic research and applied research in biology, biomedicine and biotechnology. For clinical applications in medicine, too, new therapeutic approaches are conceivable which could take somatic gene therapy (based on body cells) to a new level. In this scenario, diseased cells are obtained from the patient, genetically modified and/or repaired in vitro and then returned to the body. However, it is not yet clear whether the new methods can overcome the actual well-known obstacles and barriers to gene therapy on the path from bench to bedside. One main problem

here is how the components required for gene modification can be delivered into the target cells. The article by Boris Fehse initially introduces the different methods of genome editing and presents the necessary tools. It not only looks at CRISPR/Cas but also compares it to earlier approaches to genome editing. This is followed by discussion of clinical use and the difficulties to be anticipated. The ethical and legal dimensions of new technical opportunities are briefly touched on as well, with a special focus on germline cell modifications (germline interventions).

CHAPTER 5

CELL THERAPEUTICS ON THE BASIS OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS: AN OVERVIEW OF INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS

Peter Löser, Anke Guhr, Sabine Kobold, Andrea E. M. Seiler Wulczyn

Since the beginning of scientific research on human pluripotent stem cells (hPS cells) almost 20 years ago, the key objective has been their medical use in regenerative therapies. In the meantime the first clinical trials using cells derived from hPS cells have been or are being conducted outside Germany. The article by Peter Löser, Anke Guhr, Sabine Kobold und Andrea Seiler Wulczyn gives an overview of these trials, presents initial (provisional) results and discusses problems related to the clinical use of stem cell derivatives. The first clinical trials have shown that cells derived from hPS cells can be used to treat some of what up to now were incurable diseases without any manifestation of the feared side effects of treatment. These studies look, for instance, at injuries to the spinal cord, degenerative diseases of the macula lutea, type I diabetes, ischaemic heart diseases and Parkinson's disease. As all these trials are still in the early stages, there have merely produced some pointers about the efficacy of cell therapies so far but there are grounds for optimism. So far, most of the clinical trials are conducted using cells derived from human ES cells. However, cell products based on human iPS cells will very probably be used in the foreseeable future more frequently in clinical trials. It is currently not known whether and on what scale in future it will be possible to develop and also use individualised, patient-specific cell/tissue replacement therapies on a broad basis. This article also looks at the national situation, namely the circumstances in which it will be possible to conduct clinical trials with cells derived from human ES cells in Germany. Up to now there has been no public knowledge about any such trial from Germany.

CHAPTER 6

UNPROVEN STEM CELL THERAPIES ON OFFER

Daniel Besser, Ira Herrmann, Martin Heyer

The term “unproven stem cell therapies” is the name given to commercial treatments which are on offer but whose safety and efficacy have not been tested in clinical trials, which have not been given official approval as therapies but which are, nonetheless, increasingly in demand from patients and are also advertised on the Internet. This kind of therapy is particularly on offer to treat diseases for which no or only unsatisfactory therapy was available up to now. What is particularly problematic in this context is the large number of both the diseases that can supposedly be cured through these treatments and the potential patients. Frequently no detailed information is available about the stem cells used or their derivatives, the application method or the desired mode of action. The article by Daniel Besser, Ira Herrmann and Martin Heyer gives a critical summary of the current unproven stem cell therapies on offer, outlines the legal situation and draws attention to information for interested parties and affected individuals. It touches on the difficulties of monitoring and regulating unproven therapies which can harm patients under certain circumstances. It is very difficult to deal with this problem from the regulatory angle. Thus, it will be particularly important in the future to arrange for transparent and comprehensive communication about the expected therapies that are scientifically proven and tested and the demarcation between them and unproven therapies. Patients must be provided with detailed information and placed in the position where they can judge the opportunities and risks of the treatments more accurately.

CHAPTER 7

THE BIOETHICAL DEBATE ABOUT STEM CELL RESEARCH: INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS BETWEEN A SOLUTION AND A PROBLEM?

Vasilija Rolfes, Uta Bittner, Heiner Fangerau

The article by Vasilija Rolfes, Uta Bittner and Heiner Fangerau looks at the scientific debate about the ethical aspects of stem cell research over the last 10 years with a special focus on human iPS cells. One central theory here is that above all fundamental moral concerns have been replaced by the more risk-oriented

evaluation dimension, particularly in the discussion about human iPS cells. The authors demonstrate, based on a reconstruction of the discourse, through the quantitative and qualitative study of the abstracts of specialised articles, that the occurrence of human iPS cells has changed the discursive landscape of stem cell research. Initially, human iPS cells were mainly evaluated in a positive manner in comparison to human ES cells as the ethical obstacles associated with human ES cells, like the destruction of embryos, can be avoided by (using) human iPS cells. This is reflected in many articles which view human iPS cells as being morally superior to human ES cells. In this context, any possible health risks associated with human iPS cells are not evaluated in a strong negative manner either but are deemed to be solvable. These medical problems would have to be solved before there could be any regular clinical use. In addition, new findings in conjunction with reprogramming into a pluripotent stage or also new technologies like the option of producing embryos from human iPS cells throw up new ethical-legal questions. Additionally old questions of embryo research make a comeback which, however, are only rarely articulated in the examined abstracts of the specialist scientific literature.

CHAPTER 8

EMBRYOS, ANIMAL MODELS, CHIMERAS.

STEM CELL ETHICS IN GREAT BRITAIN AND GERMANY

Christine Hauskeller, Clara Hick

The article by Christine Hauskeller and Clara Hick compares ethical and legal aspects of stem cell research and the related debates and regulations in Germany and Great Britain. These countries are often seen as opposite poles when it comes to the moral assessment and statutory regulation of embryo protection and, by extension, of stem cell research, too. Great Britain is seen as liberal (along the lines of “permitting”), Germany as conservative (along the lines of “prohibiting”). The authors argue that this basic classification is not completely accurate and analyse both the differences and the common features in the complex discussions and regulations of the two countries. They discuss, by way of example, three controversial topics over the last 10 years in stem cell research and reproductive medicine: the (genetic) animal-human boundary, embryos with DNA from three individuals and animal welfare. The study points out that practical day-to-day stem cell research work scarcely differs today despite the different forms of research

regulation in the two countries. However, differences are visible when it comes to dealing with the regulations in place. In Great Britain the consequences of specific regulations are openly researched by means of transparent monitoring practices whereas in Germany it is more difficult to obtain reliable numbers about applications which are not prohibited as often only what is prohibited is strictly monitored. That's why a classification of British stem cell research as "free" and of German as "considerably constrained" falls short.

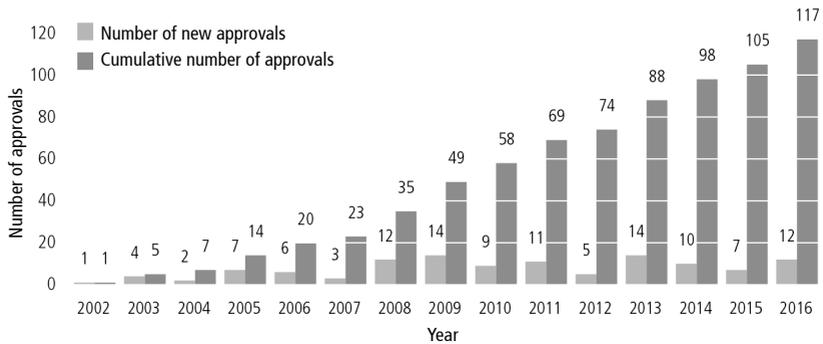
CHAPTER 9

LEGAL ASPECTS OF STEM CELL RESEARCH IN GERMANY: LIMITS AND OPPORTUNITIES FOR RESEARCH INVOLVING HUMAN EMBRYONIC STEM CELLS AND HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS

Sara Gerke, Jochen Taupitz

The harvesting, import and use of human ES cells are, in principle, prohibited in Germany. Import and use can, however, be approved under certain conditions by the competent approval authority, the Robert Koch Institute (RKI), Berlin. The article by Sara Gerke and Jochen Taupitz initially looks at the provisions on the import and use of human ES cells in line with the Stem Cell Act of 2002 which was amended in 2008. The underlying regulatory concept for the protection of embryos and human ES cells is presented in detail and subjected to critical appraisal. Based on the formulated criticisms possible solutions are elaborated and then summed up in 10 key theories. Here, the Stem Cell Act is criticised particularly when it comes to the constraints it imposes on research. For instance, the authors suggest that the key date regulation, according to which only those human ES cells may be imported which were harvested prior to 1 May 2007, should either be revoked or replaced by a flexible key date or a case-by-case examination. In this context human iPS cell research in Germany can also impede the approval process for the import of human ES cells as these cells may only be imported when there is no alternative to their use for the concrete research project. Even if human iPS cells are the new bearers of hope, human ES cells are still seen as the "golden standard" for pluripotency.

Figure 3: Number of approvals issued for the import and/or use of human embryonic stem cells (status: 2016)



► Source: Könninger, S. et al. (2018): Daten zu ausgewählten Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung In: Zenke, M. et al.: Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos. Baden-Baden. Data extracted from the stem cell register of the Robert Koch Institute (RKI).

CHAPTER 10

PATENTING AND COMMERCIALISATION IN THE FIELD OF STEM CELL RESEARCH

Joseph Straus

The article by Joseph Straus focuses on the patenting of processes based on human ES cells but it does also take into account inventions in the field of human iPS cells. Based on the analysis of the situation in the USA, which is well documented and therefore also conclusive, attention focuses on the less well documented patent law situation in Europe. Contrary to the situation in the USA, processes are excluded from patenting if they require the prior destruction of human embryos or their use as starting material in Europe according to the jurisprudence of the Court of Justice of the European Communities 2011 which the European Patent Office has taken on board. Inventions which use human iPS cell lines or utilise them as starting material are not, in principle, covered by this patenting ban. The European regulation on patenting is critically examined in the article and any inconsistencies are highlighted. In almost all Member States of the European Union research on human ES cells and the commercial use of human ES cell-based products are permitted. The results of this research and development may not,

however, be patented. This is particularly problematic given that a patent does not come with any entitlement to use the patented invention but merely the right to prohibit others from using the invention. The current jurisprudence results in patenting being stigmatised as unethical and legalises free copying.

CHAPTER 11

DATA ON SELECTED INDICATORS IN THE FIELD OF STEM CELL RESEARCH

Sabine Könninger, Kathrin Hunze, Lilian Marx-Stölting

The supplements of the IAG *Gene Technology Report* endeavour not only to give an overview of the various contextual aspects of new fields of gene technology in Germany but also to illustrate the importance of these fields in a measurable and representative form. With this in mind, in addition to and beyond the supplement articles by the experts, current problem areas are analysed and, as far as possible, quantified with the help of indicators. In the case of this supplement “Stem cell research: current scientific and social developments”, the presented data can be seen as an extension to and continuation of the figures on stem cell research published recently in the “Third Gene Technology Report” which, in turn, already carried on from the data surveys of earlier IAG publications (supplement “Stem cell research and cell therapy”, 2006; *Second Gene Technology Report*, 2009).

Indicators are evaluated for the following problem areas: legal framework, animal experiments, achievement of research goals, achievement of medical objectives, application horizons, research location Germany, economic usability, public perception, status embryo, patenting of scientific findings, social and ethical implications. The indicators assigned to these problem areas were recorded or updated in the summer of 2017 and present, where possible, continuous data from 2001 (the year in which the Interdisciplinary Research Group was set up) up to 2016. This analysis refers to stem cells in general. If a differentiation of the data between human ES cells and human iPS cells was possible, this was then taken into account. The following picture arises in the overall presentation of the indicators for the subject area stem cell research:

- Number of international articles on stem cell research: stem cell research is an increasingly important area of research with numerous specialist publications on the international and national levels. From 2001 to 2013 the number

of international specialist articles continually increased and remained on the same level from 2013 to 2015. The number of articles by German initial authors increased, however, over the entire period (2001–2015). Most first authorship from Germany are to be found in the field of haematopoietic stem cells. During the period 2013–2016 more articles were published on human ES cells than on human iPS cells or haematopoietic stem cells (SF-01).

- Number of national and international stem cell networks: there are many international and European networks on stem cell research. In Germany, too, there are networks on the national, regional or federal state levels. In 2002, for instance, the Stem Cell Network North Rhine-Westphalia was set up and in 2013 the national German Stem Cell Network (GSCN). This reflects intensive networking activities in the field of stem cell research in Germany.
- Number of publications of German researchers on human ES cell: the number of publications of German researchers on human ES cell research steadily increased between 2001 and 2013 but is, however, on a lower level than research with adult (haematopoietic) stem cells.
- Number of imports of human ES cell lines into Germany: the import numbers for human ES cells of individual federal states fluctuate considerably over the years (2002–2016). Overall the most active federal states are North Rhine-Westphalia, Lower Saxony and Bavaria and the least active in comparison are Mecklenburg-Western Pomerania and Schleswig-Holstein). Up to the end of 2016 the Robert Koch Institute issued 117 permits for the import of human ES cells. The number of approvals per year varies but remains steady in terms of scale (between one and 14 applications). The imported human ES cells come from 10 different countries. In terms of the number of imported stem cell lines they are in descending order: the USA, Singapore, Sweden, Israel, Great Britain, Japan and Australia, Greece, Belgium and Spain.
- Number of research groups and research institutes which use human ES cells: the number of research groups and institutes which work with human ES cells increased slightly from 2009 to 2014 and then fell slightly again.
- Number of research projects which use human ES cells or both human ES cells and human iPS cells: most research groups which work with human ES

cell lines in Germany also use human iPS cells for comparative studies of the two stem cell types.

- Online search queries on the subject of stem cell research: the critical societal appraisal of stem cell research is reflected inter alia in the relative number of the search queries on stem cell research in the popular search engine Google. After a peak in 2008 the number of relative search queries compared to the period 2004–2009 fell considerably from 2009.
- Public events on stem cell research: every year different public events are held on the subject of stem cell research. The number of events fluctuated between eight and 13 during the period from 2011 up to 2016.
- Print media depiction of the keywords “stem cells” and “stem cell research”: the subject continues to be present in the national print media *Der Spiegel*, *Die Zeit*, *SZ* and *F.A.Z.* but to a far lesser degree than in the years 2001 up to 2008.
- Number of patent applications in the field of stem cell research by applicants from Germany. Since the beginning of IAG’s reporting activities (2001) numerous patent applications to the German Patent Office have been listed every year in the field of stem cell research by applicants from Germany. The numbers fluctuate between eight and 45 per year and the trend is downwards.
- Clinical trials with cells derived from human ES cells and human iPS cells: clinical trials are already being conducted with cells derived from human ES cells but so far only abroad. The international trials encompass injuries to the spinal column, various eye diseases, diabetes and heart failure. A number of different diseases are researched using disease-specific human iPS cells. The first clinical trials with cells derived from human iPS cells are already being conducted on the international level.
- New publications on the keywords “stem cells” and “stem cell research”: the number of new publications on the keyword “stem cell research” in the German National Library fluctuated during the reporting period 2001–2016 between zero and 13 new publications a year. Between five and 31 new publications were found for the keyword “stem cell”. Most of the new publications are from the period 2002 and 2007.

- Approved number of animals for tests with a connection to stem cell research: a multitude of approved animal experiments on the topic of stem cell research are still being conducted. In 2015, for example, 176 projects with more than 325,000 animals were entered in the database of the Federal Institute for Risk Assessment (BfR).
- Financial support for the field of stem cell research from the Federal Government of Germany: the volume of financial support from the Federal Government of Germany for stem cell research was relatively high in the period 2008–2012 but has since steadily fallen (SF-14). Overall, the level of funding for projects which integrate ethical aspects or examine ethical, social and legal aspects of stem cell research is low compared to the overall financial support and support for individual areas of stem cell research.

Martin Zenke, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Jochen Taupitz, Jörn Walter

2. Core Statements and Recommendations for Action on Stem Cell Research

Central importance of stem cell research

The special feature of stem cells is firstly that they can divide and replicate almost infinitely and secondly that they can form specialised and different cells depending on stem cell type. These unique characteristics are what distinguish stem cells from other cells in our body. For instance, during embryonic development stem cells play an important role in the establishment of various organs and tissues and in their maintenance and repair in the adult organism.

Both naturally occurring and artificially engineered stem cells are classified by their respective development potential: totipotent stem cells of the fertilised egg cell (zygote) have the capability to give rise to all cell types of the embryo including extraembryonic cells (placenta) and, by extension, an entire organism. Pluripotent stem cells can differentiate into the over 200 cell types in our body. Human embryonic stem cells (human ES cells) and artificially engineered human induced pluripotent stem cells (human iPS cells) have this potential. Multipotent adult (also "somatic" or "tissue-specific") stem cells, by contrast, are already restricted in their differentiation potential to the formation of specific organs or tissues.

For some years now stem cell research has been a particularly dynamic and promising field of research that has a major impact on basic biomedical research, medicine and pharmaceutical development.

Stem cell-based therapies and/or medications have the potential to take up the social and medical challenges which arise from our ageing society. Excellent basic research and clinic-driven research are the keys to the successful translation of stem cell-based methods into the clinic and should, therefore, be given dedicated, long-term funding.

Genome editing of stem cells

Genome editing (also “genome surgery”) describes processes by means of which specific individual DNA segments or larger gene areas are cut out of the genome or are replaced by other DNA segments. Genome editing is particularly important for the use of stem cells as the edited genome is passed on to the daughter cells during the replication and differentiation of stem cells. This means that, in a multi-stage process, stem cells can be modified in cell culture initially using genome editing methods, then replicated and in a next stage differentiated into the desired cell type. Genome editing is used inter alia for the production of disease models for pharmaceutical development. The return of genetically modified stem cells to the body is, in principle, possible within the framework of somatic gene therapies.

The new genome editing techniques should be the subject of consistent and long-term research as new opportunities are opening up for patient-specific treatment and pharmaceutical development (personalised medicine) of what had been up to now untreatable diseases. At the same time, the safety and risk aspects of possible genome editing applications should be the subject of in-depth research as this is the only way of ensuring sound scientific evaluation and the weighing up of the opportunities and risks. In contrast, no germline interventions using genome editing with potential effects on the developing human being should be undertaken in the future. Here opportunities and risks of such interventions need to be carefully assessed and there must be a social debate about the ethical and legal issues.

Organoids and stem cells for disease modelling and pharmaceutical development

Organoids are three-dimensional, organ-like cell systems in which various types of cells have organised themselves in such a way that they are more or less typical for the corresponding organ in the body. Pluripotent and multipotent stem cells are ideal for the production of organoids as they can develop into various organ- and tissue-specific cell types. Organoids develop disease-specific characteristics more effectively than conventional two-dimensional cell cultures. They are, therefore, particularly suited for the development of disease models, testing the efficacy of medicinal products in personalised therapy and possible adverse drug reactions and screening for new medicines. One direct application of organoids is companion diagnostics in which a medicinal product is directly tested on the organoids derived from the patient-specific stem cells. Other clinical application opportunities are the

transplantation of organoids or cells derived from organoids in cell replacement and regenerative treatment in human beings.

Organoid technology is still relatively new and it is likely that the growing advances in knowledge will lead to new applications in biotechnology, biomedicine and in the clinic. For instance in the case of personalised medicine (also known as precision medicine) the information from the genome profile of patients is often not sufficient in order to decide on the best treatment. This is where companion diagnostics comes in. The recommendation is, therefore, to provide dedicated funding for research on organoids as disease models and biotechnological test systems ("organs-on-chips"). The possibility of transplanting organoids or tissues derived from organoids into humans should be examined in preclinical trials.

Therapeutic options

Haematopoietic stem cells have been used routinely and successfully for decades in clinical practice and are firmly established in medical therapy. Mesenchymal stem cells (precursor cells of connective tissue) have also now been clinically tested and are on the threshold of routine medical application. The therapeutic successes with somatic stem cells and knowledge gains in recent years with pluripotent stem cells lead to the expectation that cells derived from pluripotent stem cells may take on importance in future in the clinic. For instance, from the outset, the clinical use of cells derived from human pluripotent stem cells for regenerative therapies has been centre stage of scientific interest and is a declared goal of research on these cells. The first clinical trials, conducted so far abroad, have since shown that cells derived from pluripotent stem cells can be used to treat some of what were up to now incurable diseases. Currently most clinical trials involve the use of cells derived from human ES cells. Any application of cells derived (within Germany) from human ES cells for therapeutic purpose that extends beyond clinical trials is, however, banned in Germany as the Stem Cell Act permits the use of imported human ES cells for research purposes only.

It is to be expected that the ongoing clinical trials with human ES cells will result in successful therapies in the foreseeable future. The legislator in Germany should not withhold these therapies from patients in Germany without sufficient justification because the patients have a fundamental right to life and bodily integrity.

Unproven stem cell therapies

Unproven stem cell therapies are stem cell-based therapies whose safety and efficacy have not been tested up to now in clinical trials and whose active ingredients have not, therefore, been granted official approval. They are increasingly in demand from patients and are commercially available internationally on the Internet. Patients place great hopes in stem cell research for the treatment of very serious diseases which so far could not be treated or only treated insufficiently. The problems arising from the unproven stem cell therapies on offer are the subject of growing discussion on the international and national levels by stem cell researchers. The International Society for Stem Cell Research (ISSCR), the German Stem Cell Network (GSCN) and the Stem Cell Network North Rhine-Westphalia have set up web-based information platforms on which patients can learn more about approved stem cell therapies and the risks of unproven stem cell therapies.

We are concerned about the growing number of unproven treatment options with stem cells on offer internationally. In this context, the prudent raising of awareness about the current state of research and support for information options for patients are to be called for. In parallel, we recommend the monitoring of the international and national stem cell therapies on offer by the supervisory and approval authorities in Germany. It should also prepare the regulatory conditions for the authorisation of medicinal products which were not authorised up to now in Germany for stem cell therapies for instance as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs).

Generally speaking, the development of new therapies should be done in translational medicine from bench to bedside. Before new methods can be used in humans, they must be based on sound scientific findings. The rash use of stem cells and the application of insufficiently characterised stem cell populations in patients are irresponsible and dangerous. Evidence-based regenerative medicine and solid clinical trials are essential.

Ethical and legal aspects of research on human embryonic stem cells

The use of human adult stem cells is not a subject of major ethical or legal controversy. Amongst the public at large this form of stem cell research has a positive image. This applies also to research on human iPS cells. By contrast, research involving human ES cells is seen as ethically problematic in Germany because of the

origin of the cells, and the generation of human ES cells is prohibited in Germany by the Embryo Protection Act (ESchG). Research involving human ES cell lines generated abroad and imported into Germany is permissible since 1 January 2002 pursuant to the Stem Cell Act (StZG) but only in justified exceptional cases, under strict conditions and solely for research purposes.

The commonly held assumption in Germany that research with human iPS cells was an alternative to research with human ES cells has not, however, been confirmed in practice. It is indeed the case that the focus of research has shifted since the discovery of human iPS cells. In many instances, human iPS cells have become the subject of primary research. However, human ES cells are often, on the one hand, the sole subject of research. On the other hand, human iPS cells and human ES cells are frequently examined jointly as human ES cells on the international level are still seen as a reference for pluripotency *inter alia* because the research area of human iPS cells is younger and human ES cells have been the subject of more extensive research. Hence, human iPS cell research continues to be dependent on human ES cells research and this will be the case for a long time to come. Thus it exposes itself to the ethical criticism of "moral complicity".

Furthermore, newer, so-called naive human ES cells have since become available which have a less differentiated state than conventional, "primed" human ES cells. Research on naive human ES cells is, however, banned by the Stem Cell Act in Germany as naive human ES cells were described and harvested after the valid key date (1 May 2007). More recent human ES cells for clinical use, clinical grade human ES cell lines were likewise harvested after the key date and their import and use are, therefore, banned as well. As the moving of the key date laid down originally in the Stem Cell Act from 1 January 2002 to 1 May 2007 already challenged the sense of a key date regulation, it would be logical to revoke the key date regulation or introduce a flexible key date.

In the foreseeable future research with human ES cells will not be replaced by research on human iPS cells. On the contrary, these are complementary fields of research whose parallel development will continue to be essential. For this, however, German stem cell researchers will have to be able to access human ES cell lines in line with state-of-the-art. What's more, the constraints on research freedom resulting from the Stem Cell Act with regard to research on human ES cells are ethically controversial and not justified on the grounds of constitutional law. For these reasons we recommend the revocation of the key date specified in the Stem

Cell Act or at least the introduction of a flexible key date. For these same reasons the import and use of human ES cells should be permissible not only for research purposes but also for diagnostic, preventive and therapeutic purposes.

Patenting of methods based on human embryonic stem cells

According to the jurisprudence of the European Court of Justice (ECJ, now: Court of Justice of the European Communities) any methods that require the prior destruction of human embryos or their use as starting material are not eligible for patenting. As human ES cells were harvested from human embryos which were destroyed during the process, the patenting ban on human ES cell-based processes and products applies. The patenting ban applies irrespective of the time at which the destruction or use of human embryos took place even if the corresponding method or product does not require the use of human embryos. The European Patent Office (EPO) has taken on board this jurisprudence.

The European regulations on patenting are already in themselves problematic. Furthermore, they lead to legal inconsistencies with regard to the regulations on research in human ES cells which is permitted in almost all EU Member States and the commercial use of human ES cell-based processes and methods which are also permitted in many Member States. An act which proceeds or follows on from the developed method should not be the subject of patent regulation but should be subject to other decisive legal regulations (for instance on research and commercialisation).

Research funding

Germany has a diverse landscape of basic, application-oriented and clinical stem cell research. The funding of stem cell research by the German Research Foundation (DFG) and the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) has, however, declined in recent years. In other countries (for instance the USA, Great Britain and Japan) stem cell research is seen as a future-centric topic and is being assigned an increasing research budget.

In Germany stem cell research should be given greater financial support by public funding agencies and funded particularly in the longterm. This is to take into

account the growing importance of stem cells for both biomedical research and the development of novel therapies and medicinal products. Stem cell research in Germany should be solidly implemented in a research policy that has specific priorities, with stem cell research being one of them. Here the aim should be to establish a balanced relationship between basic, application-oriented and clinical research.

PUBLIKATIONEN PUBLICATIONS

Walter, J./Hümpel, A. (Hrsg.) (2017): **Epigenetik**. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

Reich, J. et al. (2015): **Genomchirurgie beim Menschen**. Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. BBAW, Berlin.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2015): **Dritter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2013): **Grüne Gentechnologie**. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. 3. neubearb. u. erg. Aufl. Forum W, Limburg.

Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.) (2012): **Synthetische Biologie**. Entwicklung einer neuer Ingenieurbiologie? Forum W, Dornburg.

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): **Gentherapie in Deutschland**. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. 2. akt. u. erw. Aufl. Forum W, Dornburg.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2009): **Zweiter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forum W, Dornburg.

Schmidtke, J. et al. (Hrsg.) (2007): **Gendiagnostik in Deutschland**. Status quo und Problemerkundung. Supplement zum *Gentechnologiebericht*. Forum W, Limburg.

Wobus, A. M. et al. (Hrsg.) (2006): **Stammzellforschung und Zelltherapie**. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum *Gentechnologiebericht*. Spektrum, München

Hucho, F. et al. (Hrsg.) (2005): **Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Spektrum, München.

Der aktuelle Stand der Reihe sowie einzelne Texte sind u. a. im Internet unter www.gentechnologiebericht.de einsehbar. An gleicher Stelle sind auch Hinweise auf aktuelle Vorträge, Workshops und Tagungen der Arbeitsgruppe zu finden.

**MITGLIEDER DER INTERDISZIPLINÄREN
ARBEITSGRUPPE *GENE*TECHNOLOGIEBERICHT
MEMBERS OF THE INTERDISCIPLINARY RESEARCH
GROUP *GENE TECHNOLOGY REPORT***

Prof. Dr. Martin Korte* (Sprecher der IAG)
TU Braunschweig, Institut für Zelluläre Neurobiologie

Prof. Dr. Ferdinand Hucho* (Stellvertretender Sprecher der IAG)
Freie Universität Berlin, Institut für Chemie und Biochemie

Prof. Dr. Heiner Fangerau
Universität Düsseldorf, Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin

Prof. Dr. Boris Fehse
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Stammzelltransplantation

Dr. Jürgen Hampel
Universität Stuttgart, Institut für Sozialwissenschaften

Prof. Dr. Dr. Kristian Köchy
Universität Kassel, Institut für Philosophie

Prof. Dr. Bernd Müller-Röber*
Universität Potsdam, Institut für Biochemie und Biologie

Prof. Dr. Jens Reich*
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

Prof. Dr. Jochen Taupitz
Universität Mannheim, Fakultät für Rechtswissenschaft
und Volkswirtschaftslehre

Prof. Dr. Jörn Walter
Universität des Saarlandes, Institut für Biowissenschaften

Prof. Dr. Martin Zenke
RWTH Aachen, Universitätsklinikum, Institute for Biomedical Engineering

* Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Diese Broschüre fasst folgende Publikation zusammen:

This booklet summarises the following publication:

Zenke, M./Marx-Stölting, L./Schickl, H. (Hrsg.) (2018): Stammzellforschung.
Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden.

Open Access abrufbar unter: www.nomos-elibrary.de/10.5771/9783845287720