

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES). Elfter Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2013

Beier HM (verantwortlicher Rubrik-Herausgeber
Embryologie und Biologie)

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2014; 11 (2), 55-62

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

Elfter Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2013

1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) ist ein unabhängiges und interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium, das erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen wurde. Dieses Gesetz („Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen [Stammzellgesetz – StZG]“ vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277, <http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/BINR227700002.html>) sowie die Verord-

nung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663) (<http://www.gesetze-im-internet.de/zesv/BJNR266300002.html>) regeln die Tätigkeiten der Kommission.

Die neun Mitglieder der Kommission und deren neun Stellvertreter werden jeweils für drei Jahre durch die Bundesregierung berufen. Sie vertreten die Bereiche Biologie, Medizin und philosophische, medizinische und theologische Ethik (siehe Tabelle 1). Die stellvertretenden Mitglieder nehmen ebenso wie die Mitglieder gemäß ZES-Verordnung

regelmäßig an den Sitzungen und den Beratungen teil. Die Tätigkeit in der ZES wird ehrenamtlich wahrgenommen.

Die Tätigkeit der ZES beinhaltet die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Import und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des Stammzellgesetzes. Anhand der von den Antragstellern eingereichten Unterlagen stellt die Kommission fest, ob ein beantragtes Forschungsvorhaben, für das hES-Zellen genutzt werden sollen, den Kriterien des § 5 StZG entspricht und in diesem Sinne ethisch vertretbar ist. Im Rahmen eines Antrags muss wissenschaftlich begründet dargelegt worden sein, dass mit dem

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand: Dezember 2013

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
Biologie	Prof. Dr. rer. nat. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster	Prof. Dr. rer. nat. Martin Zenke Institut für Biomedizinische Technologien Abt. Zellbiologie, RWTH Aachen
	Prof. Dr. rer. nat. Anna M. Wobus (<i>Stellvertretende Vorsitzende</i>) Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Gatersleben	Prof. Dr. med. Ursula Just Biochemisches Institut Christian-Albrechts-Universität Kiel
Medizin	Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie Universität Rostock	Prof. Dr. med. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. med. Marion B. Kiechle (<i>Stellvertretende Vorsitzende</i>) Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar Technische Universität München	Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik, Klinikum Kempten, Oberallgäu
	Prof. Dr. med. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin V Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. rer. nat. Maria Wartenberg Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung Universitätsklinikum Jena
Ethik	Prof. Dr. phil. Jan P. Beckmann Institut für Philosophie, FernUniversität in Hagen	Prof. Dr. phil. Ralf Stoecker Professur für Praktische Philosophie, Universität Bielefeld
	Prof. Dr. mult. Nikolaus Knoepffler Lehrstuhl für Angewandte Ethik, Universität Jena	Priv. Doz. Dr. med. Tanja Kronen Klinische Ethik, Universitätsspital Zürich
Theologie	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner (<i>Vorsitzender</i>) Wissenschaftlich-Theologisches Seminar Lehrstuhl Systematische Theologie/Ethik Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. theol. Hartmut Krefß Evangelisch-Theologische Fakultät Abteilung für Sozialethik und Systematische Theologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	Prof. Dr. theol. Dr. phil. Antonio Autiero Seminar für Moralthologie Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. theol. Konrad Hilpert Lehrstuhl für Moralthologie Katholisch-theologische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München

Tabelle 2: Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2013 nach abschließend positiver Bewertung durch die ZES vom RKI genehmigt wurden. Die in der linken Spalte in Klammern gesetzten Nummern entsprechen den Genehmigungsnummern, wie sie dem Register des RKI zu entnehmen sind (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html)

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Thema des Vorhabens	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (75)	Professor Dr. Martin Zenke RWTH Aachen	Etablierung und Charakterisierung von Zellmodellen für myeloproliferative Neoplasien	11.02.2013
2 (76)	Professor Dr. Heiko Lickert Helmholtz Zentrum München München	Effiziente Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen zu entodermalen Vorläuferzellen und Insulin-produzierenden Beta-Zellen	15.04.2013
3 (77)	Medizinische Hochschule Hannover	Charakterisierung, genetische Modifikation und Differenzierung patientenspezifischer induzierter pluripotenter Stammzellen im Vergleich mit humanen embryonalen Stammzellen	15.04.2013
4 (78)	Dr. Micha Drukker Helmholtz Zentrum München	Zeitliche genetische und epigenetische Kontrolle der Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in kardiovaskuläre Vorläuferzellen	15.05.2013
5 (79)	Dr. Alexander Kleger Universitätsklinikum Ulm	Untersuchung der pankreatischen Differenzierung von humanen ES-Zellen sowie Analyse des Einflusses von krankheitsassoziierten Mutationen auf die Entwicklung und Funktionalität pankreatischer Zellen	15.05.2013
6 (80)	Prof. Dr. Agapios Sachinidis Institut für Neurophysiologie der Universität Köln	Entwicklung eines zellbasierten Testsystems zur Detektion von Kardiotoxizität auf der Grundlage von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten Kardiomyozyten	18.06.2013
7 (81 und 82)	PD Dr. Beate Winner Universitätsklinikum Erlangen und PD Dr. Angelika Lampert Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Etablierung neuronaler Zellmodelle des Menschen auf Grundlage pluripotenter Stammzellen	11.07.2013
8 (83)	Prof. Dr. Katja Schenke-Layland Universitätsklinikum Tübingen	Untersuchung der kardiainduktiven Wirkung der extrazellulären Matrix auf die Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen	10.07.2013
9 (84)	Dr. David Vilchez Universität Köln	Untersuchung der Regulation der Proteostase in humanen embryonalen Stammzellen zum Verständnis der molekularen Grundlagen von Zellalterung	16.09.2013
10 (85)	Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin, Berlin	Untersuchung des differentiellen splicing bei der kardialen Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen	16.09.2013
11 (86)	Dr. Konstantinos Anastassiadis Biotechnologisches Zentrum (BIOTEC) Technische Universität Dresden	Genetische Modifikation von humanen pluripotenten Stammzellen für die effiziente Differenzierung in mesenchymale Stromazellen	11.11.2013
12 (87)	Dr. Sophie Pautot DFG Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) Technische Universität Dresden	Etablierung neuronaler dreidimensionaler Netzwerke aus humanen pluripotenten Stammzellen	11.11.2013
13 (88)	Dr. Andreas Kurtz Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), Charité Berlin	Induktion und Erhalt des naiven Zustandes in pluripotenten humanen Stammzellen und Differenzierung humaner pluripotenter Stammzellen in Nierenzellen	11.11.2013

Vorhaben hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verfolgt werden (§ 5 Nr. 1 StZG), dass die wissenschaftlichen Fragestellungen in anderen Systemen, beispielsweise in tierischen Zellmodellen, vorge-

klärt wurden (§ 5 Nr. 2a StZG) und dass der angestrebte Erkenntnisgewinn die Verwendung von hES-Zellen erfordert (§ 5 Nr. 2b StZG). Die Ergebnisse der Antragsprüfung fasst die ZES in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen,

die dem Robert Koch-Institut (RKI) als zuständiger Behörde nach dem StZG übermittelt wird.

Die jährlichen Tätigkeitsberichte der ZES werden vom Bundesministerium für

Gesundheit (BMG) veröffentlicht (§ 14 ZESV). Sie sind auf den Internetseiten des BMG (www.bmg.bund.de) und des RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html) einsehbar.

■ 2. Beratung und Prüfung von Anträgen nach § 5 StZG im Berichtszeitraum

Im Jahr 2013 wurden sechs Sitzungen durchgeführt und insgesamt 13 Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen beraten. Zu einigen Anträgen hatte das RKI vorab um ergänzende Erläuterungen und weitere Unterlagen seitens der Antragsteller gebeten. Die ZES gab positive Stellungnahmen zu allen Anträgen ab. Zu einem Thema ergingen aufgrund eines identischen Forschungsinteresses von zwei Wissenschaftlern zwei gleiche, aber voneinander unabhängige Genehmigungen (Ifd. Nr. 7 in Tabelle 2). Alle Anträge erfüllten die Voraussetzungen des § 5 StZG und waren in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG). Eine zusammenfassende Übersicht über die vom RKI im Berichtszeitraum genehmigten Anträge nach dem StZG, zu denen die ZES befürwortende Stellungnahmen abgegeben hat, findet sich in Tabelle 2.

Das erste im Berichtszeitraum 2013 bewertete Forschungsvorhaben (75. Genehmigung nach dem StZG) soll zur Aufklärung der molekularen Mechanismen beitragen, die zur Entstehung bestimmter Erkrankungen des blutbildenden Systems führen. Die Arbeiten beschäftigen sich insbesondere mit der Etablierung von Zellmodellen für myeloproliferative Neoplasien (MPN), die auf humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) aus von MPN betroffenen Patienten basieren. Unter Verwendung von hES-Zellen als Referenzmaterial sollen diese iPS-Zellen zunächst hinsichtlich ihrer Eigenschaften untersucht werden. Sollten sich hiPS-Zellen mit bekannten MPN-assoziierten genetischen Veränderungen nicht von Patienten gewinnen lassen, sollen diese Mutationen in hiPS-Zellen von gesunden Probanden und in hES-Zellen zielgerichtet eingeführt werden. Parallel sollen Protokolle für eine effiziente hämatopoetische Differenzierung pluripotenter

menschlicher Stammzellen an hES-Zellen entwickelt und optimiert und diese anschließend auf hiPS-Zellen von gesunden Probanden und MPN-Patienten übertragen werden. Hämatopoetisch differenzierte MPN-hiPS-Zellen sollen dann bezüglich ihrer molekularen Eigenschaften charakterisiert und mit hämatopoetisch differenzierten hES-Zellen sowie hiPS-Zellen von gesunden Probanden verglichen werden. Die Arbeiten sollen die Grundlage für die Entwicklung von In-vitro-Testsystemen schaffen, an denen im Hochdurchsatzverfahren neue Wirkstoffe für die Therapie der MPN-Erkrankungen identifiziert werden können.

Das zweite Projekt (76. Genehmigung) zielt auf die reproduzierbare In-vitro-Herstellung möglichst reifer und funktioneller Beta-Zellen für die Entwicklung von Erkenntnissen für eine spätere Zellersatztherapie und die Ursachenforschung des Diabetes mellitus. Dazu sollen zunächst hES-Zellen genetisch so modifiziert werden, dass die entodermale Differenzierung anhand der Aktivität entsprechender Reportergene nachvollzogen werden kann. Mittels der modifizierten hES-Zellen sollen Bibliotheken niedermolekularer Substanzen dann auf solche Moleküle durchsucht werden, die die entodermale Differenzierung humaner ES-Zellen auslösen bzw. verstärken können. Proliferationskompetente Subpopulationen entodermaler Vorläuferzellen sollen in pankreatische und endokrine Vorläuferzellen sowie in Insulinproduzierende beta-ähnliche Zellen differenziert und deren molekulare und funktionelle Eigenschaften umfassend charakterisiert werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen dann auf hiPS-Zellen aus gesunden Probanden und auf hiPS-Zellen aus Patienten mit monogenetischen Formen des Diabetes übertragen werden.

Im Mittelpunkt des dritten Projektes (77. Genehmigung) steht die Herstellung von Patienten-spezifischen iPS-Zellen mittels eines breiten Spektrums von Reprogrammierungsstrategien, um effiziente und sichere Methoden für eine spätere Anwendung in der Genkorrektur und Gentherapie zu identifizieren. Dies schließt die vergleichende Charakterisierung von hiPS-Zellen aus Patienten mit genetisch bedingten Erkrankungen und

hES-Zellen ein. Die geplanten Analysen beziehen sich sowohl auf die Eigenschaften der pluripotenten Zellen im undifferenzierten Zustand als auch auf die Charakterisierung von aus ihnen abgeleiteten Zelltypen, insbesondere Neurone, Keratinozyten, Melanozyten, Hepatozyten, Kardiomyozyten sowie verschiedene Zelltypen des Blut- und Immunsystems. Ferner sollen hES-Zellen genetisch so modifiziert werden, dass sie für bestimmte monogenetische Erkrankungen ursächliche Gendefekte aufweisen. Anschließend soll überprüft werden, ob sich die Eigenschaften von hiPS-Zellen, die aus Patienten mit der entsprechenden Erkrankung gewonnen wurden, von jenen genetisch modifizierter hES-Zellen unterscheiden.

Das vierte Forschungsprojekt (78. Genehmigung) soll dazu beitragen, das Verständnis von jenen Prozessen zu erweitern, die bei der Differenzierung von hES-Zellen zu mesodermalen Vorläuferzellen und weiter zu Vorläufern kardialer Zellen ablaufen. hES-Zellen sollen entlang der mesodermalen Linie in kardiovaskuläre Zellen differenziert und daran beteiligte Signalkaskaden identifiziert werden. Anschließend sollen die kardialen Vorläuferzellen in vitro und in vivo in die drei wesentlichen Zelltypen des Herzens (Kardiomyozyten, glatte Muskelzellen und endotheliale Zellen) differenziert und bezüglich ihres potentiellen therapeutischen Potentials in einem Herzinfarkt-Modell der Maus untersucht werden.

Das fünfte Forschungsvorhaben (79. Genehmigung) befasst sich mit Untersuchungen zur Differenzierung von hES-Zellen in pankreatische Vorläuferzellen mit dem Ziel, möglichst reine Populationen pankreatischer Zellen mithilfe neuer Differenzierungsprotokolle bereitzustellen. Dabei sollen molekulare Vorgänge bei der pankreatischen Differenzierung untersucht, sowie Signalwege, Moleküle und Transkriptionsfaktoren mit Relevanz für die entodermale bzw. pankreatische Differenzierung identifiziert und charakterisiert werden. Ferner sollen Zellmodelle für Erkrankungen des Pankreas wie beispielsweise bestimmte Formen des Diabetes mellitus etabliert werden. Schließlich sollen in hES-Zellen Mutationen erzeugt werden, die mit genetisch

bedingten Erkrankungen des Pankreas assoziiert sind. Die Untersuchung der entodermalen und pankreatischen Differenzierung der modifizierten hES-Zellen sowie Analysen der aus ihnen gewonnenen pankreatischen Zellen, auch im Vergleich mit aus krankheitsspezifischen hiPS-Zellen gewonnenen pankreatischen Zellen, sollen u. a. zur Aufklärung der genetischen Ursachen von humanen Pankreaserkrankungen beitragen.

Ziel des sechsten beantragten Vorhabens (80. Genehmigung) ist die Etablierung und Validierung eines auf humanen Zellen beruhenden In-vitro-Systems zur Testung von potentieller Kardiotoxizität. Dazu sollen hES-Zellen zunächst in Kardiomyozyten differenziert und die kardialen Zellen mit Referenzsubstanzen bekannter kardialer Wirkung sowie mit Substanzen, die die mitochondriale ATP-Synthese hemmen, behandelt werden. Durch Analysen der durch die jeweiligen Substanzen verursachten Änderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften, des Genexpressionsmusters und des Epigenoms der Zellen sowie von Signal- und Stoffwechselwegen sollen mögliche Biomarker für substanzvermittelte Kardiotoxizität ermittelt werden. Die Entwicklung des Testsystems sowie die Untersuchungen sollen vergleichend zwischen hES-Zellen und hiPS-Zellen durchgeführt werden.

Das siebente Forschungsprojekt (81. und 82. Genehmigung) beschäftigt sich mit der Aufklärung der zellulären und molekularen Grundlagen von Schmerzerkrankungen, wie genetisch bedingten Schmerzsyndromen und Polyneuropathien. Unter Anwendung verschiedener Differenzierungsstrategien sollen dabei zunächst effiziente Verfahren für die Differenzierung von hES-Zellen in Neuralleistenzellen etabliert werden. Diese Zellen sollen dann weiter in periphere Neurone, insbesondere sensorische Neurone, differenziert werden, wobei der Schwerpunkt auf der Generierung von Schmerzrezeptoren liegt. Nach Charakterisierung ihrer biochemischen, molekularen und funktionellen Eigenschaften sollen die generierten neuronalen Zellen hinsichtlich der Präsenz bestimmter Natriumkanäle untersucht werden, die bei erblich bedingten Neuropathien eine Rolle spielen können. Weiterhin ist geplant, in hES-

Zellen solche Gene zu mutieren, deren Produkte an der Entstehung von erblich bedingten Schmerzsyndromen beteiligt sind, um einen möglichen Einfluss der genetischen Veränderung auf die Differenzierung der Zellen in sensorische Neurone bestimmen zu können. Auf diesem Wege sollen Zellmodelle für neuropathische Schmerzerkrankungen bereitgestellt werden. Ferner sollen hES-Zellen und hiPS-Zellen, die sowohl von Patienten mit erblich bedingten Schmerzsyndromen als auch von gesunden Probanden gewonnen wurden, parallel in verschiedene sensorische Neurone differenziert und deren Eigenschaften vergleichend untersucht werden.

Im Mittelpunkt des achten Vorhabens (83. Genehmigung) steht die Untersuchung des Einflusses von Bestandteilen der extrazellulären Matrix (ECM) auf die frühe kardiale Differenzierung. hES-Zellen sollen zunächst zu „embryoid bodies“ (EBs), die einen hohen Anteil spontan kontrahierender kardialer Zellen aufweisen, und zu kardiovaskulären Vorläuferzellen differenziert werden, um zu verschiedenen Zeitpunkten der Differenzierung die ECM zu gewinnen und ihre Zusammensetzung zu untersuchen. Identifizierte ECM-Komponenten sollen in einem hES-Zell-basierten In-vitro-Modell auf ihre Relevanz für die frühe kardiale Differenzierung überprüft werden. Ferner sollen Rezeptoren und Signalwege untersucht werden, die mit den identifizierten ECM-Komponenten im Zusammenhang stehen und möglicherweise für die kardiale Differenzierung relevant sind. Anschließend sollen die aus sich kardial differenzierenden hES-Zellen gewonnene ECM und eine artifizielle ECM, die zuvor identifizierte Komponenten der frühen kardialen ECM enthält, vergleichend auf ihre Fähigkeit untersucht werden, die kardiale Differenzierung von hES-Zellen zu unterstützen und zu verbessern.

Mit dem neunten Forschungsprojekt (84. Genehmigung) soll das Verständnis der molekularen Prozesse, die zur Aufrechterhaltung des dynamischen Gleichgewichts des Proteoms (Proteostase) von hES-Zellen beitragen, verbessert werden, woraus Kenntnisse über die molekularen Grundlagen der Regulation der Lebensdauer von Zellen und von zellulä-

ren Alterungsprozessen erwartet werden. Ausgehend von Daten die zeigen, dass hES-Zellen eine – gegenüber aus ihnen differenzierten Zellen und somatischen Zellen – deutlich höhere Proteasom-Aktivität aufweisen, sollen weitere Faktoren und Signalwege identifiziert werden, die in hES-Zellen für die erhöhte Proteasom-Aktivität verantwortlich und an der Regulation der Proteostase beteiligt sind. Die Bedeutung der dabei identifizierten Proteine für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz der hES-Zellen soll durch Modulation der Expression der entsprechenden Gene bestimmt werden. Zusätzlich soll die Rolle dieser Gene bei der Reprogrammierung somatischer Zellen zu humanen induzierten pluripotenten Stammzellen sowie bei der Transdifferenzierung zu neuronalen Zellen analysiert werden.

Das zehnte Forschungsvorhaben (85. Genehmigung) verfolgt das Ziel, die molekularen Grundlagen der Regulation des differentiellen Spleißens kardialer Transkripte zu untersuchen. Es soll auch zur Aufklärung der molekularen Ursachen kardialer Erkrankungen beitragen, die aufgrund von Spleißdefekten zu veränderten Isoformen kardialer Proteine führen. Dazu sollen Gene für kardiale Spleißfaktoren in hES-Zellen eingebracht und die hES-Zellen in kardiale Zellen bzw. zu sog. „engineered heart tissue“ (EHT) differenziert werden. Anschließend sollen die Wechselwirkungen zwischen Spleißfaktoren und ihren Substraten analysiert, die Substratspezifitäten von Spleißfaktoren ermittelt und ihre Beteiligung am Spleißen von spezifischen Isoformen kardialer Transkripte bestimmt werden. Außerdem sollen weitere Moleküle und Signalwege identifiziert werden, die insbesondere für ein differentielles Spleißen während der Entwicklung von kardialen Zellen des Menschen unter den 3D-Bedingungen der EHTs wesentlich sind. Die Arbeiten werden teils im Vergleich mit murinen ES-Zellen, teils im Vergleich mit hiPS-Zellen durchgeführt.

Gegenstand des elften Forschungsprojektes (86. Genehmigung) ist die Entwicklung und Optimierung von Methoden für die gezielte genetische Veränderung humaner pluripotenter Stammzellen, um die Differenzierung in

mesenchymale Zelltypen zu verstärken und geeignete Ausgangszellen für die Differenzierung in mesenchymale Stromazellen bereitzustellen. Das Projekt ist in das EU-Projekt „Pluripotent Stem Cell Resources for Mesodermal Medicine“ (PluriMes) eingebettet, dessen Ziel u. a. in der detaillierten Charakterisierung von aus humanen pluripotenten Stammzellen abgeleiteten mesodermalen Vorläuferzellen sowie der Bereitstellung von reproduzierbar und in für Zelltherapien ausreichenden Mengen gewinnbaren, genetisch stabilen und gut charakterisierten mesenchymalen Stromazellen besteht.

Die Etablierung eines dreidimensionalen In-vitro-Kultursystems, mit dem aus pluripotenten embryonalen Stammzellen generierten neuronalen Vorläuferzellen ein Netzwerk verschiedener, miteinander agierender neuraler Zellen geschaffen werden kann, ist Ziel des zwölften Forschungsvorhabens (87. Genehmigung). Dieses 3D-Netzwerk soll langfristig als Referenzmodell für den Vergleich mit aus humanen iPS-Zellen und Patientenspezifischen iPS-Zellen konstruierten 3D-Netzwerken dienen und mittelfristig eine Untersuchung der Pathogenesemechanismen von neurodegenerativen Erkrankungen ermöglichen.

Im 13. Forschungsvorhaben (88. Genehmigung) sollen die importierten hES-Zellen für zwei Teilprojekte eingesetzt werden. Im ersten Teilprojekt sollen Kulturbedingungen entwickelt werden, unter denen die Etablierung und Aufrechterhaltung eines „naiven“ Pluripotenz-Status humaner ES-Zellen möglich ist. Durch systematische Untersuchung von Faktoren, die die Reprogrammierungseffizienz in humanen somatischen Zellen erhöhen oder in murinen ES-Zellen die Aufrechterhaltung des naiven Pluripotenz-Phänotyps verbessern sollen – ebenso wie durch die bioinformatische Modellierung von intrazellulären Signalwegen – jene Faktoren identifiziert werden, die zur Etablierung und Aufrechterhaltung des naiven Pluripotenz-Status in humanen Zellen beitragen können. Das zweite Teilprojekt beschäftigt sich mit der Differenzierung von pluripotenten humanen Zellen in verschiedene Nierenvorläuferzellen und Endothelzellen, die in terminal differenzierte

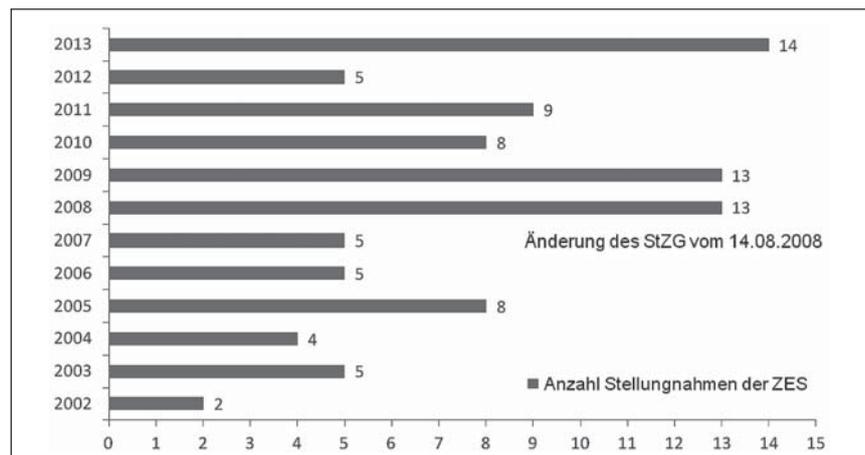


Abbildung 1: Anzahl der von der ZES gegenüber dem RKI abgegebenen Stellungnahmen in den Jahren 2002–2013

Nierenzelltypen weiterentwickelt werden sollen. Dieses Teilprojekt kann neue Erkenntnisse über molekulare Vorgänge bei der Nierenentwicklung erbringen und langfristig auch für therapeutische Ansätze in der regenerativen Medizin von Bedeutung sein. Die Arbeiten sollen auch unter Nutzung „naiver“ hES-Zellen und im Vergleich mit hiPS-Zellen durchgeführt werden.

Weitere Informationen zum Inhalt der Forschungsvorhaben können dem Register des RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html) entnommen werden. Die wesentlichen Argumente der ZES, die die Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, ihre ausreichende Vorklärung sowie die Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen begründen, haben jeweils auch Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

Von den 13 im Berichtszeitraum beratenen Anträgen wurden acht von Forschergruppen eingereicht, die bislang keine Genehmigung nach dem StZG hatten. Fünf Anträge wurden von Gruppen/Institutionen gestellt, die bereits in der Vergangenheit Genehmigungen erhalten hatten. Alle Anträge wurden nach Prüfung durch die ZES vom RKI genehmigt. In ihrer nunmehr elf Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES insgesamt 90 Anträge auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen beraten. Im Ergebnis wurden bislang 91 Stellungnahmen an das RKI abgegeben. Das RKI ist bisher in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt.

Aus Abbildung 1 kann die Anzahl der jährlich von der ZES erstellten Stellungnahmen zu Anträgen nach dem StZG entnommen werden. Sie zeigt, dass seit der Änderung des StZG im Jahr 2008 und der Verschiebung des Stichtags für die Gewinnung von hES-Zellen im Herkunftsland von 2002 auf den 1. Mai 2007 deutlich mehr Anträge als vorher beim RKI eingereicht und von der ZES befürwortet wurden.

Zurzeit können in Deutschland 68 Gruppen an 45 Forschungseinrichtungen genehmigte Forschungsarbeiten mit hES-Zellen durchführen. Nach Kenntnis der ZES haben die aus genehmigten Forschungsvorhaben hervorgegangenen Ergebnisse von 23 Arbeitsgruppen Eingang in 102 wissenschaftliche Originalpublikationen gefunden, in denen Inhaber von Genehmigungen nach dem StZG als verantwortliche Autoren benannt sind. Abbildung 2 veranschaulicht die Entwicklung der Publikationstätigkeit deutscher Forscher bezüglich ihrer Forschung mit hES-Zellen während der Laufzeit des StZG. Zahlreiche weitere Originalpublikationen entstanden im Ergebnis von Kooperationsprojekten auf internationaler Ebene, an denen Inhaber von Genehmigungen nach dem StZG beteiligt waren.

■ 3. Entwicklungen und Tendenzen der Stammzellforschung

1. Die im Berichtszeitraum beantragten Forschungsvorhaben beschäftigen sich zum einen mit der Verbesserung der Dif-

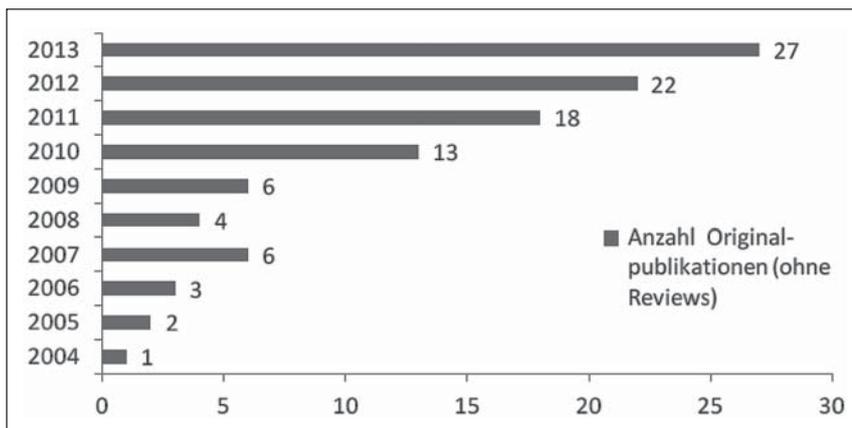


Abbildung 2: Publikationen deutscher Stammzellforscher unter Nutzung von hES-Zellen. Es wurden nur Publikationen berücksichtigt, in denen der für die Studie verantwortliche Autor in Deutschland tätig ist

ferenzierung von hES-Zellen in Zelltypen, wie z. B. neurale, kardiale, hämatopoetische, pankreatische oder renale Zellen und deren Subtypen. Diese Arbeiten sollen insbesondere der Aufklärung von molekularen Vorgängen dienen, die während der Differenzierung in diese Zelltypen ablaufen. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse können auch Grundlage für neue Zellmodelle sein, die Relevanz für die Prüfung der Wirksamkeit bzw. Toxizität von Medikamenten und zur Untersuchung der Ursachen pathologischer Vorgänge auf zellulärer Ebene haben. Langfristig können die Arbeiten an hES-Zellen auch Grundlagen für die Entwicklung von Zellersatztherapien beim Menschen liefern.

Parallel zu hES-Zellen werden in der Mehrzahl der Vorhaben auch humane reprogrammierte somatische Zellen (hiPS) verwendet und vergleichend mit hES-Zellen untersucht. Dabei werden in mehreren Vorhaben neben hiPS-Zellen, die von gesunden Probanden abgeleitet wurden, auch hiPS-Zellen, die von Patienten mit verschiedenen Erkrankungen gewonnen wurden, eingesetzt, um Veränderungen in den molekularen Eigenschaften der hiPS-Zellen und aus ihnen abgeleiteter differenzierter Zellen zu bestimmen. Dies soll zu neuen Erkenntnissen über molekulare Ursachen der jeweiligen Erkrankung führen. Wie auch in den vorangegangenen Jahren besteht weiterhin ein großes Interesse an der Aufklärung von Pathogenesemechanismen genetisch bedingter Erkrankungen auf zellulärer Ebene. Dazu werden im Allgemeinen krankheitsspezifische hu-

mane iPS-Zellen genutzt, die mit hES-Zellen oder mit hiPS-Zellen gesunder Probanden verglichen werden. Aber auch die gezielte Mutation von Genen, die für bestimmte monogenetische Erkrankungen ursächlich sind, in hES-Zellen wird zunehmend als Option für die Herstellung krankheitsspezifischer hES-Zellen angesehen. Diese Arbeiten beruhen auf der Verfügbarkeit deutlich verbesserter Methoden für die genetische Veränderung humaner pluripotenter Stammzellen. Die Analyse der Effekte, die bei der Differenzierung der modifizierten hES-Zellen auftreten, lassen Rückschlüsse auf das Stadium zu, in dem die mit Erkrankungen assoziierten Mutationen phänotypisch wirksam werden und ggf. zu Fehlentwicklungen führen. Zudem können durch den Vergleich mit patientenspezifischen hiPS-Zellen mögliche Unterschiede in den verschiedenen krankheitsspezifischen Zellmodellen, die auf hES- und hiPS-Zellen basieren, detektiert werden. Ferner können genetische Defekte in Zellen mittels verschiedener Gentransfertechniken korrigiert und die „reparierten“ Zellen, z. B. hinsichtlich ihres Differenzierungsverhaltens, mit genetisch unveränderten hES- oder hiPS-Zellen, die den gleichen genomischen Hintergrund haben wie die „reparierten“ Zellen, verglichen werden.

2. Seit den Erstpublikationen in den Jahren 2006 und 2007, die die Reprogrammierung somatischer Zellen in den embryonalen Zustand beschrieben, nehmen die internationalen Aktivitäten im Bereich der Stammzellforschung und die Untersuchungen an hiPS-Zellen sowie

der Vergleich ihrer Eigenschaften mit hES-Zellen kontinuierlich zu. Dass die Forschung an pluripotenten Stammzellen sowohl vergleichende Studien an hiPS-Zellen als auch an hES-Zellen umfasst, lässt sich auch in Deutschland anhand der seit 2007 genehmigten Forschungsvorhaben feststellen (siehe Abb. 3). In ca. zwei Drittel der nach dem StZG seit 2007 genehmigten Forschungsvorhaben werden hiPS-Zellen und hES-Zellen parallel untersucht. hES-Zellen werden in einem Teil der Studien als Referenzmaterial für die Untersuchung von hiPS-Zellen benötigt. Das ist darin begründet, dass trotz umfassender internationaler Forschungsaktivitäten derzeit nicht ausreichend geklärt ist, inwieweit hiPS-Zellen und hES-Zellen in ihren Eigenschaften, beispielsweise ihren epigenetischen Charakteristika oder ihrem Differenzierungsvermögen in bestimmte Zelltypen, vergleichbar sind. Dies ist auch durch die große Variabilität der verschiedenen hiPS-Zell-Linien bedingt, die u. a. mit der jeweils gewählten Reprogrammierungsmethode, mit dem als Ausgangsmaterial für die Reprogrammierung verwendeten Zelltyp und dem Alter sowie den Eigenschaften des Zellspenders in Zusammenhang stehen kann. Auch das epigenetische Gedächtnis von hiPS-Zellen hat Einfluss auf die Eigenschaften der Zellen. hES-Zellen dienen aber nicht nur zu Vergleichszwecken, sondern stellen weiterhin einen eigenständigen Forschungsgegenstand dar. Dies betrifft Fragen der Grundlagenforschung (z. B. nach den Grundlagen zellulärer Pluripotenz oder entwicklungsbiologische Fragestellungen) sowie Projekte, in denen es um methodische Fragestellungen geht, beispielsweise zur Entwicklung von Differenzierungsprotokollen oder zu Möglichkeiten der genetischen Modifikation humaner pluripotenter Stammzellen.

3. In den letzten Jahren publizierte Studien belegen auch für humane ES-Zellen, dass verschiedene Stadien von Pluripotenz existieren. Beschrieben wurden ein „naiver“, stärker ursprünglicher, und ein bereits weiter entwickelter, geprägter („primed“) Zustand. Unter den gängigen Kulturbedingungen befinden sich hES-Zellen im „primed“ Zustand. Jüngst wurde gezeigt, dass „naive“ ES-Zellen aus humanen Blastozysten isoliert und in

Kultur vermehrt werden können und bestehende („primed“) hES-Zellen in einen quasi-„naiven“ Zustand überführt werden können [Gafni et al., Nature 2013]. Bereits im Jahr 2010 konnten zudem hES-Zellen unter reduziertem Sauerstoffdruck gewonnen werden, der den physiologischen Bedingungen der Blastozyste entspricht [Lengner et al., Cell 2010; 141: 872]. Auch diese Zellen haben teilweise Eigenschaften „naiver“ hES-Zellen. Die Eigenschaften „naiver“ hES-Zellen werden derzeit intensiv untersucht. Aufgrund der Stichtagsregelung können neue, unter optimierten Bedingungen abgeleitete, „naive“ hES-Zellen nicht nach Deutschland importiert und hier in Forschungsvorhaben verwendet werden.

4. Ein Trend der internationalen Stammzellforschung ist der Einsatz von hES-Zellen oder von hES-abgeleiteten Zellen für die Prüfung neuer Wirkstoffe auf mögliche Embryotoxizität. Mit differenzierenden hES-Zellen ist es wissenschaftlich erstmals möglich, an humanen Zellen frühe embryologische Entwicklungsprozesse unter der Einwirkung von Teratogenen, embryotoxischen Stoffen und/oder Umweltchemikalien zu analysieren. Ferner können aus hES-Zellen differenzierte Zellen als Testsysteme für die Bestimmung potentieller kardialer, neuraler oder auch leberspezifischer Wirkungen von Substanzen entwickelt werden. Auf humanen ES-Zellen basierende In-vitro-Modelle befinden sich zwar noch in der Entwicklung, aber die bisher publizierten Testsysteme sind äußerst erfolgversprechend. Humane ES-Zellen bieten aufgrund ihrer Entwicklungsfähigkeit einzigartige Möglichkeiten, Wirkungen von Substanzen und deren Wirkmechanismen zu analysieren und somit potentielle Nebenwirkungen von Arzneimitteln sehr früh zu erkennen. Durch die dadurch erlangten medizinischen Erkenntnisse können Gesundheitsgefahren und -risiken für die Patienten

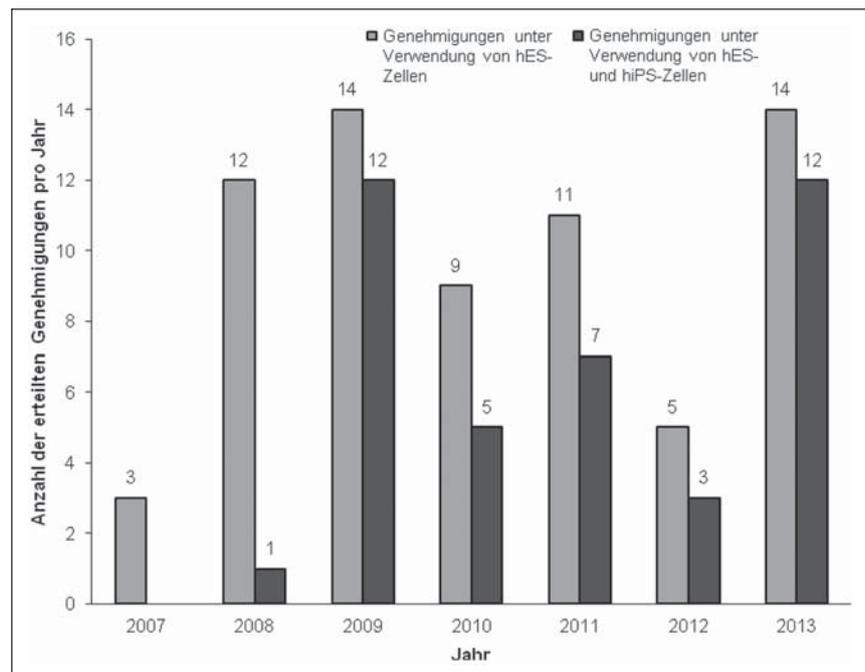


Abbildung 3: Übersicht über genehmigte Forschungsvorhaben 2007–2013, in denen nur hES-Zellen (grau) bzw. hES- und hiPS-Zellen gemeinsam (schwarz) verwendet werden (Stand: Dezember 2013)

ten und Probanden mit größerer Wahrscheinlichkeit früher erkannt und so besser vermieden werden. Insofern könnte durch In-vitro-Untersuchungen von humanen, aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen im Bereich der Arzneimittelentwicklung auch die Sicherheit von Probanden in klinischen Studien im Rahmen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes erhöht werden.

Die Weiterentwicklung dieser Toxizitätstestsysteme kann dazu beitragen, den Mangel an geeigneten menschlichen Zellen und Geweben für Toxizitätsbewertungen weitgehend zu beheben. Zudem könnte solche Forschung dazu beitragen, die Zahl der Tierversuche zu vermindern.

5. Am 7. Mai 2013 wurde das „Deutsche Stammzellnetzwerk“ (German Stem Cell Network, GSCN) mit dem Ziel gegründet, deutsche Aktivitäten und Initia-

tiven in der Stammzellforschung zu bündeln, sich besser mit internationalen Forschern zu vernetzen, strategische Fachgruppen aufzubauen und Ansprechpartner für die Politik zu sein. Die erste Konferenz des GSCN fand vom 11. bis 13. November 2013 in Berlin statt.

Der elfte Tätigkeitsbericht wurde auf der 74. ordentlichen Sitzung der ZES am 20. Januar 2014 einstimmig angenommen.

Korrespondenzadresse:

Prof. em. Dr. Dr. Henning M. Beier
 Direktor des Instituts für Anatomie und Reproduktionsbiologie a. D.
 Institut für Molekulare und Zelluläre Anatomie
 Universitätsklinikum Aachen
 D-52057 Aachen, Wendlingweg 2
 E-Mail: hmbeier@ukaachen.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)