

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven

Stellungnahme der
Deutschen Forschungsgemeinschaft
Oktober 2006

DFG

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Geschäftsstelle:

Kennedyallee 40, 53175 Bonn

Postanschrift: 53170 Bonn

Telefon +49 228 885-1

Telefax +49 228 885-2777

postmaster@dfg.de

www.dfg.de

Zusammenfassung und Empfehlungen

Zusammenfassung

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) stellt fest, dass die Stammzellforschung seit der Stellungnahme vom Jahr 2001 wichtige neue Erkenntnisse hervorgebracht hat. Dies gilt für das Gebiet der gewebespezifischen adulten Stammzellen, vor allem aber auch für Arbeiten mit humanen embryonalen Stammzellen. Die Wissenschaft in Deutschland kann momentan insbesondere zu dem letztgenannten Gebiet nur begrenzt Beiträge leisten. Um diese Situation zu verbessern, plädiert die DFG für eine anhaltend intensive Förderung der Forschung sowohl mit adulten als auch mit embryonalen Stammzellen. Um die Rahmenbedingungen für die Stammzellforschung zu verbessern, empfiehlt die DFG für die nahe Zukunft, das Stammzellgesetz wie folgt zu ändern:

- Der deutschen Forschung sollten auch neuere, im Ausland hergestellte und verwendete Stammzelllinien zugänglich gemacht werden, sofern diese aus „überzähligen“ Embryonen entstanden sind. Deshalb sollte die Stichtagsregelung abgeschafft werden.
- Die Einfuhr von Zelllinien sollte auch dann erlaubt werden, wenn diese für diagnostische, präventive und therapeutische Zwecke verwendet werden sollen.
- Die Strafandrohung für deutsche Wissenschaftler sollte aufgehoben und der Geltungsbereich des Stammzellgesetzes sollte eindeutig auf das Inland bezogen werden.

Empfehlungen

Im Mai des Jahres 2001 veröffentlichte die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) eine Stellungnahme zur Stammzellforschung, die damals eine rege öffentliche Diskussion auslöste, an deren Ende letztlich die Verabschiedung des „Stammzellgesetzes“ (StZG) durch den Deutschen Bundestag im Januar 2002 stand. Nach nunmehr über fünfjähriger weltweiter intensiver Forschung auf dem Gebiet der menschlichen Stammzellen und nach ersten Erfahrungen mit den gesetzlichen Regelungen in Deutschland ist es nach Meinung der DFG an der Zeit, unter Einbeziehung ethischer und rechtlicher Bewertungen wiederum Bilanz zu ziehen.

Nach Auffassung der DFG ist es notwendig, den Problemen der frühen Phasen der Menschwerdung, des Status des Embryos sowie der Nutzung von Zellen und Zellprodukten für die Grundlagenforschung und die Therapie große Aufmerksamkeit zu schenken. Hierbei bedarf es eines intensiven öffentlichen Diskurses unter Beteiligung von Ethikern, Theologen, Naturwissenschaftlern, Medizinern, Juristen und Vertretern aus den Bereichen der Politik sowie der Medien. Die hier vorgelegten Empfehlungen zur Stammzellforschung in Deutschland stellen einen Beitrag zu dieser Diskussion dar. Auf der Basis ihrer früheren Bewertungen und unter Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher, wissenschaftspolitischer und rechtspolitischer Entwicklungen legt die DFG deshalb eine erneute Bestandsaufnahme und daraus resultierende Empfehlungen vor.

1. Grundlagen- und therapieorientierte Stammzellforschung

Die Stammzellforschung ist ein international aufstrebendes, hoch kompetitives Forschungsfeld, sie gilt als Schlüsseltechnologie der regenerativen Medizin und der Biotechnologie. Aufgrund der besonderen Eigenschaften von Stammzellen, insbesondere ihrer Regenerations- und Entwicklungsfähigkeit, stellen diese ein hervorragendes Forschungsobjekt der Zellbiologie dar, etwa um zelluläre Differenzierungsprozesse zu untersuchen. Gemeinsam mit den gewebespezifischen Stammzellen (adulte Stammzellen) sind dabei in den letzten Jahren die humanen embryonalen Stammzellen (HES-Zellen) in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

Neben ihrer offenkundigen Bedeutung für die Grundlagenforschung besteht die berechtigte Hoffnung, dass Stammzellen in zunehmendem Maße als Basis für die Therapie heute noch nicht behandelbarer Krankheiten dienen werden. Neue Therapien mit adulten Stammzellen des Knochenmarks werden in klinischen Studien bereits überprüft. Auch an der Entwicklung von Therapieverfahren mit humanen embryonalen Stammzellen wird international mit Hochdruck gearbeitet. Dabei sind schon jetzt zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten, ba-

sierend auf HES-Zellen und -Zellprodukten für den Einsatz in der Zelltherapie, Biotechnologie und Pharmakologie in der Entwicklung. In Deutschland werden momentan mit Priorität Arbeiten zu adulten Stammzellen gefördert. Die Fördervolumina für die humane embryonale Stammzellforschung sind hingegen gering, dies betrifft auch die von der DFG in allen ihren Verfahren geförderten Projekte. Im Gegensatz zu Studien mit adulten Stammzellen liegen der DFG nur relativ wenige Projektanträge zu Arbeiten mit humanen embryonalen Stammzellen vor.

2. Adulte versus embryonale Stammzellen

Seit der letzten Stellungnahme der DFG wurden zahlreiche neue Erkenntnisse sowohl zu adulten als auch zu embryonalen Stammzellen gewonnen. Dabei wurden adulte gewebespezifische Stammzellen bei bestimmten Fragestellungen der Grundlagenforschung und in therapieorientierten Projekten erfolgreich eingesetzt. Es wurde allerdings auch deutlich, dass adulte Stammzellen, im Gegensatz zu HES-Zellen, nur ein eingeschränktes Potenzial zur Vermehrung und Ausdifferenzierung in unterschiedliche Gewebetypen besitzen. Darüber hinaus bleibt unklar, ob die Probleme zur Gewinnung von bestimmten Typen adulter Stammzellen gelöst werden können. Weiterhin besteht bei adulten Stammzellen, nicht anders als bei HES-Zellen, das Problem der Induktion von genetischen und epigenetischen Veränderungen. Hoffnungen auf funktionelle Gleichwertigkeit beider Zelltypen haben sich entgegen den Erwartungen von 2001 bisher nicht erfüllt.

3. Behinderung durch die bestehende Stichtagsregelung

Die wissenschaftlichen Entwicklungen zu Stammzellen, vor allem zu HES-Zellen, vollziehen sich im Wesentlichen im Ausland, wo diese Forschung öffentlich und privat massiv gefördert wird. Dies gilt unter anderem für den südostasiatisch-pazifischen Raum, für die USA (insbesondere Kalifornien), aber auch für Israel, Großbritannien und andere europäische Staaten. Durch eine sehr restriktive Gesetzeslage ist Deutschland erheblich von diesem weltweiten Erkenntnisfortschritt im Bereich der grundlagen- sowie therapieorientierten Forschung mit HES-Zellen abgeschnitten. Dies gilt sowohl für den akademischen als auch für den industriellen Bereich. So dürfen Forscher in Deutschland aufgrund der Bestimmungen des Stammzellgesetzes nur mit solchen humanen embryonalen Stammzelllinien arbeiten, die vor dem Stichtag 1. Januar 2002 im Ausland hergestellt worden sind und die bestimmte Anforderungen erfüllen, wie sie auch für die Aufnahme ins „NIH-Register“ charakteristisch sind. Diese Stammzelllinien müssen von „überzähligen“ Embryonen abgeleitet sein, das heißt von sol-

chen Embryonen, die zu Fortpflanzungszwecken erzeugt, endgültig aber nicht mehr auf eine Frau übertragen werden können. Von den ursprünglich etwa 80 Zellkulturen, die vor dem 1. Januar 2002 angelegt wurden, sind derzeit noch etwa 22 vermehrungsfähige Linien verwendbar. Im siebten Rahmenprogramm der EU (2007 – 2012) werden mit über 50 Millionen Euro Arbeiten zu humanen embryonalen Stammzellen gefördert. Dabei können alle vorliegenden Linien eingesetzt werden, also auch solche, die nach dem 1. Januar 2002 etabliert wurden. Somit würden deutsche Forscher, bliebe es bei der restriktiven Gesetzeslage, definitiv von zahlreichen Projekten des siebten Rahmenprogramms der EU, das auch mit Mitteln aus Deutschland finanziert wird, ausgeschlossen werden.

Während sich bestimmte Fragestellungen der Grundlagenforschung durchaus mit den vor dem Stichtag angelegten Zelllinien des „NIH-Registers“ beantworten lassen, weisen diese jedoch auch eine Reihe von gravierenden Nachteilen auf: Die für die Forschung in Deutschland verfügbaren Zelllinien sind nicht frei von Kontaminationen durch tierische Zellprodukte oder Viren, sie sind nicht unter standardisierten Bedingungen isoliert und kultiviert worden, was zu unterschiedlichen Aktivitätsmustern führt. Darüber hinaus besteht aufgrund der häufigen Passagen die Gefahr, dass sich Mutationen anreichern. Deshalb besteht aus Sicht der DFG die dringende Notwendigkeit, dass Forscher in Deutschland in Zukunft auch auf Zelllinien Zugriff erhalten, die nach dem 1. Januar 2002 etabliert wurden und die somit dem jeweiligen Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen.

4. Behinderung durch Patente und „Material Transfer Agreements“ (MTA)

Auch wenn eine Einführung von therapeutischen Verfahren auf der Basis von HES-Zellen noch nicht unmittelbar bevorsteht, so zeichnen sich doch weltweit Entwicklungen ab, die therapieorientierte Forschung zu intensivieren. Um zukünftige Anwendungen möglich zu machen, müssen die verwendeten Zelllinien nach geltenden EU- Richtlinien bestimmte Voraussetzungen erfüllen (Good Laboratory Practice, Good Manufacturing Practice). Die vor dem 1. Januar 2002 etablierten HES-Linien erfüllen diese Standards nur teilweise. Darüber hinaus unterliegen diese Linien in der Regel einem Patentschutz. Weiterhin verlangen die Hersteller dieser Zelllinien zumeist den Abschluss von „Material Transfer Agreements“ (MTA), die vor allem eine wirtschaftliche Verwertung behindern oder gar unmöglich machen. Im Gegensatz dazu wurden in den letzten Jahren neue Stammzelllinien etabliert, die, homogen und frei von Kontaminationen, auch in der EU für kommerzielle Anwendungen zulassungsfähig sind. Eine Reihe dieser standardisierten und nicht mit Patenten belegten Zelllinien sind vom „International Stem Cell Forum“ erfasst und werden von diesem für die Forschung abgegeben. So sind

vom Stammzellforum etwa 150 Zelllinien registriert, von denen 80 sehr gut charakterisiert sind. Um eine potenzielle wirtschaftliche Umsetzung von Ergebnissen der Stammzellforschung auch in Deutschland möglich zu machen, sollte es Wissenschaftlern und Unternehmen gestattet werden, diese neuen Stammzelllinien für wissenschaftliche, aber auch für diagnostische, präventive und therapeutische Zwecke zu beziehen. Aufgrund der Stichtagsregelung des Stammzellgesetzes ist dies jedoch momentan nicht möglich. Diese fehlende kommerzielle Perspektive der Stammzellforschung hat wiederum negative Rückwirkungen auf die Grundlagenforschung und erklärt die zurückhaltende Antragstellung.

5. Abschaffung des Stichtags

Die jetzt gültige Stichtagsregelung hat zum Ziel, zu verhindern, dass von Deutschland aus eine Produktion von HES-Linien im Ausland veranlasst wird. Insgesamt hält die DFG die Möglichkeit für extrem unwahrscheinlich, dass exklusiv für deutsche Wissenschaftler im Ausland Stammzelllinien angelegt werden, um Projekte in Deutschland zu initiieren oder fortzusetzen. Deshalb sollte nach Auffassung der DFG die Stichtagsregelung abgeschafft werden. Dies würde den Import von im Ausland nach dem 1. Januar 2002 hergestellten Stammzelllinien erlauben, wenn diese von „überzähligen“ Embryonen abgeleitet wurden. Durch die Abschaffung der Stichtagsregelung würde die Wettbewerbsfähigkeit deutscher Wissenschaftler auf dem Gebiet der Stammzellforschung nachhaltig verbessert werden. Dies gilt auch für Antragstellungen, die im Rahmen des 2007 beginnenden siebten Rahmenprogramms der EU vorgenommen werden.

6. Diagnostische, präventive und therapeutische Verwendung

Im Stammzellgesetz ist vorgesehen, dass unter bestimmten Bedingungen Zelllinien für Forschungszwecke aus dem Ausland nach Deutschland eingeführt werden dürfen. Da die Entwicklung neuer anwendungsorientierter Verfahren näher gerückt ist, sollte auch eine Einfuhr für diagnostische, präventive und therapeutische Zwecke ermöglicht werden.

7. Internationale Isolierung deutscher Wissenschaftler

Die DFG sieht mit Sorge, dass die Wissenschaftler in Deutschland auf dem Gebiet der Stammzellforschung international zunehmend isoliert werden. Diese Isolierung ist im Wesentlichen auf das momentan gültige StZG zurückzuführen, da es erhebliche strafrechtliche Risiken beinhaltet. Strafbarkeitsrisiken bestehen bei internationalen Kooperationen, beispielsweise bei EU-finanzierten Projekten, wenn in ausländischen Labors mit Zellen gearbei-

tet wird, die in Deutschland nicht zugelassen sind, und wenn daraus resultierende gemeinsame Publikationen veröffentlicht werden. Zunehmend versagen sich deshalb ausländische Wissenschaftler einer Kooperation mit deutschen Forschungseinrichtungen und einer Gasttätigkeit im Inland aufgrund des auch für sie bestehenden Strafbarkeitsrisikos. Weiterhin besteht Rechtsunsicherheit bei der beratenden Mitarbeit deutscher Forscher in internationalen Expertengremien, beispielsweise im „International Stem Cell Forum“, wenn Stammzelllinien behandelt werden, die nach dem 1. Januar 2002 etabliert wurden. Auch beim internationalen Wissenschaftlertausch, beispielsweise durch Arbeit in Labors, in denen Linien verwendet werden, die nach dem deutschen Stichtag angelegt wurden, besteht Rechtsunsicherheit, die zu einer weiteren internationalen Isolierung deutscher Forscher, vor allem von Nachwuchswissenschaftlern, führt. Die daraus resultierende Diskriminierung deutscher Wissenschaftler vollzieht sich vor dem Hintergrund der Tatsache, dass immer mehr Länder in Europa gesetzliche Restriktionen auf dem Gebiet der Stammzellforschung abbauen.

8. Rechtssicherheit für Wissenschaftler

Um die Rechtssicherheit für Wissenschaftler insgesamt zu stärken und um die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Stammzellforschung zu stützen, schlägt die DFG vor, die durch das Stammzellgesetz ermöglichte Kriminalisierung von Wissenschaftlern durch die Abschaffung der Strafandrohung zu beseitigen. Dabei geht die DFG davon aus, dass sich der Anwendungsbereich des Stammzellgesetzes ausdrücklich auf das Inland beschränkt und dass eine Ahndung von Rechtsverstößen durch angemessene disziplinarische Maßnahmen möglich ist.

9. Verwendung alternativer Zellsysteme

Seit etwa zwei Jahren wurden die Anstrengungen intensiviert, um Methoden mit dem Ziel zu entwickeln, pluripotente Zellen unter Vermeidung eines Totipotenzstadiums zu gewinnen. Aus differenzierten Zellen sollen durch „Reprogrammierung“ direkt pluripotente Zellen gewonnen werden, die sich wie HES-Zellen in die unterschiedlichsten Zelltypen differenzieren lassen. Bei derartigen Entwicklungen alternativer Zellsystemen werden auch Eizellspenden vermieden. Zur Reprogrammierung werden HES-Zellen oder Komponenten von HES-Zellen eingesetzt. Intensiv wird daran gearbeitet, die für diese Prozesse verantwortlichen „Reprogrammierungsfaktoren“ zu identifizieren, die wohl auch letztlich die Entwicklung von Zellen im frühen Stadium des Lebens steuern. Viele dieser Ansätze werden zunächst in Tierexperimenten verfolgt, die Umsetzung im humanen System steckt derzeit noch in den Anfängen.

Die DFG hält derartige Untersuchungen zur Entwicklung und Charakterisierung von alternativen Zellsystemen für notwendig und förderungswürdig. Sie plädiert dafür, den Fortschritt dieser Arbeiten sorgfältig zu verfolgen, daraus sich ergebende Perspektiven neu zu bewerten und bei der Entwicklung zukünftiger Forschungsschwerpunkte vorrangig zu berücksichtigen.

10. Herstellung neuer Stammzelllinien

In der letzten Stellungnahme der DFG vom Jahr 2001 wird empfohlen, unter strengen Bedingungen gegebenenfalls auch in Deutschland die Voraussetzungen zu schaffen, dass neue Stammzelllinien angelegt werden könnten. Diese Empfehlung wurde vor dem Hintergrund der Tatsache ausgesprochen, dass international nur eine begrenzte Zahl von Zelllinien verfügbar war. Um neue Stammzelllinien auch in Deutschland herzustellen, wäre eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes notwendig. Seit der letzten Stellungnahme sind weltweit eine Reihe von neuen Stammzelllinien etabliert worden. Davon sind etwa 150 Linien im „International Stem Cell Forum“ erfasst, von diesen sind wiederum 80 umfassend charakterisiert. Diese Linien stehen der Wissenschaft weltweit zur Verfügung; auch deutsche Wissenschaftler könnten diejenigen Linien, die aus „überzähligen“ Embryonen abgeleitet wurden, prinzipiell verwenden. Momentan sind Wissenschaftler in Deutschland aufgrund des StZG jedoch gehindert, diese Zelllinien für ihre Arbeiten zu nutzen. Sollten die neuen Linien den deutschen Wissenschaftlern in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen, was durch eine Novellierung des Stammzellgesetzes möglich wäre, so ergäbe sich bei derzeitigem Erkenntnisstand keine zwingende Notwendigkeit, neue Linien auch in Deutschland herzustellen. Insoweit stellt die Möglichkeit, Stammzelllinien auch in Deutschland herzustellen, für die DFG momentan forschungspolitisch kein prioritäres Anliegen dar.

11. Zellkerntransfer

Seit der Verabschiedung der letzten DFG-Stellungnahme im Jahre 2001 ist die Methode des „somatic cell nuclear transfers“ (SCNT oder NT), auch „Forschungsklonen“ oder „therapeutisches Klonen“ genannt, in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Im Zuge dieser Methodik werden Zellkerne von Körperzellen in eigens dafür entkernte Eizellen übertragen, wobei es dann zur Entwicklung von neuen Zellen und Zellverbänden auf der Grundlage der übertragenen Zellkerne kommt. Während diese Methodik im Tierversuch in vielen Labors weltweit erfolgreich angewandt wird, sind mit der SCNT-Technik humane ES-Zellen bisher nicht etabliert worden. Die kürzlich publizierten Arbeiten von Hwang und Mitarbeitern erwiesen sich als Fälschungen. Dennoch wird vorgebracht, dass mithilfe der SCNT-Technik durch die Etab-

lierung von krankheitsspezifischen Zelllinien in absehbarer Zukunft neue Einsichten in erblich bedingte Krankheiten gewonnen werden könnten. Darüber hinaus könnten patienteneigene HES-NT-Zellen für Therapiezwecke verfügbar gemacht werden. Gegen eine Anwendung der SCNT-Technik im humanen System spricht die Tatsache, dass viele Eizellen nötig wären, um derartige Untersuchungen durchzuführen und dass möglicherweise entwicklungsfähige Embryonen entstehen. Darüber hinaus sind auch grundlegende zellbiologische Prozesse der frühen Entwicklung menschlicher Zellen noch nicht so weit geklärt, als dass ein Einsatz der SCNT-Methodik im humanen System für Therapiezwecke infrage käme. Die DFG plädiert dafür, die Entwicklung auf diesem Gebiet, vor allem in Hinblick auf tierexperimentelle Daten, weiterzuverfolgen und die Argumente für und wider die Gewinnung von HES-NT-Zellen auch in Zukunft sorgfältig abzuwägen.

12. Reproduktives Klonen

Es besteht weltweit Konsens im Hinblick auf die Ablehnung des reproduktiven Klonens beim Menschen. Wie bereits in der vorherigen Stellungnahme ausgeführt, schließt sich die DFG diesem Verbot vorbehaltlos an. Das Gleiche gilt auch für alle Ansätze, die Eingriffe in die menschliche Keimbahn, einschließlich der Herstellung von Chimären oder Hybriden, beabsichtigen.

Präambel

Die Stellungnahmen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Stammzellforschung von 1999 und 2001 haben eine lebhafte Debatte in Politik, Wissenschaft und Öffentlichkeit über die Möglichkeiten und Grenzen dieses Forschungsgebiets hervorgerufen. Wissenschaftlich vielversprechende Erkenntnisse, ethische Bedenken und rechtliche Erwägungen waren in diesen Diskussionen bestimmend. Am Ende dieses Diskussionsprozesses stand die Verabschiedung des Stammzellgesetzes durch den Deutschen Bundestag, das im Sinne eines politischen Kompromisses letztlich auf breite Zustimmung stieß. Mit dem vorliegenden dritten Papier führt die DFG im Licht aktueller Entwicklungen von wissenschaftlicher und forschungspolitischer Relevanz diesen Diskussionsprozess weiter. Dabei müssen vor allem der internationale wissenschaftliche Stand auf dem Gebiet der Stammzellforschung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen zu einem erneuten Abwägen führen.

Schon im Jahr 2001 hat die DFG darauf hingewiesen, dass über neue Möglichkeiten für die Beschaffung und Verwendung embryonaler Stammzellen in Deutschland nachgedacht werden müsse, wenn sich die „in Deutschland zur Verfügung stehenden pluripotenten Zelllinien objektiv als nicht geeignet erweisen sollten“ oder wenn „Forschungsarbeiten mit ihnen in nicht zu rechtfertigender Weise eingeschränkt“ wären (siehe Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2003b)¹. Die DFG sieht nun in der Tat aufgrund neuerer Erkenntnisse in naturwissenschaftlicher und wissenschaftspolitischer Hinsicht Handlungsbedarf im Sinne einer Revision des Stammzellgesetzes (StZG).

Im vorliegenden Papier werden nach einer kurzen Einführung in den – bereits in der letzten Stellungnahme ausführlich dargelegten – wissenschaftlichen Hintergrund sowohl der naturwissenschaftliche, aber auch der juristische und ethische Erkenntnisfortschritt zu Arbeiten mit Stammzellen dargelegt. Darüber hinaus werden Empfehlungen zur zukünftigen Arbeit mit Stammzellen in Deutschland vorgelegt. Die Empfehlungen orientieren sich an dem Fortschritt der Wissenschaft, insbesondere in den letzten fünf Jahren, sowie an wissenschafts- und rechtspolitischen Rahmenbedingungen.

¹ Die Druckfassung der Stellungnahme von 2001 erschien 2003.

Einleitung

In Deutschland werden Arbeiten auf dem Gebiet der humanen embryonalen Stammzellforschung durch das Embryonenschutzgesetz sowie durch das Stammzellgesetz geregelt. Das Stammzellgesetz entstand nach der Veröffentlichung der zweiten DFG-Stellungnahme zum Thema „Humane embryonale Stammzellen“ von 2001 und der daraus resultierenden breiten öffentlichen Diskussion um „Pro“ und „Kontra“ der humanen embryonalen Stammzellforschung. Die darauf folgende parlamentarische Debatte im Deutschen Bundestag über die Zulässigkeit der humanen embryonalen Stammzellforschung führte im Juli 2002 zur Verabschiedung des Stammzellgesetzes („Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen“, StZG (BGBl. I S. 2277, 2002)).

Nach dem Embryonenschutzgesetz ist die Etablierung humaner embryonaler Stammzell (HES)-Linien in Deutschland strafrechtlich untersagt. Ausnahmsweise dürfen HES-Linien, die vor dem 1. Januar 2002 im Ausland etabliert wurden (auf Antrag und nach Prüfung gemäß § 5 StZG hinsichtlich Hocharrangigkeit der Forschung und ausreichender Vorklärung), für Forschungszwecke nach Deutschland eingeführt werden. Dabei müssen solche Linien von „überzähligen“ IVF-Embryonen etabliert worden sein, das heißt von solchen Embryonen, die zu Fortpflanzungszwecken erzeugt sind, endgültig aber nicht mehr auf eine Frau übertragen werden können. Die Prüfung erfolgt durch eine interdisziplinär mit Naturwissenschaftlern, Medizinern und Geisteswissenschaftlern besetzte „Zentrale Ethikkommission für Stammzellforschung“ (ZES), die die Bewertung der Forschungsanträge nach dem StZG übernimmt und ihre Stellungnahmen an das Robert-Koch-Institut weiterleitet, das über die Anträge entscheidet. Seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes wurden 20 Forschungsanträge (Stand 9. 10. 2006) zum Import von HES-Linien genehmigt (aktuelle Liste unter www.rki.de).

Seit der Veröffentlichung der zweiten DFG-Stellungnahme und der Verabschiedung des StZG sind mehrere Jahre weltweiter intensiver Forschungstätigkeit, ethischer Debatten und rechtlichen Erkenntnisfortschritts vergangen. Inzwischen sind zahlreiche neue Daten zur Biologie embryonaler und adulter Stammzellen publiziert worden, die unsere Kenntnisse über die Eigenschaften von Stammzellen im Kontext regenerativer Zelltherapien wesentlich erweitert, modifiziert oder grundsätzlich verändert haben. Adulte Stammzellen, wie beispielsweise Knochenmarkstammzellen, werden bereits in klinischen (Phase 1) Studien eingesetzt. Die

Firma Geron hat für 2006 den Einsatz von HES-Zellen in klinischen Studien angekündigt (www.newscientist.com, Ausgabe vom 17. 6. 2006). HES-Linien werden bereits zur Untersuchung genetischer Krankheiten eingesetzt und neue Strategien zur Reprogrammierung von somatischen Zellen werden entwickelt.

Dieser Fortschritt auf dem Gebiet der Stammzellforschung ist nur durch das gezielte und hohe finanzielle Engagement zahlreicher Länder möglich. Millionenschwere Förderprogramme zur Stammzellforschung haben in den USA, insbesondere in Kalifornien, und im asiatisch-pazifischen Raum (wie Singapur, Südkorea, Australien) begonnen. Großbritannien hat vor kurzem seine Forschungsgelder für die Stammzellforschung verdoppelt, auch Israel unternimmt große Anstrengungen auf diesem Gebiet. Die Rahmenbedingungen in Europa sind in den jeweiligen Ländern unterschiedlich geregelt und werden unter anderem von deren soziokulturellen Traditionen bestimmt. In fast allen Ländern Europas wurde versucht, zwischen Forschungsfreiheit und angemessenem Embryonenschutz in einer schwierigen Güterabwägung Regelungen zur Forschung an und mit HES-Linien zu finden. Allerdings wird das Verhältnis zwischen Forschungsfreiheit und Embryonenschutz in den jeweiligen Ländern unterschiedlich gewichtet; in der Folge kommt es zu unterschiedlichen gesetzlichen Regelungen. Einige wesentliche Eckpunkte der geltenden Gesetze sind in Tabelle 4 dargestellt. Es zeigt sich, dass in Deutschland, im Gegensatz zu fast allen europäischen Ländern, die Forschungsfreiheit auf diesem Gebiet am stärksten eingeschränkt ist (siehe Kapitel 4).

1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Humane Stammzellen sind aufgrund ihrer inhärenten Eigenschaften, ihrer Regenerationsfähigkeit und ihres Entwicklungspotenzials nicht nur ein geeignetes Forschungsobjekt zur Untersuchung von Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen im menschlichen Körper, sie können darüber hinaus zukünftig auch als potenzielle Zellquelle für die Erforschung und die Behandlung zahlreicher Krankheiten dienen. Die therapeutische Eignung wird dabei vor allem von den unterschiedlichen Eigenschaften embryonaler und adulter Stammzellen bestimmt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Detaillierter Vergleich der Eigenschaften von embryonalen und adulten Stammzellen (nach Lemoli et al., 2005)

Parameter	ES-Zellen	AS-Zellen
Vorkommen	Blastomeren, ICM, Blastozysten	Zahlreiche Körpergewebe
Langzeit 'self-renewal'	unbegrenzte symmetrische Teilung	Homöostase der adulten Stammzellen während der gesamten Lebenszeit des Organismus
Potenzialität	Pluripotenz <i>in vivo</i> und <i>in vitro</i>	Multipotenz (Hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen, MAPCs nach <i>in vitro</i> -Kultur)
Klonogenität <i>in vitro</i>	Eine einzelne ES-Zelle kann einen Klon undifferenzierter pluripotenter ES-Zellen bilden	Eine einzelne AS-Zelle kann einen Klon differenzierter Zellen bilden, der Mechanismus ist <i>in vivo</i> unbekannt
Zellschicksal	können proliferieren und differenzieren	können zur Differenzierung induziert werden
Zellzyklus	ES-Zellen fehlt der G1-checkpoint, sie befinden sich vorwiegend in der S-Phase	AS-Zellen befinden sich im Ruhestadium, benötigen Stimulus für DNA-Replikation und Übergang in den Zellzyklus
Plastizität	unbegrenzt entwicklungsfähig in funktionelle Zellen	Funktionelle Plastizität ist noch nicht eindeutig definiert (auf Transkriptebene häufig vorhanden)

ES: Embryonale Stammzellen

AS: Adulte Stammzellen

G1-, S-Phase: Phasen des Zellzyklus

ICM: Innere Zellmasse der Blastozyste (engl.: inner cell mass)

MAPC: Multipotente adulte Vorläuferzellen (engl.: multipotent adult progenitor cells)

Je nach ihrer Herkunft unterscheidet man gewebespezifische (adulte) Stammzellen, embryonale Stammzellen (ES-Zellen) und embryonale Keimzellen (EG-Zellen). ES-Zellen werden aus undifferenzierten Zellen früher Embryonalstadien von Säugern gewonnen, EG-Zellen aus den Vorläufern von Keimzellen aus Embryonen oder frühen Föten und adulte Stammzellen aus den verschiedensten Geweben eines Organismus. Gemeinsames Merkmal aller Stammzellen sind ihre Vermehrungsfähigkeit sowie ihre Fähigkeit, in einzelne oder mehrere Zelltypen auszureifen (sich zu differenzieren). Die entwicklungsbiologischen Potenziale sind in den embryonalen, fötalen und adulten Stammzellen in unterschiedlichem Maße ausgeprägt. Ideal für eine Zelltherapie wäre die Möglichkeit, adulte Zellen eines Patienten zu entnehmen, in den benötigten Zelltyp umzuwandeln und den Patienten mit diesen ursprünglich körpereigenen Zellen zu behandeln. Dies könnten zum einen adulte Stammzellen sein oder somatische Zellen, die nach Reprogrammierung Eigenschaften pluripotenter Stammzellen aufweisen.

Erläuterung 1: Was ist Totipotenz – Pluripotenz – Multipotenz?

Totipotenz: Totipotente Zellen haben die Fähigkeit, Gewebe aller Keimblätter, einschließlich von Trophoblastzellen, zu bilden und sich in einen lebensfähigen Organismus zu entwickeln. Totipotent sind zum Beispiel befruchtete Eizellen.

Mithilfe der Kerntransfertechnik (Somatic Cell Nuclear Transfer, SCNT oder NT, auch „Dolly“-Verfahren) könnten auch adulte differenzierte Zellen in ein potenziell totipotentes Stadium reprogrammiert werden.

Pluripotenz: Pluripotente Stammzellen können spezialisierte Zellen aller Keimblätter sowie Keimzellen (Spermien und Eizellen) bilden, sich aber selbst nicht in einen lebensfähigen Organismus entwickeln. Embryonale Stammzellen sind pluripotent.

Multipotenz: Multipotente Stammzellen können sich in verschiedene Zelltypen einer bestimmten Linie entwickeln. Für einige gewebespezifische adulte Stammzellen wurde Multipotenz nachgewiesen.

1.1 Eigenschaften gewebespezifischer (adulter) Stammzellen

Gewebespezifische Stammzellen (adulte Stammzellen) bilden im Verlauf der Embryonalentwicklung die einzelnen Gewebe- und Organsysteme. Adulte Stammzellen können sich somit selbst erneuern und zu spezialisierten Zelltypen heranwachsen. Zellen mit dieser Fähigkeit benötigt der Körper nicht nur während der Embryogenese, sondern auch im Erwachsenenstadium, um Zellen, die durch Verletzung oder Zellverlust zugrunde gehen, zu ersetzen.

Das Vermögen zur Selbsterneuerung von Zellen und Geweben ist in der Natur sehr unterschiedlich ausgeprägt. Bei niederen Tieren (zum Beispiel Planarien, Regenwürmer) und einigen Amphibien (zum Beispiel Salamander, Wassermolch) können ganze Körperteile oder Gliedmaßen nachwachsen, wenn sie durch Verletzung verloren gehen. Bei Säugern werden nur bestimmte Gewebe, wie Haut, Haare, Blut und Darmepithel, ständig erneuert. Diese Gewebe enthalten hochaktive Stamm- und Vorläuferzellen, die bei Bedarf aktiviert werden. Dagegen sind in anderen Geweben (zum Beispiel Herz, Bauchspeicheldrüse) Stammzellen nur in geringer Anzahl enthalten und schwierig zu isolieren.

In einigen Spezialkliniken werden Stammzellen des Knochenmarks bereits für Gewebeersatz bei Knorpel- und Knochendefekten eingesetzt (Bruder et al., 1994; Caplan, 2005). Seit einigen Jahren finden klinische Studien zum Einsatz von Knochenmarkstammzellen für die Regeneration von Herzgewebe bei Patienten mit Herzinfarkt statt. Die Ergebnisse der Studien bei Herzinfarktpatienten sind allerdings widersprüchlich, eine regenerative Wirkung der Knochenmarkstammzellen ist noch nicht bekannt (siehe Kapitel 2.1.2). Weiterhin wird die Regenerationsfähigkeit von Hautgewebe genutzt, um beispielsweise Hautpartien, die durch Verbrennungen geschädigt sind, durch in Zellkultur vermehrte Zellen der Haut zu ersetzen. Von besonderer Bedeutung sind auch die Stammzellen des Nabelschnurbluts, die sich durch geringe Immunität auszeichnen (siehe Kapitel 2.1). Der Einsatz adulter Stammzellen für die Zelltherapie hätte gegenüber den ES-Zellen den Vorteil, dass mit dieser Strategie Abstoßungsreaktionen vermieden werden könnten, da es sich meist um körpereigene (autologe) Zellen handelt. Autologe adulte Stammzellen können aber nicht eingesetzt werden, wenn die Erkrankung eine genetische Basis besitzt. Außerdem nimmt nicht nur die Zahl der adulten Stammzellen im Verlaufe eines Lebens ab, sondern die Zellen altern auch. Momentan ist nicht absehbar, welche adulten Stammzellen zur Therapie neuraler Erkrankungen eingesetzt werden können.

1.2 Gewinnung und Eigenschaften pluripotenter Stammzellen

1.2.1 Embryonale Stammzellen

1.2.1.1 Gewinnung embryonaler Stammzellen (ES-Zellen)

Unter dem Begriff Embryo werden verschiedene frühe Stadien der Embryonalentwicklung zusammengefasst. Zum Status des „Embryos“ wird in Kapitel 3.2 ausführlich Stellung genommen. Das früheste Embryonalstadium, die befruchtete Eizelle, wird auch als Zygote be-

zeichnet. Spätere Stadien sind die Morula, die aus acht bis 16 Zellen besteht, und die Blastozyste, die aus einer inneren Zellgruppe, aus der sich der Embryo entwickelt (inner cell mass), und einer äußeren, die die Plazenta bildet, besteht (siehe Abbildung 4). Die Embryonalentwicklung beim Menschen endet mit Abschluss der neunten Entwicklungswoche, danach spricht man von Fötus und Fötalentwicklung.

ES-Zellen werden aus sehr frühen Embryonalstadien (Acht-Zell-Stadium bis Blastozyste) von Säugetieren gewonnen. Sie können sich in Zellkultur unter bestimmten Bedingungen weiter vermehren, ohne zu differenzieren (Thomson et al., 1998; Thomson and Marshall, 1998). Die bisher angewandten Verfahren führen zu einer Zerstörung des Embryos. Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass zumindest bei der Maus auch das Anlegen solcher Zellkulturen aus nur einzelnen (Blastomeren) Zellen möglich ist und damit der Embryo lebensfähig bleibt (Chung et al., 2006). Vermutungen, dass diese Methode auch für menschliche Zellen erfolgreich angewendet werden kann, ließen sich bisher nicht bestätigen (Klimanskaya et al., 2006). Nach den bislang an ES-Zellen der Maus gewonnenen Erfahrungen lassen sich die aus Embryonen entnommenen ES-Zellen als permanente Zelllinien dauerhaft und nahezu unbegrenzt im undifferenzierten Zustand kultivieren und über lange Zeiträume hinweg tiefgefroren aufbewahren. Von menschlichen ES-Zellen konnte gezeigt werden, dass sie zumindest über 250 Generationen hinweg in Kultur gehalten werden können und dabei ihre Pluripotenz (siehe Kasten Erläuterung 1) erhalten (Amit et al., 2000).

1.2.1.2 Eigenschaften embryonaler Stammzellen

ES-Zellen zeichnen sich nicht nur dadurch aus, dass sie sich langfristig in Kultur vermehren, sie können sich auch in viele verschiedene Körperzellen entwickeln. Um eine Ausreifung in gewebespezifische Zelltypen einzuleiten, werden ES-Zellen beispielsweise für einige Tage in Form von Zellverbänden kultiviert. Derartige Zellverbände werden auch als „Embryoid-Körper“ (embryoid bodies) bezeichnet. Diese Bezeichnung ist insofern irreführend, als „embryoid bodies“ keine Embryonen sind und sich nach derzeitigem Erkenntnisstand auch nicht als Embryonen weiterentwickeln können. In der Regel führt die spontane Ausreifung von ES-Zellen in der Zellkultur zu einem Gemisch verschiedener Zelltypen, darunter kontrahierende Herzmuskelzellen, neuronale Zellen, Fettzellen, Zellen des Immunsystems, Knorpelzellen (Übersicht bei Wobus and Boheler, 2005). Mithilfe spezifischer Wachstums- und Differenzierungsfaktoren ist es nun möglich, gezielt hochreine Populationen definierter Zelltypen zu isolieren. Letzteres ist eine Grundvoraussetzung für die therapeutische Verwendung von ES-Zellen. Eine Verunreinigung mit unreifen pluripotenten ES-Zellen könnte ansonsten nach

Transplantation zur Bildung von unerwünschtem Fremdgewebe oder auch von Tumoren führen (Stevens, 1983).

1.2.1.3 Forschung an und mit embryonalen Stammzellen

Die Forschung an embryonalen Stammzellen verfolgt unterschiedliche Ziele. Aus Sicht der Grundlagenforschung geht es um die Frage, wie und unter welchen Bedingungen sich solche Zellen zu bestimmten spezialisierten Zelltypen entwickeln, was bei diesen Prozessen spezifisch für die frühe Embryonalentwicklung des gesunden Menschen ist und welche Abweichungen bei genetischen Krankheiten auftreten.

Die mögliche therapeutische Eignung von ES-Zellen bezieht sich auf ihren Einsatz in Zellersatzstrategien (siehe Abbildung 1 und Kapitel 1.2.2).

Eine Transplantation von aus ES-Zellen abgeleiteten, nicht körpereigenen Spenderzellen würde allerdings zu immunologischen Abstoßungsreaktionen führen, deren Beherrschung dieselbe medikamentöse Behandlung mit allen ihren Nebenwirkungen erfordern würde, wie sie heute bei Organtransplantationen notwendig und üblich ist. Ein entscheidender Vorteil von ES-Zellen könnte jedoch sein, dass sich praktisch jedes ihrer Gene entfernen, ersetzen oder modifizieren ließe. Es könnten also gezielt Gene ausgeschaltet werden, deren Produkte an der Krankheitsentstehung oder an der Auslösung von Abstoßungsreaktionen beteiligt sind, andererseits könnten vor einer Transplantation therapeutisch bedeutsame Gene in ES-Zellen eingeführt werden.

1.2.2 Embryonale Stammzellen nach Kerntransfer

Durch den Transfer des Zellkerns einer adulten Körperzelle in eine zuvor entkernte Eizelle kann der Zellkern der Körperzelle reprogrammiert werden. Nach Übertragung einer solchen rekonstruierten Eizelle in ein scheinträchtiges Tier kann es zur normalen Entwicklung eines Fötus kommen. Diese als somatische Kerntransfertechnik (engl.: Somatic Cell Nuclear Transfer, SCNT) bezeichnete Methode wurde bisher bei mehreren Tierarten erfolgreich angewendet. Sie könnte auch dazu dienen, *in vitro* Blastozysten zu erzeugen, aus denen körpereigene ES-Zellen für die autologe Zellersatz-Therapie gewonnen werden könnten. Man spricht dann von „Forschungs-Klonen“ oder „therapeutischem Klonen“.

Die auf diese Weise durch Kerntransfer (engl.: Nuclear Transfer, NT) gewonnenen NT-ES-Zellen sind bis auf das mitochondriale Genom mit dem (Kern-) Genom der Spenderzelle identisch. In Mausexperimenten konnte gezeigt werden, dass die abgeleiteten ES-Zellen nicht von denen zu unterscheiden sind, die nach Befruchtung entstanden sind (Brambrink et

al., 2006), obwohl die Expression von Genen in diesen Konstrukten äußerst aberrant sein kann.

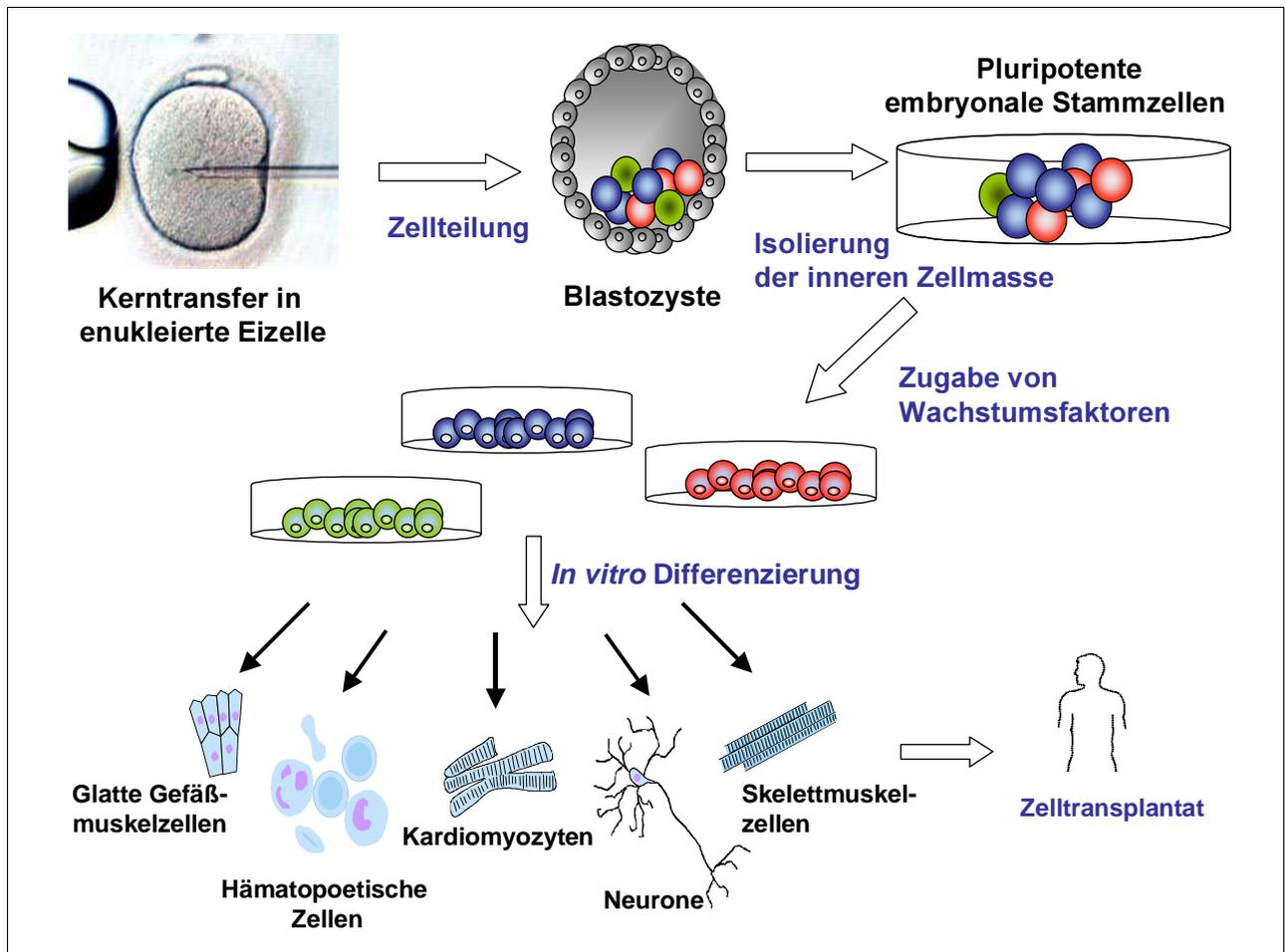


Abbildung 1: Gewinnung von HES-Zellen nach Kerntransfer als Quelle zur Gewebezüchtung für die Transplantation

In verschiedenen Labors wird angestrebt, im humanen System autologe, das heißt patienteneigene Ersatzzellen für eine Zelltransplantation zu entwickeln. Dabei würde, wie bei adulten körpereigenen Stammzellen, das Problem einer immunologischen Unverträglichkeit nicht auftreten, sodass die Notwendigkeit der Suppression der Immunreaktion entfallen könnte.

Ein anderer Vorteil dieser Methode läge in der Möglichkeit, Stammzellen von Patienten mit schweren Krankheiten zu gewinnen und an ihnen die Entstehungsmechanismen und Behandlungsmöglichkeiten dieser Krankheiten zu erforschen (siehe Kapitel 2.2.6).

1.2.3 Embryonale Keimzellen (EG-Zellen)

Menschliche embryonale Keimzellen (EG-Zellen) können aus den Vorläuferzellen von Ei- und Samenzellen, so genannten primordialen Keimzellen, gewonnen werden. Humane EG-Zellen wurden aus Embryonen beziehungsweise Föten der fünften bis elften Schwangerschaftswochen isoliert (Shamblott et al., 1998, 2001).

Während bei der Maus EG-Zellen in ähnlicher Weise wie ES-Zellen über ein nahezu unbegrenztes Proliferations- und Entwicklungspotenzial verfügen, „embryoid bodies“ bilden und sich in eine Vielzahl spezialisierter Zelltypen differenzieren können, ist die Vermehrungs- und Entwicklungsfähigkeit humaner EG-Zelllinien offenbar begrenzt. Selbst in den Laboratorien von J. Gearhart und P. Donovan, in denen zuerst humane EG-Zellen gewonnen wurden (Shamblott et al., 1998), werden sie kaum noch eingesetzt. Obwohl die Verwendung humaner EG-Zellen in vielen Ländern rechtlich weitaus unproblematischer wäre als die Verwendung von HES-Zellen, spielen sie in der Forschung nur eine eher untergeordnete Rolle. Dies zeigt sich auch daran, dass bisher nur sehr wenige Arbeiten über die Entwicklungsfähigkeit von humanen EG-Zellen veröffentlicht wurden – im Gegensatz zu den Hunderten von Publikationen über HES-Zellen.

2 Naturwissenschaftlicher Erkenntnisfortschritt seit der zweiten DFG-Stellungnahme von 2001

Seit der DFG-Stellungnahme aus dem Jahr 2001 ist auf dem Gebiet der adulten und embryonalen Stammzellforschung weltweit intensiv gearbeitet worden und viele der neuen Erkenntnisse lassen die damals getroffenen Aussagen in neuem Licht erscheinen. Die folgenden Kapitel geben einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen.

2.1 Adulte gewebespezifische Stammzellen

Adulte beziehungsweise gewebespezifische oder somatische Stammzellen sind für die Gewebeerneuerung und -regeneration zuständig. Sie sind in spezifischen Gewebekompartimenten lokalisiert (Stammzell-, „Nische“) und reagieren auf stimulierende oder hemmende Signalmoleküle, die sie aus dem Gewebe erhalten, in dem sie sich aufhalten oder in das sie einwandern. Die am längsten bekannte Quelle für adulte Stammzellen ist das Blut. Im Knochenmark findet sich eine Stammzelle auf etwa 10 000 Zellen, wobei eine einzige Stammzelle das gesamte Blutsystem eines Organismus generieren kann (Osawa et al., 1996). Stammzellen können isoliert und in andere Organismen übertragen werden. Diese Eigenschaft ist die Grundlage für die bereits seit vielen Jahren klinisch erfolgreichen Transplantationen von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark zur Behandlung von Blutkrankheiten oder zur Behandlung von Tumorpatienten nach Chemotherapie.

Ein Problem der somatischen Stammzellforschung ist seit vielen Jahren, dass entweder eindeutige Stammzellmarker fehlen, und/oder dass Stammzellen nur in geringer Menge aus dem gesunden Spenderorganismus isoliert beziehungsweise *in vitro* nur begrenzt vermehrt werden können. So können hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark oder aus dem Nabelschnurblut zwar in Blutzellbanken lebensfähig erhalten werden, Versuche zur *in vitro*-Vermehrung von hämatopoetischen Stammzellen haben zu ersten Erfolgen, aber noch nicht zu einem Durchbruch geführt. Der Einsatz organfremder Stammzellen wird derzeit kontrovers diskutiert (siehe Kapitel 2.1.2), und die therapeutische Nutzung gewebespezifischer Stammzellen ist bisher nur in Ausnahmefällen möglich.

2.1.1 Entwicklungspotenzial von Stamm- und Vorläuferzellen

Neben den hämatopoetischen Stammzellen enthält das Knochenmark auch mesenchymale Stammzellen, die unter anderem in Fett-, Knorpel-, Knochen-, Sehnen- oder Muskelzellen differenzieren können. Eine weitere Quelle zur Gewinnung von somatischen Stammzellen ist das Nabelschnurblut. Es enthält nicht nur Stammzellen des blutbildenden Systems, sondern auch mesenchymale Stammzellen (Erices et al., 2000).

Mesenchymale Stammzellen stehen aufgrund ihrer Fähigkeit, sich in die verschiedenen mesenchymalen Zelltypen zu differenzieren, seit langem im Mittelpunkt der Stammzellforschung und des „tissue engineering“.

Mesenchymale Zellen mit einem erweiterten Entwicklungspotenzial, so genannte „multipotential adult progenitor cells“ (MAPCs; Reyes et al., 2001; Jiang et al., 2002a; Jiang et al., 2002b), oder „marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells“ (D'Ippolito et al., 2004) wurden aus dem Knochenmark von Maus und Mensch isoliert und kultiviert. Die Zellen zeigten über viele Passagen eine hohe Vermehrungsrate und eine beachtliche Differenzierungsfähigkeit. Es ist derzeit allerdings noch unklar, ob die Zellen aus einer (in geringer Anzahl) im Knochenmark bereits existierenden Stammzellpopulation stammen und durch Kultur vermehrt werden oder ob sich die Zellen erst durch die Kultivierung bilden. Ähnliche mesenchymale Stammzellen (engl.: unrestricted somatic stem cells, USSCs) wurden aus Nabelschnurblut kultiviert und waren über viele Generationen in Kultur vermehrbar (Kögler et al., 2004).

Aus der Haut von Säugetieren wurden so genannte „skin-derived precursor“ (SKP) Zellen nach *in vitro*-Kultur isoliert. SKPs können in neurale und mesenchymale Zellen sowie in Zellen, die morphologisch glatten Muskelzellen entsprechen, differenziert werden. SKPs können als Zell-Aggregate (ähnlich den „neurospheres“) kultiviert werden und zeigen Marker neuraler Vorläuferzellen. Diese Zellen weisen ein großes Differenzierungspotenzial auf, weil sie sogar in oozytenähnliche Zellen differenziert werden können (Dyce et al., 2006).

Neurale Stammzellen können aus dem Gehirn isoliert und als so genannte „neurospheres“ durch Wachstumsfaktorzugabe in Nährmedium vermehrt werden. Diese neuralen Stammzellen können sich zu funktionellen Neuronen entwickeln. Ob beziehungsweise inwieweit sie auch *in vivo* spezifische Hirnfunktionen übernehmen können, muss noch gezeigt werden.

Die hier exemplarisch genannten multipotenten Zellen zeichnen sich durch Entwicklungsfähigkeit in verschiedene Zelltypen und durch eine – im Verhältnis zu hämatopoetischen Stammzellen – höhere Vermehrungsfähigkeit aus. Im Vergleich zu HES-Zellen ist ihr Vermehrungs- und Entwicklungspotenzial jedoch deutlich eingeschränkt.

2.1.2 Eingeschränkte Plastizität von adulten Stammzellen

Seit 1998 wurde in zahlreichen Arbeiten berichtet, dass adulte Stammzellen sich nicht nur in „ihr“ Ursprungsgewebe entwickeln können, sondern in einigen Fällen auch in Zelltypen anderer Gewebe ausreifen können (Bjornson et al., 1999; Clarke et al., 2000). So wurde beschrieben, dass beispielsweise Knochenmarkstammzellen nach Transplantation im Empfängerorganismus in Muskeln, Leber, Lunge, Darm, Haut und Herz auftreten oder dass Nachkommen neuraler Stammzellen im Blut nachgewiesen wurden. Dieses erweiterte Entwicklungspotenzial wurde als „Plastizität“ (siehe Kasten Erläuterung 2) oder „Transdifferenzierungs“-Fähigkeit bezeichnet. Diese Fähigkeit würde bedeuten, dass adulte Stammzellen nicht allein auf die Bildung der Zellen ihres eigenen Gewebetyps spezialisiert sind, sondern sich unter dem Einfluss der spezifischen Signalmoleküle des Gewebes (zum Beispiel nach Verletzung) auch in andere Zellen entwickeln könnten. Es hat sich jedoch inzwischen in zahlreichen Studien gezeigt, dass die Techniken, die zum Nachweis der Entwicklungsfähigkeit *in vivo* und *in vitro* eingesetzt wurden, nicht hinreichend präzise waren. Mithilfe von eindeutigen Stammzellmarkern und sorgfältigen Analysen der Empfängergewebe nach Transplantation (von markierten Stammzellen) ist inzwischen nachgewiesen worden, dass die ursprünglichen Ergebnisse zumindest zweifelhaft sind (Herzog et al., 2003; Wagers and Weissman, 2004; Lemoli et al., 2005). Viele der beobachteten Phänomene beruhen nicht auf einer tatsächlichen „Transdifferenzierung“, sondern sind auf Fusionen von Spenderzellen mit Zellen des Empfängergewebes zurückzuführen beziehungsweise fallen um Größenordnungen niedriger aus als zunächst beschrieben). Die eingesetzten Stammzellpopulationen waren zudem nicht immer rein und einheitlich, sondern bestanden oft aus einem Gemisch verschiedener Stammzelltypen. So sind im Knochenmark hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen sowie endotheliale Vorläuferzellen vorhanden, deren gleichzeitiger Einsatz eine spätere Interpretation der Ergebnisse erschwert.

Erläuterung 2: Was ist Plastizität?

Die Plastizität von Zellen bezeichnet deren Fähigkeit, sich auch in Zellen anderer Gewebe entwickeln zu können.

Von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung der Plastizität adulter Stammzellen ist nun die Frage, inwieweit neben gewebe- und zelltypspezifischen Markern auch funktionelle Anhaltspunkte für eine Zelldifferenzierung nachgewiesen werden können. So wurde gezeigt, dass somatische Stammzellen nach Inkorporation in fremde Gewebe zwar einzelne gewebebeziehungsweise zelltypspezifische Marker hervorbringen, diese Veränderungen der Gen-

expression jedoch nicht notwendigerweise mit der Ausprägung eines funktionellen Phänotyps verbunden sind. In einer Arbeit wurde sogar der Schluss gezogen, dass adulte Stammzellen nur unvollständig differenzieren und ihnen Eigenschaften fehlen, um Funktionalität auszuprägen (Bedada et al., 2006). Der Begriff der „Transdifferenzierung“ wird daher in diesem Zusammenhang international kaum mehr verwendet.

Diese neue Sicht auf das Entwicklungspotenzial adulter Stammzellen kann an Hand zahlreicher Publikationen seit dem Jahr 2000 dokumentiert werden (siehe Kasten Erläuterung 3).

Erläuterung 3: Neue Befunde stellen die „Plastizität“ von adulten Stammzellen in Frage

Nervenzellen aus Knochenmark:

- ↑ From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. Brazelton et al. (2000)
- ↓ Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. Wagers et al. (2002)

Herzzellen aus Knochenmark:

- ↑ Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Orlic et al. (2001)
- ↓ Hematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. Murry et al. (2004)

Leberzellen aus Knochenmark:

- ↑ Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. Lagasse et al. (2000)
- ↓ Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. Wang et al. (2003)
- ↑ Publikation beschreibt die Plastizität, das heißt die Fähigkeit zur Transdifferenzierung, von Knochenmark-Stammzellen
- ↓ Publikation beschreibt, dass Knochenmark-Stammzellen die postulierte Plastizität nicht besitzen

Ungeachtet der begrenzten Kenntnisse über die zugrunde liegenden Mechanismen wurden bereits 2001 Knochenmarkstammzellen zur Behandlung von Herzinfarktpatienten eingesetzt. Erste Fallstudien und klinische (Phase 1) Studien zur Transplantation von Stammzellen des Knochenmarks in das infarktgeschädigte Herz ergaben eine Verbesserung der klinischen Befunde der Patienten. Daraus wurde eine direkte Umwandlung von hämatopoetischen Stammzellen beziehungsweise von Knochenmarkstammzellen in Herzzellen postuliert, die für die therapeutische Wirkung (verbesserte Durchblutung und Pumpfunktion des Herzens) verant-

wortlich seien. Diese Interpretation ist jedoch nicht mehr aufrechtzuerhalten, und nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen (Lemoli et al., 2005; Dimmeler et al., 2005):

1. Nach Transplantation von Knochenmarkstammzellen in das infarktgeschädigte Herz finden vorwiegend Fusionen mit Herzzellen statt, die eine Entwicklung von Knochenmarkstammzellen in Kardiomyozyten vortäuschen. Eine direkte Umwandlung („Transdifferenzierung“) von hämatopoetischen und mesenchymalen Stammzellen in Kardiomyozyten tritt nicht oder – wenn überhaupt – nur so selten auf, dass sie bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Die teilweise Verbesserung der klinischen Symptome kann deshalb nicht auf die Anwesenheit von wenigen Knochenmarkzellen im Herz zurückgeführt werden.
2. Nach Transplantation von hämatopoetischen und mesenchymalen Stammzellen sowie (insbesondere) endothelialen Vorläuferzellen aus Knochenmark wird eine Neubildung von Gefäßzellen beobachtet. Es ist jedoch noch nicht eindeutig bewiesen, ob die Neubildung von vaskulären Endothelzellen direkt durch die transplantierten Zellen oder indirekt über die Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die von den transplantierten Zellen abgegeben werden, induziert wird.
3. Eine Vorbehandlung (Mobilisierung) mit Zytokinen (G-CSF) kann die Regeneration des infarktgeschädigten Myokards positiv beeinflussen. Jedoch werden dabei offenbar keine neuen Herzzellen gebildet, sondern zellschützende und/oder entzündungshemmende Mechanismen aktiviert. Man nimmt inzwischen an, dass Zellen, statt zu sterben, durch Überlebensfaktoren über die kritische Phase gerettet werden und so, beispielsweise bei einem Herzinfarkt, die Narbenbildung reduzieren.

2.1.3 Genetische und epigenetische Veränderungen bei adulten Stammzellen

Unter Epigenetik versteht man die chemischen Modifikationen von DNA-Molekülen, wobei deren Basensequenz jedoch konstant bleibt. Durch die Modifikation der DNA und/oder der Histon-Proteine kann der genetische Informationsfluss beeinflusst werden. Epigenetische Änderungen können die Aktivität von Genen und somit auch die Funktionen von Stammzellen beeinflussen und ihr Entwicklungspotenzial beziehungsweise ihre Plastizität einschränken. Solche epigenetischen Veränderungen können durch eine Anzahl von Faktoren hervorgerufen werden:

1. intrinsische Faktoren (zum Beispiel Expression von Adhäsionsmolekülen, Telomerlänge oder Expression von Zytokin-Rezeptoren, die Aktivität der Stammzellen und ihr Zellzyklus-Status),
2. extrinsische Faktoren (zum Beispiel Mikroumgebung der Stammzellen und Signalmoleküle),
3. die Art der Gewebeschädigung (chemisch, physikalisch, mechanisch) und
4. die Transplantationsmethode.

Die Auswirkung epigenetischer Veränderungen in adulten Stammzellen soll hier am Beispiel mesenchymaler Stammzellen exemplarisch dargestellt werden. Pluripotente mesenchymale Stammzellen werden durch Kultivierungsverfahren gewonnen und vermehrt. In Studien wurde die Heterogenität mesenchymaler Stammzellen nachgewiesen, wonach nur etwa ein Drittel der mesenchymalen Stammzell-Klone pluripotent waren, während die übrigen Zellen eine begrenzte Entwicklungsfähigkeit zeigten. Offenbar werden während der Zellkultur durch genetische (Mutationen) wie epigenetische Veränderungen (Änderungen der Genexpression) bestimmte Phänotypen selektiert. Die Folge ist ein Verlust von Pluripotenz, aber auch die mögliche Gefahr, dass Tumorzellen entstehen.

Die Aufklärung der grundlegenden Mechanismen der epigenetischen Regulation und ihrer Beziehung zum Phänomen der Differenzierungsfähigkeit von Stammzellen wird entscheidend zum Verständnis der Stammzellbiologie und zur therapeutischen Nutzung von Stammzellen beitragen. Dazu sind Untersuchungen an adulten *und* embryonalen Stammzellen erforderlich.

Erläuterung 4: Was versteht man unter Epigenetik?

Der Begriff Epigenetik bezeichnet eine Möglichkeit der Beeinflussung des genetischen Informationsflusses, die durch Modifikation von DNA und/oder Histon-Proteinen erfolgt, bei der die Basensequenz der DNA konstant bleibt, aber die Aktivität der kodierenden Gene beeinflusst wird. Für diese epigenetische Regulation sind zwei Komponenten von Bedeutung, die DNA und die Histon-Proteine des Chromatingerüsts eines Chromosoms, um das die DNA gewickelt ist. Durch chemische Modifikation dieser Zielstrukturen können Gen-Orte dem Einfluss von Transkriptionsfaktoren eröffnet oder verschlossen werden. Zu diesen Modifikationen zählen die Methylierung (das heißt meist Inaktivierung) von DNA-Sequenzen beziehungsweise die Acetylierung, Methylierung oder Phosphorylierung von bestimmten Aminosäuren der Histon-Proteine. Die epigenetischen Modifikationen von DNA und Histonen sind eng aufeinander abgestimmt und hochspezifisch reguliert. Vererbte oder erworbene Fehler in der epigenetischen Regulation können ebenso zur Entstehung von Krankheiten führen wie Mutationen der Erbinformation. So schätzt man, dass etwa 15 Prozent aller Fehler im genetischen Programm von Tumorzellen auf einer Störung epigenetischer Steuerprogramme beruhen.

Zu den Sonderformen epigenetischer Regulation zählt die X-Chromosom-Inaktivierung. Da Frauen im Gegensatz zu Männern zwei X-Chromosomen aufweisen, werden zur Dosiskompensation etwa 80 Prozent der Gene eines der beiden weiblichen X-Chromosomen in der frühen Blastogenese inaktiviert. Auch die so genannte genetische Prägung (Imprinting) wird epigenetisch reguliert. Darunter versteht man, dass bei circa 200 Genen unseres Genoms die elterliche Herkunft darüber entscheidet, ob ein Gen aktiv ist oder nicht. Einige Gene sind nur aktiv, wenn sie von der Mutter abstammen (die väterliche Kopie ist stumm), bei anderen Genen verhält es sich umgekehrt. Diese epigenetischen Muster von Genaktivitäten werden nach der Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben.

Wird der Zellkern einer adulten, differenzierten Körperzelle isoliert und in eine entkernte Eizelle transferiert (somatischer Kerntransfer), so wird das epigenetisch modifizierte, hoch spezialisierte Programm des adulten Zellkerns durch noch weitgehend unbekannte Bestandteile der Eizelle umprogrammiert und kann das genetische Muster einer befruchteten Eizelle annehmen. Die Prinzipien und verantwortlichen Faktoren dieser Reprogrammierung sind Gegenstand der Forschung. Eine fehlerhafte oder unvollständige Reprogrammierung ist unter anderem für die bislang geringe Effizienz des somatischen Kerntransfers verantwortlich.

2.1.4 Tumorbildung durch adulte Stammzellen

Während es bis vor kurzem als gesichert galt, dass adulte Stammzellen im Gegensatz zu HES-Zellen kein Tumorrisiko darstellen, wurde inzwischen gezeigt, dass auch adulte Stammzellen unter bestimmten Bedingungen Tumoren auslösen können (Clarke and Becker, 2006). So führte die chronische Infektion mit *Helicobacter felis* (einem bakteriellen Verursacher von Tumoren) im Magen von Mäusen dazu, dass die körpereigenen Knochenmarkstammzellen Tumoren bildeten (Houghton et al., 2004). Tatsächlich besteht eine große Ähnlichkeit zwischen Tumor- und Stammzellen. Das Wachstum beider wird über jeweils ähnliche Signalwege reguliert. Genetische oder epigenetische Veränderungen können dazu führen, dass sich eine Zelle nicht mehr kontrolliert wie eine Stammzelle verhält, sondern zur Tumorzelle wird

(Al Hajj et al., 2004; Trounson, 2004; Yilmaz et al., 2006; Zhang et al., 2006; Rossi and Weissman, 2006).

Diese genetischen und epigenetischen Veränderungen können sowohl *in vivo* als auch nach Zellkultivierung *in vitro* auftreten. So kann die permanente Telomerase-Expression in mesenchymalen Stammzellen nach längerer *in vitro*-Kultur zu Gendelektionen und zu einem epigenetischen „silencing“ eines Tumor-Suppressor-Gens führen (Burns et al., 2005). Aus dem Fettgewebe isolierte mesenchymale Stammzellen, die sich im Verlauf von acht Monaten in Kultur circa 90- bis 140-mal geteilt hatten, lösten nach Injektion in Versuchstieren Krebs aus (Rubio et al., 2005).

2.2 Humane embryonale Stammzellen (HES-Zellen)

Seit Inkrafttreten des StZG 2002 sind weltweit aus mehreren hundert Embryonen – erzeugt durch *in vitro*-Befruchtung – mindestens 80 vermehrungsfähige HES-Linien etabliert worden (Hoffman and Carpenter, 2005). Weiterhin ist gezeigt worden, dass HES-Zellen unter standardisierten Bedingungen etabliert, kultiviert und kryokonserviert werden können. HES-Zellen können außerdem genetisch modifiziert und in verschiedenste spezialisierte und funktionelle Zellen differenziert werden (Übersicht bei Wobus and Boheler, 2005). Nach neuen Befunden konnten murine ES-Zellen dazu veranlasst werden, sich in hochreine neurale Zellpopulationen zu differenzieren, die keine undifferenzierten Zellen mehr enthalten und keine Tumoren auslösten (Conti et al., 2005).

Eine Konsequenz aus diesen Befunden ist, dass der Einstieg in klinische Studien zum potenziellen therapeutischen Einsatz von HES-Zellen eine Möglichkeit geworden ist. So hat die Firma Geron (San Diego, USA) die Beantragung einer klinischen (Phase 1) Studie mit HES-Zellen bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen an die FDA angekündigt (www.isscr.org/science/asiapacific.htm; erneuert in www.newscientist.com, Ausgabe vom 17. 6. 2006). Andere Forscher betrachten die Aufnahme von klinischen Studien mit HES-Zellen zum gegenwärtigen Zeitpunkt als verfrüht.

2.2.1 Kontamination durch tierische Produkte und Viren

Im August 2001 waren 78 HES-Linien bekannt, die in einem Register der National Institutes of Health (NIH) registriert wurden. Gemäss der Stichtagregelung des geltenden Stammzellgesetzes können nur diese Linien nach Deutschland eingeführt werden. Nur 22 dieser registrier-

ten Zelllinien aber konnten bisher erfolgreich *in vitro* vermehrt werden (aktueller Stand siehe <http://escr.nih.gov/>). Sie alle wurden in Anwesenheit von tierischen Nährzellen und fötalem Rinderserum kultiviert und nehmen durch diese Kultivierungsbedingungen nachweisbar tierische Sialinsäure-Moleküle auf. Gegen solche Moleküle haben die meisten Menschen Antikörper entwickelt, nach Transplantation würden derartig kontaminierte Zellen zu Abstoßungsreaktionen führen (Martin et al., 2005). Zusätzlich besteht potenziell die Gefahr einer Übertragung von murinen Retroviren durch die Ko-Kultur von HES-Zellen mit Mäuse-Nährzellen, obwohl dies experimentell bislang nicht nachgewiesen wurde (Amit et al., 2005). Eine Änderung der spezifischen Kulturbedingungen ist nicht ohne weiteres möglich, da die Zellen an diese Wachstumsbedingungen adaptiert sind.

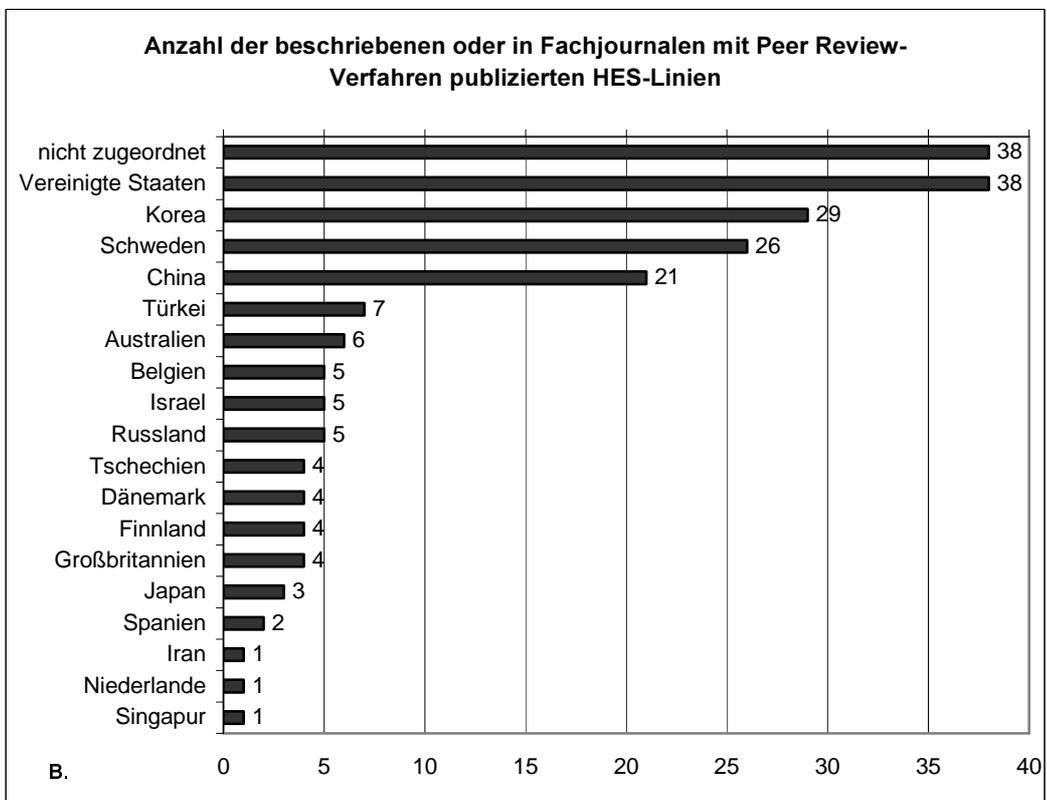
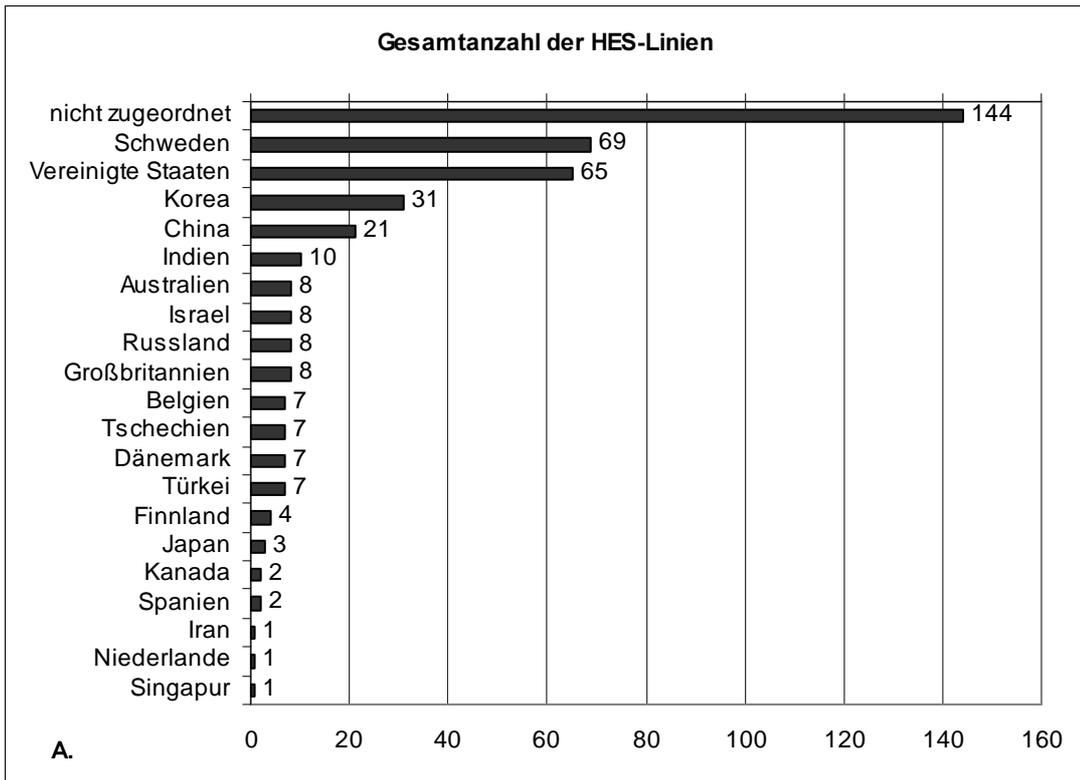
Inzwischen wurden weltweit neue HES-Linien unter deutlich verbesserten Kulturbedingungen etabliert (Cowan et al., 2004), und zwar mit humanen Nährzellen unter serumfreien Bedingungen (Genbacev et al., 2005) beziehungsweise vollständig ohne Nährzellen (Klimanskaya et al., 2005; Hovatta and Skottman, 2005; Hoffman and Carpenter, 2005). Eine Übersicht über die Anzahl der publizierten HES-Linien gibt Abbildung 2.

Abbildung 2: Abgeleitete HES-Linien (Stichtag 1. Januar 2006)

Die Daten stammen aus dem NIH Registry, den in der Datenbank PubMed geführten wissenschaftlichen Journalen sowie zusätzlichen Informationsquellen wie Internet, Präsentationen auf wissenschaftlichen Fachtagungen und Pressemeldungen. Es ist zu beachten, dass bislang nur ein Teil der betroffenen Zelllinien in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert wurde. Die geografische Herkunft der 144 Zelllinien des „Reproductive Genetics Institute“, zu beziehen über „STEMRIDE International Ltd.“ (als „nicht zugeordnet“ bezeichnet), war nicht öffentlich zugänglich und entsprechend nicht zu ermitteln. HES-Linien von „ES Cell International“ wurden Australien zugeordnet. Es wird darauf hingewiesen, dass die von Hwang in den Jahren 2004 und 2005 beschriebenen Stammzelllinien keinen Eingang in diese Zusammenstellung gefunden haben. (nach Guhr et al., 2006)

A. Gesamtanzahl der Zelllinien, sortiert nach Herkunftsland

B. Zelllinien oder Arbeiten mit letzteren, die in Fachzeitschriften mit Peer Review-Verfahren veröffentlicht wurden.



Insgesamt werden in den oben dargestellten Abbildungen 414 HES-Linien genannt, von denen 204 in Fachjournalen beschrieben wurden. Im International Stem Cell Forum (www.stemcellforum.org) sind etwa 150 Zelllinien aufgeführt, von denen 80 sehr gut charakterisiert sind. Viele dieser Stammzelllinien sind aus „überzähligen“ IVF-Embryonen etabliert worden.

HES-Linien, die frei von Kontaminationen mit tierischen Proteinen sind, sind eine unabdingbare Voraussetzung für mögliche therapeutische Anwendungen. Die nach der Stichtagsregelung des StZG nach Deutschland eingeführten Linien erfüllen diese Anforderungen nicht und wären für einen klinischen Einsatz also nicht geeignet. Die Anzahl der Wissenschaftler, die mit neu etablierten HES-Linien arbeiten, steigt ständig (siehe Abbildung 3). Deutsche Wissenschaftler sind damit von einer Zusammenarbeit in entsprechenden internationalen Forschungsprojekten, deutsche Firmen von der Entwicklung neuer Zelltherapieprodukte definitiv ausgeschlossen.

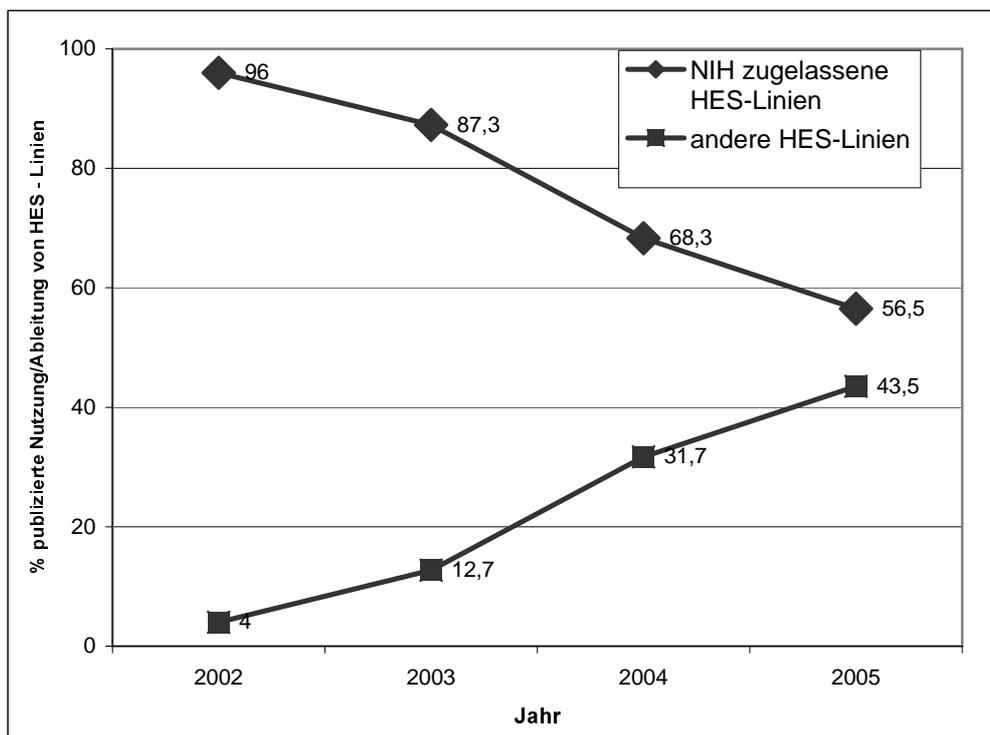


Abbildung 3: Publikationen mit verschiedenen HES-Linien

Anteil der NIH zugelassenen (*Rauten*) und anderen (*Quadrate*) HES-Linien an der Gesamtverwendung und/oder den Gesamtableitungen von HES-Linien bezogen auf publizierte Arbeiten zwischen 2002 und 2005. Die Verwendung klonaler Abkömmlinge der NIH zugelassenen HES-Linien H1, H9 und SA002 wurden den NIH zugelassenen Zelllinien zugerechnet. (nach Guhr et al., 2006)

2.2.2 Einschränkungen bei importierten HES-Linien

Nach den EU-Richtlinien zur Verwendung von Zellen und Geweben für therapeutische Anwendungen (Richtlinien 2003/94/EC; 2004/23/EC) müssen Zellen und damit auch HES-Zellen grundsätzlich die Anforderungen an gute Labor- und Herstellungspraxis („Good Laboratory Practice“, GLP; „Good Manufacturing Practice“, GMP) erfüllen. Die Zellen müssen bereits bei der Etablierung nach standardisierten Verfahren unter keimfreien Bedingungen gezüchtet werden. Diese Kriterien werden von den in Deutschland verfügbaren HES-Linien des NIH-Registers nicht erfüllt. Das heißt, mit den zur Verfügung stehenden HES-Linien sind angewandte Forschungsarbeiten, die auf einen *klinisch-therapeutischen* Einsatz ausgerichtet sind, nicht gemäß der EU-Vorschriften durchzuführen. Im Gegensatz dazu sind in der britischen Stammzellbank des „International Stem Cell Forums“ über 80 sehr gut charakterisierte Zellen deponiert (www.stemcellforum.org; Andrews et al., 2005a), die nicht einführbar sind, da sie nach dem in Deutschland geltenden Stichtag etabliert wurden.

2.2.3 Heterogenität von HES-Linien

Eine Möglichkeit, Aussagen über die Eigenschaften von ES-Zellen zu machen, ist die Analyse des so genannten Transkriptom. Das Transkriptom ist ein spezifisches Muster an aktiven Genprodukten einer Zelle in Form von RNA, sozusagen ein Fingerabdruck der lebenden Zelle. Einerseits verfügen ES-Linien verschiedener Spezies über charakteristische stammzellspezifische Transkripte (wie Oct4, Nanog und hohe Telomerase-Aktivität), andererseits kann man aber auch Unterschiede zwischen den Spezies feststellen. Dieser Umstand zeigt die Notwendigkeit der Forschung an verschiedenen Spezies, da Rückschlüsse vom Tiermodell auf den Menschen nur begrenzt möglich sind. Vergleicht man nun das Transkriptom von verschiedenen HES-Linien des NIH-Registers, dann zeigt sich, dass jede HES-Linie ihr eigenes charakteristisches Expressionsmuster hat. Verschiedene Zelllinien weisen also unterschiedliche RNA-Transkripte auf; beziehungsweise Transkripte, die in allen Linien nachgewiesen wurden, zeigen Unterschiede in der Stärke der Expression (Abeyta et al., 2004; Bhattacharya et al., 2004). Darüber hinaus exprimiert der größte Teil der untersuchten HES-Linien auch Markergene von differenzierten Zellen. Diese Befunde können entweder auf genetischer Variabilität beruhen oder sie sind auf die unterschiedlichen Differenzierungs- oder Entwicklungsstadien (Wobus and Boheler, 2005) beziehungsweise auf die angewandten unterschiedlichen Isolierungs- und Kultivierungsbedingungen zurückzuführen.

In jedem Fall zeigen diese Beobachtungen, dass die untersuchten, vor dem Jahr 2002 etablierten HES-Linien des NIH-Registers heterogen sind, was darauf hinweisen könnte, dass

sie auch ein unterschiedliches Differenzierungspotenzial besitzen. Solche nicht standardisierten HES-Linien wären für den klinisch-therapeutischen Einsatz auch daher nur bedingt geeignet.

2.2.4 Genetische und epigenetische Veränderungen bei HES-Linien

Epigenetische Prozesse, wie Histonacetylierung, DNA-Methylierung sowie andere Veränderungen der Chromatinstruktur, die sich nicht auf die Sequenz des Genoms auswirken, sind abhängig vom Zellzyklus, reversibel und können das Schicksal der Zellen durch nachfolgende Transkriptionsregulation oder -veränderung beeinflussen (siehe Kasten Erläuterungen 4; Cerny and Quesenberry, 2004). Auch für das Entwicklungspotenzial von HES-Zellen spielen genetische und epigenetische Faktoren eine wichtige Rolle. So können Kultivierungsbedingungen, Serungaben oder -entzug im Nährmedium oder ungeeignete Wachstumsfaktoren zu genetischen und epigenetischen Veränderungen der Zellen führen. Dass diese Faktoren die HES-Zellen beeinflussen, zeigt sich im Vergleich später Zellpassagen gegenüber früheren Zellpassagen. So wiesen acht von neun HES-Zellen einer späten Kulturpassage im Vergleich zu Zellen einer frühen Kulturpassage Gen- und Chromosomenmutationen und epigenetische Veränderungen auf (Maitra et al., 2005). Eine Analyse von fünf HES-Linien (H1, H2, H9, BG02, Cyt25) ergab, dass sie auch bezüglich der Muster der X-chromosomalen Inaktivierung heterogen sind (Hoffman et al., 2005).

Diese Befunde belegen, dass späte Kulturpassagen, wie sie HES-Linien aus dem NIH-Register repräsentieren, für bestimmte Fragen der Grundlagenforschung sowie therapeutische Einsätze möglicherweise ungeeignet sind und dass es notwendig erscheint, Zellbanken von frühen Passagen anzulegen, auf die man jederzeit zurückgreifen kann.

2.2.5 Tumorbildung durch HES-Linien

Seit langem ist bekannt, dass undifferenzierte ES-Zellen nach Transplantation Tumoren bilden können (Damjanov, 1993). Dieses Phänomen trifft auch für HES-Zellen zu (Thomson et al., 1998; Thomson and Marshall, 1998). Grundlage dieser Tumoren ist nicht wie bei Krebserkrankungen eine primäre neoplastische Transformation auf genomischer Ebene. Vielmehr handelt sich um das natürliche Bestreben dieser Zellen, sich in frühe embryonale Gewebe weiterzuentwickeln. Entsprechend bilden sie – ähnlich wie bei der Embryoidkörperbildung *in vitro* – spontan Zelltypen aller drei Keimblätter. Im Gegensatz zur normalen Embryonalentwicklung läuft dieser Prozess jedoch unkontrolliert ab. Die dabei entstehenden Tumoren werden als Teratome bezeichnet. Kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation der undifferenzierten Zellen, spricht man auch von Teratokarzinomen. Ursächlich hierfür können wäh-

rend der Langzeitkultivierung von ES-Zellen erworbene genetische Aberrationen sein (Andrews et al., 2005b). Die Entstehung von Teratomen beziehungsweise Teratokarzinomen stellt eines der Hauptrisiken der Transplantation ES-zellabgeleiteter somatischer Zellen dar. Bereits eine geringfügige Verunreinigung ES-zellabgeleiteter gewebespezifischer Vorläuferzellen mit undifferenzierten ES-Zellen kann nach Transplantation zur Tumorentstehung führen. ES-zellabgeleitete Teratome wurden sowohl in Maus-Maus-Transplantaten als auch in Xenotransplantaten beobachtet (Brüstle, 1997; Erdo et al., 2003). Für therapeutische Transplantate sind deshalb stringente Differenzierungs- und Selektionsprotokolle erforderlich, die zu einer Elimination potenziell tumorigener undifferenzierter ES-Zellen in den Spenderzellpopulationen führen (Glaser et al., 2005; Dihn  et al., 2006; Klein et al., 2006).

2.2.6 HES-Linien für die Therapie

Aussichtsreich erscheint der Einsatz von humanen ES-Zellen (HES-Zellen) besonders bei solchen Geweben, die beim erwachsenen Menschen nur ein sehr eingeschränktes oder gar fehlendes Regenerationsvermögen aufweisen. Dies trifft vor allem für das Nervensystem sowie für Herzmuskelzellen zu. Im Tierversuch wurde der Ersatz von Herzgewebe durch HES-Zellderivate bereits getestet (Kehat et al., 2004; Xue et al., 2005; Laflamme and Murry et al., 2005). Damit kommt den aus HES-Zellen entwickelten Kardiomyozyten eine potenzielle Bedeutung für die Behandlung bestimmter Formen der Herzinsuffizienz zu.

Studien der Firma Geron haben gezeigt, dass Oligodendrozyten aus HES-Zellen (Linie H1) nach Transplantation in Tiermodelle für Rückenmarksverletzungen neue Neuronen mit Myelinscheiden bilden, die zu einer signifikanten Verbesserung der Bewegungsfähigkeit führen – offenbar ohne Tumore auszulösen. Sie hoffen nun, eine klinische (Phase 1) Studie mit HES-Zellen bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen durchzuführen.

Ein weiterer, therapeutisch vielversprechender Weg ist die *in vitro*-Differenzierung insulinbildender Zellen zur Behandlung des Diabetes mellitus, auch wenn hier noch große Forschungsanstrengungen zu leisten sind (Bonner-Weir and Weir, 2005).

2.2.7 HES-Linien als Krankheitsmodelle

Um Krankheiten des Menschen zu verstehen, arbeiten Wissenschaftler in der Regel zunächst mit geeigneten Tiermodellen. Experimente an Tieren sind die Voraussetzung sowohl für die Entwicklung als auch für die Evaluation von Gen- und Zelltherapien. Mögliche Therapien müssen dann jedoch an menschlichen Zellen evaluiert werden. Hier ermöglichen HES-Zellen die Untersuchung von zellulären Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen des Menschen

in vitro. HES-Zellen bieten darüber hinaus die Möglichkeit, Entwicklungsprozesse von Krankheiten auf zellulärer Ebene zu analysieren, beispielsweise wenn Zelllinien von solchen Embryonen etabliert werden, die genetische Defekte tragen, die die Ursache bestimmter Krankheiten sind. Neue, nach dem Stichtag (1. Januar 2002) etablierte HES-Linien stehen inzwischen als Modellsysteme für die Untersuchung der Thalassämie, der Huntingtonschen Erkrankung, der Muskeldystrophie und anderer genetischer Krankheiten zur Verfügung (siehe Tabelle 2; Verlinsky et al., 2005). Diese und andere neu etablierte HES-Linien (siehe Kapitel 2.2.1) dürfen nach dem StZG nicht nach Deutschland eingeführt werden, was die Erforschung von Krankheitsursachen sowie die Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren mit diesen krankheitsspezifischen HES-Zellen in Deutschland ausschließt.

Tabelle 2: Krankheitsspezifische HES-Linien, die aus Embryonen von Trägern human-genetischer Krankheiten etabliert wurden (nach Verlinsky et al., 2005)

Erkrankung	Oozyten/Embryonen	Anzahl HES-Linien
Thalassämie (beta locus) (Cd 39/N) Autosomal rezessiver Erbgang	10	1
Thalassämie (beta locus) (619 bp DEL/N) Autosomaler Erbgang	9	1
Fanconi-Anämie (Komplementationsgruppe A)	7	1
Myotone Dystrophie DM1 (Vererbung maternal)	4	2
Huntingtonsche Krankheit (Vererbung maternal)	15	2
Huntingtonsche Krankheit (Vererbung paternal)	7	1
Marfan-Syndrom	18	1
Neurofibromatose (Typ 1)	16	5
Adrenoleukodystrophie	3	1
'Fragile site mental retardation' 1	22	1
Muskeldystrophie (Becker Typ)	8	1
Muskeldystrophie (Duchenne Typ)	3	1
Gesamt	122	18

Oozyten: Eizellen HES: Humane embryonale Stammzellen

2.3 Somatischer Kerntransfer (NT) und Reprogrammierung

In der Forschung an Tieren ist die Kerntransfertechnik in den vergangenen Jahren weiterentwickelt worden und in diversen Fällen zum Einsatz gekommen. So sind nach dem Klonschaf Dolly in den vergangenen Jahren unter anderem Rind, Schwein, Ziege, Maus, Katze, Kaninchen und Hund über das NT-Verfahren geklont worden (Hipp and Atala, 2004). Bedenken, dass Klontiere verkürzte Telomere und damit auch eine geringere Lebenserwartung aufweisen, sind nach den heutigen Befunden nicht mehr gerechtfertigt. Das Enzym Telomerase wird im frühen Embryo (Morula/Blastozysten-Stadium) exprimiert und normalisiert nach dem Kerntransfer die Telomerlänge, auch wenn die somatische Donorzelle selbst verkürzte Telomeren aufwies (Lanza et al., 2000; Schaetzlein et al., 2004).

Erläuterung 5: Telomere

Telomere sind die natürlichen Chromosomenenden und schützen diese vor Instabilität. Bei jeder Zellteilung verkürzen sich die Telomere. Sie sind also ein Maß für die Zellalterung (Seneszenz) und bei Erreichen eines kritischen Minimums kommt es zum Zelltod.

Die Kerntransfertechnik als potenzielle Strategie für die Behandlung von Krankheiten wurde am Mausmodell demonstriert (RAG2, Rideout et al., 2002). Es ist Ziel verschiedener Arbeitsgruppen, auch patienteneigene NT-HES-Zellen für die Zelltherapie zu generieren (siehe Abbildung 1). Die von der Gruppe um Woo Suk Hwang publizierten Arbeiten über die Herstellung von mehreren patienteneigenen NT-HES-Linien stellten sich dagegen als Fälschungen heraus (Hwang et al., 2004, 2005).

Neben HES-Linien, die von Embryonen mit genetischen Defekten abgeleitet wurden (siehe Tabelle 2), versuchen mehrere Forschergruppen in Europa und weltweit momentan, NT-ES-Linien für die Krankheitsforschung zu etablieren. Es ist daran gedacht, an diesen Zelllinien, wie auch an den bereits existierenden Linien, die molekularen Mechanismen der Krankheitsentstehung sowie die Wirkung einer medikamentösen Beeinflussung der gestörten Prozesse zu studieren.

2.4. Neue Möglichkeiten der Stammzellgewinnung

2.4.1 Reprogrammierung von Körperzellen ohne Verwendung menschlicher Eizellen

Nach dem momentanen Stand der Technik werden für das Anlegen von humanen NT-ES-Linien große Mengen an Eizellen, möglichst von jungen Frauen, benötigt. Um die Verwendung von Eizellen zur Reprogrammierung von Zellkernen zu umgehen und die damit einhergehenden ethischen Bedenken auszuräumen, wurden alternative Verfahren zur Reprogrammierung von Körperzellen in ersten Experimenten modellhaft erprobt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Reprogrammierung von adulten somatischen Zellen

	Referenz
Enukleierte Eizellen von Krallenfröschen (<i>Xenopus</i>)	Byrne et al., 2003
Enukleierte Eizellen von Säugern (Kaninchen oder Rind)	Chen et al., 2003; Chang et al., 2003
Eizellen entwickelt aus ES-Zellen nach <i>in vitro</i> -Differenzierung	Hübner et al., 2003
ES-Zellen mit Zellkern	Do and Schöler, 2004
Zytoplasma von pluripotenten ES-Zellen	Solter, 1999; Tada et al., 2001
Fusion mit enukleierten HES-Zellen („stembrids“)	Strelchenko and Verlinski, 2004
Fusion von HES-Zellen	Cowan et al., 2005
Dedifferenzierungsfaktoren aus dem Eizellplasma von Vertebraten	Gonda et al., 2003
Parthenogenetisch hergestellte Eizellen	Hipp and Atala, 2004; Roh et al., 2003
Eizellen aus Abort- oder Operationsmaterial	Shaw and Trounson, 2002

So wurden für die Reprogrammierung mit adulten Zellkernen Eizellen anderer Spezies – zum Beispiel Frosch (Byrne et al., 2003), Kaninchen (Chen et al., 2003) oder Rind (Chang et al., 2003) – eingesetzt. Kerne adulter menschlicher Körperzellen wurden beispielsweise durch Eizellen von Kaninchen reprogrammiert und daraus HES-Zellen generiert, die sich *in vitro* in verschiedene differenzierte Zellen entwickelten (Chen et al., 2003). In den meisten Fällen ging die Entwicklung jedoch nicht über das Acht-Zell-Stadium hinaus, wobei die Ursachen in der Inkompatibilität des (tierischen) mitochondrialen Genoms mit dem Kerngenom der

menschlichen Körperzelle liegen könnten. Weiterhin besteht auch hier die potenzielle Gefahr der xenogenen Kontamination durch tierische Gene oder Zellen.

Die erfolgreiche Differenzierung von ES-Zellen der Maus in eizellartige Zellen (Hübner et al., 2003) verspricht – wenn es gelingt, die Methode auf HES-Zellen zu übertragen – eine Reprogrammierung von Zellkernen adulter Körperzellen mit *in vitro* entwickelten „Eizell“-Stadien. Ob beziehungsweise inwieweit sich jedoch solche reprogrammierten Zellen wiederum zu adulten somatischen Zellen entwickeln könnten, ist bislang nicht gezeigt worden.

Darüber hinaus könnten pluripotente HES-Zellen selbst anstelle von Eizellen für die Reprogrammierung von adulten Zellen eingesetzt werden (Solter, 1999). In ersten Versuchen mit Mauszellen wurde gezeigt, dass neurale Vorläuferzellen durch Zellkerne von murinen ES-Zellen reprogrammiert werden (Do and Schöler, 2004).

Kürzlich ist die Reprogrammierung adulter Körperzellen durch die Fusion mit HES-Zellen gezeigt worden (Cowan et al., 2005). Die Hybridzellen, auch als „stembrids“ bezeichnet (Strelchenko and Verlinski, 2004), mit einem tetraploiden Chromosomensatz beider Elternzellen verhielten sich wie ES-Zellen und differenzierten in Derivate aller drei Keimblätter (Cowan et al., 2005). Für eine zelltherapeutische Verwendung müssten die überflüssigen Chromosomen allerdings wieder entfernt werden. Deshalb dient das Verfahren derzeit vorwiegend als Modellsystem zur Untersuchung von Mechanismen der Reprogrammierung.

In einer Studie wurde weiter gezeigt, dass multipotente Stammzellen, die aus der Haut von Schweineföten isoliert wurden, auch Zellen bilden können, die große Ähnlichkeit mit Oozyten haben (Dyce et al., 2006). Es ist denkbar, dass es sich um zirkulierende Stammzellen handelt, etwa um die, die von Johnson et al. (2005) als Vorläufer für Keimzellen in Ovarien postuliert wurden. Multipotente Stammzellen konnten auch aus der Haut von Menschen und Mäusen isoliert werden (Toma et al., 2005), allerdings muss erst noch gezeigt werden, dass sie ebenfalls Oozyten-ähnliche Zellen bilden können. Es ist jedoch ungewiss, ob sich diese Oozyten-ähnlichen Zellen befruchten lassen und sich die Zygoten zu Embryonen entwickeln können (Schöler and Wu, 2006).

Die ideale Alternative zum Einsatz von menschlichen Eizellen wäre indes, die Reprogrammierungsfaktoren aus den Eizellen direkt zu isolieren und für die Reprogrammierung somatischer Zellen einzusetzen. Zumindest im tierischen System ist gezeigt worden, dass dies prinzipiell erfolgreich sein kann (Gonda et al., 2003; siehe Tabelle 3).

An der Erforschung der Reprogrammierungsprozesse nach Kerntransfer wird weltweit intensiv gearbeitet. Hierzu zählen grundlegende Arbeiten, wie die Untersuchung der potenziellen genetischen und epigenetischen Modifikationen von NT-HES-Zellen während der *in*

vitro-Kultur und -Differenzierung, die Analysen zum Einfluss des Alters der somatischen Zellen auf die Reprogrammierung oder zur Auswirkung der mitochondrialen Genexpression auf die immunologische Kompatibilität von NT-HES-Zellen.

2.4.2 Gewinnung von depotenzierten Kerntransfer-ES-Zellen (ANT-Stammzellen)

Eine der großen ethischen Hürden bei der Klonierung von ES-Zellen über Kerntransferverfahren ist die Erzeugung einer prinzipiell totipotenten Blastozyste, die sich theoretisch zu einem Embryo entwickeln könnte. Kürzlich gelang es Meissner und Jaenisch (2006), diesen kritischen Punkt durch genetische Modifikation der Spenderzellen für den Kerntransfer zu umgehen. Sie unterdrückten ein für die Weiterentwicklung des Keims relevantes Gen (Cdx2) und erreichten so, dass die über dieses Verfahren entwickelten Blastozysten wegen fehlender Implantationsfähigkeit (trophektodermales und damit plazentares Gewebe wird nicht mehr gebildet) nicht mehr als totipotent einzustufen sind. Trotzdem sind aus ihnen ES-Zellen zu gewinnen, denn das „ausgeschaltete“ Gen, das auch für andere Entwicklungsprozesse relevant ist, lässt sich zu einem späteren Zeitpunkt wieder aktivieren – jedoch ohne dass hierbei ein totipotentes Stadium erzeugt wird.

Einschränkend sei jedoch erwähnt, dass das von Meissner und Jaenisch entwickelte Verfahren zwar die Gewinnung von NT-ES-Linien ohne Erzeugung eines totipotenten Stadiums gestattet, die Methode jedoch durch zusätzliche genetische Modifikationen zur Inaktivierung und späteren Reaktivierung des relevanten Gens belastet ist. Inwieweit dieses Verfahren über die prinzipielle Vorklärung („proof of concept“) hinaus auf die breite Gewinnung krankheits- beziehungsweise patientenspezifischer ES-Linien anwendbar ist, kann gegenwärtig noch nicht beurteilt werden.

Altered Nuclear Transfer (ANT)

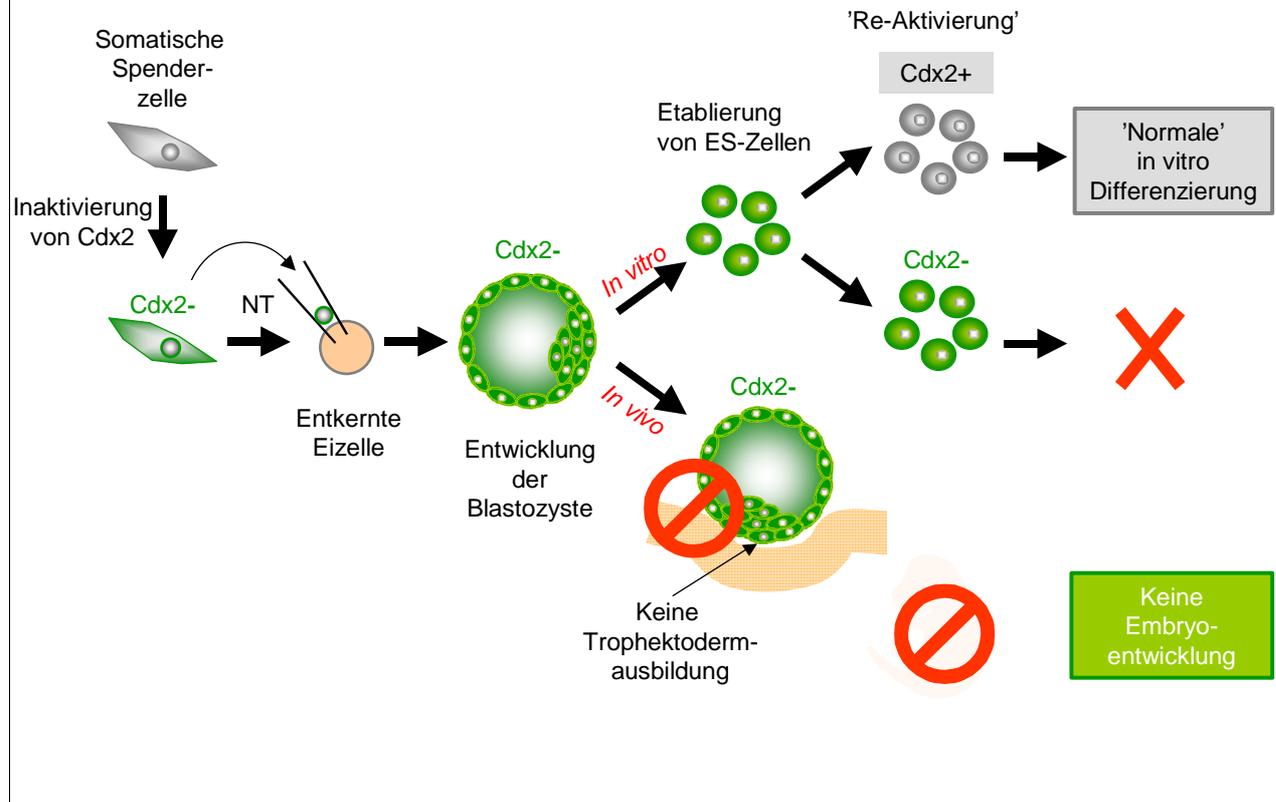


Abbildung 4: Gewinnung von ANT-Stammzellen

Nach Ausschalten des Cdx2-Gens in einer Körperzelle kann der so veränderte Zellkern entnommen und in eine zuvor entkernte Eizelle übertragen werden. Aus der sich entwickelnden Blastozyste können durch Entnahme der inneren Zellmasse embryonale Stammzellen gewonnen werden, in denen das Cdx2-Gen wieder aktiviert werden kann. Die ANT-Blastozyste selbst ist wegen des ausgeschalteten Cdx2-Gens nicht in der Lage, sich in eine Gebärmutter einzunisten, da sich kein Trophektoderm entwickeln kann, sodass keine Embryonalentwicklung stattfindet.

2.4.3 Gewinnung von HES-Linien aus „Stammzell-Kugelhaufen“

Unter Vorkernstadien werden Eizellen verstanden, die zwar befruchtet wurden, deren Chromosomensätze jedoch noch nicht fusioniert sind. Diese Vorkernstadien gelten nach deutschem Recht nicht als Embryonen; in Tiefkühltruhen von Befruchtungskliniken sind viele dieser nach künstlichen Befruchtungen entstandenen Zellen eingelagert. Es gibt Verfahren, die die Gewinnung von ES-Zellen aus Vorkernstadien zulassen, ohne dass im engeren Sinne Embryonen entstehen. Dabei können in die Vorkernstadien kleine Genfragmente eingeschleust werden, die die Aktivität bestimmter Gene modifizieren, ohne das Erbgut zu verändern. Mit diesem biotechnologischen Verfahren, der Interferenz-RNA-Technik, kann beispielsweise gezielt das Gen Cdx2 abgeschaltet werden. Dieses Gen ist natürlicherweise bereits vor der Verschmelzung der Vorkerne aktiv und ist notwendig, damit sich der Embryo in der Gebärmutter einnisten kann. Werden jedoch Genfragmente gegen Cdx2 eingeschleust, bleibt das Gen stumm – auch nach der Verschmelzung der beiden Vorkerne – und wird auch nicht mehr aktiv. Da es sich bei Cdx2 um einen Transkriptionsfaktor handelt, wird gleichzeitig die Aktivität zahlreicher weiterer Gene, die für eine normale Embryonalentwicklung unabdingbar sind, reduziert. Dies konnte durch die Analyse des gesamten Genoms der Maus gezeigt werden.

Die frühen Gebilde werden „Stammzell-Kugelhaufen“ oder „Pluripotenz-Bälle“, die späteren „Stammzell-Zysten“ genannt. Es handelt sich um Kunstgebilde, die vermutlich nicht entwicklungsfähig sind (pers. Mitteilung Hans R. Schöler), die aber eine Stammzellquelle darstellen können. Aus ihnen können etwa 50 Prozent mehr embryonale Stammzellen gewonnen werden als aus den Embryonen.

2.4.4 Gewinnung von HES-Zellen aus entwicklungsunfähigen IVF-Embryonen

Eine weitere Alternative zur Verwendung von menschlichen IVF-Embryonen für die Etablierung von HES-Zellen wurde von Landry und Zucker (2004) vorgeschlagen. Nach dieser Strategie sollen HES-Zellen aus nicht lebensfähigen, das heißt in ihrer Entwicklung arretierten, Embryonen etabliert werden. Die Autoren schätzen, dass sich circa 60 Prozent der kryokonservierten IVF-Embryonen in diesem Stadium („arrested development“) befinden. Allerdings existiert derzeit kein Testverfahren, mit dem eindeutig nachgewiesen werden kann, ob ein menschlicher Embryo tatsächlich noch entwicklungsfähig ist. Unklar ist ebenso, ob sich derartige Embryonen zur Etablierung von HES-Zellen eignen würden.

2.4.5 Parthenogenetische embryonale Stammzellen

Für manche Säugetiere wurde unter bestimmten experimentellen Voraussetzungen nachgewiesen, dass unbefruchtete Eizellen, das heißt Eizellen, die nur einen einzigen weiblichen Kern und keine männliche genetische Information enthalten, frühe Entwicklungsstadien durchlaufen können (Rougier and Werb, 2001). Dieses Phänomen bezeichnet man als Parthenogenese oder Jungfernzeugung (siehe Kasten Erläuterung 6). Sind die resultierenden Embryonen haploid, so sterben sie – wie Experimente an der Maus zeigten – bereits vor der Einnistung in den Uterus ab (Kaufman and Gardner, 1974). Sind sie diploid, sterben sie später ab, sie können sich offenbar bis zum 25-Somiten-Stadium entwickeln (Kaufman et al., 1977; Tar-kowski and Rossant, 1976; Witkowska, 1973).

Parthenogenetisch erzeugte frühe Embryonen, das heißt so genannte parthenogenetische Blastozysten der Maus, aber auch von Primaten (etwa *Macaca fascicularis*) können der Gewinnung embryonaler Stammzellen dienen, die sich in unterschiedliche Zelltypen differenzieren lassen (Cibelli et al., 2002; Vrana et al., 2003). Entsprechendes könnte möglicherweise auch für parthenogenetisch erzeugte Blastozysten des Menschen zutreffen. Aufgrund der in der Publikation von Kono et al. (2004) erfolgten Fehlbezeichnung der von ihm erzeugten Tiere als „parthenogenetische Mäuse“ könnte man annehmen, dass sich auch Säuger – und somit möglicherweise Menschen – parthenogenetisch entwickeln können, das heißt dass beispielsweise auch parthenogenetisch erzeugte humane Blastozysten das vollständige Entwicklungspotenzial besitzen. Wäre dies tatsächlich der Fall, würde für parthenogenetische menschliche Blastozysten dieselbe Schutzwürdigkeit gelten wie für Blastozysten, die nach natürlicher Befruchtung entstanden sind. Tatsächlich aber können sich parthenogenetisch erzeugte menschliche Blastozysten – wie oben ausgeführt – gar nicht zu lebenden Organismen entwickeln.

Erläuterung 6: Parthenogenese (Jungfernzeugung)

Parthenogenetische Embryonalstadien entwickeln sich aus *einer unbefruchteten* Eizelle, deren *einzig* haploider weiblicher Zellkern experimentell stimuliert beziehungsweise aktiviert wurde. Parthenogenetische Embryonen der Maus tragen daher je nach experimentellem Ansatz nur einen haploiden oder diploiden weiblichen Chromosomensatz derselben Herkunft und sind nicht voll entwicklungsfähig. Als Grund für die Entwicklungsunfähigkeit solcher Embryonen wurden epigenetische Faktoren (Imprinting) erkannt (Surani et al., 1984). Männliche und weibliche Genome sind nämlich spezifisch markiert, was eine unterschiedliche Expression von Genen beider Genome verursacht, dies wiederum ist essenziell für die Entwicklungsfähigkeit von Embryonen.

Der Begriff „Parthenogenese“ wird in der Literatur im Zusammenhang mit Säugern gelegentlich mit dem Begriff „Gynogenese“ gleichgesetzt. Diese Gleichsetzung ist unzulässig. Gynogenetische murine Embryonen resultieren aus befruchteten Eizellen, die durch experimentelle Eingriffe zweier haploider weiblicher Vorkerne unterschiedlicher Herkunft entstehen (Barton et al., 1984; McGrath and Solter, 1984; Surani and Barton, 1983).

2.4.6 Gewinnung von Stammzellen aus Testis

Aus adultem Testisgewebe der Maus wurden spermatogoniale Stammzellen isoliert und daraus unter Standardbedingungen der ES-Zellkultur multipotente adulte Keimbahnstammzellen (multipotent adult germline stem cells, maGSCs) etabliert (Guan et al., 2006). Die Zellen konnten für mehr als 30 Passagen *in vitro* vermehrt werden, exprimierten die ES-zellspezifischen Stammzellmarker Oct-4, Nanog, Utf1, Esg1, Rex1, alkalische Phosphatase sowie stammzellspezifische Zelloberflächenantigene und differenzierten spontan oder nach Differenzierungsinduktion in Zelltypen aller drei Keimblätter.

Wenn es gelänge, *humane* adulte Keimbahnstammzellen auch aus menschlichem Gewebe zu kultivieren und zu zeigen, dass sie tatsächlich in ihren Eigenschaften HES-Zellen entsprechen, könnten maGSCs eine Alternative zur Gewinnung von HES-Zellen eröffnen. Dies ist jedoch noch nicht gezeigt worden. Ein Vorteil von maGSCs wäre, dass die DNA in Keimbahnzellen konserviert vorliegt und somit keine alterungsbedingten Schäden enthalten sollte. Allerdings ist noch nicht gezeigt worden, dass die *kultivierten* maGSCs sich stabil über lange Zeiträume vermehren lassen und wirklich pluripotent sind, das heißt, dass sie nach Injektion in eine Blastozyste an der Embryonalentwicklung teilnehmen könnten. Noch nicht geklärt sind auch der epigenetische Status der Zellen und die Rolle des Imprintings. Weitere Probleme der ES-Zelltechnologie, wie die potenzielle Tumorigenität der differenzierten Zell-derivate oder Immunreaktionen bei allogenen Transplantationen, müssen sowohl für HES-Zellen als auch für maGSCs noch gelöst werden.

3 Aktualisierung der ethischen Überlegungen

3.1 Vorbemerkung

Viele Urteile der angewandten Ethik und der mit dieser begründeten Rechtspolitik bedürfen einer Überprüfung, wenn sich relevante Fakten ändern oder wenn sich neue Einsichten über theoretische Argumente, reale Konsequenzen oder zusätzliche Handlungsoptionen ergeben. Somit muss eine „Aktualisierung“ ethischer Überlegungen nicht Ausdruck von Prinzipienvergessenheit oder Wegbereiter opportunistischer Positionen sein. Vielmehr gehört eine solche Überprüfung zu den Voraussetzungen plausibler Bewertungen – besonders wenn es dabei um Abwägungen zwischen konkurrierenden Gütern und um rasch veränderliche Kontextbedingungen geht.

In der Stammzellforschung haben sich seit der letzten DFG-Stellungnahme von 2001 einige Aspekte verändert oder erst entwickelt, die für eine ausgewogene ethische Beurteilung durchaus von Bedeutung sein können. Hierzu gehören

1. die in den Kapiteln 2.2.1 bis 2.2.4 dargelegten Nachteile derjenigen HES-Linien, die vor dem geltenden Stichtag (1. Januar 2002) und damit mittels inzwischen veralteter Kultivierungsmethoden angelegt wurden;
2. das im Tiermodell gezeigte Gelingen der Kerntransfer (NT)-Technik mit ihrem Potenzial zur Gewinnung krankheitsspezifischer Stammzellen (siehe Kapitel 1.2.2 und 2.3);
3. die gegenwärtig eher skeptisch beurteilte Plastizität adulter Stammzellen, die damit, aus medizinisch-naturwissenschaftlicher Perspektive betrachtet, in der Stammzellforschung zumindest vorläufig als Ergänzung, nicht aber als Ersatz für HES-Zellen zu sehen sind (siehe Kapitel 2.1.1 bis 2.1.3);
4. unterschiedliche Ansätze zur Gewinnung von HES-Zellen, die ohne eine Zerstörung totipotenter Entitäten auskommen würden (siehe Kapitel 2.4.1 bis 2.4.6);
5. die sich deutlich abzeichnende Benachteiligung der deutschen Stammzellforschung durch das geltende Stammzellgesetz (siehe Kapitel 4.2).

Im Licht dieser unterschiedlichen neuen Aspekte muss die DFG auch ihre ethischen und rechtspolitischen Überlegungen ergänzen und gegebenenfalls modifizieren.

3.2 Zum Begriff des Embryos

Wie oben geschildert gibt es zahlreiche Ansätze, bei Säugern und gerade beim Menschen Zellen und Zellverbände künstlich herzustellen, die sich von „normalen“ geschlechtlich gezeugten Embryonen in bestimmter Hinsicht unterscheiden, sich aber dennoch in anderer Hinsicht wie diese verhalten und insbesondere als Quelle zur Gewinnung von HES-Zellen dienen könnten. Vor diesem Hintergrund verschwimmt der Begriff des Embryos und wird uneinheitlich verwendet. So wird zum einen vertreten (zum Beispiel von J. Reich, 2004), nur solche entwicklungsfähigen Zellen oder Zellverbände als Embryo zu bezeichnen, die – spontan oder assistiert – aus einer männlichen und einer weiblichen Keimzelle entstanden sind.² Hiernach wären Parthenoten oder die Resultate der Reprogrammierung somatischer Zellen, unbeschadet eines möglichen Entwicklungspotenzials, von vornherein keine Embryonen und ethisch jedenfalls nicht als solche zu schützen. Einer anderen Auffassung zufolge fallen diejenigen Zellen oder Zellverbände *nicht* unter den Begriff Embryo, die zum Zeitpunkt ihrer Benennung bekanntermaßen nur ein eingeschränktes Entwicklungsvermögen besitzen – wie dies etwa für die in Kapitel 2.4 beschriebenen gezielt veränderten Zellen gilt.

Da die sprachliche Festlegung, die hier angesichts neuer reproduktionsmedizinischer Möglichkeiten zu treffen ist, häufig bereits als normative Weichenstellung oder „Trickserei“ verstanden wird, plädiert die DFG für einen sehr weiten Begriff von (menschlichem) „Embryo“ und versteht hierunter einerseits alle funktionalen Äquivalente „herkömmlicher“ (geschlechtlich gezeugter) Embryonen³ und zählt dazu andererseits auch solche mit deutlich eingeschränktem oder erloschenem Entwicklungspotenzial – so wie man ja auch bisher in der Fortpflanzungsmedizin von abgestorbenen oder entwicklungsgeschädigten Embryonen spricht. Unter „Embryo“ fällt also im Folgenden alles, was sich unter normalen reproduktiven Bedingungen zu einem lebensfähigen Kind hin entwickeln könnte oder auch nur erste Schritte dieser Entwicklung durchlaufen könnte. Ob dieses Potenzial bei einem konkreten Embryo tatsächlich vorliegt oder nicht, lässt sich oft nicht mit Sicherheit sagen oder feststellen, wird dann aber so lange unterstellt, bis sich das Gegenteil erweist.

Ausgegrenzt sind aus der hier verwendeten Definition lediglich Gebilde, die zu keinem Zeitpunkt ihrer Existenz „normale“ ontogenetische Entwicklungsschritte vollziehen

² Auch das ESchG (§8) verwendet diese Definition, ergänzt um totipotente Zellen, die den frühen Teilungsprodukten einer befruchteten Eizelle entnommen seien.

³ So auch die International Society for Stem Cell Research: vgl. Editorial vom 7. Juli 2005 in Nature 436: S. 2. Auch das deutsche Stammzellgesetz folgt dieser Auffassung.

konnten (zum Beispiel Blasenmolen oder nicht entwicklungsfähige befruchtete Eizellen). Zur deskriptiven Differenzierung empfiehlt sich außerdem die Verwendung entsprechend qualifizierter Embryonenbegriffe, wie etwa „NT-Embryo“ für das Produkt eines somatischen Kerntransfers in eine entkernte Eizelle (siehe Kapitel 2.3). Ein derart weiter Embryonenbegriff, der nicht einmal mehr vorhandene Totipotenz erfordert, darf nun aber offensichtlich nicht so verstanden werden, als sei jedes darunter fallende Gebilde gleichermaßen schützenswert. Die hier vorzunehmenden *normativen* Differenzierungen sollten jedoch explizit und nicht über notorisch strittige begriffliche Eingrenzungen geleistet werden.

3.3 Schutzansprüche für Embryonen aus unterschiedlichen Quellen

Die international außerordentlich kontrovers geführten rechtlichen und ethischen Debatten über die Schutzansprüche früher menschlicher Embryonen sind in den letzten Jahren zu keinem nennenswerten Konsens gekommen und haben durch die neuen reproduktionsbiologischen Möglichkeiten sogar noch an Komplexität gewonnen (Bioethik-Kommission Rheinland-Pfalz, 2005; Damschen, Schönecker, 2001; Enquete-Kommission, 2001; Merkel, 2002; Nationaler Ethikrat, 2001 und 2004; The President's Council on Bioethics, 2002 und 2005.).

3.3.1 Embryonen aus geschlechtlicher Zeugung *in vivo* und *in vitro*

Bereits für geschlechtlich *in vivo* gezeugte Embryonen stehen nach wie vor unterschiedliche Ansichten über ihren moralischen „Status“ unversöhnlich nebeneinander, was etwa zu anhaltenden ethischen Differenzen in der Frage der Zulässigkeit von Abtreibungen führt. Nach einer ersten Auffassung ist bereits die befruchtete Eizelle, als Mensch in der Anfangsphase seiner Existenz, Träger desselben vollen Würde- und Lebensschutzes wie er auch geborenen Menschen zukommt. Die „Standardargumente“ zugunsten dieser Position verweisen auf die Zugehörigkeit des Embryos zur Menschheitsfamilie („Speziesargument“), auf das Fehlen ethisch relevanter Einschnitte in der Embryonalentwicklung („Kontinuitätsargument“), auf die Identität des Embryos mit dem aus ihm sich möglicherweise entwickelnden Kind („Identitätsargument“) oder auf die ethische Bedeutung der dem Embryo innewohnenden Fähigkeit, sich unter geeigneten Bedingungen zu einem Kind zu entwickeln („Potenzialitätsargument“). Anderen Auffassungen zufolge ist diese starke Embryonenschutzposition unplausibel und sind die genannten Argumente entweder gar nicht überzeugend oder aber dazu angetan, für frühe Embryonen einen besonderen Status zu begründen, der dann graduell stärker wird.

Und schließlich gibt es Stimmen, die nicht den abstrakten Status, sondern von vornherein auch die unterschiedlichen Umstände, Absichten und Lebensbezüge, unter beziehungsweise mit denen Embryonen gezeugt oder erzeugt werden, für ethisch bedeutsam halten (Fischer 2002; Taupitz, 2001). Manche Vertreter dieser letztgenannten Auffassung bewerten *in vitro* gezeugte Embryonen eben dieses gewissermaßen unnatürlichen äußeren Umstandes wegen anders als solche, die im Körper einer Frau entstehen. Wohl überwiegend jedoch werden hier, in der Logik herkömmlicher „Status“-Bewertungen, bei funktionaler Äquivalenz auch identische Schutzansprüche eingeräumt. Dann jedoch erscheint es vielen inkonsistent, einerseits die Implantations-Verhinderung (Spirale) von *in vivo* befindlichen Prä-Nidations-Embryonen sowie eine *de facto* freizügige Abtreibungsregelung innerhalb der ersten zwölf Schwangerschaftswochen zuzulassen und andererseits *in vitro*-Embryonen in ihrer frühesten Entwicklungsphase unter absoluten Schutz zu stellen (Nationaler Ethikrat, 2001).

Ein künftiger rechtspolitischer Kompromiss zwischen den widerstreitenden Auffassungen zum Embryonenschutz, der allerdings eine Änderung des ESchG erforderlich machen würde, könnte darin bestehen, zumindest die Gewinnung von HES-Zellen aus überzähligen IVF-Embryonen zuzulassen. Von derartigen Embryonen sollen in Deutschland mindestens 100 kryokonserviert existieren, die gewiss niemals mehr einer Schwangerschaft zugeführt werden.

3.3.2 Ungeschlechtlich erzeugte Embryonen

Nachhaltig strittig ist auch die Frage, ob Embryonen, die ihre Entstehung der Manipulation von Körperzellen oder unbefruchteten Eizellen verdanken, in rechtlicher und ethischer Hinsicht mit natürlich entstandenen Embryonen gleichgestellt werden sollten, soweit sie diesen funktional äquivalent sind. Für eine Gewinnung von HES-Zellen nicht nur nach somatischem Kerntransfer (siehe Kapitel 2.3), sondern auch nach zukünftig möglich erscheinender direkter Reprogrammierung somatischer Zellen (siehe Kapitel 2.4.1) oder nach parthenogenetischer Embryogenese (siehe Kapitel 2.4.5) stehen solche Neubewertungen konkret an.

Zunächst einmal besteht in vielen Fällen keine völlige Gewissheit darüber, ob bei diesen Verfahren zur HES-Zellgewinnung Gebilde mit Totipotenz entstehen und verbraucht werden – mit Totipotenz definiert als Entwicklungsfähigkeit unter den tatsächlichen oder hypothetischen Bedingungen einer natürlichen Schwangerschaft. Um ethisch gewissermaßen auf der sicheren Seite zu liegen, muss man daher bis auf Weiteres vom Vorliegen dieser Fähigkeit ausgehen. Dann aber wird die Überzeugungskraft des herkömmlichen Potenzialitätsargumentes (s. o.), das ja die biologische Fähigkeit der Totipotenz von Zellen oder Zellver-

bänden rekurriert, von manchen besonders kritisch beurteilt (FitzPatrick 2004; Ach, Schöne-Seifert, Siep 2006). Wenn nach neueren Erkenntnissen Totipotenz durch menschliche Eingriffe so manipulierbar wird, dass grundsätzlich jede Zelle totipotent werden, aber auch Eizellen manipulativ so befruchtet werden können, dass sie keine Totipotenz erlangen, dann werde die normative Bedeutung dieser Fähigkeit zunehmend hinterfragt. Warum werde gerade diese Entwicklungsfähigkeit zum alles entscheidenden Maßstab genommen? Und warum solle einer konkreten Körperzelle nach einer Intervention zum Zwecke der Herstellung dieser Fähigkeit der volle Menschenwürde-Schutz zukommen, während sie zuvor moralisch vollkommen ohne Bedeutung war?

Wiederum liegt es jedenfalls in der Logik herkömmlicher Statusargumente, die Zuweisung von Schutz- und Würdeansprüchen davon abhängig zu machen, ob die zu beurteilenden Entitäten sich (möglicherweise) genauso zu entwickeln vermögen wie Embryonen, die auf ganz natürlichem Wege entstehen. Erst dann, wenn bei den einen wie bei den anderen starke Schutzansprüche verneint werden, wären weitere Aspekte – wie etwa die Hocharrangigkeit der Forschung oder die freiwillige Spende der Embryonen – in Anschlag zu bringen. Anders sehen dies erneut diejenigen Autoren, welche die Handlungsumstände ethisch *primär* bedeutsam finden. Hier findet sich beispielsweise die Auffassung, dass die vollkommene Künstlichkeit des Erzeugungsmodus oder die dezidiert fehlende Reproduktionsabsicht bei dieser „Herstellung“ von *vornherein* dazu angetan seien, die so gewonnenen Entitäten nicht wie natürliche Embryonen im Reproduktionsgeschehen zu behandeln (Kiessling, 2005). Eine breitere gesellschaftliche Diskussion dieser Fragen im Licht neuerer Möglichkeiten steht noch aus, muss aber geführt werden, auch wenn die terminologischen und sachlichen Hintergründe nicht immer leicht zu vermitteln sind.

Ein anderes ethisches Teilproblem im Zusammenhang mit ungeschlechtlicher HES-Zellgewinnung hängt mit der dafür erforderlichen Eizellspende zusammen (siehe Kapitel 3.4).

3.3.3 Nicht entwicklungsfähige Embryonen unterschiedlicher Herkunft

Ganz neue ethische Fragen schließlich stellen sich angesichts der unterschiedlichen Ansätze, HES-Zellen aus solchen Embryonen zu gewinnen, die sich aufgrund gezielter Auswahl oder Herstellung sicher *nicht* bis zur Geburtsreife entwickeln könnten. Hierzu zählen zum einen abgestorbene oder geschädigte Embryonen, die im Rahmen von IVF-Verfahren entstehen (siehe Kapitel 2.4.4). Zum anderen, und forschungspraktisch wohl bedeutsamer, gehören hierzu Entitäten, die sich aufgrund absichtlicher Eingriffe in die Eizelle oder in die als Ursprung dienende Somazelle (siehe Kapitel 2.4.2 und 2.4.3) gerade nur bis zum Blastozysten-

Stadium weiterentwickeln können. Da in all diesen Fällen die „Embryonen“ von Anfang an keine Totipotenz aufweisen, kann ihnen ein Schutz- und Würdestatus nicht mit den herkömmlichen Argumenten der Kontinuität, Identität und vor allem Potenzialität (s. o.) zugeschrieben werden.⁴ Gleichwohl wurden auch gegenüber diesen Ansätzen bereits ethische Vorwürfe erhoben, welche die beschriebenen Depotenzierungseingriffe als absichtliche Erzeugung geschädigter Embryonen verurteilen. Dies ist jedoch auf der Grundlage der bisher vorgetragenen „traditionellen“ Schutzargumente nicht überzeugend: Man kann nicht einerseits die besondere Schutzwürdigkeit einer Entität gerade daran knüpfen, dass sie totipotent ist, andererseits aber ohne weitere Begründung auch Entitäten diesem Schutz unterwerfen, die diese Eigenschaft nicht aufweisen und niemals aufgewiesen haben. Auch die Tatsache, dass bewusst die Entstehung von Totipotenz verhindert wird, die bei anderem Vorgehen entstanden wäre, führt zu keiner anderen Bewertung.

3.4 Probleme der Eizellspende

Ein gravierendes ethisches Problem sehen viele Kritiker jenseits der Fragen des Embryonenschutzes in der Verwendung menschlicher Eizellen. Die hier geäußerten Bedenken gegenüber einer möglichen Ausnutzung oder Instrumentalisierung von Frauen (Enquête-Kommission, 2001; zum Beispiel Kiessling, 2005), die durch finanzielle Anreize oder sonstige Druckmittel zur aufwändigen und unter Umständen schmerzhaften „Spende“ von Oozyten genötigt werden könnten, haben neuen Auftrieb dadurch erhalten, dass die betrügerischen südkoreanischen HES-Zellforschungen von Hwang und Mitarbeitern offenbar mit eben solchen Praktiken einhergingen.

Demgegenüber wird jedoch, etwa von der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, betont, dass eine freiwillige Eizellspende, die sich ja durchaus durch geeignete Regelungen einrichten ließe, nicht weniger selbstbestimmt ist als andere geringfügig risikoträchtige Entscheidungen von Frauen, wie sie etwa in der klinischen Forschung akzeptiert werden. Vor allem aber können oder könnten Eizellen auch ohne eine eigens zu diesem Zweck getätigte Hormonbehandlung sowie Eierstockpunktion gespendet werden: etwa durch zusätzliche Gewinnung einiger Eizellen im Rahmen einer IVF-Behandlung oder durch

⁴ So mehrheitlich auch die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2006), die diesen Ansatz daher für deutlich unproblematischer hält als die Gewinnung von HES-Zellen aus totipotenten Embryonen.

Verwendung unbeabsichtigt überzähliger Eizellen aus einem IVF-Verfahren oder durch Entnahme aus Eierstöcken, die aus medizinischen Gründen entfernt werden mussten. Und schließlich könnte sich das Erfordernis einer Eizellspende mithilfe neuerer Techniken zur HES-Zellgewinnung in Zukunft ganz oder teilweise umgehen lassen.

3.5 Bewertung der neueren HES-Zellforschung und ihrer künftigen Einsatzmöglichkeiten

Zum Zeitpunkt der vorigen DFG-Stellungnahme (2001) erschien die Gewinnung von HES-Zellen aus geschlechtlich gezeugten Embryonen vielversprechend – zunächst für die Grundlagenforschung und auf lange Sicht auch für die medizinisch-therapeutische Anwendung. Wissenschaftlich gesehen schien sich dabei die Arbeit mit HES-Zellen durch die Verwendung adulter Stammzellen fruchtbar zu ergänzen, jedoch zum damaligen Zeitpunkt keinesfalls zu ersetzen. Hinsichtlich der NT-Methode der HES-Zellgewinnung („therapeutisches Klonen“) war die DFG damals wissenschaftlich skeptisch und ethisch ablehnend – letzteres zum einen wegen des erwarteten extrem hohen Embryonenverbrauchs und zum anderen wegen der technischen Nähe dieses Verfahrens zum reproduktiven Klonen, also dem absichtlichen Erzeugen und anschließenden Austragen geklonter Embryonen beziehungsweise Menschen.

Nach heutiger Beurteilung jedoch stellt sich die NT-Methode der HES-Zellgewinnung (siehe Kapitel 2.3) vielen Experten vergleichsweise als machbarer und fruchtbarer dar. Angesichts der inzwischen deutlich gefestigten Ablehnung des reproduktiven Klonens durch alle international maßgeblichen Instanzen erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass das Klonen zu Forschungszwecken als „Türöffner“-Technik für ein „Kinderklonen“ benutzt werden könnte. Dass dieses reproduktive Klonen missbräuchlich praktiziert werden könnte, lässt sich zwar nicht grundsätzlich ausschließen, stünde aber in keinem einleuchtenden kausalen Zusammenhang mit einem kontrollierten Einsatz der Kerntransfertechnik. Unabhängig davon bleibt bei vielen Experten weiterhin eine Skepsis hinsichtlich der Anwendung der NT-Methode bei menschlichen Zellen. Deshalb sollte dieser Ansatz auch in Zukunft Gegenstand erneuter ethischer wie rechtlicher Überlegungen sein.

3.6 Vermeidung deutscher Beteiligung beim Embryonenverbrauch

Das Deutsche Stammzellgesetz erlaubt den Import von HES-Zellen aus dem Ausland ausnahmsweise dann, wenn diese (*per definitionem* nicht totipotenten) Zellen im Ausland vor dem Stichtag 1. Januar 2002 aus gespendeten überzähligen IVF-Embryonen gewonnen wurden. Diese Bedingungen sollen sicherstellen, dass auch im Ausland „kein Embryo für die deutsche Forschung getötet“ wird, dass also kein deutscher Forscher als auftraggebender „Komplize“ an einem Embryonenverbrauch mittelbar beteiligt wäre. Die mit dieser Regelung ermöglichte Beteiligung deutscher Wissenschaftler an der HES-Zellforschung (soweit ihre Projekte hochrangig, vorgeklärt und alternativlos sind) erscheint vielen Politikern und Sachverständigen, unabhängig von ihrer eigenen Auffassung zum gebotenen Embryonenschutz, als ein pragmatisch kluger Kompromiss zwischen divergierenden Positionen (etwa Birnbacher, 2006), anderen hingegen als ein Fall peinlicher Doppelmoral, den es möglichst bald zu ändern gelte.

Rechtliche Vorgaben für die Stammzellforschung müssen nicht nur im Licht wissenschaftlicher Entwicklungen und grundsätzlicher ethischer Überlegungen beurteilt werden, sondern auch nach Maßgabe ihrer faktischen Auswirkungen auf die Forschungspraxis, um die es im folgenden Kapitel gehen wird.

4 Erfahrungen mit den rechtlichen Rahmenbedingungen

4.1 Die rechtliche Situation in den EU-Mitgliedstaaten

Innerhalb Europas ist die Zulässigkeit der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen äußerst unterschiedlich geregelt. Dabei gehören die entsprechenden Vorschriften des Embryonenschutzgesetzes und des Stammzellgesetzes in Deutschland im europäischen Vergleich zu den restriktivsten. Nach dem Embryonenschutzgesetz und dem Stammzellgesetz ist in Deutschland die Gewinnung von HES-Zellen unter keinen Umständen erlaubt und der Import von solchen Stammzellen nur unter sehr engen Voraussetzungen.

In vielen Staaten der EU hingegen ist zumindest die Gewinnung von HES-Zellen aus so genannten „überzähligen Embryonen“ zulässig (Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Niederlande, Schweden, Spanien). Dabei handelt es sich um Embryonen, die zu Fortpflanzungszwecken erzeugt wurden, aber endgültig nicht mehr auf eine Frau übertragen werden können.

Verboten ist die Gewinnung von HES-Zellen auch aus überzähligen Embryonen in Deutschland, Italien, Litauen, Österreich und Polen. Neben Deutschland besitzt von diesen Ländern allein Italien eine spezielle Gesetzgebung hinsichtlich der Forschung mit HES-Zellen. In Litauen, Österreich und Polen hingegen geht das Verbot lediglich aus den allgemeinen Gesetzen hervor.

Insgesamt existiert in der Mehrzahl der EU-Staaten keine spezielle Gesetzgebung in Bezug auf HES-Forschung; neben den vorstehend genannten Staaten gilt dies für Irland, Luxemburg, Malta, Portugal, die Slowakei, die Tschechische Republik und Zypern.

Der Import von HES-Zellen, die aus überzähligen Embryonen gewonnen wurden, ist – im Gegensatz zur Gewinnung – sowohl in Deutschland als auch in Italien unter bestimmten Voraussetzungen zulässig. In Litauen, Österreich und Polen ist hingegen auch der Import verboten und somit die Forschung an HES-Zellen insgesamt untersagt.

Tabelle 4: Regelungen zur Forschung mit humanen embryonalen Stammzelllinien in den EU-Mitgliedstaaten (Stand: Juni 2006)

Regelungsgehalt	Mitgliedstaat
Herstellung von HES aus überzähligen Embryonen verboten	Deutschland, Italien, Litauen, Österreich, Polen
Herstellung von HES aus überzähligen Embryonen zulässig	Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Niederlande, Schweden, Spanien
Import von HES, die aus überzähligen Embryonen gewonnen wurden, zulässig	Deutschland, Italien
Herstellung von HES zu Forschungszwecken durch künstliche Befruchtung oder durch Zellkerntransfer verboten (gemäß Biomedizinkonvention des Europarats vom 4. April 1997)	Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Niederlande, Österreich, Portugal, Slowenien, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Zypern
Herstellung von HES zu Forschungszwecken durch künstliche Befruchtung oder durch Zellkerntransfer zulässig	Belgien, Großbritannien, Schweden

In den meisten Ländern ist es unzulässig, Embryonen für die Gewinnung von HES-Zellen, das heißt zu Forschungszwecken, durch künstliche Befruchtung oder durch Zellkerntransfer eigens herzustellen. Dies entspricht Artikel 18 Nr. 2 der Biomedizinkonvention des Europarats vom 4. April 1997, wonach die Erzeugung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken verboten ist. Die Länder, in denen eine Erzeugung von Embryonen zu diesem Zweck erlaubt ist (Belgien, Großbritannien, Schweden), haben die Biomedizinkonvention nicht unterzeichnet oder zumindest – wie im Fall von Schweden – (noch) nicht ratifiziert. Auch Deutschland hat die Konvention nicht unterzeichnet, jedoch aus dem gegenteiligen Grund: Sie ist aus deutscher Sicht nicht restriktiv genug.

4.2 Abkoppelung der deutschen Wissenschaftler durch Beschränkung des Imports

Aufgrund der Stichtagsregelung können in der Bundesrepublik HES-Zellen für Forschungszwecke nur eingesetzt werden, wenn sie vor dem 1. Januar 2002 im Ausland gewonnen wurden. Vorstehend wurde ausführlich dargelegt, dass dies aus naturwissenschaftlicher Sicht mehr als unbefriedigend ist und die deutsche Forschung damit weitgehend von internationalen Fortschritten auf bestimmten Gebieten der Stammzellforschung abgekoppelt wird. Denn die Forschung in Deutschland kann nicht auf Stammzellen zugreifen, die frei von tierischen Zellprodukten oder Viren sind, unter standardisierten Bedingungen nach den Regeln der Good Laboratory Practice (GLP) beziehungsweise Good Manufacturing Practice (GMP) isoliert und kultiviert wurden und frei von zwischenzeitlich eingetretenen genetischen und epigenetischen Veränderungen sind.

Der DFG sind Beispiele von jungen Wissenschaftlern, aber auch von renommierten Forschern bekannt, die sich wegen der aus ihrer Sicht fehlenden Perspektiven der embryonalen Stammzellforschung in Deutschland und wegen der nicht seltenen Diskreditierung dieses Forschungsgebietes und der hier tätigen Forscher bewusst von diesem Forschungsgebiet fernhalten oder sich aus ihm zurückgezogen haben. Die hoch emotional und kontrovers geführte Diskussion in Deutschland hat sogar dazu geführt, dass Wissenschaftler in der Öffentlichkeit diffamiert und kriminalisiert werden, obwohl sie unter Beachtung aller gesetzlichen Regelungen mit genehmigten Forschungsprojekten mit HES-Zellen arbeiten. Die gegenwärtige rechtliche und psychologische Situation der Stammzellforschung in Deutschland schlägt sich nicht nur in der verhältnismäßig geringen Anzahl der beim Robert-Koch-Institut gestellten und von der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung begutachteten Anträge nieder, sondern auch im weltweiten Vergleich der Anzahl einschlägiger Publikationen: Inländische Forscher sind an entsprechenden Publikationen so gut wie nicht beteiligt (siehe Abbildung 5).

4.3 Fehlende kommerzielle Perspektiven der Stammzellforschung in Deutschland

Durch den Import von im Ausland etablierten HES-Zellen, die den Bedingungen des StZG genügen, sind Forscher in Deutschland von Patenten und Lizenzen des Auslands abhängig.

Eine Lizenzierung von Forschungsergebnissen, die mit importierten HES-Linien erzielt wurden, ist deutschen Forschern damit nicht uneingeschränkt möglich, da die HES-Linien bereits im Ausland patentiert wurden und in der Regel detaillierten Material Transfer Agreements (MTA) unterliegen. Damit liefert die deutsche Stammzellforschung an den importierten HES-Linien Ergebnisse, die nur von ausländischen Patentinhabern genutzt werden können. Demgegenüber existieren inzwischen neue, nach dem 1. Januar 2002 etablierte und international für Forschungszwecke frei verfügbare HES-Linien, die jedoch gemäß dem StZG in Deutschland nicht eingesetzt werden dürfen.

Wegen der Verunreinigungen der „alten“ HES-Zellen wären zudem nur nach dem 1. Januar 2002 hergestellte Zelllinien potenziell für einen diagnostischen, präventiven oder therapeutischen Einsatz am Menschen geeignet. Eine derartige Verwendung von HES-Zellen in der medizinischen Praxis ist in Deutschland somit schon wegen der Stichtagsregelung nicht möglich. Hinzu kommt, dass das Stammzellgesetz nur eng umgrenzte Forschung erlaubt, so dass die unmittelbare Entwicklung therapeutischer Anwendungen untersagt ist, obwohl die Stammzellforschung letztlich der Entwicklung neuer Therapien dienen soll. Die genannten Beschränkungen betreffen auch die Entwicklung kommerzieller Zelltherapieprodukte von Firmen, die auf dem Gebiet des „tissue engineering“ arbeiten. Die fehlenden kommerziellen Perspektiven haben wiederum negative Rückwirkungen auf die Entwicklung der Grundlagenforschung selbst.

Zudem ist in Deutschland keine Forschung mit krankheitsspezifischen Zelllinien möglich. Denn nach § 4 Abs. 2 Nr. 1 lit. b) StZG muss zur Überzeugung der Genehmigungsbehörde feststehen, dass die Embryonen, aus denen die Stammzellen gewonnen wurden, im Wege der medizinisch unterstützten extrakorporalen Befruchtung zum Zwecke der Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugt worden sind, sie endgültig nicht mehr für diesen Zweck verwendet wurden und keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass dies aus Gründen erfolgte, die an den Embryonen selbst liegen. Damit ist die Einfuhr und Verwendung von Stammzellen ausgeschlossen, die im Wege eines Zellkerntransfers erzeugt worden sind oder aus Embryonen nach einer PID stammen. Erhebliche Rechtsunsicherheit besteht zudem hinsichtlich der Zulässigkeit des Imports und der Verwendung von Stammzellen aus Parthenogenoten. Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass Firmen in Deutschland kommerzielle Zelltherapieprodukte auf der Grundlage von krankheitsspezifischen Zelllinien entwickeln werden.

4.4 Ausgrenzung deutscher Wissenschaftler aus internationalen Kooperationen

Zusätzlich zu den Beschränkungen, die die Stichtagsregelung für die Forschung in Deutschland bewirkt, bestehen erhebliche Strafbarkeitsrisiken für deutsche Forscher auch dann, wenn sie sich an internationalen Kooperationen auf dem Gebiet der Stammzellforschung beteiligen. Die Rechtsgutachten, die im Auftrag der DFG erstellt wurden (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2003a), sind zwar zu dem Ergebnis gelangt, dass der Geltungsbereich des Stammzellgesetzes auf das Inland beschränkt ist (weil nur der Import in das Inland und die Verwendung im Inland genehmigt werden können), sodass eine vom Inland aus vorgenommene Anstiftung oder Beihilfe zu einer im Ausland vorgenommenen Verwendung von Stammzellen nicht nach deutschem Recht strafbar ist. Jedoch ist diese einschränkende Auslegung des Stammzellgesetzes in der Literatur keineswegs unbestritten (Hilgendorf, 2006) und es ist unsicher, inwieweit sie die Zustimmung der Gerichte finden würde. Zudem bleibt eine mittäterschaftlich oder in mittelbarer Täterschaft begangene Beteiligung an einer ausländischen Verwendung von (neuen) Stammzellen auch nach den genannten Gutachten strafbar, sodass in der Praxis der schwierigen und damit rechtsunsicheren Abgrenzung von Täterschaft und Teilnahme entscheidende Bedeutung zukommt. Vor diesem Hintergrund besteht ein erhebliches Strafbarkeitsrisiko für deutsche Forscher selbst dann, wenn sie aufgrund einer Genehmigung im Inland lediglich mit Stammzellen arbeiten, die gemäß den Anforderungen des Stammzellgesetzes vor dem 1. Januar 2002 gewonnen wurden, sofern sie mit ihrem Forschungsprojekt gleichzeitig an einem internationalen Verbund beteiligt sind, in dessen Rahmen ein ausländischer Partner mit „neuen“, also nach dem Stichtag gewonnenen Stammzellen arbeitet.

Im Übrigen ist jedenfalls der Anwendungsbereich des Embryonenschutzgesetzes unstrittig nicht gleichermaßen auf das Inland beschränkt. Damit ist das Strafbarkeitsrisiko für deutsche Forscher, die sich an internationalen Kooperationen beteiligen, bei denen neue Stammzelllinien hergestellt werden, noch größer.

Im Einzelnen ergeben sich für deutsche Wissenschaftler folgende Probleme:

4.4.1 Beratende Mitarbeit in internationalen Expertengremien

Die beratende Mitarbeit deutscher Wissenschaftler in internationalen Gremien, Kommissionen und Stammzellbanken wie zum Beispiel die in der britischen Forum-Initiative ist erschwert beziehungsweise unmöglich, wenn dabei HES-Zellen behandelt werden, die nach dem Stichtag 1. Januar 2002 etabliert wurden, oder wenn dabei Projekte behandelt werden,

bei denen neue HES-Zellen direkt oder über das Kerntransferverfahren etabliert beziehungsweise genutzt werden sollen.

4.4.2 Internationale Zusammenarbeit

Die Kooperation in internationalen Projekten, zum Beispiel der EU, ist für deutsche Mitarbeiter erschwert beziehungsweise unmöglich, wenn im Labor des ausländischen Kooperationspartners mit HES-Zellen gearbeitet wird, die nach dem Stichtag 1. Januar 2002 etabliert wurden. Auch an Projekten, bei denen im Rahmen von EU-Programmen neue HES-Zellen/NT-HES-Zellen eingesetzt werden, dürfen deutsche Wissenschaftler nicht mitwirken. Schließlich ist nicht geklärt, ob sich deutsche Forscher strafbar machen, wenn ihre Erkenntnisse im Rahmen von EU-Projekten (zum Beispiel im sechsten Rahmenprogramm: ESTOOLS, EU-ROSTEMCELLS) in HES-Zellstudien ausländischer Gruppen überführt werden, die nach dem StZG in Deutschland nicht genehmigungsfähig wären.

4.4.3 Internationaler Wissenschaftlertausch

Der internationale Austausch von Wissenschaftlern, wissenschaftlichen Mitarbeitern und von Know-how auf dem Gebiet der HES-Zellforschung ist deutlich eingeschränkt. So kann bereits die Entsendung von Nachwuchswissenschaftlern aus einem Labor in Deutschland in ein ausländisches Labor (zum Beispiel auch zum Erlernen von Techniken zur Etablierung von ES-Zellen anderer Spezies) durch einen Projektleiter strafbar sein. Erst recht besteht ein hohes Strafbarkeitsrisiko für deutsche Amtsträger oder für den öffentlichen Dienst besonders Verpflichtete: Denn nach § 5 Nr. 12 StGB gilt das deutsche Strafrecht für sie, unabhängig vom Recht des Tatorts, auch für Taten, die sie im Ausland während eines dienstlichen Aufenthalts oder in Beziehung auf ihren Dienst begehen. Angesichts des unklaren Anwendungsbereichs des Stammzellgesetzes gehen deshalb Professoren und andere Mitarbeiter staatlicher Universitäten, aber auch Angehörige außeruniversitärer Forschungseinrichtungen, sofern diese hinreichend staatsnah zum Beispiel mithilfe staatlicher Forschungsgelder arbeiten, ein deutliches Risiko ein, wenn sie in internationalen Kooperationen mitwirken, in denen mit Stammzellen gearbeitet wird, die nach dem 1. Januar 2002 gewonnen wurden.

Als Folge sind eine Einschränkung des wissenschaftlichen Austauschs und ein langsam fortschreitender Ausschluss deutscher Wissenschaftler aus der internationalen Wissenschaftlergemeinschaft zu erwarten. Dies wird sich insbesondere im Rahmen der europäischen Forschungsorganisation negativ auswirken, da eine enge Kooperation der beteiligten Arbeitsgruppen in EU-Projekten ausdrücklich angestrebt wird. International führend zu sein oder zu

bleiben, ist auf dem Gebiet HES-Zellen in Deutschland daher kaum möglich. Dass HES-Zellforschung ein international expandierendes Wissenschaftsgebiet ist, zeigt sich anhand der exponentiell steigenden Publikationszahlen (siehe Abbildung 5), wobei bereits darauf hingewiesen wurde, dass inländische Forscher an den Publikationen auf dem Gebiet der embryonalen Stammzellforschung kaum beteiligt sind.

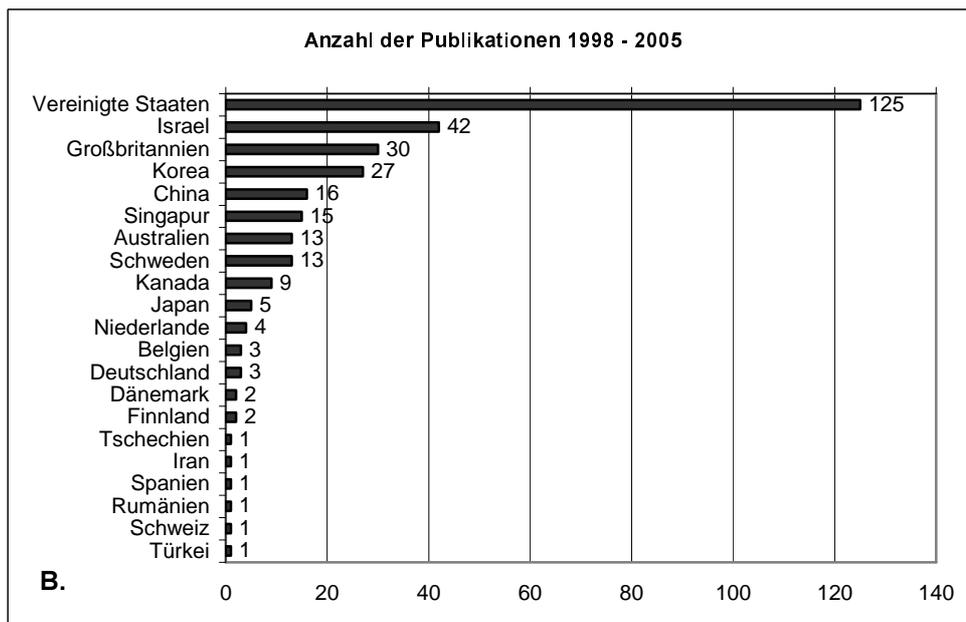
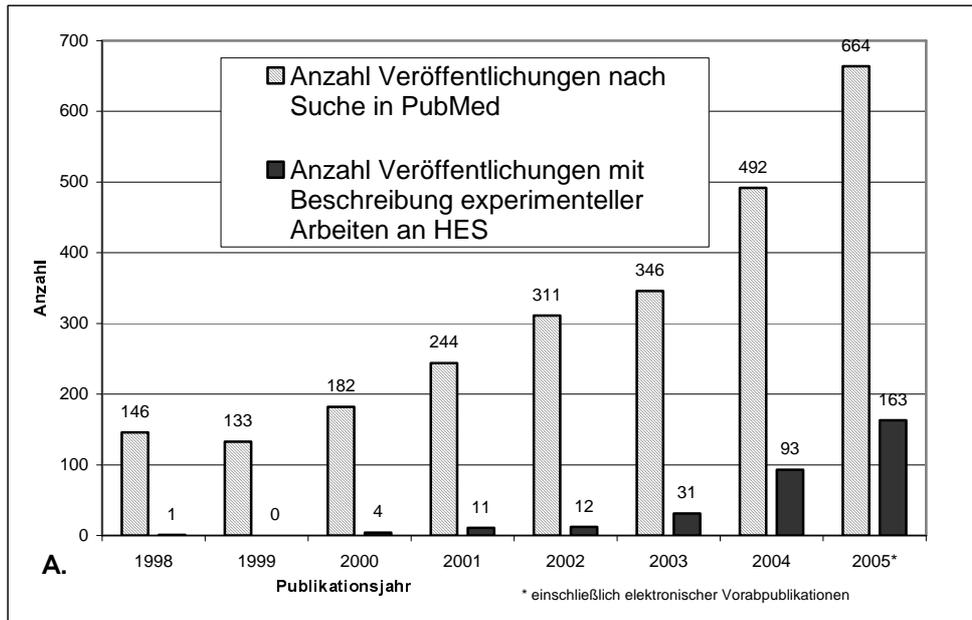


Abbildung 5: Übersicht der wissenschaftlichen Arbeiten, die über die experimentelle Verwendung von HES berichten

- A. Anzahl der Veröffentlichungen, die in PubMed nach Eingabe der Suchanfragen (Syntax siehe Guhr et al., 2006) als Treffer erschienen, sowie der Veröffentlichungen, die die Ableitung oder den experimentellen Einsatz von HES-Linien beschreiben.
 - B. Anzahl der Veröffentlichungen, die die Ableitung oder den experimentellen Einsatz von HES-Linien beschreiben – sortiert nach Ort und korrespondierendem Autor.
- (nach Guhr et al., 2006; die Autoren haben die Ergebnisse der Suche in der Datenbank PubMed manuell auf falsch positive Treffer überprüft)

5 Lösungsmöglichkeiten

5.1 Aufhebung des Stichtags

Die Stichtagsregelung ist das zentrale Mittel zur Erreichung des gesetzgeberischen Ziels, dass von Deutschland aus keine Produktion von HES-Zellen im Ausland veranlasst werden soll. Mit seiner Lösung hat der Gesetzgeber allerdings nicht auf eine konkrete juristische Zurechnung eines bestimmten Kausalbeitrags abgestellt und nur ihn zu unterbinden versucht, sondern weit darüber hinaus bereits die Möglichkeit eines mittelbaren oder sogar ganz entfernten Ursachenbeitrags zum Embryonenverbrauch ausgeschlossen, indem er im Gesetz einen festen Stichtag verankert hat und den Import und die Verwendung aller später entwickelten Stammzellen verboten hat. Der betreffende Forscher hat also nicht die Möglichkeit zu beweisen, dass er bei einem geplanten Forschungsvorhaben ausländische Stammzellen im Inland verwenden will, die gerade nicht für die deutsche Forschung produziert worden sind. Vielmehr geht das Gesetz im Grunde davon aus, dass unwiderleglich alle nach dem Stichtag erzeugten HES-Zellen als von Deutschland aus veranlasst anzusehen sind.

Die Erfahrungen im Ausland zeigen jedoch, dass auch ohne eine Nachfrage aus Deutschland Stammzelllinien in großer Zahl hergestellt werden. Angesichts der Tatsache, dass eine weltweite Nachfrage nach embryonalen Stammzelllinien besteht und die vorhandenen Zelllinien sehr lange in Kultur gehalten und beliebig vermehrt werden können, kann nicht davon ausgegangen werden, dass bei einer Aufhebung des Stichtages gerade für den entsprechenden Bedarf in Deutschland zusätzliche Embryonen verbraucht werden müssten. Erst recht kann von einer Veranlassung des Embryonenverbrauchs im Ausland, also von einem inländischen Kausalbeitrag zur Herstellung der Stammzelllinie im Ausland dann nicht ausgegangen werden, wenn Zellen aus der Stammzelllinie bereits für ein ausländisches Projekt verwendet wurden, bevor andere Zellen aus dieser Zelllinie auch in das Inland importiert wurden. Vor dem Hintergrund dieser Erfahrungen verliert der im Stammzellgesetz festgelegte Stichtag viel von seiner Überzeugungskraft. Im Hinblick auf die durch den festen Stichtag erheblich eingeschränkte Forschungsfreiheit, die aufgrund der vorstehend geschilderten Abkoppelung deutscher Forschung von internationalen Fortschritten in zunehmendem Ausmaß faktisch jedenfalls nahe an ein Verbot der Stammzellforschung heranreicht, und im Hinblick auf die Tatsache, dass der verfassungsrechtliche Schutzauftrag zugunsten im Ausland vorhandener Embryonen geringer ausgeprägt ist als der Schutzauftrag zugunsten inländischer Embryonen, spricht heute viel dafür, den Stichtag für solche Zelllinien aufzuheben, die aus „überzäh-

ligen“ Embryonen etabliert wurden. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass durch das Embryonenschutzgesetz ohnehin jede von Deutschland aus erfolgende Beteiligung inländischer Forscher an ausländischer Stammzell*gewinnung* verboten ist. Damit trägt schon das Embryonenschutzgesetz dem Anliegen des Stammzellgesetzes Rechnung, dass von Deutschland aus kein Kausalbeitrag zum Embryonenverbrauch im Ausland ausgehen soll.

5.2 Ermöglichung der diagnostischen, präventiven und therapeutischen Verwendung

§ 5 Nr. 1 StZG zeigt, dass die vom Stammzellgesetz ermöglichte Forschung mittelbar der Entwicklung diagnostischer, präventiver und therapeutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen dienen soll. Da die Entwicklung derartiger Verfahren näher gerückt ist, sollte ihre Anwendung unter den übrigen vom Gesetz genannten Voraussetzungen auch in Deutschland zugelassen werden.

5.3 Entkriminalisierung derjenigen Forscher, die mit bereits gewonnenen Stammzellen arbeiten

Strafrecht ist das schärfste Mittel, das dem Staat zur Durchsetzung seiner Ge- und Verbote zur Verfügung steht. Es sollte als *ultima ratio* nur dort eingesetzt werden, wo hochrangige Rechtsgüter oder Interessen geschützt werden müssen. Soweit es um die Gewinnung von Stammzellen unter Verbrauch von Embryonen geht, sind nach Auffassung vieler tatsächlich hochrangige Rechtsgüter, nämlich Leben und Menschenwürde der Embryonen, betroffen. Dementsprechend verbietet das deutsche Embryonenschutzgesetz unter Strafandrohung jede Verwendung eines Embryos, die nicht seiner Erhaltung dient (§ 2 ESchG); es verbietet damit insbesondere auch die Gewinnung von Stammzellen aus Embryonen. Dies gilt nicht nur für eine Gewinnung in Deutschland; vielmehr macht sich nach dem Embryonenschutzgesetz auch derjenige strafbar, der von Deutschland aus an einer im Ausland vorgenommenen Gewinnung von Stammzellen als mittelbarer Täter, Mittäter, Anstifter oder Gehilfe mitwirkt. Amtsträger oder für den öffentlichen Dienst besonders Verpflichtete machen sich sogar unabhängig von einem inländischen Tatbeitrag nach dem Embryonenschutzgesetz strafbar, sofern sie im Aus-

land während eines dienstlichen Aufenthalts oder in Beziehung auf ihren Dienst gegen das Embryonenschutzgesetz verstoßen.

Das Stammzellgesetz soll mit seinem strafbewehrten Verbot, Stammzellen zu importieren und zu verwenden, die vor dem Stichtag 1. Januar 2002 gewonnen wurden, verhindern, dass ausländische Embryonen für deutsche Forschung verbraucht werden. Dieses Ziel wird, wie vorstehend dargestellt, bereits weitestgehend durch das Embryonenschutzgesetz erreicht. Die Stammzellen, die nach Deutschland importiert und hier verwendet werden sollen, genießen ihrerseits jedoch unstreitig keinen Menschenwürde- und Lebensschutz. Damit lassen sich die Strafdrohungen des Stammzellgesetzes, soweit sie über jene des Embryonenschutzgesetzes hinausgehen, kaum durch die Notwendigkeit rechtfertigen, hochrangige Rechtsgüter zu schützen. Angesichts der erheblichen Verunsicherung, die die Strafdrohungen für in- und ausländische Forscher in internationalen Kooperationen verursachen, sollte der Gesetzgeber die Strafdrohungen des Stammzellgesetzes beseitigen und Übertretungen gegen das Stammzellgesetz nur noch als Ordnungswidrigkeiten ahnden.

Ein Teil der angesprochenen Strafbarkeitsrisiken internationaler Verbundforschung resultiert zudem daraus, dass der Gesetzgeber den Geltungsbereich des Stammzellgesetzes nicht hinreichend deutlich auf das Inland beschränkt hat. Zwar geht die DFG gemäß den von ihr in Auftrag gegebenen Gutachten (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2003a) von einem derart begrenzten Anwendungsbereich des Gesetzes aus. Größere Rechtssicherheit könnte jedoch dann herbeigeführt werden, wenn in § 2 StZG formuliert würde: „Dieses Gesetz gilt für die Einfuhr von Stammzellen und für die Verwendung von Stammzellen, die im Inland belegen sind.“ Von einer derartigen Klarstellung bliebe die Strafbarkeit aller Mitwirkungshandlungen bei der Gewinnung von Stammzellen im Ausland unberührt.

Exkurs: Tiermodelle in der Stammzellforschung – Xenotransplantation und Chimärenbildung

Die Diskussion um das Einbringen menschlicher embryonaler und adulter Stammzellen in Tiere zur Untersuchung der Zellentwicklung ist von Missverständnissen geprägt. Einerseits sind Tiermodelle in der Forschung unabdingbar, um die Entwicklungs- und Regenerationsfähigkeit von Stammzellen zu untersuchen, andererseits besteht in der Öffentlichkeit Angst vor so genannten Chimären, Mischwesen aus verschiedenen Spezies oder sogar von Mensch und Tier. Dabei wird meist übersehen, dass auch beim Menschen durch Transplantation von Geweben oder Organen chimäre Gewebe – bestehend aus Spender- und Empfängergewebe – entstehen.

Echte Chimären, Mischwesen aus verschiedenen Spezies, könnten sich bei der Kombination von Zellen früher Embryonen oder durch die Transplantation von embryonalen Stammzellen in Blastozysten einer anderen Spezies entwickeln. Solche Versuche mit menschlichen embryonalen Stammzellen verbieten sich von selbst. Problematischer könnte die Transplantation von menschlichen Zellen, die bereits in neurale Zellen differenziert sind, in Tiergehirne sein, da sich dabei die Frage stellt, ob durch die Transplantation menschlicher Zellen eventuell auch menschliche Gehirnfunktionen im Tier entstehen könnten (Karpowicz et al., 2004). Eine internationale Expertenkommission hat daher folgende Parameter benannt, die in Transplantationen von menschlichen Nervenzellen in Tiergehirne berücksichtigt werden müssen:

- die Anzahl menschlicher Zellen im Verhältnis zum tierischen Empfängerhirn,
- der Entwicklungsstand des Empfängerorganismus zum Implantationszeitpunkt,
- die Tierart,
- die Größe des Tiergehirns, die Hirnregion, in die die Zellen transplantiert werden sollen
- und der pathologische Status des Gehirns des Empfängertiers (Greene et al., 2005).

Die adäquate Berücksichtigung dieser Punkte schließt aus, dass tierische Organismen mit menschlicher Hirnfunktion entstehen. Zusätzlich muss bei Versuchen mit menschlichen Stammzellen in anderen Spezies eine Bildung von Keimzellen mit gemischtem Erbgut ausgeschlossen werden (Karpowicz et al., 2004).

Um jedoch *in vivo* die Fähigkeit von Stammzellen zu untersuchen, die gewebespezifischen Funktionen im Organismus wiederherzustellen, bedarf es des Tiermodells. Denn ehe an Menschen Stammzellen zur Regeneration von Gewebe eingesetzt werden können und so möglicherweise Krankheiten heilbar sind, muss das Verfahren in verschiedenen Tiermodellen ausreichend getestet sein. So konnte bereits gezeigt werden, dass aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleitete neurale Zellen sich in ein Nagergehirn integrierten (Zhang et al., 2001) und dass die undifferenzierten humanen embryonalen Stammzellen nach Implantation in die Nähe des Neuralrohrs eines Hühnerembryos die Bildung von Neuronen veranlassen können (Goldstein et al., 2002).

Auch adulte Stammzellen integrieren sich in verschiedene Gewebe. Die erfolgreichen Transplantationen von menschlichen hämatopoetischen Stammzellen in das Blutssystem oder von Hautstammzellen in die Haut erwachsener Mäuse zeigte, dass Stammzellen die Fähigkeit zum Ersatz von Gewebefunktionen besitzen.

Es werden jedoch weitere Untersuchungen und Langzeitstudien auch an großen Tiermodellen (Hund, Schwein, Primaten) nötig sein, bevor ein Einsatz von HES-Zellen am Menschen in Erwägung gezogen werden kann.

Abkürzungen

ANT:	Altered Nuclear Transfer
EG-Zellen:	Embryonale Keimzellen
EPC:	Endotheliale Vorläuferzellen
ES:	Embryonale Stammzellen
EschG:	Embryonenschutzgesetz
G-CSF:	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Zytokin)
GLP:	Good Laboratory Praxis
GMP:	Good Manufactory Praxis
HES-Zellen:	Humane embryonale Stammzellen
IVF:	<i>In vitro</i> -Fertilisation
MAPC:	Multipotential Adult Progenitor Cells
MIAMI:	Marrow-Isolated Adult Multilineage Inducible – Cells
MTA:	Material Transfer Agreement
NIH:	National Institutes of Health
NT:	Nuclear Transfer, Abkürzung für SCNT
SCNT:	Somatic Cell Nuclear Transfer
SKP:	Skin-Derived Precursor Cells
StZG:	Stammzellgesetz
USSC:	Unrestricted Somatic Stem Cells
ZEKO:	Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer
ZES:	Zentrale Ethikkommission für Stammzellforschung

Glossar

Abort: Fehlgeburt, Ausstoßung der Frucht innerhalb der ersten 28 Wochen der Entwicklung.

Adulte Stammzellen: Adulte oder somatische Stammzellen sind im Organismus nach der Geburt vorhanden. Aus diesen Zellen werden während der gesamten Lebensdauer des Organismus neue spezialisierte Zellen gebildet. Adulte Stammzellen, die in Organen (besonders im Knochenmark, in der Haut, aber auch im Fettgewebe, in der Nabelschnur und im Nabelschnurblut, im Gehirn, der Leber oder der Bauchspeicheldrüse) zu finden sind, haben aber im Allgemeinen in Zellkultur ein deutlich geringeres Selbsterneuerungsvermögen und eine eingeschränkteres Differenzierungspotenzial als embryonale Stammzellen.

Apoptose: Die Apoptose (aus dem Griechischen „das Abfallen, der Niedergang“) oder „programmierter Zelltod“ ist eine Form des physiologischen Zelltods, der von einer biologischen Zelle im Gegensatz zur Nekrose selbst eingeleitet wird. Die Apoptose ist ein für die Embryonalentwicklung und Funktion aller mehrzelligen Lebewesen essenzieller Vorgang. So werden beispielsweise bei der Entwicklung von menschlichen Gliedmaßen eines Embryos zuerst so genannte plattenförmige Gewebeknospen ausgebildet, die an den Finger- und Zehenzwischenräumen absterben und so die Gliedmaßen ihre endgültige Form ausbilden können. Auch für die Krebsforschung ist die Apoptose von Bedeutung, da sie Zellen eliminiert, die durch Mutationen oder virale Infekte geschädigt sind. Ein Ziel der Krebsforschung ist es, kontrollierte Apoptosen bei entarteten Zellen auszulösen.

Befruchtung: Der über eine Reihe von Zwischenstufen verlaufende Prozess der Vereinigung einer Eizelle mit einer Samenzelle zu einer befruchteten Eizelle (Zygote), vom ersten Kontakt des Spermiums mit der Hülle (*zona pellucida*) der Eizelle bis zur abgeschlossenen Vereinigung der Chromosomen der Eizelle und der Samenzelle zu einem neuen, individuellen Genom. Die Chromosomen des neuen Genoms liegen in doppelter Ausführung vor (Chromosomenpaare).

Blastomeren: Die ersten, noch undifferenzierten Zellen eines Embryos nach Teilung der Zygote bis zum Morulastadium, ehe es zur Bildung einer Keimblase (Blastozyste) kommt.

Blastozyste: Ein Embryo während des etwa vierten bis siebten Tages der Entwicklung. Die Blastozyste besteht aus einer äußeren Zellgruppe, aus der sich die Plazentaanteile entwickeln (Trophoblast), und der inneren Zellmasse, aus der sich der Fötus entwickeln wird (Embryoblast).

Chimäre: Nicht einheitlich gebrauchter Begriff (siehe Hybrid) für ein Individuum, das aus genetisch verschiedenen Geweben zusammengesetzt ist (auch: „Mosaik“). Im weiteren Sinne bezeichnet Chimäre auch Individuen aus artverschiedenen Geweben (zum Beispiel „Schiege“ aus Schaf und Ziege). Chimären entstehen beispielsweise durch Injektion einer oder mehrerer fremder Zellen in eine Blastozyste, streng genommen aber auch bei einer Organtransplantation.

Chromosom: Chromosomen sind die im Zellkern enthaltenen Träger der genetischen Information, die bei jeder Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben werden. Sie bestehen zu

fast gleichen Anteilen aus der Erbsubstanz DNA und assoziierten Proteinen. Beim Menschen enthält jede Körperzelle die Chromosomen in doppelter Ausführung, 22 Paare von Autosomen und zwei Geschlechtschromosomen (46, XX oder 46, XY). Jede menschliche Keimzelle enthält die Chromosomen in einfacher Ausführung (23, X oder 23, Y). Die Anzahl und Morphologie der Chromosomen ist für jede Spezies charakteristisch.

Differenzierung: Differenzierung ist der Prozess der Entwicklung von undifferenzierten Zellen des Embryonalstadiums zu hoch spezialisierten, auf ihre jeweilige spezifische Funktion ausgerichteten Zellen im adulten Organismus. In sich differenzierenden Zellen werden unterschiedliche Gene aktiviert beziehungsweise inaktiviert. Dabei hat zwar – von Ausnahmen abgesehen – weiterhin jede Zelle die gesamte genetische Information, genauso wie die ursprüngliche befruchtete Eizelle, sie kann aber nur einen Teil dieser Information „abrufen“. Eine *ausdifferenzierte* Zelle steht am Ende einer Reihe von Differenzierungsschritten. Differenzierte Zellen unterscheiden sich in ihrer Morphologie und Funktion erheblich voneinander und von ihren Ausgangszellen.

DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA); chemischer Grundbaustein der Erbsubstanz. Die DNA enthält die Informationen für die Herstellung aller für die Körperfunktionen nötigen Eiweiße.

EG-Zellen (Embryonic Germ Cells): Pluripotente Stammzellen, die aus primordialen Keimzellen von Föten (zum Beispiel nach medizinisch indiziertem Abort) erhalten werden können.

Eizelle: Auch Oozyte, Ovum. Weibliche Keimzelle.

Enukleierte Eizelle: Eizelle nach Entfernung des Zellkerns.

Embryoid bodies: Zellverbände von differenzierenden ES-Zellen, aus denen nach einigen Tagen in der Zellkultur spontan ein Gemisch verschiedener Zelltypen, darunter kontrahierende Herzmuskelzellen, neuronale Zellen, Fettzellen, Zellen des Immunsystems, Knorpelzellen und andere entsteht. Es handelt sich nicht um Embryonen, und „embryoid bodies“ können sich auch nicht als Embryonen weiter entwickeln.

Embryo: Nicht einheitlich gebrauchter Begriff. In der Medizin meist die Leibesfrucht von der befruchteten Eizelle oder auch von der Einnistung in den Uterus bis zum Abschluss der Organogenese etwa acht Wochen danach.

Embryonenschutzgesetz (EschG): Das Embryonenschutzgesetz, ein Nebenstrafgesetz, gilt für den Zeitpunkt von der abgeschlossenen Befruchtung der Eizelle bis zur abgeschlossenen Einnistung in den Uterus am etwa 14. Tag der Entwicklung. Zusätzlich wird jede totipotente Zelle rechtlich einem Embryo gleichgestellt. Nach der Einnistung gelten die Bestimmungen des Strafgesetzbuchs mit dem Schutz vor vorsätzlicher Tötung und den Einschränkungen des § 218.

Embryoblast: Innere Zellmasse (Inner Cell Mass, ICM) der Blastozyste, aus der sich der Fötus entwickelt. Die Zellen dieser inneren Zellmasse sind pluripotent.

ES-Zellen (Embryonic Stem Cells): Pluripotente Stammzellen der inneren Zellmasse der Blastozyste nach Überführung in die Zellkultur.

Expression: Genexpression ist das Umsetzen der Information, die in der DNA eines Gens gespeichert ist, zu Zellstrukturen und Signalen. Diese liegen oft in Form von Proteinen vor. Die Expression von Genen ist ein komplexer Prozess, der aus vielen verschiedenen Einzelschritten besteht. Generell kann die Regulation der Genexpression auf verschiedenen Stufen des Realisierungsprozesses vom Gen zum Merkmal führen.

Fötus: Auch Foetus, Fetus. Nach deutschem Recht gilt die Frucht nach Abschluss der Einnistung in den Uterus als Fetus. In der Medizin ist Fötus die Bezeichnung für die Leibesfrucht nach Abschluss der Embryonalentwicklung, das heißt ab der neunten Woche.

Gen: DNA-Abschnitt, der für eine Funktion, beispielsweise ein Protein kodiert. Neben den kodierenden Bereichen (Exons) umfassen Gene weitere Regionen wie Introns (nicht kodierende Abschnitte) und Promotoren (Regulationselemente). Das menschliche Genom umfasst circa 40 000 Gene.

Genom: Nicht einheitlich gebrauchter Begriff für die Gesamtheit der DNA eines Individuums oder der genetischen Information einer Zelle (Gene).

Gewebe: Verbund von differenzierten Zellen, die eine spezielle gemeinsame Funktion erfüllen.

Hämatopoese: Medizinischer Begriff für Blutbildung und Reifung der Blutzellen im Knochenmark, das heißt für deren Bildung aus hämatopoetischen Stammzellen. Unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren reifen innerhalb von wenigen Stunden bis zu circa zehn Tagen die unterschiedlichen Zellen des Blutsystems heran.

HES-Zellen: Humane embryonale Stammzellen (siehe ES-Zellen).

Hybrid: Uneinheitlich gebrauchter Begriff. Nachkomme von erbungleichen, gemeint hier: artverschiedenen Eltern, das heißt eine Kreuzung zwischen Mensch und Tier. Alle Körperzellen eines hybriden Individuums sind genetisch gleich, im Unterschied zu Chimären. Ein Beispiel aus dem Tierreich ist der Maulesel, eine Kreuzung zwischen Pferd und Esel.

In vitro: „Im Glas“ (Reagenzglas, in Zellkultur etc.). Gemeint ist die Erzeugung außerhalb des Organismus, im Unterschied zu *in vivo*, im lebenden Organismus.

In vitro-Fertilisation: Extrakorporale Befruchtung, Befruchtung einer Eizelle mit einem Spermium außerhalb des Körpers.

Keimblätter: Keimblätter bezeichnen in der Entwicklungsbiologie der vielzelligen Tiere eine erste Differenzierung eines Embryos in verschiedene Zellschichten, aus denen sich anschließend unterschiedliche Strukturen, Gewebe und Organe entwickeln. Man unterscheidet Ekto-derm, Mesoderm und Entoderm (äußeres, mittleres und inneres Keimblatt).

Keimzellen: Eizellen und Samenzellen. Reife Keimzellen enthalten die Chromosomen in einfacher Kopie (haploider Chromosomensatz). Nach Verschmelzung zweier Keimzellen (Eizelle und Samenzelle) ist wieder der doppelte (diploide) Chromosomensatz erreicht.

Kerntransfer: Übertragung eines Zellkerns in eine entkernte Eizelle.

Klonierung, Klonen: Kopieren und identisches Vermehren. Wird im Zusammenhang mit Molekülen, Zellen, Geweben, Pflanzen (Ableger), Tieren und Menschen verwendet. Klone sind genidentische Kopien.

Körperzelle: Jede Zelle eines Embryos, Fötus oder geborenen Menschen, die nicht dazu bestimmt ist, sich zu einer Keimzelle zu entwickeln. Alle Körperzellen enthalten die Chromosomen eines Menschen in doppelter Ausfertigung und verfügen in der Regel über die gleiche genetische Information.

Marker: Als Marker (deutsch „Markierung“, auch Markergen genannt) bezeichnet man in der Molekularbiologie eine bekannte DNA-Sequenz (ein Gen oder ein Teil eines Gens), deren Produkt dem Organismus einen Phänotyp verleiht, anhand dessen man Träger dieser Sequenz identifizieren beziehungsweise charakterisieren kann.

Mesenchymale Stammzellen: Unter Mesenchym (griech.: das Mittenhineingegossene) versteht man das embryonale Bindegewebe. Es entsteht durch Loslösung von Zellen aus den Keimblättern des Embryos, vor allem aus dem mittleren. Mesenchym besteht aus sternförmig verzweigten Mesenchymzellen. Sie stehen über Zytoplasmafortsätze miteinander in Verbindung. Sie besitzen eine hohe Teilungsfähigkeit (Mitoserate) und können sich in verschiedene mesenchymale Gewebe (zum Beispiel Knorpel, Knochen, Skelettmuskel, Fett, Sehnen) differenzieren, sind also multipotent.

Murin: Von der Maus abstammend.

Oozyte: Auch Ovum. Eizelle, weibliche Keimzelle.

Pluripotenz: „Vielseitige Entwicklungsfähigkeit“. Pluripotente Zellen können sich in sehr viele unterschiedliche Gewebe und Zelltypen eines Organismus entwickeln, jedoch nicht ein ganzes Individuum bilden.

Primordiale Keimzelle: Anlagen der Keimzellen. Zellen, aus denen über einer Reihe von Entwicklungsstadien die Keimzellen entstehen. Primordiale Keimzellen haben im Gegensatz zu reifen Keimzellen die Chromosomenzahl einer Körperzelle, den doppelten Chromosomensatz. Sie unterscheiden sich von adulten und embryonalen Stammzellen durch Art und Ausmaß des DNA-Methylierungsmusters (Imprinting), das für die Regulation der Genaktivität von Bedeutung ist.

Proliferation: Zellteilung. Biologischer Prozess, der das Wachstum und die Fortpflanzung aller Lebewesen gewährleistet. Bei der Mitose (nichtgeschlechtliche Zellkernteilung) der Eukaryoten (Lebewesen mit Zellkern und Zellmembran) ist nach der Teilung das Erbgut (Desoxyribonukleinsäure, DNA) der Tochterzellen identisch mit dem der Elternzelle. Bei der (symmetrischen) Zellteilung entstehen aus einer Zelle zwei neue gleichwertige Zellen. Bei der asymmetrischen Zellteilung entsteht eine differenzierte Zelle, während die andere Zelle sich als undifferenzierte Zelle vermehrt („self-renewal“). Insbesondere adulte Stammzellen zeichnen sich durch die Fähigkeit zur asymmetrischen Zellteilung aus. Wenn in einem Organismus die Zellteilung unkontrolliert abläuft, spricht man von Wucherungen, Geschwüren oder Tumoren. Krebs ist eine der gravierendsten Störungen dieser Art.

Reprogrammierung: Umkehrung der Differenzierung. Eine Reprogrammierung des Zellkerns einer ausdifferenzierten Körperzelle auf das noch völlig undifferenzierte Niveau einer befruchteten Eizelle wurde durch Vereinigung einer Körperzelle (beziehungsweise deren Zell-

kern) mit einer entkernten Eizelle im Falle von Schafen, Mäusen, Rindern, Schwein und Ziege erreicht („Dolly-Klonierungsmethode“). Der Mechanismus dieses Vorgangs ist noch ungeklärt.

Somatische Zellen: Siehe adulte Stammzellen.

Somiten: Vorübergehend im Embryo auftretende Vorläufer der Muskeln. Sie entstehen als einzelne Segmente aus dem Mesoderm, dem mittleren Keimblatt. Ihre Anzahl und Verteilung ist ein Maß für das Alter des sich entwickelnden Embryos.

Telomere: Telomere sind die natürlichen Chromosomenenden und schützen diese vor Instabilität. Bei jeder Zellteilung verkürzen sich die Telomere. Sie sind also ein Maß für die Zellalterung (Seneszenz) und bei Erreichen eines kritischen Minimums kommt es zum Zelltod.

Tissue engineering: Zusammensetzung aus „tissue“ (engl.: Gewebe) und „engineering“ (engl.: Ingenieurwissenschaft, Konstruktion). „Tissue engineering“ bezeichnet die Technik der Kultivierung lebenden Gewebes außerhalb des Körpers, um es später wieder in den Körper einzubringen. Das Ziel ist dabei, ausgefallene Gewebe- oder Gewebefunktionen zu ersetzen. Die dreidimensionale Nachahmung eines morphologisch und funktionell komplexen Gewebes oder Organs ist bislang nicht möglich. Ein Beispiel für „tissue engineering“ ist der Knorpelersatz im Kniegelenk und der Hautersatz bei Patienten mit schweren Verbrennungen.

Transkription: Transkription (lat. trans: jenseits, hinüber; scribere: schreiben) ist in der Biologie der erste Schritt der Proteinbiosynthese sowie die Synthese der tRNA und der rRNA. Bei der Transkription wird ein Gen abgelesen und als mRNA-Molekül vervielfältigt, das heißt ein spezifischer DNA-Abschnitt dient als Vorlage zur Synthese eines neuen RNA-Strangs. Bei diesem Vorgang werden die Nukleinbasen der DNA (A, T, C, G) in die Nukleinbasen der RNA (U, A, G, C) umgeschrieben.

Xenogen: Von anderen Lebewesen stammend.

Zellkulturen: Eine Zellkultur ist die Kultivierung tierischer oder pflanzlicher Zellen in einem Nährmedium außerhalb des Organismus. Tierische Zellen werden (in der Regel) in einem definierten Nährmedium unter Zusatz von fetalem Kälberserum kultiviert. ES-Zellen werden meist auf so genannten „Feeder-Zellen“ (Nährzellen) im undifferenzierten Zustand vermehrt.

Zytoplasma: Inhalt einer Zelle mit Ausnahme des Zellkerns. Zytoplasma besteht aus einem gallertartigen bis flüssigen Medium und aus zahlreichen Zellorganellen sowie einem filamentösen Netzwerk, dem Zytoskelett. Die meisten essenziellen Zellfunktionen und Stoffwechselfvorgänge finden im Zytoplasma statt. Dieses ist zum Zellkern durch die Kernmembran, zur Außenwelt durch die Zellmembran abgegrenzt.

Literatur und Nachweise

Abeyta MJ, Clark AT, Rodriguez RT, Bodnar MS, Pera RA and Firpo MT (2004): Unique gene expression signatures of independently-derived human embryonic stem cell lines. *Hum Mol Genet.* 13: 601-608.

Ach JS, Schöne-Seifert B, Siep L (2006): Totipotenz und Potentialität. Zum moralischen Status von Embryonen bei unterschiedlichen Varianten der Gewinnung humaner embryonaler Stammzellen. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*, Band 11: 261-321.

Al Hajj M, Becker MW, Wicha M, Weissman I and Clarke MF (2004): Therapeutic implications of cancer stem cells. *Curr Opin Genet Dev* 14: 43-47.

Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, Chiu CP, Harris CP, Waknitz MA, Itskovitz-Eldor J and Thomson JA (2000): Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. *Dev Biol* 227(2): 271-278.

Amit M, Winkler ME, Menke S, Bruning E, Buscher K, Denner J, Haverich A, Itskovitz-Eldor J and Martin U (2005): No evidence for infection of human embryonic stem cells by feeder cell-derived murine leukemia viruses. *Stem Cells* 23: 761-771.

Andrews PW, Benvenisty N, McKay R, Pera MF, Rossant J, Semb H and Stacey GN (2005a): Steering Committee of the International Stem Cell Initiative. *Nat Biotechnol* 23(7): 795-797.

Andrews PW, Matin MM, Bahrami AR, Damjanov I, Gokhale P and Draper JS (2005b): Embryonic stem (ES) cells and embryonal carcinoma (EC) cells: opposite sides of the same coin. *Biochem Soc Trans* 33: 1526-1530.

Barton SC, Surani MAH and Norris ML (1984): Role of paternal and maternal genomes in mouse development. *Nature* 311(5984): 374-376.

Bedada FB, Gunther S, Kubin T and Braun T (2006): Differentiation versus plasticity: fixing the fate of undetermined adult stem cells. *Cell Cycle* 5(3): 223-226.

Bhattacharya B, Miura T, Brandenberger R, Mejido J, Luo Y, Yang AX, Joshi BH, Ginis I, Thies RS, Amit M, Lyons I, Condie BG, Itskovitz-Eldor J, Rao MS and Puri RK (2004): Gene expression in human embryonic stem cell lines: unique molecular signature. *Blood* 103: 2956-2964.

Bioethik-Kommission Rheinland-Pfalz (2005): Fortpflanzungsmedizin und Embryonenschutz. Medizinische, ethische und rechtliche Gesichtspunkte zum Revisionsbedarf von Embryonenschutz- und Stammzellgesetz.

<http://cms.justiz.rlp.de/justiz/nav/634/binarywriterservlet?imgUid=09620dd6-e553-d801-33e2-dcf9f9d3490f&uBasVariant=e7a67a83-14e2-4e76-acc0-b8da4911e859>

Birnbacher D (2006): Das Stammzellgesetz – ein Fall von Doppelmoral? In Ders.: *Bioethik zwischen Natur und Interesse*. Suhrkamp: 375-393.

- Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC and Vescovi AL (1999): Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells *in vivo*. *Science* 283(5401): 534-537.
- Bonner-Weir S and Weir GC (2005): New sources of pancreatic beta-cells. *Nat Biotechnol* 23(7): 857-861.
- Brambrink T, Hochedlinger T, Bell G and Jaenisch R (2006): ES cells derived from cloned and fertilized blastocysts are transcriptionally and functionally indistinguishable. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 103(4): 933-938.
- Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI and Blau HM (2000): From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 290: 1775-1779.
- Bruder SP, Fink DJ and Caplan AI (1994): Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J Cell Biochem* 56(3): 283-294.
- Brüstle O, Spiro AC, Karram K, Choudhary K, Okabe S and McKay RDG (1997): *In vitro*-generated neural precursors participate in mammalian brain development. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 94: 14809-14814.
- Burns JS, Abdallah BM, Guldborg P, Rygaard J, Schroder HD and Kassem M (2005): Tumorigenic heterogeneity in cancer stem cells evolved from long-term cultures of telomerase-immortalized human mesenchymal stem cells. *Cancer Res* 65: 3126-3135.
- Byrne JA, Simonsson S, Western PS and Gurdon JB (2003): Nuclei of adult mammalian somatic cells are directly reprogrammed to oct-4 stem cell gene expression by amphibian oocytes. *Curr Biol* 13: 1206-1213.
- Caplan AI (2005): Review: Mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng* 11: 1198-1211.
- Cerny J and Quesenberry PJ (2004): Chromatin remodeling and stem cell theory of relativity. *J Cell Physiol* 201: 1-16.
- Chang KH, Lim JM, Kang SK, Lee BC, Moon SY and Hwang WS (2003): Blastocyst formation, karyotype, and mitochondrial DNA of interspecies embryos derived from nuclear transfer of human cord fibroblasts into enucleated bovine oocytes. *Fertil Steril* 80(6): 1380-1387.
- Chen Y, He ZX, Liu A, Wang K, Mao WW, Chu JX, Lu Y, Fang ZF, Shi YT, Yang QZ et al. (2003): Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. *Cell Res* 13(4): 251-263.
- Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, Marh J, Lu SJ, Johnson J, Meisner L and Lanza R (2006): Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres. *Nature* 439(7073): 216-219.
- Cibelli JB, Grant KA, Chapman KB, Cunniff K, Worst T, Green HL, Walker SJ, Gutin PH, Vilner L, Tabar V, Dominko T, Kane J, Wettstein PJ, Lanza RP, Studer L, Vrana KE and West MD (2002): Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates. *Science* 295: 819.

Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H, Lendahl U and Frisen J (2000): Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 288(5471): 1660-1663.

Clarke MF and Becker MW (2006): Stem Cells: The Real Culprits in Cancer? *Sci American* 295(1): 52-59.

Conti L, Pollard SM, Gorba T, Reitano E, Toselli M, Biella G, Sun Y, Sanzone S, Ying QL, Cattaneo E and Smith A (2005): Niche-Independent Symmetrical Self-Renewal of a Mammalian Tissue Stem Cell. *PLoS Biol* 3: e283.

Cowan CA, Atienza J, Melton DA and Eggan K (2005): Nuclear Reprogramming of Somatic Cells After Fusion with Human Embryonic Stem Cells. *Science* 309: 1369-1373.

Cowan CA, Klimanskaya I, McMahon J, Atienza J, Witmyer J, Zucker JP, Wang S, Morton CC, McMahon AP, Powers D and Melton DA (2004): Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. *N Engl J Med* 350: 1353-1356.

Damjanov I (1993): Teratocarcinoma: neoplastic lessons about normal embryogenesis. *Int J Dev Biol* 37: 39-46.

Damschen G, Schönecker D (Hg.)(2001): Der moralische Status menschlicher Embryonen. Pro und contra Spezies-, Kontinuums-, Identitäts- und Potentialitäts-Argument. Berlin/New York.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003a): Forschung mit humanen Stammzellen – Strafrechtliche Grundlagen und Grenzen – Rechtsgutachten von Hans Dahs/Bernd Müssig und Albin Eser/Hans Georg Koch – Standpunkte, in: DFG (Eds.) Wiley-VCH, Weinheim.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003b): Forschung mit humanen Stammzellen/Research with Human Embryonic Stem Cells – Standpunkte/Positions, in: DFG (Eds.) Wiley-VCH, Weinheim, Vol. X.

Dihné M, Bernreuther C, Hagel C, Wesche KO and Schachner M (2006): Embryonic stem cell-derived neuronally committed precursor cells with reduced teratoma formation after transplantation into the lesioned adult mouse brain. *Stem Cells* 24(6): 1458-1466.

Dimmeler S, Zeiher AM and Schneider MD (2005): Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest* 115: 572-583.

D'Ippolito G, Diabira S, Howard GA, Menei P, Roos BA and Schiller PC (2004): Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential. *J Cell Sci* 117: 2971-2981.

Do JT and Schöler HR (2004): Nuclei of Embryonic Stem Cells Reprogram Somatic Cells. *Stem Cells* 22: 941-949.

Dyce PW, Wen L and Li J (2006): *In vitro* germline potential of stem cells derived from fetal porcine skin. *Nat Cell Biol* 8(4): 384-390.

Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ (2001): Zweiter Zwischenbericht der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“. Teilbericht Stammzellforschung. Bundestagsdrucksache 14/7546.

Erdo F, Buhle C, Blunk J, Hoehn M, Xia Y, Fleischmann B, Focking M, Kustermann E, Kolosov E, Hescheler J, Hossmann KA and Trapp T (2003): Host-dependent tumorigenesis of embryonic stem cell transplantation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 23(7): 780-785.

Erices A, Conget P, Minguell JJ. (2000): Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 109(1): 235-242.

Fischer J (2002): Vom Etwas zum Jemand. Warum Embryonenforschung mit dem christlichen Menschenbild vereinbar ist. In: *Zeitzeichen* 3: 11-13.

FitzPatrick WJ (2004): Totipotency and the moral status of embryos: new problems for an old argument. *Journal of Social Philosophy*, Spring; 35(1): 108-122.

Genbacev O, Krtolica A, Zdravkovic T, Brunette E, Powell S, Nath A, Caceres E, McMaster M, McDonagh S, Li Y, Mandalam R, Lebkowski J and Fisher SJ (2005): Serum-free derivation of human embryonic stem cell lines on human placental fibroblast feeders. *Fertil Steril* 83: 1517-1529.

Glaser T, Perez-Bouza A, Klein K and Brüstle O (2005): Generation of purified oligodendrocyte progenitors from embryonic stem cells. *FASEB J* 19(1): 112-114.

Goldstein RS, Drukker M, Reubinoff BE and Benvenisty N (2002): Integration and differentiation of human embryonic stem cells transplanted to the chick embryo. *Dev Dyn* 225: 80-86.

Gonda K, Fowler J, Katoku-Kikyo N, Haroldson J, Wudel J and Kikyo N (2003): Reversible disassembly of somatic nucleoli by the germ cell proteins FRGY2a and FRGY2b. *Nat Cell Biol* 5: 205-210.

Greene M, Schill K, Takahashi S, Bateman-House A, Beauchamp T, Bok H, Cheney D, Coyle J, Deacon T, Dennett D et al. (2005): ETHICS: Moral Issues of Human-Non-Human Primate Neural Grafting. *Science* 309(5733): 385-386.

Guan K, Nayernia K, Meier LS, Wagner S, Dressel R, Lee JH, Nolte J, Wolf F, Li M, Engel W and Hasenfuss G (2006): Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature* 440(7088): 1199-1203.

Guhr A, Kurtz A, Friedgen K and Loser P (2006): Current State of Human Embryonic Stem Cell Research: An Overview of Cell Lines and their Usage in Experimental Work. *Stem Cells* 24(10): 2187-2191.

Herzog EL, Chai L and Krause DS (2003): Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 102: 3483-3493.

Hilgendorf, E (2006): Strafbarkeitsrisiken bei der Stammzellforschung mit Auslandskontakten, *Zeitschrift für Rechtspolitik* 39: 22-25.

Hipp J and Atala A (2004): Tissue engineering, stem cells, cloning, and parthenogenesis: new paradigms for therapy. *J Exp Clin Assist Reprod* 1: 3.

Hoffman LM and Carpenter MK (2005): Characterization and culture of human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 23: 699-708.

Hoffman LM, Hall L, Batten JL, Young H, Pardasani D, Baetge EE, Lawrence J and Carpenter MK (2005): X-Inactivation Varies in hESC Lines. *Stem Cells* 23(10): 1468-1478.

Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR and Wang TC (2004): Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 306: 1568-1571.

Hovatta O and Skottman H (2005): Feeder-free derivation of human embryonic stem-cell lines. *Lancet* 365: 1601-1603.

Hübner K, Fuhrmann G, Christenson LK, Kehler J, Reinbold R, De La FR, Wood J, Strauss III JF, Boiani M and Schöler HR (2003): Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells. *Science* 300: 1251-1256.

Hwang WS, Roh SI, Lee BC, Kang SK, Kwon DK, Kim S, Kim SJ, Park SW, Kwon HS, Lee CK et al. (2005): Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts. *Science* 308 (5729): 1777-1783.

Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM, Jeon HY, Lee BC, Kang SK, Kim SJ, Ahn C, Hwang JH, Park KY, Cibelli JB and Moon SY (2004): Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* 303: 1669-1674.

Jaenisch R and Meissner A (2006): Politically correct human embryonic stem cells? *N Engl J Med* 354(11): 1208-1209.

Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA and Verfaillie CM (2002a): Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418: 41-49.

Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M and Verfaillie CM (2002b): Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. *Exp Hematol* 30: 896-904.

Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Adams GB, Niikura Y, Tschudy KS, Tilly JC, Cortes ML, Forkert R, Spitzer T, Iacomini J, Scadden DT and Tilly JL (2005): Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell* 122(2): 303-315.

Karpowicz P, Cohen CB and van der Kooy D (2004): It is ethical to transplant human stem cells into nonhuman embryos. *Nat Med* 10: 331-335.

Kaufman MH and Gardner R (1974): Diploid and haploid mouse parthenogenetic development following *in vitro* activation and embryo transfer. *J Embryol Exp Morphol* 31(3): 635-642.

- Kaufman MH, Barton SC, Surani MA (1977): Normal postimplantation development of mouse parthenogenetic embryos to the forelimb bud stage. *Nature* 265(5589): 53-55.
- Kehat I, Khimovich L, Caspi O, Gepstein A, Shofti R, Arbel G, Huber I, Satin J, Itskovitz-Eldor J, Gepstein L (2004): Electromechanical integration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 22(10): 1282-1289.
- Kiessling AA (2005): Eggs alone. *Nature* 434: 145.
- Klein D, Schmandt T, Muth-Köhne E, Perez-Bouza A, Segschneider M, Gieselmann V, Brüstle O (2006): Embryonic stem cell-based reduction of CNS sulfatide storage in an animal model of metachromatic leukodystrophy. *Gene Therapy* doi: 10.1038/sj.gt.3302834 (in press).
- Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, Lu SJ and Lanza R (2006): Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature* Aug 23; [Epub ahead of print].
- Klimanskaya I, Chung Y, Meisner L, Johnson J, West MD and Lanza R (2005): Human embryonic stem cells derived without feeder cells. *Lancet* 365: 1636-1641.
- Kögler G, Sensken S, Airey JA, Trapp T, Muschen M, Feldhahn N, Liedtke S, Sorg RV, Fischer J, Rosenbaum C, Greschat S, Knipper A, Bender J, Degistirici O, Gao J, Caplan AI, Colletti EJ, Almeida-Porada G, Muller HW, Zanjani E, Wernet P (2004): Human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med* 19 (200(2)): 123-135.
- Kono T, Obata Y, Wu Q, Niwa K, Ono Y, Yamamoto Y, Park ES, Seo JS, Ogawa H (2004): Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood. *Nature* 428: 860.
- Laflamme MA and Murry CE (2005): Regenerating the heart. *Nat Biotechnol* 23(7): 845-856.
- Lagasse E, Connors H, Al Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL and Grompe M (2000): Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nat Med* 6: 1229-1234.
- Landry DW and Zucker HA (2004): Embryonic death and the creation of human embryonic stem cells. *J Clin Invest* 114: 1184-1186.
- Lanza RP, Cibelli JB, Blackwell C, Cristofalo VJ, Francis MK, Baerlocher GM, Mak J, Schertzer M, Chavez EA, Sawyer N, Lansdorp PM and West MD (2000): Extension of cell life-span and telomere length in animals cloned from senescent somatic cells. *Science* 288: 665-669.
- Lemoli RM, Bertolini F, Cancedda R, De Luca M, Del Santo A, Ferrari G, Ferrari S, Martino G, Mavilio F and Tura S (2005): Stem cell plasticity: time for a reappraisal? *Haematologica* 90: 360-381.
- Maitra A, Arking DE, Shivapurkar N, Ikeda M, Stastny V, Kassaei K, Sui G, Cutler DJ, Liu Y, Brimble SN et al. (2005): Genomic alterations in cultured human embryonic stem cells. *Nat Genet.* 37(10): 1099-1103.

- Martin MJ, Muotri A, Gage F and Varki A (2005): Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nat Med* 11: 228-232.
- McGrath J and Solter D (1984): Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37: 179-183.
- Meissner A and Jaenisch R (2006): Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned Cdx2-deficient blastocysts. *Nature* 439(7073): 212-215.
- Merkel R (2002): Forschungsobjekt Embryo. Verfassungsrechtliche und ethische Grundlagen der Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen. München.
- Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JJ, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford G, Dowell JD, Williams DA and Field LJ (2004): Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 428: 664-668.
- Nationaler Ethikrat (2001): Zum Import menschlicher embryonaler Stammzellen. Stellungnahme. Saladruck Berlin.
- Nationaler Ethikrat (2004): Klonen zu Fortpflanzungszwecken und Klonen zu biomedizinischen Forschungszwecken. Stellungnahme. Druckhaus Berlin.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A and Anversa P (2001): Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410: 701-705.
- Osawa M, Nakamura K, Nishi N, Takahashi N, Tokuomoto Y, Inoue H and Nakauchi H (1996): *In vivo* self-renewal of c-Kit⁺ Sca-1⁺ Lin(low/-) hemopoietic stem cells. *J Immunol* 156(9): 3207-3214.
- Reich J (2004): Empirische Totipotenz und metaphysische Gattungszugehörigkeit bei der moralischen Beurteilung des vorgeburtlichen menschlichen Lebens. *Zeitschrift für medizinische Ethik* 50: 115-130.
- Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L and Verfaillie CM (2001): Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood* 98: 2615-2625.
- Rideout WM 3rd, Hochedlinger K, Kyba M, Daley GQ and Jaenisch R (2002): Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell* 109(1): 17-27.
- Roh S, Malakooti N, Morrison JR, Trounson AO and Du ZT (2003): Parthenogenetic activation of rat oocytes and their development (*in vitro*). *Reprod Fertil Dev* 15(1-2): 135-140.
- Rossi DJ and Weissman IL (2006): Pten, tumorigenesis, and stem cell self-renewal. *Cell* 125(2): 229-231.
- Rougier N and Werb Z (2001): Minireview: Parthenogenesis in mammals. *Mol Reprod Dev* 59: 468-474.

- Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, De La FR, Cigudosa JC, Lloyd AC and Bernad A (2005): Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 65: 3035-3039.
- Schaetzlein S, Lucas-Hahn A, Lemme E, Kues WA, Dorsch M, Manns MP, Niemann H and Rudolph KL (2004): Telomere length is reset during early mammalian embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 101: 8034-8038.
- Schöler HR and Wu G (2006): Oocytes originating from skin? *Nat Cell Biol* 8: 313-314.
- Shamblott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins GR, Gearhart JD (1998): Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 95(23): 13726-13731. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci (USA)* 96(3): 1162.
- Shamblott MJ, Axelman J, Littlefield JW, Blumenthal PD, Huggins GR, Cui Y, Cheng L and Gearhart JD (2001): Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 98(1): 113-118.
- Shaw JM and Trounson AO (2002): Experimental models for ovarian tissue and immature follicles. *Semin Reprod Med* 20(1): 51-62.
- Solter D (1999): Cloning and embryonic stem cells: a new era in human biology and medicine. *Croat Med J* 40: 309-318.
- Stevens LC (1983): The origin and development of testicular, ovarian, and embryo-derived teratomas, in: Silver, LM, GR Martin and S Strickland (Eds.) vol. 10, *Teratocarcinoma Stem Cells*, Cold Spring Harbor, New York (Cold Spring Harbor Laboratory Press): 23-36.
- Strelchenko N and Verlinski Y (2004): Method of making stem cells from differentiated cells (Patent) US US20040259249A1.
- Surani MAH, Barton SC and Norris ML (1984): Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 308: 548-550.
- Surani MAH and Barton SC (1983): Development of gynogenetic eggs in the mouse: implications for parthenogenetic embryos. *Science* 222: 1034-1036.
- Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N and Tada T (2001): Nuclear reprogramming of somatic cells by *in vitro* hybridization with ES cells. *Curr Biol* 11(19): 1553-1558.
- Tarkowski AK and Rossant J (1976): Haploid mouse blastocysts developed from bisected zygotes. *Nature* 259: 663-665.
- Taupitz J (2001): Der rechtliche Rahmen des Klonens zu therapeutischen Zwecken. *Neue Juristische Wochenschrift* 54: 3433-3440.
- The President's Council on Bioethics (2002): *Human Cloning and Human Dignity. An Ethical Inquiry*. Washington.

The President's Council on Bioethics (2005): Alternative Sources of Human Pluripotent Stem Cells. Washington.

Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS and Jones JM (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147.

Thomson JA and Marshall VS (1998): Primate embryonic stem cells. *Curr Top Dev Biol* 38: 133-165.

Toma JG, McKenzie IA, Bagli D and Miller FD (2005): Isolation and characterization of multipotent skin-derived precursors from human skin. *Stem Cells* 23: 727-737.

Trounson A, (2004): Stem cells, plasticity and cancer – uncomfortable bed fellows. *Development* 131: 2763-2768.

Verlinsky Y, Strelchenko N, Kukhareno V, Rechitsky S, Verlinsky O, Galat V and Kuliev A (2005): Human embryonic stem cell lines with genetic disorders. *Reprod Biomed Online* 10: 105-110.

Vrana KE, Hipp JD, Goss AM, McCool BA, Riddle DR, Walker SJ, Wettstein PJ, Studer LP, Tabar V, Cunniff K, Chapman K, Vilner L, West MD, Grant KA and Cibelli JB (2003): Non-human primate parthenogenetic stem cells. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 100: 11911-11916.

Wagers AJ and Weissman IL (2004): Plasticity of adult stem cells. *Cell* 116: 639-648.

Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL and Weissman IL (2002): Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 297: 2256-2259.

Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foster M, Al Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S and Grompe M (2003): Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 422: 897-901.

Witkowska A (1973): Parthenogenetic development of mouse embryos *in vivo*. II. Postimplantation development. *J Embryol Exp Morphol* 30: 547-560.

Wobus AM and Boheler KR (2005): Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev* 85: 635-678.

Xue T, Cho HC, Akar FG, Tsang SY, Jones SP, Marban E, Tomaselli GF and Li RA (2005): Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. *Circulation* 111(1): 11-20.

Yilmaz OH, Valdez R, Theisen BK, Guo W, Ferguson DO, Wu H and Morrison SJ (2006): Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells. *Nature* 441(7092): 475-482.

Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2006): Forschungsklonen mit dem Ziel therapeutischer Anwendungen. *Deutsches Ärzteblatt* 103: A 645-A 649.

Zhang J, Grindley JC, Yin T, Jayasinghe S, He XC, Ross JT, Haug JS, Rupp D, Porter-Westpfahl KS, Wiedemann LM, Wu H and Li L (2006): PTEN maintains haematopoietic stem cells and acts in lineage choice and leukaemia prevention. *Nature* 441(7092): 518-522.

Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, Brüstle O and Thomson JA (2001): *In vitro* differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 19: 1129-1133.

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Auf Vorschlag der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung wurde eine Expertengruppe unter dem Vorsitz von Herrn Vizepräsident Professor Hacker zur Erarbeitung der Stellungnahme eingesetzt.

Mitglieder der Arbeitsgruppe waren:

Prof. Dr. Claus-Rainer Bartram – Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung –	Institut für Humangenetik der Universität Im Neuenheimer Feld 328 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Oliver Brüstle	Institut für Neuropathologie Universitätskliniken Bonn Sigmund-Freud-Straße 25 53105 Bonn
Prof. Dr. Bärbel Friedrich	Institut für Biologie Arbeitsbereich Mikrobiologie Humboldt-Universität Berlin Unter den Linden 6 10117 Berlin
Prof. Dr. Axel Haverich – Mitglied der Senatskommission für Klinische Forschung –	Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover
Prof. Dr. Jörg Hinrich Hacker – Vizepräsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft –	Institut für Molekulare Infektionsbiologie Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg Röntgenring 11 97070 Würzburg
Prof. Dr. Hans Robert Schöler	Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Abteilung Zell- und Entwicklungsbiologie Mendelstraße 7 48149 Münster
Prof. Dr. Bettina Schöne-Seifert – Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung –	Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin Westfälische Wilhelms-Universität Münster Von-Esmarch-Straße 62 48149 Münster

Prof. Dr. Angelika Schnieke

Department für Tierwissenschaften
Technische Universität München
Weihenstephaner Berg 3
85354 Freising

Prof. Dr. Klaus Tanner

Institut für Systematische Theologie
Theologische Fakultät
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Franckeplatz 1
06110 Halle

Prof. Dr. Jochen Taupitz
– Mitglied der Senatskommission für
Grundsatzfragen der Genforschung –

Institut für Deutsches, Europäisches und
Internationales Medizin-, Gesundheitsrecht
und Bioethik der Universitäten Heidelberg und
Mannheim
Schloß
68131 Mannheim

Prof. Dr. Anna M. Wobus

Institut für Pflanzengenetik und
Kulturpflanzenforschung (IPK)
Corrensstraße 3
06466 Gatersleben

Von der Geschäftsstelle der DFG:

Dr. Tobias Grimm

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Kennedyallee 40
53175 Bonn

Für die Unterstützung bei der Herstellung der Abbildungen danken wir Frau Hilde Merkert, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Röntgenring 11, 97070 Würzburg.

Für die Bereitstellung unpublizierter Daten bedanken wir uns bei Herrn Dr. Peter Löser, Geschäftsstelle der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Robert-Koch-Institut, Seestraße 10, 13353 Berlin.