

vfa/vfa bio-Positionspapier „Zelltherapeutika“

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammen mit den Gentherapeutika und den biotechnologisch bearbeiteten Gewebezubereitungen zählen Zelltherapeutika gemäß der europäischen Arzneimittelgesetzgebung zu den „Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP)“. Innerhalb der Zelltherapeutika bilden Stammzelltherapien eine eigene Gruppe. Die Forschung zu und die Behandlung mit humanen Stammzellen ist in Deutschland ein intensiv diskutiertes Thema.

Seite 1/16

Es existieren mehrere Arten humaner Stammzellen, z.B. humane adulte und humane embryonale Stammzellen. Während einige Arten humaner adulter Stammzellen bereits seit langem bei Stammzelltransplantationen zum Einsatz kommen, befindet sich die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen derzeit noch weitgehend im Stadium der Grundlagenforschung. Die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen beinhaltet Chancen für die Therapie vieler bisher nicht oder nur unzureichend behandelbarer Krankheiten. Der vfa plädiert deshalb für die weitere Erforschung des Potenzials humaner embryonaler Stammzellen. Dazu gehören auch Testsysteme auf Basis humaner embryonaler Stammzellen, mit denen die Prüfung von Wirkstoffen bei der Arzneimittelentwicklung verbessert werden könnte. Nach heutigem Wissensstand kann die Forschung mit adulten Stammzellen diejenige mit embryonalen Stammzellen nicht ersetzen. Daher sollte zum jetzigen Zeitpunkt die Forschung nicht ausschließlich auf adulte Stammzellen beschränkt werden.

Das reproduktive Klonen von Menschen (z. B. nach der sog. Dolly-Methode) stellt eine Verletzung der Menschenwürde dar und birgt hohe Risiken für die physische und psychische Gesundheit der betroffenen Menschen und ihrer Nachkommen. Daher spricht sich der vfa nachdrücklich für ein internationales Verbot dieser Art des Klonens aus. Im Hinblick auf das therapeutische Klonen sollte es dagegen jedem Land überlassen bleiben, ob dies erlaubt ist oder nicht. National sollte mittelfristig ein Wegfall der Stichtagsregelung im Stammzellgesetz und eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes angestrebt werden. Dieses sollte unter strikten Voraussetzungen – wie in den meisten EU-Ländern – die Verwendung überzähliger Embryonen für die Stammzellforschung ermöglichen.

Gerade im Hinblick auf die demografische Entwicklung mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung ist auch mit einem Anstieg bei chronischen meist im Alter auftretenden Krankheiten zu rechnen. Dafür werden neue Therapiemöglichkeiten benötigt, die gerade auch aus dem Bereich der Zelltherapeutika kommen könnten. In Deutschland sollte die Forschung in diesem Bereich hohe Priorität haben.

Inhalt

Seite 2/16

ZUSAMMENFASSUNG	1
A) Die Grundlagen	3
Zelltherapeutika (ATMP)	3
Welche unterschiedlichen Arten von Stammzellen gibt es?	4
Welches Potenzial bietet die Forschung mit humanen Stammzellen, und wo liegen die Grenzen?	5
B) Stand der Forschung	6
ATMP / Zelltherapeutika	6
Stammzellforschung	6
C) Ausblick	8
ATMP / Zelltherapeutika	8
Stammzellforschung	8
Die Entwicklung des gesetzlichen Rahmens	9
E) Position des vfa	10
APPENDIX 1: Genome Editing	12
APPENDIX 2: Rechtliche Aspekte von Forschung und Therapie mit humanen Stammzellen	13
Situation in Deutschland	13
Situation in Europa	14
Internationale Vereinbarungen	15
ISSCR Richtlinien	16

A) Die Grundlagen

Seite 3/16

Zelltherapeutika (ATMP)

Zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien („Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)“) gehören drei verschiedene Gruppen:

1. Gentherapeutika (siehe dazu auch das [vfa-Positionspapier zur somatischen Gentherapie](#))
2. Zelltherapeutika
3. Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

In der Richtlinie 2009/120/EG der Europäischen Union ist definiert, unter welchen Umständen ein Arzneimittel zu einer dieser Gruppen zählt.

Definition somatisches Zelltherapeutikum:

Für die EU wurden somatische Zelltherapien in der Richtlinie 2009/120/EG definiert. Demnach handelt es sich bei Zelltherapeutika um Arzneimittel,

- die aus Zellen oder Geweben bestehen, die substantiell bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Geweben, die im Empfänger nicht derselben/denselben Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder die derartige Zellen oder Gewebe enthalten.
- denen Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben werden und die zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht werden.

Mit dem Begriff „somatisch“ wird ausgedrückt, dass sich sämtliche Therapien auf Körperzellen beziehen, die also keine Keimbahnzellen sind und damit nicht an Nachkommen vererbt werden.

Der Unterschied zwischen Zell- und Gentherapie besteht darin, dass die Wirkung von Gentherapeutika auf der rekombinanten Nukleinsäure (DNA oder RNA) beruht, die sie enthalten. Bei Zelltherapeutika ist allein die Veränderung ihrer biologischen Eigenschaften oder Funktionen charakteristisch. CAR-T-Zellen werden in der EU als Gentherapeutika eingestuft, da ihre therapeutische Wirkung wesentlich aufgrund des Einbaus einer genetischen Information zustande kommt.

Resultieren aus der Forschung mit humanen Stammzellen neue Arzneimittel, die diese Stammzellen beinhalten, gehören sie zur Gruppe der Zelltherapeutika.

Seite 4/16

In der EU sind derzeit zwei somatische Stammzelltherapien zugelassen (ein Arzneimittel zur Begleittherapie bei Transplantationen und ein Arzneimittel zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln, siehe Kapitel B „Stand der Forschung“).

Welche unterschiedlichen Arten von Stammzellen gibt es?

Die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) befindet sich derzeit noch weitgehend im Stadium der Grundlagenforschung. Sie beinhaltet Chancen für die Therapie vieler bisher nicht oder nur unzureichend behandelbarer Krankheiten.

Nach heutigem Wissensstand kann die Forschung mit adulten Stammzellen diejenige mit embryonalen Stammzellen nicht ersetzen. Derzeit lässt sich nicht abschließend beurteilen, welche Arten von Stammzellen am besten für die Grundlagenforschung und die therapeutische Anwendung geeignet sind und ob am Ende überhaupt Zellen oder vielleicht nur bestimmte Wachstumsfaktoren zum therapeutischen Einsatz kommen. Daher sollte die Forschung nicht ausschließlich auf adulte Stammzellen beschränkt werden.

Stammzellen – adulte, embryonale und induzierte:

Als **adulte Stammzellen** werden solche Stammzellen bezeichnet, die im Körper eines Erwachsenen zu finden sind. Dort sind sie unter anderem im Knochenmark lokalisiert und für Prozesse der Blutbildung und für das Immunsystem wichtig. Meist sind sie **multipotent** und damit in der Lage, sich zu verschiedenen Zelltypen innerhalb eines bestimmten Gewebetyps auszudifferenzieren.

Unter **embryonalen Stammzellen** versteht man Stammzellen, die vor allem in frühen Embryonalstadien auftreten. Diese Zellen sind im Allgemeinen **pluripotent**, das heißt, sie können sich zu jedem Zelltyp eines Organismus weiterentwickeln.

Zusätzlich gibt es noch **induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)**. So werden ehemals ausdifferenzierte Körperzellen bezeichnet, die durch Gentransfers so reprogrammiert wurden, dass sie in ihren Eigenschaften **pluripotenten** Stammzellen ähneln.

Die Grundlagenforschung mit embryonalen Stammzellen wird dazu beitragen, letztendlich das Potenzial der medizinischen Anwendung adulter Stammzellen weiter abzuklären.

Welches Potenzial bietet die Forschung mit humanen Stammzellen, und wo liegen die Grenzen?

Seite 5/16

Die Stammzellforschung wird wichtige Einblicke in die Art und Weise liefern, wie aus undifferenzierten Zellstadien spezialisierte Zellen entstehen, die einen Zellverband, ein Organ und schließlich einen ganzen Organismus bilden. Sie wird Aufschluss darüber geben, wie die genetische Information in zelluläre Eigenschaften und Prozesse umgesetzt wird und wie man diese für die therapeutische Anwendung gezielt beeinflussen kann.

Damit mehrt sie nicht nur das Verständnis elementarer biologischer Vorgänge, sondern sie schafft auch die Grundlagen für die Therapie vieler bislang nur unzureichend oder gar nicht behandelbarer Krankheiten, die etwa auf unkontrollierter Vermehrung von Zellen (z. B. Krebs) oder der Degeneration von Zellen (z. B. Parkinson, Alzheimer, Multiple Sklerose, Rückenmarksverletzungen, aber auch bei Herzerkrankungen und Diabetes) beruhen.

Einige Formen der Stammzellforschung stoßen in ethische und juristische Grenzbereiche vor und werden daher sowohl von Fachleuten als auch von der breiten Gesellschaft umfassend diskutiert.

Global sollten einheitliche rechtliche Mindeststandards für den Umgang mit menschlichem Leben in der frühen Embryonalentwicklung festgeschrieben werden. Dazu zählen für den vfa:

- Die Gewinnung von und Forschung mit pluripotenten embryonalen Stammzellen nur nach zustimmender Beantwortung ethischer und fachlicher Fragen durch eine kompetent besetzte Kommission.
- Das Verbot von Forschung nach dem 14. Tag der Embryonalentwicklung (dem angenommenen Tag des Abschlusses der Einnistung in die Gebärmutter; nach diesem Zeitpunkt beginnt die Entwicklung der Organe).
- Das Verbot des reproduktiven Klonens von Menschen.

B) Stand der Forschung

Seite 6/16

ATMP / Zelltherapeutika

Mit ATMP wollen Forscher Krankheiten therapieren, die bisher nicht oder nur unzureichend mit konventionellen Arzneimitteln (basierend auf chemisch-synthetischen oder biopharmazeutischen Wirkstoffen) therapiert werden können. Der rasante Wissenszuwachs in den Naturwissenschaften und der Medizin geht mit einer Vielzahl neuer Wirkansätze für Medikamente einher. Während sich die Gentherapie-Forschung vor allem auf Krebs sowie Erbkrankheiten konzentriert, stehen bei den derzeit verfügbaren Zell- und Gewebetherapeutika insbesondere nicht genetisch bedingte chronische Krankheiten und akute Verletzungen im Fokus. Insgesamt sind derzeit acht ATMP zentral in der EU zugelassen (Stand November 2018): vier Gentherapien – darunter seit August 2018 zwei CAR-T-Zelltherapien, zwei Zelltherapeutika sowie zwei biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

Eines der beiden zugelassenen Zelltherapeutika (Darvadstrocel) basiert auf humanen Stammzellen (ist also eine Stammzelltherapie) und dient zur Behandlung komplexer perianaler Fisteln bei nicht oder gering aktivem Morbus Crohn. Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die zu unnatürlichen Hohlräumen/Verbindungen zwischen Darm und Haut führt. Mit den aus Fettzellen gewonnenen Stammzellen sollen diese Hohlräume, in denen sich beispielsweise Eiter ansammeln kann, gefüllt werden.

Bei dem anderen Zelltherapeutikum (allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind) handelt es sich um ein Arzneimittel, das aus genetisch modifizierten allogenen T-Zellen (eine Art der Immunzellen) besteht. Es wird bei Stammzelltransplantationen per Infusion verabreicht und dient dazu, sich schnell teilende andere Immunzellen im Fall einer Abstoßungsreaktion gegen das transplantierte Organ abzutöten.

Die zentral zugelassenen biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte dienen der Behandlung äußerer Gewebeerkrankungen, insbesondere Knorpel- und/oder Knieschäden (Sphäroide aus humanen autologen Matrix-assoziierten Chondrozyten) sowie zur Behandlung von Hornhautschäden durch Verbrennungen des Auges (ex vivo expandierte autologe menschliche Hornhautepithelzellen, die Stammzellen enthalten).

Stammzellforschung

In der Grundlagenforschung spielen Stammzellen weiterhin eine sehr prominente Rolle, was sich unter anderem im Medizinnobelpreis 2012 widerspiegelt. Dieser wurde an den Briten John Gurdon sowie an den Japaner Shinya Yamanaka vergeben für deren Entde-

ckungen, dass reife Körperzellen reprogrammiert – also in den Status einer Stammzelle zurückgesetzt – werden können (siehe Erklärung iPS im Kasten auf Seite 4). Damit widerlegten sie die bis dahin geltende Lehrmeinung, dass eine einmal ausdifferenzierte Körperzelle auf ihren spezialisierten Zustand beschränkt bleibt und sich nicht zu anderen Körperzellen entwickeln kann.

Seite 7/16

Auch zu embryonalen Stammzellen werden immer neue Erkenntnisse veröffentlicht. So gelang es Wissenschaftlern bereits, Zelllinien embryonaler Stammzellen zu schaffen, die für die Produktion und den Einsatz in klinischen Studien geeignet sind (GMP-konform). Darauf aufbauend wurden in den USA und Großbritannien bereits erste Studien mit embryonalen Stammzellen gestartet, u.a. zur Therapie von Patienten mit Lähmungen oder ischämischem Schlaganfall.

Im Mai 2013 gründeten Stammzellforscher das Deutsche Stammzellnetzwerk, um auf nationaler sowie internationaler Ebene mit einer Stimme auftreten zu können. Darüber hinaus soll das Netzwerk Forscher bei der Umsetzung von Projekten unterstützen, Forscher und Öffentlichkeit informieren sowie die Nachwuchsförderung vorantreiben.

In Japan wurde 2014 eine Studie begonnen (die nach einer Unterbrechung aus Sicherheitsgründen ab 2015 im Jahr 2017 wieder aufgenommen wurde), die den Einsatz von iPS zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration untersucht. Dabei werden Fibroblasten (Bindegewebszellen) in Vorläuferzellen umgewandelt, um diese dann wieder in Pigmentepithelzellen umzuprogrammieren. Anschließend werden die Zellen in die Netzhaut des Patienten implantiert, wo sie zerstörtes Gewebe ersetzen sollen.

Seit Februar 2015 liegt die erste europäische Zulassung für ein Stammzellpräparat vor – zur Behandlung von Verbrennungsschäden im Auge. Das Präparat basiert auf Hornhautzellen, die Stammzellen enthalten; diese werden dem Patienten per Biopsie aus einem kleinen Bereich der Cornea entnommen und vermehrt. Mit dem Produkt sollen Patienten mit limbalen Stammzell-Defizienz (LSCD) behandelt und entstandene Schäden durch den Verlust der limbalen Stammzellen geheilt werden. Bei der EMA wird dieses Arzneimittel zwar als ATMP (siehe Abschnitt A Grundlagen) geführt, aber nicht als Zelltherapeutikum, sondern als biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt definiert.

C) Ausblick

Seite 8/16

ATMP / Zelltherapeutika

Gerade im Hinblick auf die demografische Entwicklung mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung ist auch mit einem Anstieg bei chronischen meist im Alter auftretenden Krankheiten wie Arthrose, Alzheimer oder Morbus Parkinson, aber auch Augen- und Herzerkrankungen sowie Diabetes zu rechnen. Dafür werden neue Therapiemöglichkeiten benötigt, die gerade auch aus dem Bereich der Zelltherapeutika kommen könnten. Weltweit gibt es daher intensive Forschungsaktivitäten, darunter auch in Deutschland.

Da Deutschland zusammen mit Japan Vorreiter bei der demografischen Entwicklung ist, sollte die Forschung in diesem Bereich auch hier hohe Priorität haben. Außerdem könnten Standortentscheidungen für ATMP-Produktionsstätten zugunsten Deutschlands ausfallen, auch wenn das Land im Vergleich zu den USA, einigen asiatischen Ländern, aber auch EU-Ländern wie Österreich und Irland in Hinblick auf die steuerlichen Bedingungen für den investitionsintensiven Bau neuer Anlagen nicht kompetitiv ist. Dies liegt daran, dass die Produktionsstätten für ATMPs im Vergleich zu denen rekombinanter Proteine weniger kapitalintensiv sind und die in Deutschland vorhandene hohe technische Expertise der Mitarbeiter und das Knowhow im globalen Wettbewerb der Standorte den Ausschlag geben könnten. Um Deutschland hier zum führenden Standort weltweit aufzubauen, müssen adäquate Rahmenbedingungen geschaffen werden.

Stammzellforschung

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW)“ hat 2017 eine Bestandsaufnahme zur Stammzellforschung in Deutschland durchgeführt ([http://www.bbaw.de/publikationen/neuerscheinungen/pdf/BBAW Broschure Stammzellenforschung_PDF-A1b.pdf](http://www.bbaw.de/publikationen/neuerscheinungen/pdf/BBAW_Broschure_Stammzellenforschung_PDF-A1b.pdf)). Dieser beschreibt neben dem aktuellen Stand in Forschung und Medizin auch die große Bandbreite ethischer und rechtlicher Fragen, die dadurch aufgeworfen werden. Des Weiteren leitet der Bericht einige zentrale Kernaussagen und Handlungsempfehlungen ab, u.a.:

- Neue Schlüsseltechnologien wie das Gene Editing (s. APPENDIX 1) bei Stammzellen sollten konsequent und langfristig erforscht und in die Anwendung gebracht werden.
- Zudem sollte die Stammzellforschung finanziell stärker gefördert werden.
- Patienten sollten auf humanen embryonalen Stammzellen basierende Therapien oder die Teilnahme an entsprechenden Studien nicht ohne hinreichende Begründung durch den Staat vorenthalten werden.

- Die Aufhebung der Stichtagsregelung bzw. Umwandlung in einen gleitenden Stichtag und die Verwendung von hES-Zellen auch für Diagnostik, Prävention und Therapie sollten eingeführt werden.

Seite 9/16

Die Entwicklung des gesetzlichen Rahmens

Damit Deutschland auf europäischer Ebene und im internationalen Wettbewerb bei der Stammzellforschung mithalten kann, ist mittelfristig ein Wegfall der Stichtagsregelung im Stammzellgesetz und eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes anzustreben. Dieses sollte unter strikten Voraussetzungen – wie in den meisten EU-Ländern – die Verwendung überzähliger Embryonen für die Stammzellforschung ermöglichen.

Angesichts der international bestehenden großen rechtlichen Unterschiede sollte die Schaffung internationaler Mindeststandards im Umgang mit und für die Gewinnung von humanen pluripotenten embryonalen Stammzellen ein weiteres Ziel sein. Um einen achtlosen Umgang mit embryonalen Zellen zu verhindern, muss die Zulassung von Forschungsprojekten mit embryonalen Stammzellen an das zustimmende Votum einer speziellen Ethik-Kommission gebunden sein.

E) Position des vfa

Seite 10/16

Zelltherapeutika eröffnen Medizinern und Patienten neuartige Wege zur Behandlung und Heilung von Krankheiten, für die bislang nur wenige oder gar keine Arzneimittel zur Verfügung standen. Aus diesem Grund begrüßt der vfa die Forderung, die Forschung zu innovativen Therapien zu unterstützen.

Gerade im Hinblick auf die demografische Entwicklung mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung ist auch mit einem Anstieg bei chronischen meist im Alter auftretenden Krankheiten wie Arthrose, Alzheimer oder Morbus Parkinson, aber auch Augen- und Herzerkrankungen sowie Diabetes zu rechnen. Dafür werden neue Therapiemöglichkeiten benötigt, die gerade auch aus dem Bereich der Zelltherapeutika kommen könnten. Weltweit gibt es daher intensive Forschungsaktivitäten, darunter auch in Deutschland.

Da Deutschland zusammen mit Japan Vorreiter bei der demografischen Entwicklung ist, sollte die Forschung in diesem Bereich auch hier hohe Priorität haben.

Die Stammzellforschung ist für die Erforschung innovativer Medikamente und Therapien ein wichtiges Instrument. Trotz rasanter Fortschritte und erster Erfolgsmeldungen bezüglich adulter Stammzellen sowie der ersten europäischen Zulassung eines Stammzellpräparates sind sowohl Anwendung als auch industrielle Herstellung von auf dieser Forschung beruhenden Arzneimitteln in der Breite aber erst längerfristig zu erwarten.

Der vfa plädiert für die weitere Erforschung des Potenzials humaner Stammzellen. Nach heutigem Wissenstand kann die Forschung mit adulten Stammzellen diejenige mit embryonalen Stammzellen nicht ersetzen. Daher sollte die Forschung aktuell noch nicht ausschließlich auf adulte Stammzellen beschränkt werden. Der vfa geht davon aus, dass die Forschung embryonale Stammzellen zumindest noch für eine Übergangszeit braucht, um das Potenzial der medizinischen Anwendung von adulten Stammzellen abzuklären.

Der vfa begrüßt die Novellierung des Stammzellgesetzes, in deren Rahmen der 1. Mai 2007 als neuer Stichtag festgelegt wird, da hierdurch den Forschern neuere Stammzelllinien zur Verfügung stehen und die Strafandrohung für Stammzellforscher auf das Inland beschränkt wird. Der vfa empfiehlt allerdings darüber hinaus die Einführung eines nachlaufenden Stichtages oder dessen komplette Streichung.

Als Verband global tätiger Unternehmen setzt sich der vfa für die Schaffung von internationalen Mindeststandards im Umgang mit und für die Gewinnung von humanen pluripotenten embryonalen Stammzellen ein. Um einen achtlosen Umgang mit embryonalen Zellen zu verhindern, muss die Zulassung von Forschungsprojekten mit embryonalen Stammzellen an das zustimmende Votum einer speziellen Ethik-Kommission gebunden sein.

Weiterhin fordert der vfa ein internationales Verbot der Forschung mit Embryonen nach dem 14. Tag des Beginns der Embryogenese, da zu diesem Zeitpunkt die Einnistung des Embryos in die Gebärmutter abgeschlossen ist und sich die Schutzwürdigkeit des Embryos erhöht.

Seite 11/16

Das reproduktive Klonen (z. B. nach der sog. Dolly-Methode) stellt eine Verletzung der Menschenwürde dar und birgt hohe Risiken für die physische und psychische Gesundheit der betroffenen Menschen und ihrer Nachkommen. Daher spricht sich der vfa nachdrücklich für ein internationales Verbot dieser Art des Klonens aus.

Die von einigen Seiten erhobenen Forderungen nach einem weltweiten Verbot des therapeutischen Klonens kann der vfa nicht unterstützen. Vielmehr sollte es jedem Land überlassen bleiben, ob es das therapeutische Klonen verbietet oder nicht.

Stand: 11.2018

APPENDIX 1: Gene Editing

Seite 12/16

In den letzten Jahren haben Techniken vermehrt Aufsehen erregt, bei denen nicht einfach neue Gene in den Organismus eingebracht werden, sondern vielmehr das Genom selbst zielgerichtet verändert wird. So können etwa beschädigte Gene repariert oder mutierte Gene abgeschaltet werden. Diese Technologie wird Gene Editing („Genchirurgie“) genannt; sie basiert auf der Entdeckung des CRISPR/Cas9-Systems und wird zunehmend populärer. Forscher fanden heraus, dass mit Hilfe dieses Systems, das aus Bakterien stammt und dort eigentlich der Abwehr gegenüber Viren dient, sehr einfach und gezielt das Erbgut diverser Organismen verändert werden kann.

CRISPR/Cas9

CRISPR ist eine im Laufe der Evolution entstandene Genomsequenz, mit der sich Bakterien gegen Viren wehren. Im Prinzip handelt es sich hierbei um Fragmente viraler DNA, die auf natürlichem Wege in das Bakteriengenom integriert wurden. Werden diese in RNA übersetzt, binden die RNA-Fragmente an Cas (CRISPR associated)-Proteine. Bei Kontakt mit viraler DNA bzw. RNA, deren Sequenz komplementär zur RNA dieses Komplexes ist, bindet selbiger an die DNA bzw. RNA des Virus. Das Cas-Protein zerstört daraufhin das virale genetische Material; eine Vermehrung und Weiterverbreitung des Virus wird verhindert.

Von besonderer Bedeutung ist das Cas-Protein 9 (Cas9), das die DNA-Doppelhelix aufschneidet. In Kombination mit einem synthetischen RNA-Molekül, einer sogenannten Guide-RNA, die beliebige Wunschsequenzen im Genom erkennt, kann diese „DNA-Schere“ an so ziemlich jede Stelle im Genom geführt werden, um dort einen Schnitt herbeizuführen. Unter Zuhilfenahme des zelleigenen DNA-Reparatur-Apparats können an der Schnittstelle nunmehr zusätzliche DNA-Sequenzen integriert werden. Diese Technologie zur Veränderung einzelner Gensequenzen wurde von den Entdeckern CRISPR/Cas9-System genannt und ist auch als Genchirurgie oder Gene Editing bekannt.

Im Bereich der Arzneimittelentwicklung steht weiterhin die somatische Gentherapie im Fokus. Momentan werden 91 Gentherapeutika in Phase-III-Studien geprüft (s. APPENDIX 2). Arzneimittel, die auf dem CRISPR/Cas9-System basieren, befinden sich noch nicht in der klinischen Phase. Für die Zukunft mutmaßen viele Experten jedoch einen Trend weg von der bisherigen Vektor-basierten Gentherapie hin zum Gene Editing.

APPENDIX 2: Rechtliche Aspekte von Forschung und Therapie mit humanen Stammzellen

Seite 13/16

Die Forschung an und mit adulten Stammzellen ist unter den üblichen Bedingungen der Forschung ethisch unproblematisch und rechtlich in Deutschland erlaubt. Auch die wissenschaftliche Arbeit mit primordialen Keimzellen aus abgetriebenen Föten ist rechtlich gem. §5 Embryonenschutzgesetz (ESchG) nicht verboten. Dies gilt nicht für Arbeiten mit pluripotenten embryonalen Stammzellen, wenn im Zuge ihrer Gewinnung ein sich entwickelnder Embryo zerstört wird. Zur Illustration der Problemlage sei kurz die Situation in Deutschland mit der in anderen europäischen Ländern verglichen.

Situation in Deutschland

Das deutsche Embryonenschutzgesetz definiert als Embryo "bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an" sowie "ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum entwickeln vermag" (§8 Abs. 1 ESchG). Die Erzeugung eines Embryos aus Ei- und Samenzelle *in vitro* ist laut Embryonenschutzgesetz nur zulässig zur Herbeiführung einer Schwangerschaft der Frau, von der die Eizelle stammt (§1 Abs. 1 Nr. 2). Eine künstliche Befruchtung zur Herstellung eines Embryos zu Forschungszwecken, z. B. für die Entnahme von ES-Zellen, ist daher untersagt. Auch die Verwendung von sog. überzähligen Embryonen, die bei der *in-vitro*-Fertilisation anfallen können, zu "nicht ihrer Erhaltung dienenden Zwecken" ist untersagt (§2). Dabei geht der Gesetzgeber davon aus, dass in Deutschland keine überzähligen Embryonen erzeugt werden, da nur so viele Eizellen einer Frau befruchtet werden dürfen, wie ihr im Laufe eines Zyklus übertragen werden können (§1 Abs. 1). Tatsächlich gibt es aber auch in Deutschland überzählige Embryonen.

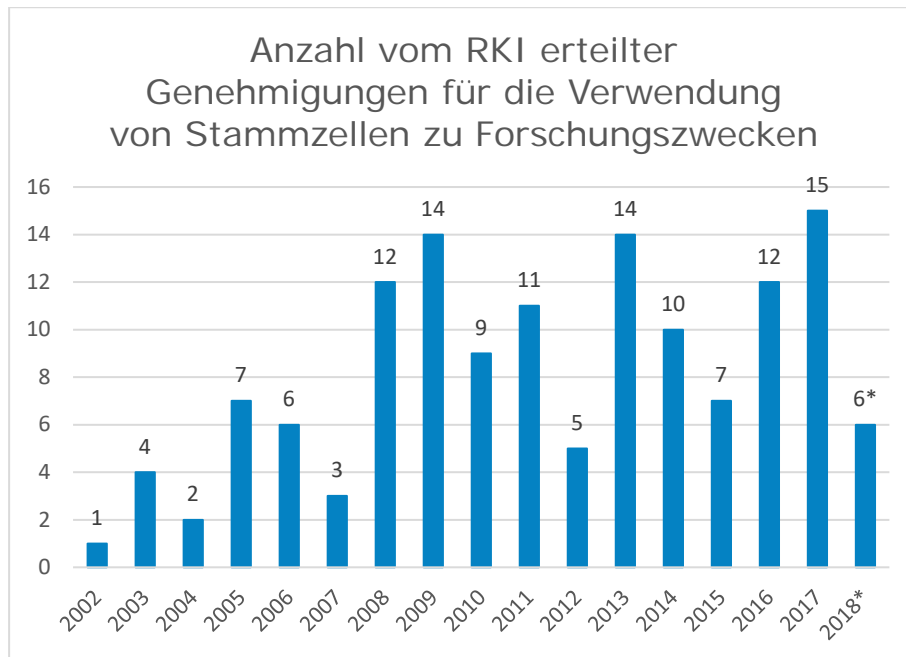
Ebenso sind in Deutschland das reproduktive Klonen und die Keimbahntherapie verboten.

Die rechtliche Situation der Forschung mit importierten pluripotenten embryonalen Stammzellen ist in Deutschland in dem im Juli 2002 in Kraft getretenen Stammzellgesetz (StZG) geregelt. Der Import embryonaler Stammzellen ist danach genehmigungspflichtig, wobei ursprünglich nur vor dem 1. Januar 2002 rechtmäßig gewonnene embryonale Stammzellen importiert werden durften. Allerdings hat der Deutsche Bundestag im April 2008 den Stichtag einmalig vom 1. Januar 2002 auf den 1. Mai 2007 verschoben. Außerdem wird die Strafandrohung auf das Inland beschränkt.

Das Robert Koch-Institut führt ein öffentlich zugängliches Register über die importierten humanen ES und ihre Verwendung zu Forschungszwecken sowie über gleich gelagerte Forschungsvorhaben

in Deutschland. Danach wurden bis Juni 2018 insgesamt 134 Anträge von der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) befürwortet und vom RKI genehmigt (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html):

Seite 14/16



*Stand: 31.07.2018

In mehreren Urteilen setzten der Europäische Gerichtshof (EuGH) und der Bundesgerichtshof (BGH) der Patentierbarkeit von Stammzellverfahren klare Grenzen. So sind Verfahren zur Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen von der Patentierbarkeit ausgeschlossen, wenn für deren Gewinnung Embryonen zerstört werden müssen, wobei bereits die befruchtete Eizelle als Embryo gilt. Werden die menschlichen Stammzellen hingegen mit anderen Techniken gewonnen, beeinträchtigt dies die Patentierbarkeit nicht. 2014 präzisierte der EuGH die vorherige Auffassung in dem Punkt, dass unbefruchtete Eizellen, die sich nicht zu einem Menschen entwickeln können, nicht als Embryo einzustufen sind. Auf solchen Zellen beruhende Verfahren sind demnach patentierbar.

Situation in Europa

In Großbritannien wird nach der derzeitigen Gesetzeslage davon ausgegangen, dass ein Embryo im Frühstadium seiner Entwicklung ein potenzielles menschliches Wesen darstellt, das prinzipiell schutzwürdig ist, dessen Schutzwürdigkeit im Laufe seiner Entwicklung aber zunimmt und folglich am Beginn der Embryogenese gegebenenfalls geringer eingestuft werden darf. Daher darf nach britischer Auffassung in der frühen Phase der Entwicklung eines Embryos dessen Lebensrecht gegen Interessen anderer abgewogen

werden. Über die vorzunehmende Güterabwägung muss hier im Einzelfall eine Kommission entscheiden. Verboten ist in jedem Fall die Forschung mit Embryonen über den 14. Tag ihrer Entwicklung hinaus. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zu diesem Zeitpunkt die Einnistung des Embryos in die Gebärmutter abgeschlossen ist, und die Bildung des Primitivstreifens beginnt. Hiermit geht nach der Ansicht vieler Experten die Entstehung eines Individuums einher, da vor diesem Zeitpunkt noch die Möglichkeit besteht, dass der Embryo sich in eineiige Zwillinge aufteilt bzw. zwei Embryonen miteinander verschmelzen können. In der Vergangenheit war es nicht möglich, Embryonen länger als sieben Tage außerhalb des Uterus am Leben zu halten. Doch 2016 gelang es gleich zwei Forscherteams, Embryonen 13 Tage am Leben zu erhalten, bevor sie das Experiment beendeten, um sich nicht strafbar zu machen.

Ebenso sind Keimbahntherapie und das reproduktive Klonen untersagt; das sogenannte "therapeutische Klonen" ist jedoch unter strengen Auflagen und mit einer Genehmigung im Einzelfall erlaubt. Inzwischen ist in Großbritannien auch die Schaffung von Tier-Mensch-Embryonen für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen erlaubt worden. Da humane Eizellen nur in begrenztem Umfang zur Verfügung stehen und schwierig zu beschaffen sind, können künftig auch tierische Eizellen, z. B. von der Kuh, verwendet werden, nachdem deren Erbgut entfernt wurde. Eine Einpflanzung solcher Embryonen in die Gebärmutter ist aber strikt untersagt.

Neben Großbritannien erlauben inzwischen viele weitere EU-Mitgliedsstaaten die Forschung mit humanen Stammzellen, für deren Gewinnung überzählige Embryonen aus der *in vitro*-Fertilisation verwendet werden. Dazu gehören u. a. Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, die Niederlande, Schweden und Spanien. Auch die Bürger der Schweiz haben sich im November 2004 mit Zweidrittelmehrheit für ein Gesetz ausgesprochen, das die Verwendung von bis zu sieben Tage alten überzähligen Embryonen für die Forschung erlaubt.

Internationale Vereinbarungen

Eine internationale Regelung für die Gewinnung von und den Umgang mit humanen pluripotenten embryonalen Stammzellen existiert nicht. Im "Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin" des Europarates von 1996 ist die Erzeugung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken verboten. Erlauben Landesgesetze Forschung an Embryonen außerhalb des Mutterleibes, so ist für angemessenen Schutz der Embryonen zu sorgen. Im Zusatzprotokoll von 1998 zu diesem Übereinkommen sprechen sich die Mitgliedsstaaten des Europarats gegen das reproduktive Klonen von Menschen aus. Die Festlegung des Beginns

menschlichen Lebens wird den jeweiligen Landesgesetzen überlassen.

Seite 16/16

Die Erklärung der UNESCO „über das menschliche Genom und die Menschenrechte“ aus dem Jahr 1997 wendet sich explizit gegen das reproduktive Klonen von Menschen und verbietet Wissenschaftlern „Praktiken, die der Menschenwürde widersprechen“.

ISSCR Richtlinien

Unter dem Dach der ISSCR (International Society for Stem Cell Research) haben sich führende Stammzellforscher zusammengetan, um länderübergreifende Leitlinien zur Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen zu erarbeiten. Mit diesen Leitlinien, die als Selbstverpflichtung fungieren, regelt die ISSCR viele Arbeiten mit Stammzellen früher Embryonen. So verbietet diese Selbstverpflichtung unter anderem das Klonen von Menschen und legt enge Grenzen für das Erzeugen von Mischwesen aus Tier und Mensch fest. Außerdem will die ISSCR die finanzielle Entlohnung von Eizellspenderinnen einschränken. Generell untersagen die Regularien alle Eingriffe, die wissenschaftlich nicht tatsächlich nötig sind. Im Mai 2016 veröffentlichte die ISSCR eine aktualisierte Version ihrer „Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation (<http://www.isscr.org/guidelines2016>)“.