

Peter Löser, Bettina Hanke, Berlin, Anna M. Wobus, Gatersleben

# Humane pluripotente Stammzellen – Perspektiven ihrer Nutzung und die Forschungssituation in Deutschland

**Die Forschung an humanen pluripotenten Stammzellen hat in den letzten Jahren – insbesondere durch die Etablierung induzierter pluripotenter Stammzellen – großen Auftrieb erfahren. Zudem zeichnen sich seit einiger Zeit Nutzungsoptionen für humane pluripotente Stammzellen ab, die über die ursprünglich angestrebte Verwendung dieser Zellen für regenerative Therapien hinausgehen. Im vorliegenden Beitrag werden die verschiedenen Möglichkeiten und Probleme des Einsatzes dieser Zellen vorgestellt, wobei insbesondere auf klinische Studien mit humanen embryonalen Stammzellen, auf Einsatzmöglichkeiten bei der Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe und in der toxikologischen Testung sowie auf die Etablierung von Zellmodellen für Erkrankungen des Menschen eingegangen wird. Weiterhin wird die derzeitige Situation der Forschung an humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen in Deutschland im internationalen Vergleich diskutiert.**

**H**umane pluripotente Stammzellen (hPS-Zellen) zeichnen sich durch zwei einzigartige Eigenschaften aus: Sie können sich unter Beibehaltung ihrer zellulären Identität beliebig oft teilen, und sie besitzen die Fähigkeit, sich in alle somatischen Zellen sowie in Keimzellen zu differenzieren. Im Unterschied zu „totipotenten“ Zellen (Zygote, befruchtete Eizelle, Blastomeren bis zum 4-Zellstadium) sind pluripotente Zellen allein nicht mehr in der Lage, einen kompletten Organismus zu bilden.

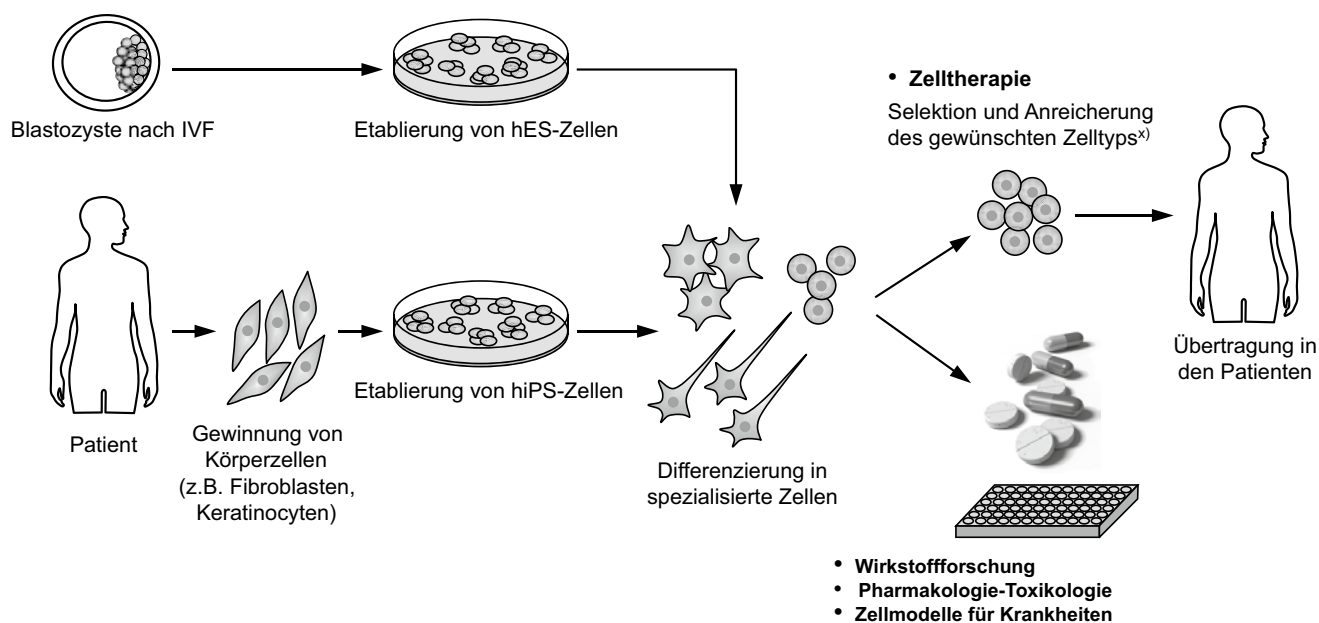
Pluripotente *embryonale* Stammzellen des Menschen (hES-Zellen) waren erstmalig 1998 aus frühen menschlichen Embryonen (Blastozysten) gewonnen worden, die im Rahmen einer *In-vitro*-Fertilisation (IVF) erzeugt, für die Herbeiführung einer Schwangerschaft jedoch nicht mehr benötigt wurden (sog. *überzählige* IVF-Embryonen) [1]. Die Tatsache, dass bei der Ableitung von hES-Zell-Linien in der Regel überzählige frühe Embryonen zerstört werden, wird in manchen Ländern, einschließlich Deutschland, als ethisch problematisch angesehen. Dies führte zu spezifischen gesetzlichen Vorschriften, in denen die Herstellung von hES-Zellen aus frühen Embryonen und ihre Verwendung geregelt werden [2]. Trotz dieser legislativen Beschränkungen und Restriktionen bei der öffentlichen Förderung der hES-Zell-Forschung hat sich das Forschungsfeld in den letzten Jahren stark entwickelt. Derzeit wird in wenigstens 35

Ländern mit hES-Zellen gearbeitet. Bis Ende 2010 lagen nahezu 1900 Original-Publikationen zur experimentellen Forschung an hES-Zellen vor und bereits 2009 existierten weltweit mehr als 1000 humane embryonale Stammzell-Linien [3]. Die Anziehungskraft, die von hES-Zellen für Forscher und Ärzte ausgeht, entsteht vor allem aus ihrer Fähigkeit, sich *in vitro* (d. h. außerhalb des Organismus) in nahezu alle menschlichen Zelltypen entwickeln zu können. Damit könnten Zelltypen des Menschen, die beispielsweise für die Arzneimittelentwicklung oder für die regenerative Medizin benötigt, aber bislang nicht oder nur in geringem Maße verfügbar sind, für die Forschung und die medizinische Praxis zugänglich werden (Abb. 1). Tatsächlich ist es in der Vergangenheit gelungen, eine Vielzahl von menschlichen Zelltypen aus hES-Zellen herzustellen, beispielsweise Zellen des Nerven- und Blutsystems, des Herzens, der Leber, der Haut oder der Bauchspeicheldrüse. Über vergangene Entwicklungen auf dem Gebiet der Forschung mit hES-Zellen ist in einer früheren Ausgabe der NR berichtet worden [4].

## Humane embryonale und induzierte pluripotente Stammzellen

Ein weiterer Typ pluripotenter Stammzellen sind sog. induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen). Diese Zellen wurden durch Reprogrammierung mit Hilfe von Transkriptionsfak-

## Übersicht



**Abb. 1.** Anwendungsmöglichkeiten von hPS-Zellen. Humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) stammen aus überzähligen Embryonen nach *In-vitro*-Fertilisation (i. allg. aus Blastozysten), während humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) durch Reprogrammierung von somatischen Zellen eines Patienten gewonnen werden. Sowohl hES- als auch hiPS-Zellen können dann in spezialisierte Zelltypen differenziert werden und diese beispielsweise zur Entwicklung neuer Wirkstoffe, in der Pharmakologie-Toxikologie und zur Etablierung von humanspezifischen Krankheitsmodellen eingesetzt werden (unten). Zelltherapeutische Anwendungen (oben), die eine Selektion und Anreicherung des gewünschten Zelltyps sowie möglicherweise auch eine genetische Veränderung in den Zellen erfordern (x), sind als längerfristiges Ziel anzusehen.

toren erstmals im Jahr 2006 aus Mauszellen hergestellt. Durch Einschleusung von vier Genen, deren Produkte mit Pluripotenz assoziiert sind und die in somatischen Zellen i. allg. nicht mehr exprimiert werden (Oct4, Sox2, Klf4, c-myc), konnten Yamana und Mitarbeiter Hautzellen aus Mäusen in einen Zustand zurückversetzen, der dem von embryonalen Stammzellen der Maus entsprach [5]. Bei diesem Prozess wird das Epigenom der differenzierten Zellen in einen embryonalen Entwicklungszustand zurückversetzt [6, 7]. Die im Epigenom einer Zelle gespeicherte Information, beispielsweise spezifische Formen der Methylierung der genomischen DNA und deren Assoziation mit bestimmten Proteinen, ist die Grundlage dafür, dass bezüglich ihrer DNA-Sequenz identische Zellen unterschiedliche Entwicklungsprogramme durchlaufen und sich zu Zelltypen verschiedenen Phänotyps und verschiedener Funktion entwickeln. Nur ein Jahr später konnte das Verfahren der Reprogrammierung auch auf menschliche Zellen übertragen werden [8, 9]. Induzierte pluripotente Stammzellen zeigen die zentralen Eigenschaften von embryonalen Stammzellen. Sie besitzen ebenfalls die Fähigkeit zur unbegrenzten Selbstvermehrung und können alle Zelltypen des Körpers sowie (in der Maus) auch der Keimbahn bilden.

Humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) haben gegenüber hES-Zellen den wesentlichen Vorteil, dass sie theoretisch aus Zellen jedweder Person gewonnen werden können. Dies verleiht diesem Zelltyp ein großes Potential sowohl auf dem Gebiet der regenerativen Medizin als auch in der Arzneimittelentwicklung und toxikologischen Forschung (siehe Abb. 1). So ist es beispielsweise denkbar, einem Patienten mit einer schweren Lebererkrankung künftig Hautzellen zu entnehmen, diese in pluripotente Stammzellen zu reprogrammieren, sie *in vitro* zu Leberzellen oder gar Lebergewebe zu differenzieren

und anschließend in den Patienten zurückzugeben. Dieses Konzept der regenerativen Medizin hätte den Vorteil, dass die transplantierten Zellen vom Patienten selbst stammen und (anders als genetisch fremdes Spendermaterial auf der Grundlage von hES-Zellen) vermutlich vom Immunsystem des Patienten nicht abgestoßen würden. Allerdings gibt es diesbezüglich auch kontroverse Befunde (siehe Punkt 5, 455). Patientenspezifische Zellen könnten aber auch genutzt werden, um individuelle Arzneimittelrisiken (beispielsweise durch eine genetische Prädisposition des Patienten bedingte Nebenwirkungen) bereits vor Verabreichung des Medikamentes in Zellkultur feststellen zu können. Weitere vielversprechende Optionen der Nutzung von hiPS-Zellen bestehen in der Entwicklung von Zellmodellen für Erkrankungen des Menschen, mit deren Hilfe Krankheitsverläufe auf zellulärer Ebene erforscht und neue Medikamente entwickelt werden könnten (siehe Abschnitt 2, S. 456).

In den letzten vier Jahren sind erhebliche Fortschritte in der Forschung an hiPS-Zellen erzielt worden, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung effektiverer und weniger invasiver Methoden der Reprogrammierung. So konnten die Zahl der zur Reprogrammierung benötigten Gene vermindert und die ursprünglich zur Reprogrammierung genutzte Übertragung von Genen mittels Viren, die sich in das Genom integrieren und damit unerwünschte Veränderungen im Genom auslösen können, durch andere Methoden der Reprogrammierung ersetzt werden, beispielsweise durch Nutzung von mRNA oder Proteinen [10–12]. Die zur Reprogrammierung benötigten Gene können nach Abschluss des Reprogrammierungsprozesses mittlerweile auch wieder aus den Zellen entfernt werden, so dass keine dauerhafte genetische Veränderung der reprogrammierten Zellen zu befürchten wäre [13]. Zahlreiche Arbeiten bestätigten,

dass sich hiPS-Zellen in viele menschliche Zelltypen entwickeln können, auch wenn Fragen nach der Vergleichbarkeit mit hES-Zellen noch offen sind. Allerdings gibt es auch Hinweise darauf, dass hiPS-Zellen teilweise Eigenschaften aufweisen, die einer Nutzung in der regenerativen Medizin entgegenstehen könnten. Dies betrifft genetische Veränderungen, wie chromosomale Veränderungen oder Variationen in der Kopienzahl bestimmter Genabschnitte, die vermutlich durch den Reprogrammierungsprozess und die daran anschließende Kultivierung der hiPS-Zellen ausgelöst werden [14–16]. Ferner wurde auch eine teils unvollständige und abnorme Reprogrammierung der Zellen beobachtet, was die Präsenz eines „epigenetischen Gedächtnisses“ nahelegt: die reprogrammierten Zellen weisen in ihrem Epigenom demnach noch Spuren jener somatischen Zellen auf, aus denen sie stammen, und differenzieren bevorzugt in Zellen des entsprechenden Gewebes [17]. Die Zellen wären dann folglich nur eingeschränkt entwicklungsfähig. Die Signifikanz dieser Beobachtungen ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt, die Zahl der untersuchten Zell-Linien eher gering und der Einfluss beispielsweise der Reprogrammierungsmethode auf die genetische und epigenetische Stabilität der Zellen noch nicht vollständig bekannt. Es ist ferner anzumerken, dass auch hES-Zellen im Verlauf ihrer Kultivierung kritische genetische Veränderungen erwerben können [18], und auch für hES-Zellen wurde gezeigt, dass verschiedene Linien sich mehr oder weniger gut für die Differenzierung in bestimmte Zelltypen eignen [19]. Es ist Aufgabe künftiger Forschungen zu klären, ob die beobachteten genetischen und epigenetischen Besonderheiten ein generelles Phänomen von hiPS-Zellen sind, ob sie grundsätzliche Unterschiede zu hES-Zellen begründen und welche Relevanz sie für die Nutzung dieser Zellen in *In-vitro*-Anwendungen und für die regenerative Medizin haben.

### Einsatz humaner pluripotenter Stammzellen in Medizin und Forschung

#### 1. Anwendungen für regenerative Zelltherapien

Eine wesentliche Eigenschaft pluripotenter Zellen ist die Fähigkeit, sich in die verschiedenen Zelltypen des Körpers zu entwickeln. Die seit der ersten Etablierung von hES-Zellen vertretene Auffassung, aus diesen Zellen künftig Zellen oder Gewebe gewinnen und diese im Zuge von Gewebeersatztherapien in Patienten transplantieren zu können, war und ist ein wesentliches Argument der Befürworter der hES-Zell-Forschung; es spielt auch heute vor allem in den USA in Debatten um die staatliche Förderung der hES-Zell-Forschung eine zentrale Rolle. Die klinische Anwendung von aus hES-Zellen, aber auch von aus hiPS-Zellen gewonnenen Zellderivaten ist aufgrund derzeit noch ungelöster Probleme eine komplexe Herausforderung:

1. Die Transplantation von hPS-Zell-Derivaten birgt das Risiko der Bildung von Teratomen und möglicherweise Tumoren. Dies wurde für hES-Zellen verschiedentlich im Tierexperiment beobachtet. Bezüglich hiPS-Zellen wird in der Literatur auch die Auffassung vertreten, dass diese ein gegenüber hES-Zellen sogar erhöhtes Risiko zur Tumorbildung aufweisen könnten [20].

2. Die nach gegenwärtigen Protokollen aus hPS-Zellen gewonnenen (differenzierten) Zellen zeigen häufig keinen reifen, sondern einen eher fötalen Phänotyp. Inwieweit die Zellen nach Transplantation *in vivo* reifen und damit funktionsfähig werden können, ist noch nicht abschließend geklärt.
3. Die Frage, ob und inwieweit sich aus hPS-Zellen *in vitro* differenzierte Zellen nach Transplantation überhaupt in das Wirtsgewebe integrieren können und funktionsfähige Kontakte zu anderen Zellen im Gewebe aufnehmen oder an die Blutversorgung angeschlossen werden können, ist wenig untersucht. Dies wäre jedoch die Voraussetzung für therapeutische Effekte.
4. Aus hPS-Zellen differenzierte Zellen können derzeit in der Regel noch nicht effizient in der notwendigen Menge und Qualität hergestellt werden. Problematisch ist vor allem, dass die hPS-Zell-Kultivierung sehr spezifische Bedingungen erfordert, unter denen keine spontane Differenzierung auftreten, die Zellen ihre Pluripotenz bewahren und die genetische und epigenetische Stabilität auch während längerer Kulturzeiten erhalten bleiben sollten. Kritisch ist die oben erwähnte Akkumulation chromosomaler und subchromosomaler Veränderungen im Verlaufe der Kultivierung, die sowohl bei hES- als auch bei hiPS-Zellen beobachtet wurde.
5. Aus hES-Zellen abgeleitete Zellen werden vom Immunsystem des Transplantatempfängers als „fremd“ erkannt und abgestoßen. Folglich wäre nach Transplantation solcher Zellen eine (lebenslange) Immunsuppression erforderlich. Dieses Problem wurde für (autologe) hiPS-Zellen bislang nicht gesehen, weil hier der Spender des Ausgangsmaterials für die Herstellung der hiPS-Zellen gleichzeitig der Empfänger des aus diesen Zellen hergestellten Transplantates wäre. Allerdings stehen dieser Annahme jüngste Ergebnisse aus Mausstudien entgegen, in denen Teratome aus iPS-Zellen, nicht aber aus ES-Zellen einer genetisch identischen Maus vom Transplantatempfänger abgestoßen wurden [21].

In den USA wurden nach teils langwierigen Genehmigungsverfahren bislang drei klinische Studien durch die zuständige Behörde, die U.S. Food and Drug Administration (FDA), bewilligt, bei denen aus hES-Zellen abgeleitete Zellderivate für die Therapie bislang unheilbarer Krankheiten (irreversible Verletzungen des Rückenmarks, Makuladegeneration) eingesetzt werden. Diese Entscheidungen der FDA wurden in der Fachöffentlichkeit aufgrund der oben genannten Probleme vielfach kritisiert. Als problematisch wird vor allem die Tatsache angesehen, dass präklinische Studien allein in Nagern erfolgten und die Ergebnisse vor dem klinischen Einsatz nicht an größeren Versuchstieren (z.B. Schweinen oder Primaten) überprüft wurden [22]. Einer weiteren klinischen Studie wurde in Südkorea bereits von der zuständigen Ethik-Kommission zugestimmt, die behördliche Genehmigung steht aber noch aus (Tab. 1).

Bei den bereits bewilligten Studien mit aus hES-Zellen gewonnenen Zellen geht es vor allem um Fragen nach der klinischen Sicherheit der entsprechenden hES-Zell-Derivate und nach der Tolerierung des Transplantates. Im Fall der von der Firma Geron initiierten Studie zur Behandlung von subakuten Wir-

## Übersicht

belsäulenverletzungen wurde als sekundärer Endpunkt für den Studien Erfolg auch eine verbesserte neuromuskuläre Kontrolle oder Sinnesempfindung im unteren Rumpf benannt. Im Falle der der Firma Advanced Cell Technology genehmigten Studien zur Makuladegeneration soll auch die Integration der transplantierten Zellen in die Netzhaut bewertet werden. Humane induzierte pluripotente Stammzellen werden gegenwärtig noch nicht in klinischen Studien zur Gewebeersatztherapie erprobt.

## 2. Bedeutung für die Arzneimittelentwicklung und Krankheitsmodellierung

Während die zelltherapeutische Anwendung von hPS-Zellen großenteils noch hypothetischer Natur ist und klinische Studien bislang nur vereinzelt durchgeführt werden, ist in den letzten Jahren der potentielle Nutzen von hPS-Zellen in der pharmakologisch-toxikologischen Forschung und bei der Arzneimittelentwicklung in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Hier sind es vor allem drei Felder, in denen aus hPS-Zellen abgeleitete Zellen eingesetzt werden können: für die Entwicklung von Screening-Plattformen zur Identifizierung neuer Wirkstoffe, als Grundlage für die Bereitstellung von *In-vitro*-Testsystemen zur möglichst frühzeitigen Detektion unerwünschter Nebenwirkungen während der Arzneimittelentwicklung und schließlich zur Entwicklung von humanspezifischen Zellmodellen, mit deren Hilfe Krankheiten auf zellulärer Ebene erforscht und Wirkstoffe gegen diese Krankheiten entwickelt werden könnten („krankheitsspezifische Zellmodelle“).

### • Identifizierung neuer Wirkstoffe

Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel spielen zelluläre *In-vitro*-Testsysteme vor allem in der frühen Phase der Identifizierung und Verifizierung von Wirkstoffen eine ausschlaggebende Rolle. Dabei werden Testsubstanzen üblicherweise in Hochdurchsatzverfahren bezüglich der gewünschten Wirkung auf ein pharmakologisches Ziel („target“) getestet, beispiels-

weise auf die Bindung an einen Rezeptor oder hinsichtlich der Aktivierung bzw. Hemmung eines Signalweges. Die als „positiv“ identifizierten Substanzen werden dann in einer Reihe weiterer *In-vitro*-Tests bezüglich ihrer Effizienz und Sicherheit untersucht. Auf diesem Weg wird die Zahl der geeignet erscheinenden Substanzen weiter eingengt, was letztlich zu Arzneimittelkandidaten führt.

Gegenwärtig erfolgt das Screening meist unter Nutzung immortalisierter tierischer und humaner (genetisch veränderter) Zell-Linien. Testsysteme auf Basis solcher Zellen sind zwar reproduzierbar, zuverlässig und relativ kostengünstig, jedoch weisen immortalisierte Zellen häufig Eigenschaften auf, die nicht mit denen von primären Zellen übereinstimmen. Die Expression von Genen, die zur Modellierung des spezifischen Stoffwechsel- oder Signalweges in diese Zellen übertragen werden müssen, erfolgt dann meist auf unphysiologischem Niveau, und die häufig verwendeten tierischen Zellen widerspiegeln die Stoffwechselsituation einer primären menschlichen Zelle und damit die Reaktion auf einen Wirkstoff im Menschen teilweise nur unzureichend. Es ist folglich notwendig, auf humanen Zellen basierende hochdurchsatzfähige Testsysteme zu entwickeln. Zwar sind einige menschliche Zelltypen (beispielsweise Fett- oder Blutzellen) in großer Zahl verfügbar, andere, pharmakologisch hochrelevante Zellen des Menschen, wie Nerven-, Herz- oder Leberzellen, sind aber weniger gut oder kaum zugänglich. Diese Lücke könnten hPS-Zellen aufgrund ihrer unbegrenzten Verfügbarkeit und der Möglichkeit ihrer Differenzierung in diese spezialisierten Zelltypen schließen.

Obwohl seit einigen Jahren große Hoffnungen bezüglich der Nutzung von hPS-Zellen für die Identifizierung neuer Wirkstoffe bestehen [23], ist die Zahl der derzeit veröffentlichten wissenschaftlichen Studien zu diesen Fragen noch gering. Bisherige Arbeiten zielten vor allem auf die Identifizie-

**Tab. 1.** Bewilligte und beantragte klinische Studien unter Verwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zelltypen (Stand: 31.07.2011)

Zelltyp	Krankheit	Phase	Sponsor	Status	Bewilligt durch (beantragt bei)	Zeitraum	Identifikationsnummer
Humane Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (GRNOPC1)	Subakute schwere Rückenmarksverletzung	Phase I	Geron Corporation (Geron)	bewilligt	US Food and Drug Administration, FDA	10/2010-10/2012	NCT01217008
Humane Retina-Pigmentepithel-Zellen (MA09-hRPE)	Morbus Stargard (juvenile Makuladegeneration)	Phase I/II	Advanced Cell Technology Inc. (ACT)	bewilligt	US Food and Drug Administration, FDA	04/2011-09/2013	NCT01345006
Humane Retina-Pigmentepithel-Zellen (MA09-hRPE)	Altersbedingte (trockene) Makuladegeneration	Phase I/II	Advanced Cell Technology Inc. (ACT)	bewilligt	US Food and Drug Administration, FDA	04/2011-07/2013	NCT01344993
Humane Retina-Pigmentepithel-Zellen (MA09-hRPE)	Morbus Stargard (juvenile Makuladegeneration)	Phase I/II	Advanced Cell Technology Inc. (ACT)	beantragt	(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA, Großbritannien)		
Humane Retina-Pigmentepithel-Zellen	Morbus Stargard (juvenile Makuladegeneration)	Phase I/II	CHA Bio & Diostech Co., Ltd.	beantragt	(Korean Food and Drug Administration, KFDA)		



rung von kleinen Molekülen im Hochdurchsatzverfahren, die die Differenzierung pluripotenter Stammzellen in bestimmte Typen spezialisierter Zellen induzieren bzw. verstärken oder die Selbsterneuerung bzw. die Aufrechterhaltung der Pluripotenz von hES-Zellen in Kultur verstärken [24–27]. In einer kürzlich publizierten Studie wurde zudem unter Nutzung von aus Maus-ES-Zellen abgeleiteten Neuronen durch Screening von immerhin zwei Millionen Substanzen eine Reihe von Molekülen identifiziert, die die Aktivität eines spezifischen Glutamat-Rezeptors (sog. AMPA-Rezeptor) in Neuronen des Zentralnervensystems positiv modulierten [28]. Die Modulation der Aktivität derartiger Rezeptoren könnte für die Entwicklung von Medikamenten gegen Erkrankungen des Zentralnervensystems, die häufig mit einer Verminderung der geistigen Fähigkeiten einhergehen, bedeutsam sein. Die Überprüfung der Ergebnisse an Neuronen, die aus hES-Zellen gewonnen worden waren, zeigte allerdings, dass nur ca. 80% der identifizierten Substanzen auch auf menschliche Zellen wirksam waren, teils in unterschiedlichem Maße als in Mauszellen. Die Autoren schlussfolgerten u. a., dass zur Überwindung solcher spezies-spezifischer Unterschiede die Nutzung von aus hPS-Zellen abgeleiteten Zellen für derartige Analysen von großem Nutzen wäre.

- *Einsatz in der Pharmakologie und Toxikologie*

In deutlich größerem Umfang liegen derzeit Studien vor, in denen aus hES-Zellen abgeleitete Zellen bezüglich ihrer Eignung für die Überprüfung von Arzneimittelnebenwirkungen untersucht wurden [29]. Die Nutzung von Zellmodellen tierischen Ursprungs zur Prüfung derartiger Nebenwirkungen ist u. a. deswegen problematisch, weil unerwartete toxische Effekte, die spezifisch in menschlichen Zellen auftreten, von Testsystemen, die auf tierischen Zellen beruhen, oft nicht erfasst werden. Adäquate menschliche Zellmodelle stehen häufig nicht zur Verfügung. Damit besteht die Gefahr, dass nicht vorhersagbare Nebenwirkungen auf zellulärer Ebene erst in späten Phasen der Wirkstoffentwicklung erkannt werden. Das Auftreten solcher unerwarteter toxischer Nebenwirkungen erst in der klinischen Prüfung ist ein Grund dafür, dass die (zeit- und kostenintensive) Entwicklung von Arzneimitteln häufig relativ spät abgebrochen werden muss. Insbesondere unerwartete Nebenwirkungen am Herzen waren in der Vergangenheit auch die Ursache dafür, dass Medikamente auf der Basis von Wirkstoffen wie Cisaprid, Droperidol oder Rofecoxib (Vioxx) nach ihrer Zulassung wieder vom Markt genommen werden mussten. Allein Vioxx war vor der Rücknahme an 80 Millionen Patienten verschrieben worden [30]. Von der Nutzung aus hPS-Zellen abgeleiteter Zellen verspricht man sich eine deutlich frühere Erkennung toxischer Nebenwirkungen von Wirkstoffen auf menschliche Zellen, als dies mit den derzeit genutzten Testsystemen möglich ist. Medikamente könnten schneller und effizienter entwickelt und die Sicherheit von Probanden in klinischen Studien sowie von Patienten deutlich erhöht werden.

Mittlerweile wurden aus hES-Zellen abgeleitete spezialisierte Zellen in verschiedenen Studien verwendet, in denen

die Wirkung von Arzneimitteln und (potentiellen) Toxinen auf menschliche Gewebe und deren Entwicklung untersucht wurde. Hierbei wurde beispielsweise nachgewiesen, dass bestimmte Substanzen mit bekannter embryotoxischer Wirkung negative Effekte auf die Lebens- und Differenzierungsfähigkeit von hES-Zellen ausüben und dass dieses Zellmodell prinzipiell geeignet ist, embryotoxische Wirkungen auf den Menschen nachzuweisen [31]. Zudem wurde gezeigt, dass bestimmte entwicklungstoxische Substanzen negative Effekte in ES-Zellen des Menschen, nicht aber in ES-Zellen der Maus verursachen, was die Notwendigkeit der Entwicklung human-spezifischer Testsysteme unterstreicht [32]. Auch die Einflüsse von Substanzen mit toxischen Wirkungen am Herzen bzw. mit Nebenwirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens konnte in zahlreichen Studien unter Nutzung von hES-Zellen gezeigt werden [33]. Aus menschlichen pluripotenten Stammzellen gewonnene Herzzellen weisen derzeit zwar einen noch unreifen Phänotyp auf, jedoch gleichen sie in ihren elektrophysiologischen Eigenschaften in vieler Hinsicht bereits reifen Kardiomyocyten und sind folglich für *In-vitro*-Untersuchungen von Arzneimittel(neben)wirkungen am Herzen prinzipiell gut geeignet [34]. Auch an neuronalen Zellsystemen, die aus hES-Zellen gewonnen wurden, wurde bereits gezeigt, dass mit ihnen spezifische Wirkungen (potentiell) neurotoxischer Stoffe auf die Funktionalität menschlicher neuraler Netzwerke untersucht werden können [35]. Bei den gegenwärtig vorliegenden Untersuchungen handelt es sich derzeit noch um Pilotstudien, die jedoch das Potential von hPS-Zellen in der sicherheitspharmakologischen Testung von Arzneistoffen deutlich unterstreichen.

Das stark gestiegene Interesse der pharmazeutischen Industrie an der Nutzung von pluripotenten Stammzellen des Menschen wurde in einer Studie aus dem Jahr 2009 gezeigt. Bereits zu diesem Zeitpunkt waren in 14 der 20 größten pharmazeutischen Unternehmen Stammzellen zu Forschungszwecken verwendet worden, und 64% dieser Unternehmen nutzten hES-Zellen [36]. Das gestiegene Interesse der pharmazeutischen Industrie an humanen pluripotenten Stammzellen manifestiert sich auch in einer Reihe von Kooperationsvereinbarungen zwischen der Industrie und Forschungseinrichtungen, wie sie beispielsweise in der Gründung des Konsortiums *Stem Cells for Safer Medicine* (SC4SM) ihren Ausdruck fand [37]. Firmen wie Cellular Dynamics International oder Geron Corp. stellen bereits aus hPS-Zellen differenzierte menschliche Zellerivate, wie z. B. Kardiomyocyten, für die Wirkstoffentwicklung und Pharmakologie-Toxikologie zur Verfügung.

Allerdings sind beim Einsatz von hPS-Zellen zur Entwicklung und Testung von Medikamenten noch einige Hürden zu überwinden. So besteht die Notwendigkeit, große Zellmengen in reproduzierbarer Qualität bereitzustellen. Die Bereitstellung preiswerter synthetischer Kulturmedien, die Notwendigkeit der Kultivierung der Zellen auf Matrizes sowie die Erforderlichkeit der Entwicklung von Zell-Zell-Kontakten zwischen *in vitro* kultivierten Zellen sind erst im Ansatz gelöste Schlüsselprobleme. Mittlerweile stehen (allerdings noch kostenintensive) definierte

## Übersicht

Medien zur *feeder cell*-freien Kultivierung von hES-Zellen zur Verfügung, beispielsweise mTeSR [38], und die Eignung verschiedener synthetischer Matrices für die Kultivierung von hES-Zellen ist belegt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Kultivierung von hES-Zellen als Einzelzellen durch Zugabe eines Inhibitors der Rho-assoziierten Kinase (ROCK) möglich ist [39]. Ein weiterer Schritt zur Gewinnung großer Zellmengen ist die Entwicklung von Verfahren zur Massenkultivierung von hPS-Zellen oder zur Kultivierung in Bioreaktoren [40, 41]. So wurden bereits Verfahren zur Differenzierung von hES-Zellen in Suspensionskultur bzw. in Bioreaktoren entwickelt, beispielsweise zu entodermalen und kardialen Zellen [42, 43].

Ferner müssen auch für den Einsatz von hPS-Zellen für die pharmakologisch-toxikologische Testung effiziente und reproduzierbare Differenzierungsverfahren entwickelt werden, die zu reifen und funktionalen Zellen führen. Dies ist für bestimmte Zelltypen des Zentralnervensystems bereits gut gelungen. Dagegen weisen aus hPS-Zellen differenzierte Herzzellen bislang in der Regel einen Phänotyp auf, der dem von Herzzellen 16 Wochen alter menschlicher Föten entspricht. Zwar sind aufgrund der Präsenz wesentlicher Ionenkanäle diese Zellen für pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen grundsätzlich geeignet, jedoch weisen sie gegenüber primären Herzzellen des Menschen einige Defizite auf.

**Tab. 2.** Übersicht über krankheitsspezifische hES-Zell-Linien (Stand: Juli 2011). Insgesamt wurden bislang 179 hES-Zell-Linien für 42 erblich bedingte Erkrankungen des Menschen in der Literatur beschrieben. Spezifische Formen einzelner Erkrankungen sind hier teils zusammengefasst.

Primär Betroffenes Organ(system)	Erblich bedingte Krankheit	Zahl der Zell-Linien
<b>Auge</b>	Okulärer Albinismus	2
<b>Blut</b>	$\alpha$ -Thalassämie	2
	$\beta$ -Thalassämie	6
	Fanconi-Anämie	1
	Hämophilie (A und B)	2
	Sichelzellanämie	4
<b>Leber</b>	Morbus Gaucher	1
<b>Nervensystem</b>	Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 1A (CMT1A)	8
	Fabry-Syndrom	2
	Huntingtonsche Krankheit (HD)	16
	Infantile Neuroaxonale Dystrophie	1
	Neurofibromatose Typ 1	9
	Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit (PMLD)	1
	Spastische Paraplegie Typ 4	1
	Spinale Muskelatrophie (verschiedene Typen)	5
	Spinocerebelläre Ataxien (Typen 2 und 7)	2
	Torsionsdystonie (DYT1 und TOR1A)	4
Tüberöse Sklerose	4	
<b>Niere</b>	Alport-Syndrom	2
	Polyzystisches Nierensyndrom	1
<b>Stützsystem</b>	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie	10
	Marfan-Syndrom (MFS)	4
	Muskeldystrophien (verschiedene Typen)	13
	Multiple Exostose Typ 2	1
	Myotone Dystrophie (Typ I und II)	12
	Myotubuläre Myopathie (MTM)	2
	Osteogenesis imperfecta Typ 1 (Glasknochenkrankheit)	1
<b>Verdauungssystem</b>	Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	3
<b>Tumorerkrankungen</b>	Multiple endokrine Neoplasien (Typen 1 und 2)	5
	Familiärer Brustkrebs (BRCA1 und BRCA2)	2
	Von Hippel-Lindau-Syndrom	3
	Wilms-Tumor	1
<b>Weitere</b>	Adrenoleukodystrophie	1
	Androgenresistenz (AIS)	2
	Bloch-Sulzberger-Syndrom	1
	Fragiles X-Syndrom (FX)	15
	Multiples Pterygium-Syndrom	1
	Saethre-Chotzen-Syndrom	1
	Sandhoff-Krankheit	3
	Treacher-Collins-Franceschetti-Syndrom (TCOF)	2
	Van Waardenburg-Syndrom (WS)	1
	Zystische Fibrose	21
<b>Insgesamt</b>	<b>42 Erbkrankheiten</b>	<b>179 Zell-Linien</b>

beispielsweise hinsichtlich ihres relativ geringen Ruhemembranpotentials oder der geringeren Amplitude ihrer Aktionspotentiale. Sie gleichen also noch nicht in allen wesentlichen Aspekten den Zellen aus dem Herzen eines erwachsenen Menschen, was für die Untersuchung vieler Fragestellungen wünschenswert wäre. Studien, in denen auf hPS-Zellen basierende *In-vitro*-Testsysteme mit bislang genutzten Zellsystemen hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für Herznebenwirkungen umfassend verglichen wurden, liegen derzeit noch nicht vor [44]. Auch aus hPS-Zellen differenzierte Leberzellen produzieren wesentliche Enzyme, die beispielsweise an der Metabolisierung von Arzneistoffen beteiligt sind, in deutlich geringerem Maße als primäre Leberzellen des Menschen [45]. Hier müssen die entsprechenden Differenzierungsprotokolle weiter optimiert werden. Voraussetzung dafür ist die Vertiefung des Verständnisses für die bei der Zellentwicklung und -reifung natürlicherweise im Körper ablaufenden Prozesse, so dass diese *in vitro* nachgebildet werden können.

- *Modellierung humaner Erkrankungen*

Ein weiteres vielversprechendes Anwendungsfeld für hPS-Zellen ist die Erforschung von Erkrankungen des Menschen. Hier können pathologische Vorgänge auf molekularer und zellulärer Ebene besser verstanden, potentielle *targets* für Medikamente, die spezifisch auf erkrankte Zellen wirken, identifiziert und daraus neue Therapieansätze entwickelt werden. Zellmodelle für zahlreiche monogenetische Erkrankungen sind in der Vergangenheit unter Nutzung von hES-Zell-Linien erstellt worden, die aus Embryonen mit einem entsprechenden genetischen Defekt abgeleitet wurden. Solche Zellmodelle erlauben es, die Auswirkungen des betreffenden Gendefektes auf zelluläre Prozesse in der frühen Embryonalentwicklung zu untersuchen, und ermöglichen – nach Differenzierung in die von der Krankheit betroffenen Zelltypen – die Aufklärung pathologischer Prozesse auf zellulärer Ebene [46]. Die Einfuhr fast aller dieser hES-Zell-Linien nach Deutschland ist nach dem Stammzellgesetz nicht gestattet, weil sie aus Embryonen stammen, die infolge des Ergebnisses einer PID für die Forschung gespendet wurden. Die Tatsache, dass bislang nahezu 180 hES-Zell-Linien für wenigstens 42 verschiedene monogenetische Krankheiten etabliert wurden, unterstreicht jedoch das große Interesse der internationalen Forschung an derartigen Zell-Linien (Tab. 2).

Da krankheitsspezifische hES-Zell-Linien von Embryonen stammen, bei denen in der Regel ein monogenetischer Defekt diagnostiziert wurde, kann unter Nutzung dieser Linien nur eine begrenzte Anzahl menschlicher Krankheiten modelliert werden. Dagegen können hiPS-Zellen theoretisch von Menschen mit jedweder Erkrankung abgeleitet und so Zellmodelle für Krankheiten erstellt werden, die beispielsweise polygenen Ursprungs sind, deren Pathogenese wenig verstanden oder deren Ursachen gänzlich unbekannt sind. Bislang (Juni 2011) wurden aus Zellmaterial entsprechender Patienten zahlreiche hiPS-Zell-Linien gewonnen, die für 42 Erkrankungen des Menschen spezifisch sind und deren Phänotyp nach Differenzierung tatsächlich bestimmte Merkmale der entsprechenden Erkan-

kung auf zellulärer Ebene widerspiegelte (Tab. 3). Beispielhaft für hiPS-Zellen mit Spezifität für Erkrankungen des Herzens seien Zell-Linien für erblich bedingte Formen des sogenannten Long-QT-Syndroms (LQT-Syndrom) genannt. Beim LQT-Syndrom handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung des Herzens, die zum Teil genetisch bedingt ist und zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen kann. Charakteristikum des LQT-Syndroms ist eine verlängerte Repolarisationsphase des Herzmuskels, die im Elektrokardiogramm als verlängertes QT-Intervall sichtbar ist. In wenigstens vier Studien wurde bislang die Etablierung von hiPS-Zellen aus Patienten mit verschiedenen Formen des LQT-Syndroms beschrieben [47–50]. Diese Zell-Linien konnten zu Herzzellen differenziert werden, die den für das LQT-Syndrom krankheitsspezifischen Phänotyp aufwiesen (beispielsweise eine verlängerte Repolarisationsphase oder eine veränderte Reaktion auf bestimmte herzwirksame Substanzen). Diese Zellen bilden folglich die an den entsprechenden Patienten beobachteten Phänomene bereits *in vitro* gut ab. Derartige Ergebnisse begründen die Hoffnung, auf krankheitsspezifischen hiPS-Zellen beruhende Zellmodelle künftig als *In-vitro*-Modelle bei der Entwicklung neuer Arzneimittel, aber auch für die Bestimmung eines individuellen Arzneimittelrisikos routinemäßig einsetzen zu können.

Ob hiPS-Zellen allerdings in *jedem* Fall das beste Modell für (erblich bedingte) Erkrankungen des Menschen darstellen, ist zu hinterfragen. So wurden in einer im Jahr 2010 publizierten Studie Zellmodelle für das Fragile X-Syndrom, die auf hES- oder hiPS-Zellen basierten, bezüglich ihrer Aussagekraft für diese Erkrankung verglichen [51]. Das Fragile X-Syndrom (FXS) ist die häufigste Ursache für erblich bedingte mentale Retardation und wird durch fehlende Expression des FMR1-Gens (*Fragile X Mental Retardation 1*) verursacht. In den meisten Fällen geht die fehlende Genexpression mit einer Hypermethylierung des FMR1-Locus im Genom des betroffenen Patienten einher. Für FXS existieren schon seit mehreren Jahren auf hES-Zell-Linien basierende Zell-Modelle. Diese stammen von hES-Zellen aus Embryonen ab, die nach einer PID gewonnen wurden. Die vergleichende Untersuchung dieser FXS-hES-Zellen mit entsprechenden krankheitsspezifischen hiPS-Zellen, die aus von FXS betroffenen Patienten abgeleitet worden waren, zeigte, dass offenbar Unterschiede zwischen der Fähigkeit beider Zelltypen bestehen, bestimmte Aspekte der Erkrankung *in vitro* nachzubilden. Während nämlich FXS-hES-Zellen im undifferenzierten Zustand das kritische FMR1-Gen noch exprimieren und die für die Erkrankung ursächliche Abschaltung des Gens erst im Verlauf der Differenzierung eintritt, exprimierten aus drei FXS-Patienten hergestellte hiPS-Zell-Linien das Gen bereits im undifferenzierten Zustand nicht mehr. In diesen hiPS-Zellen war der betroffene Locus – vermutlich aufgrund einer hohen Resistenz gegen den Reprogrammierungsprozess – nicht demethyliert worden. Prozesse, die zur Abschaltung der Expression des FMR1-Gens führen, können folglich an diesen hiPS-Zellen nicht untersucht werden. Insofern scheint es im jetzigen Stadium der Forschung geboten, die Eigenschaften der jeweiligen hiPS- und hES-Zell-Linien miteinander zu vergleichen.

## Übersicht

**Die Forschung an humanen pluripotenten Stammzellen in Deutschland im internationalen Vergleich**

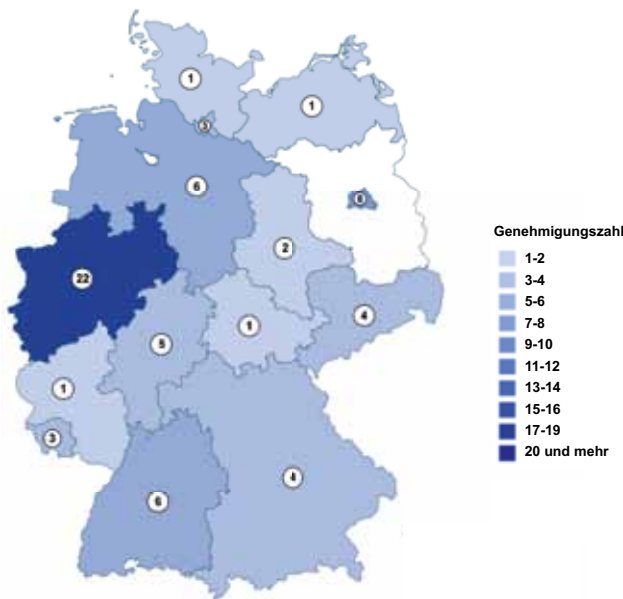
Die Verwendung humaner embryonaler Stammzellen für die Forschung wird in Deutschland durch das Stammzellgesetz (StZG) geregelt, das im April 2002 vom Bundestag beschlossen wurde und im Juli 2002 in Kraft trat [52]. Es sieht vor, dass hES-Zellen ausschließlich für Forschungsarbeiten verwendet werden dürfen, die hochrangigen Zielsetzungen in der Grundlagenforschung bzw. der „Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver oder thera-

peutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen“ dienen. Zudem müssen die Forschungsfragen „so weit wie möglich“ vorgeklärt sein; es muss ferner wissenschaftlich begründet dargelegt sein, dass die Forschungsziele nur mit hES-Zellen erreicht werden können. Das Stammzellgesetz wurde im August 2008 novelliert: Während die ursprüngliche Regelung vorsah, dass nur hES-Zell-Linien eingeführt und verwendet werden dürfen, die vor dem 01.01.2002 abgeleitet wurden, wurde dieses Datum mit der Novellierung des Stammzellgesetzes auf den 01.05.2007 verlegt [53]. Zudem wurden Klarstellungen bezüglich

**Tab. 3.** Übersicht über krankheitsspezifische hiPS-Zell-Linien (Stand: Juli 2011). Insgesamt wurden bislang wenigstens 466 hiPS-Zell-Linien aus Patienten mit 42 Erkrankungen in 45 Studien beschrieben, wobei für mehrere Krankheiten hiPS-Zell-Linien für verschiedene Unterformen der jeweiligen Erkrankung etabliert wurden (hier nicht weiter spezifiziert).

Primär betroffenes Organ(system)	Krankheit	Zahl der Studien	Zahl der hiPS-Zell-Linien
<b>Auge</b>	Gyrat-Atrophie	1	6
	Retinitis Pigmentosa	1	wenigstens 5
<b>Blutsystem</b>	β-Thalassämie	1	20
	Chronische Granulomatose	1	4
	Fanconi-Anämie	1	17
	Sichelzellanämie	1	26
<b>Haut</b>	Dyskeratosis congenita	1	18
	Epidermolysis bullosa dystrophica (EBD)	2	9
	Sklerodermie	1	3
<b>Herz-Kreislauf-Sy-stem</b>	Dilatative Kardiomyopathie und kardialer Reizleitungsdefekt	1	2
	Leopard-Syndrom	1	6
	Long-QT-Syndrom (verschiedene Typen)	4	wenigstens 24
<b>Immunsystem</b>	ADA-SCID	1	2
	Schwere kombinierte Immundefekte (SCID, Omenn-Syndrom)	1	wenigstens 1
<b>Leber</b>	α-1-Antitrypsin-Defizienz	2	82
	Crigler-Najjar-Syndrom	1	3
	Familiäre Hypercholesterinämie	1	3
	Glykogenspeicherkrankheit Typ I (von-Gierke-Krankheit)	2	3
	Morbus Gaucher	1	2
	Tyrosinämie Typ 1	1	3
<b>Nervensystem</b>	Schizophrenie	1	wenigstens 7
	Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	2	wenigstens 7
	Morbus Parkinson	4	30
	Spinale Muskelatrophie (SMA)	1	2
	Rett-Syndrom	2	43
	Familiäre Dysautonomie	1	4
	Friedreich-Ataxia	2	wenigstens 4
	Chorea Huntington	2	wenigstens 4
	Adrenoleukodystrophie (X-ALD)	1	3
<b>Pankreas</b>	Diabetes mellitus	2	8
<b>Stützapparat</b>	Knorpel-Haar-Dysplasie	1	wenigstens 1
	Muskeldystrophie (verschiedene Typen)	1	13
<b>Weitere</b>	Angelman-Syndrom	1	4
	Atypisches Werner-Syndrom	1	2
	Down-Syndrom	1	5
	Fragiles X-Syndrom	1	11
	Hutchinson-Gilford-Syndrom (Progerie)	3	13
	Lesch-Nyhan-Syndrom	1	2
	Mukopolysaccharidose	2	wenigstens 7
	Prader-Willi-Syndrom	2	13
	Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom	1	3
	Zystische Fibrose	1	41
	<b>Insgesamt</b>	<b>42 Erkrankungen</b>	<b>45 Studien</b>





**Abb. 2.** Humane embryonale Stammzellforschung in Deutschland. Regionale Verteilung der nach dem Stammzellgesetz genehmigten Forschungsvorhaben (Stand: 31.07.2011). Die Zahl der Forschungsvorhaben unter Nutzung von hES-Zellen ist jeweils in den Kreisen angegeben.

des Geltungsbereiches des Stammzellgesetzes getroffen, durch die mögliche Rechtsunsicherheiten für deutsche Forscher ausgeräumt wurden, beispielsweise bei Arbeiten mit hES-Zellen während eines Auslandsaufenthaltes oder bei Kooperationen mit ausländischen Wissenschaftlern.

Genehmigungsbehörde für Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen ist das Robert Koch-Institut (RKI), das vor der Entscheidung über entsprechende Anträge eine Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) einholt. Bislang (31.07.2011) hat das RKI 67 Genehmigungen zur Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen erteilt. Derzeit arbeiten 52 Arbeitsgruppen in 38 wissenschaftlichen Einrichtungen bzw. Unternehmen in 14 Bundesländern an entsprechenden Forschungsvorhaben. Die meisten der Genehmigungen ergingen an Forscher oder Einrichtungen in Nordrhein-Westfalen, wo derzeit 12 Forschungsgruppen an 10 Einrichtungen 22 Genehmigungen zur Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen haben. Weitere Standorte der hES-Zell-Forschung in Deutschland finden sich vor allem in Berlin, Niedersachsen und Baden-Württemberg (Abb. 2).

Die wesentlichen Inhalte der in Deutschland genehmigten Forschungsvorhaben unter Verwendung von hES-Zellen sind in einem öffentlichen Register aufgeführt [54]. Danach sind die genehmigten Forschungsarbeiten auf thematische Schwerpunkte gerichtet, die auch international im Focus stehen, wie z. B.:

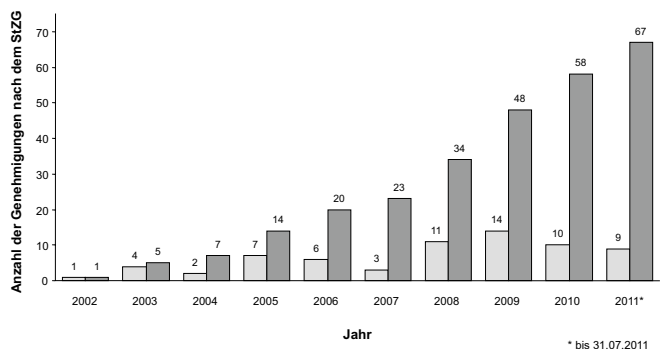
1. Optimierung von Kulturbedingungen für hES-Zellen sowie Etablierung von Methoden zu ihrer genetischen Modifikation;
2. Untersuchung der Regulation von Pluripotenz und Charakterisierung daran beteiligter Moleküle und Signalkaskaden;

3. Differenzierung von hES-Zellen in spezialisierte Zelltypen, beispielsweise neurale, kardiale und pankreatische Zellen sowie Leber- und Blutzellen;
4. vergleichende Untersuchungen zwischen hES-Zellen und hiPS-Zellen sowie anderen potentiell pluripotenten Zellen wie spermatogonialen Stammzellen.

Die Arbeiten zur Reprogrammierung von adulten Körperzellen in pluripotente Stammzellen durch die Einführung von mit Pluripotenz assoziierten Genen haben auch ganz neue Reprogrammierungsstrategien eröffnet: So wird international und auch in Deutschland intensiv an „partieller Reprogrammierung“ zur Multipotenz (Dedifferenzierung) oder an der Transkriptionsfaktor-basierten „Transdifferenzierung“ von somatischen Zellen in einen Zelltyp einer anderen Linie unter Umgehung des pluripotenten Stadiums gearbeitet [55]. Letzteres ist in der internationalen Forschung jüngst auch für humane Zellen gelungen, so beispielsweise durch direkte Reprogrammierung humaner Hautzellen in Neuronen oder Blutzellen [56–57].

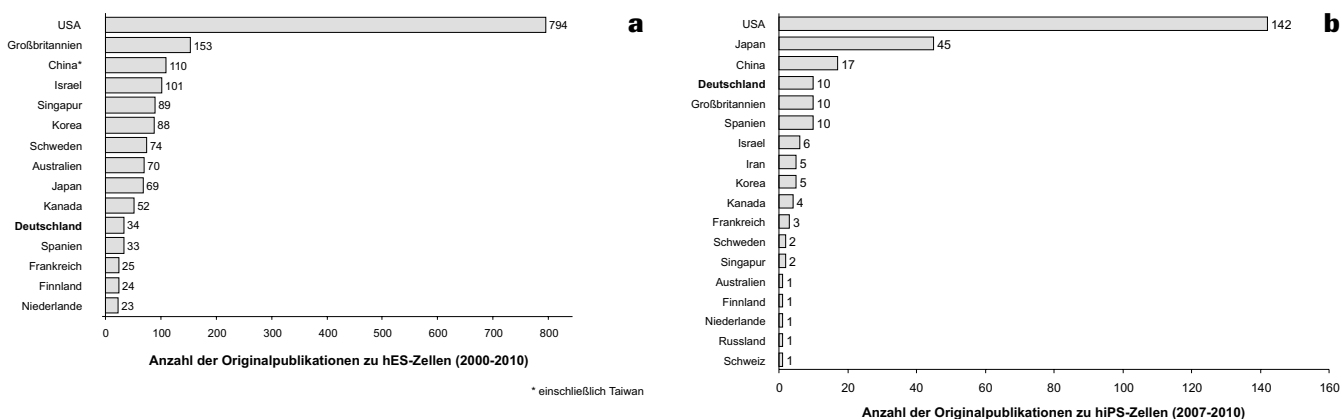
Ebenso richten sich die Anstrengungen deutscher Forschergruppen auch verstärkt auf die Entwicklung von *In-vitro*-Zellkultursystemen auf Grundlage von hES-Zell-abgeleiteten Zellen, die künftig in der Pharmakologie-Toxikologie genutzt werden sollen. Damit folgt auch die deutsche Forschung dem international zu beobachtenden Trend einer Verschiebung der Schwerpunkte in der Zielsetzung der hES-Zell-Forschung hin zu Nutzungsoptionen in der pharmakologisch-toxikologischen Forschung.

Das Register der vom RKI genehmigten Forschungsvorhaben dokumentiert, dass seit 2008 die Forschungsaktivitäten mit hES-Zellen in Deutschland zugenommen haben (Abb. 3). Die Gründe dafür können vielfältig sein. Beispielsweise könnte die Novellierung des Stammzellgesetzes, die sich deutlich abzeichnenden Nutzungsoptionen für hES-Zellen in der Pharmakologie-Toxikologie und/oder das gestiegene Interesse an der Erforschung der induzierten Pluripotenz an Zellen des Menschen dazu beigetragen haben. Im Vergleich mit den auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung führenden Ländern ist der Umfang der deutschen Forschung mit hES-Zellen jedoch auch weiterhin



**Abb. 3.** Anzahl der Genehmigungen zur Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen. Erfasst sind alle Forschungsvorhaben, für deren Durchführung seit 2002 eine Genehmigung nach dem Stammzellgesetz vom Robert Koch-Institut erteilt wurde. Gezeigt sind die Anzahl der Genehmigungen für das jeweilige Jahr (hellgrau) sowie die Gesamtzahl der bis zu diesem Jahr erteilten Genehmigungen (dunkelgrau) (Stand: 31.07.2011).

## Übersicht



**Abb. 4.** Stammzellforschung im internationalen Vergleich. Gezeigt ist die Anzahl der in englischsprachigen Wissenschaftsjournals veröffentlichten Originalarbeiten zu hES-Zellen im Zeitraum von 2000 bis 2010 (a) bzw. zu hiPS-Zellen von 2007 bis 2010 (b). Maßgeblich für die Zuordnung einer Publikation zu einem Land ist die Adresse des verantwortlichen Autors (*corresponding author*). In (a) sind nur die 15 nach Publikationszahlen führenden Länder enthalten. Aktualisiert und ergänzt nach [3].

als eher gering einzuschätzen. Bis Ende 2010 lagen lediglich 34 Originalpublikationen von in Deutschland tätigen Wissenschaftlern zu hES-Zellen in englischsprachigen Fachzeitschriften vor. Dies ist ein Anteil von weniger als 2% an der gesamten internationalen Forschungsleistung auf diesem Gebiet (Abb. 4a). Zu erwähnen ist, dass 30 dieser 34 Publikationen (88,2%) von Arbeitsgruppen an lediglich vier Institutionen in Berlin, Bonn, Köln und Münster stammen, die damit für den Großteil des international sichtbaren deutschen Beitrags zur hES-Zell-Forschung verantwortlich zeichnen.

Über die Gründe für dieses im internationalen Vergleich nur mäßige Engagement der deutschen Wissenschaft auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung kann nur spekuliert werden. Die Ursachen für den offensichtlichen Vorsprung anderer Nationen auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung könnten in der früheren Verfügbarkeit von hES-Zellen für die Forschung und dem damit verbundenen Wissens- und Erfahrungsvorsprung sowie in einem leichteren Zugang zu hES-Zellen liegen. Eine weitere Ursache könnte die offenkundige Zurückhaltung bei der öffentlichen Förderung dieser Forschung sein. Aus der Antwort auf eine parlamentarische Anfrage an die Bundesregierung vom April 2011 geht hervor, dass derzeit laufende Projekte unter Verwendung von hES-Zellen (Zeitraum 2008 bis 2013) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit 3,8 Millionen Euro gefördert werden. In der Antwort wird überdies explizit darauf hingewiesen, dass in keinem der geförderten Projekte ausschließlich hES-Zellen, sondern stets auch andere Zelltypen wie beispielsweise hiPS-Zellen oder adulte Stammzellen verwendet werden. Im selben Zeitraum werden Projekte, in denen ausschließlich adulte Stammzellen verwendet werden, mit ca. 48,3 Millionen Euro gefördert [58]. Von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) wurden zwischen 2002 und 2009 insgesamt ca. 5,1 Millionen Euro für Forschungsprojekte an hES-Zellen bewilligt [59]. Zum Vergleich: Obwohl die staatliche Förderung der hES-Zell-Forschung auch in den USA kontrovers diskutiert wird, wurden von den *National Institutes of Health* (NIH) zwischen 2002 und 2009 insgesamt ca. 404 Millionen \$ für diese Forschung

bereitgestellt [60]. Hinzu kommt die Förderung der Forschung an hES-Zellen durch die US-Bundesstaaten, die in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen hat und zwischen 2007 und 2009 die Förderung mit NIH-Mitteln teilweise sogar überstieg [61]. Allein das *California Institute for Regenerative Medicine* (CIRM) hat seit 2006 insgesamt 428 Millionen \$ für Forschungsprojekte mit hES-Zellen im Bundesstaat Kalifornien bewilligt [62].

Ein weiterer Grund für die verhaltene Forschung an hES-Zellen in Deutschland könnte auch in der Unsicherheit über künftige gesetzliche Rahmenbedingungen für die Forschung mit hES-Zellen liegen. So gab es im Rahmen der Novellierung des Stammzellgesetzes auch Bestrebungen, die hES-Zell-Forschung in Deutschland vollständig zu verbieten [63]. Hinzu kommen könnten, insbesondere bei Forschern im medizinischen Bereich, Unsicherheiten über die Möglichkeiten einer künftigen klinischen Anwendung von hES-Zell-Derivaten in Deutschland. Wie bereits erwähnt, wird im Stammzellgesetz die Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen ausdrücklich auf Forschungszwecke beschränkt, wobei die genutzten hES-Zellen sowie die Forschungsvorhaben den im Stammzellgesetz formulierten Voraussetzungen entsprechen müssen. Klinische Studien, in deren Rahmen beispielsweise aus hES-Zellen abgeleitete Zellen in Patienten transplantiert und auf diesem Wege hochrangige Erkenntnisse gewonnen werden sollen, wären als Forschungsvorhaben nach dem Stammzellgesetz grundsätzlich genehmigungsfähig. Voraussetzung für die Genehmigung derartiger Studien wäre auch die Einhaltung der betreffenden arzneimittelrechtlichen Regelungen. Auch die Verwendung von hES-Zellen und ihren Derivaten für die Erforschung neuer Arzneimittel ist im Rahmen der derzeitigen Gesetzeslage grundsätzlich genehmigungsfähig, sofern das jeweilige Forschungsvorhaben die weiteren Voraussetzungen des Stammzellgesetzes erfüllt. Ob diese Forschungen an öffentlichen Institutionen oder in privaten Unternehmen durchgeführt werden, ist nach dem Stammzellgesetz unerheblich.

Auch offene Fragen nach der Verwertbarkeit von Forschungsergebnissen, beispielsweise deren Patentierbarkeit,

könnten die Zurückhaltung deutscher Wissenschaftler auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung begründen. So hat das Bundespatentgericht im Jahre 2006 auf die Klage von *Greenpeace Deutschland e.V.* ein Patent von Oliver Brüstle aus dem Jahr 1999 wegen Verstoßes gegen die öffentliche Ordnung in großen Teilen für nichtig erklärt. In diesem Patent werden u. a. Methoden zur Differenzierung neuraler Vorläuferzellen aus hES-Zellen beschrieben. Der Bundesgerichtshof, bei dem der Patentinhaber Berufung eingelegt hat, hat das Verfahren ausgesetzt und dem Gerichtshof der Europäischen Union vorab zur Entscheidung von Rechtsfragen vorgelegt, beispielsweise der Auslegung des Begriffs „menschlicher Embryo“ in der Richtlinie 98/44/EG über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen. Es soll auch zur Frage Stellung genommen werden, ob eine Patentierung ausgeschlossen ist, wenn die Verwendung menschlicher Embryonen nicht zu der im Patent beanspruchten Erfindung gehört, aber notwendige Voraussetzung für die Nutzung dieser Erfindung ist. Insbesondere die Frage, ob die Herkunft der hES-Zellen aus menschlichen Embryonen alle aus diesen Zellen gewonnenen Folgeprodukte, bei deren Herstellung ausdrücklich nicht mehr auf Embryonen zurückgegriffen werden muss, ethisch derart schwer belastet, dass eine Patentierung ausgeschlossen ist, wird auch in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit diskutiert [64]. Die Entscheidung des Gerichtshofes der Europäischen Union steht noch aus (Stand August 2011). In der öffentlichen Diskussion über die Zulässigkeit einer über Forschungszwecke hinausgehenden Nutzung von hES-Zellen wird zudem die Ansicht vertreten, dass durch eine kommerzielle Nutzung von hES-Zellen der Embryo zum Rohstoff werde [65]. Dem stehen allerdings überzeugende Argumente für die ethische Vertretbarkeit einer solchen Nutzung gegenüber [66].

Während Forschungsarbeiten mit hES-Zellen in Deutschland einer behördlichen Genehmigung bedürfen, bestehen keine spezifischen Vorschriften für die Herstellung und Verwendung von hiPS-Zellen. Da die Gewinnung von hiPS-Zellen keinen Embryonenverbrauch erfordert, wird insbesondere von Kritikern der embryonalen Stammzellforschung die Arbeit mit hiPS-Zellen als ethisch „problemlose“ Alternative angesehen, die die hES-Zell-Forschung überflüssig mache [67]. Zudem

**Tab. 4.** Anzahl von wissenschaftlichen Originalpublikationen zu hES- und hiPS-Zellen von 2007 bis 2010 in der englischsprachigen wissenschaftlichen Literatur. Angegeben ist jeweils auch der Anteil jener Arbeiten (absolut und als Prozent in Bezug auf die Gesamtzahl der Arbeiten an hiPS-Zellen), in denen neben hiPS-Zellen auch hES-Zellen bzw. aus hES-Zellen abgeleitetes Material verwendet wurden.

Jahr	Publikationen unter Verwendung von			
	hES-Zellen	hiPS-Zellen	hES- und hiPS-Zellen	
			absolut	% von hiPS-Zellen
<b>2007</b>	228	2	2	100,0
<b>2008</b>	296	15	14	93,3
<b>2009</b>	389	86	60	69,8
<b>2010</b>	492	163	124	76,1
<b>Gesamt</b>	<b>1405</b>	<b>226</b>	<b>200</b>	<b>75,2</b>

wurde die Erwartung geäußert, dass Forschung an hES-Zellen nur noch übergangsweise nötig sei [68]. Auch seitens der Forschung wurde die Auffassung geäußert, dass hES-Zellen künftig vor allem als „Goldstandard“ für die Forschung an hiPS-Zellen benötigt würden [69]. Für keine dieser Mutmaßungen gibt es derzeit jedoch gesicherte Anhaltspunkte. Vielmehr zeigt die Analyse aller Publikationen, die zwischen 2007 und 2010 über Forschungen an beiden Formen von hPS-Zellen erschienen sind, dass beide Forschungsfelder nebeneinander existieren und einander teilweise überschneiden (Tab. 4). Deutliches Indiz für die Rolle, die hES-Zellen in der Forschung mit hiPS-Zellen einnehmen, ist, dass in ca. 75% aller Arbeiten, in denen Fragestellungen zu hiPS-Zellen untersucht worden sind und die bis Ende 2010 erschienen waren, neben hiPS-Zellen auch hES-Zellen oder Material aus hES-Zellen (z. B. RNA oder DNA) verwendet wurden. Dabei dienten hES-Zellen nur in einem Teil der Arbeiten als Bezugsgröße („Goldstandard“), weil beispielsweise die jeweils interessierenden Fragen bereits zuvor an hES-Zellen untersucht worden waren. In vielen Arbeiten wurden aber auch neue Fragestellungen zunächst an hES-Zellen untersucht, um die gleichen Versuche dann an hiPS-Zellen durchzuführen und auf diesem Wege zu stärker allgemeingültigen Aussagen über Eigenschaften und Funktionen pluripotenter Stammzellen des Menschen zu gelangen. Auch die Tatsache, dass nahezu 75% aller im Jahr 2010 erschienenen wissenschaftlichen Originalarbeiten zu hES-Zellen (368 von 492 Arbeiten) *keine* parallelen Untersuchungen an hiPS-Zellen beinhalteten, widerlegt die Vermutung, dass hES-Zellen in den letzten Jahren allein oder vorwiegend als „Goldstandard“ für die hiPS-Zell-Forschung genutzt wurden. Die Auffassung, dass die Forschung an hiPS-Zellen jene an hES-Zellen ersetzen könne, wird auch durch eine aktuelle Studie aus den USA widerlegt [70]. Hier wurde u. a. gezeigt, dass 56 von 69 Forschergruppen (81%), die in den Jahren 2008 und 2009 Ergebnisse von Arbeiten an hiPS-Zellen veröffentlichten, im selben Zeitraum auch Studien zu hES-Zellen publizierten.

Es ist zu hoffen, dass Forschergruppen aus Deutschland die internationale Forschung an hiPS-Zellen in Zukunft mitgestalten und prägen werden. Derzeit spiegelt sich das große Potential der deutschen Forschung auf diesem Feld, das sich auch in aktuellen Beiträgen deutscher Wissenschaftler bei der Erforschung von iPS-Zellen der Maus zeigt, jedoch noch nicht in Zahlen wider: Von 266 Originalpublikationen zu hiPS-Zellen, die von 2007 bis 2010 erschienen sind, stammen nur zehn (ca. 3,7%) von Forschergruppen aus Deutschland (Abb. 4b). Im angegebenen Zeitraum haben lediglich sechs deutsche Arbeitsgruppen Ergebnisse ihrer Forschung mit hiPS-Zellen publiziert. An drei weiteren Veröffentlichungen waren Arbeitsgruppen aus Deutschland beteiligt. Mehr als 50% (142 von 266) der Publikationen kommen dagegen allein aus den USA, die auch auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung führend sind. Erwähnenswert ist auch, dass fünf der sechs deutschen Forschergruppen, die bislang maßgebliche Beiträge zur internationalen Forschung an hiPS-Zellen geleistet haben, auf dem Feld der hES-Zell-Forschung aktiv waren oder sind.

## Übersicht

Diese Analysen lassen den Schluss zu, dass die Forschungen an hES- und hiPS-Zellen eng miteinander verbunden sind. Die Arbeiten an beiden pluripotenten Zelltypen profitieren voneinander und befruchten sich gegenseitig. Die Vorstellung, allein durch Förderung der hiPS-Zell-Forschung unter weitgehendem Verzicht auf die Nutzung von hES-Zellen bedeutsame Fortschritte in der Entwicklungsbiologie und regenerativen Medizin erzielen zu können, ist kontraproduktiv und würde zukünftige Fortschritte auf dem gesamten Gebiet der Stammzellforschung und regenerativen Medizin beeinträchtigen [70]. Allerdings müssen auch überzogene und voreilige Erwartungen hinsichtlich des klinischen Einsatzes pluripotenter Stammzellen gedämpft werden. Es sind noch erhebliche Forschungsanstrengungen erforderlich, um das Potential der pluripotenter Stammzellforschung in der medizinischen Praxis allgemein nutzbar zu machen.

## Zusammenfassung und Ausblick

Die Forschung an pluripotenten Stammzellen des Menschen hat sich seit der Etablierung humaner embryonaler Stammzellen im Jahr 1998 zu einem stetig wachsenden Forschungsgebiet entwickelt. Insbesondere die Gewinnung induzierter pluripotenter Stammzellen durch Transkriptionsfaktor-basierte Reprogrammierung hat international zu einem weiteren stürmischen Aufschwung dieses Forschungsfeldes geführt. Dabei zeigt sich, dass sich die Forschungen mit hES- und hiPS-Zellen gegenseitig befruchten und darüber hinaus wesentliche neue Erkenntnisse für das gesamte Gebiet der Stammzellforschung erbringen.

Bezüglich der öffentlichen Förderung, der investierten Forschungsmittel und der Publikationen zu hES- und hiPS-Zellen hat Deutschland derzeit im Vergleich zu anderen Ländern, insbesondere den USA, aber auch Großbritannien, Japan oder China, keine führende Rolle inne, obwohl auch in Deutschland exzellente Forschergruppen auf dem Gebiet der pluripotenten Stammzellforschung arbeiten.

Mit Blick auf mögliche Anwendungen humaner pluripotenter Stammzellen zeigen sich neue interessante Entwicklungen: So liegen die kurzfristigen Nutzungsoptionen derzeit vor allem auf den Gebieten der Pharmakologie-Toxikologie, der Erforschung neuer Wirkstoffe und insbesondere der Entwicklung von humanspezifischen Krankheitsmodellen, während zelltherapeutische Anwendungen nach wie vor ein insgesamt eher langfristiges Ziel darstellen. Gründe dafür liegen in zahlreichen noch offenen Fragen der Kultivierung, selektiven Anreicherung, genetischen und epigenetischen Stabilität der pluripotenten Stammzellen bzw. ihrer spezialisierten Zellerivate und betreffen vor allem die noch ungenügende klinische Sicherheit der zelltherapeutischen Verfahren.

Die Forschung an pluripotenten Stammzellen hat in den letzten Jahren zu bahnbrechenden Erkenntnissen auf den Gebieten der Epigenetik, Zelldifferenzierung und Reprogrammierung geführt. Dabei eröffnen neuerdings insbesondere die „partielle Reprogrammierung“ zur Multipotenz und die Transkriptionsfaktor-basierte „Transdifferenzierung“ neue Optionen. Es besteht berechtigter Grund zur Annahme, dass sich auf der

Grundlage dieses Erkenntnisfortschritts in der Zukunft neue Möglichkeiten für Zelltherapien und für die gesamte regenerative Medizin eröffnen werden.

## Danksagung

Wir danken Anke Guhr, Sabine Kobold und Jacqueline Schirm, Robert Koch-Institut, für ihre Unterstützung bei den Literaturrecherchen sowie für redaktionelle Unterstützung. Unser Dank gilt ferner Herrn Robert Harms, Wien, für die Genehmigung zur Nutzung der DataMaps.eu-Software zur Erstellung von Abbildung 2.

## Literatur

- [1] J. A. Thomson et al., *Science* **282**, 1145 (1998). – [2] A. Elstner et al., *Stem Cell Res* **2**, 101 (2009). – [3] P. Löser et al., *Stem Cells* **28**, 240 (2010). – [4] P. Löser, A. M. Wobus, *Naturwiss. Rdsch.* **60**, 229 (2007). – [5] K. Takahashi, S. Yamanaka, *Cell* **126**, 663 (2006). – [6] G. Amabile, A. Meissner, *Trends Mol. Med.* **15**, 59 (2009). – [7] S. H. Orkin, K. Hochedlinger, *Cell* **145**, 835 (2011). – [8] K. Takahashi et al., *Cell* **131**, 861 (2007). – [9] J. Yu et al., *Science* **318**, 1917 (2007). – [10] D. Huangfu et al., *Nature Biotechnol.* **26**, 1269 (2008). – [11] D. Kim et al., *Cell Stem Cell* **4**, 472 (2009). – [12] J. R. Plews et al., *PLoS One* **5**, e14397 (2010). – [13] K. Kaji et al., *Nature* **458**, 771 (2009). – [14] S. M. Hussein et al., *Nature* **471**, 58 (2011). – [15] K. Martins-Taylor et al., *Nature Biotechnol.* **29**, 488 (2011). – [16] Y. Maysar et al., *Cell Stem Cell* **7**, 521 (2010). – [17] R. Lister et al., *Nature* **471**, 68 (2011). – [18] L. C. Laurent et al., *Cell Stem Cell* **8**, 106 (2011). – [19] K. Osafune et al., *Nature Biotechnol.* **26**, 313 (2008). – [20] U. Ben-David, N. Benvenisty, *Nature Rev. Cancer* **11**, 268 (2011). – [21] T. Zhao et al., *Nature* **474**, 212 (2011). – [22] B. K. Kwon et al., *J. Neurotrauma* **27**, 21 (2010). – [23] R. P. Cervera, M. Stojkovic, *Clin. Pharmacol. Ther.* **82**, 310 (2007). – [24] S. C. Desbordes et al., *Cell Stem Cell* **2**, 602 (2008). – [25] P. D. Andrews et al., *Biochem J.* **432**, 21 (2010). – [26] M. Borowiak et al., *Cell Stem Cell* **4**, 348 (2009). – [27] I. Barbaric et al., *Stem Cell Res.* **5**, 104 (2010). – [28] J. Mcneish et al., *J. Biol. Chem.* **285**, 17209 (2010). – [29] A. M. Wobus, P. Löser, *Arch. Toxicol.* **85**, 79 (2011). – [30] E. J. Topol, *N. Engl. J. Med.* **351**, 1707 (2004). – [31] A. Krtolica et al., *Regen. Med.* **4**, 449 (2009). – [32] S. Adler et al., *Altern. Lab. Anim.* **36**, 129 (2008). – [33] M. K. B. Jonsson et al., *Expert Opinion Drug Discovery* **4**, 357 (2009). – [34] H. Vidarsson et al., *Stem Cell Rev.* **6**, 108 (2010). – [35] L. Ylä-Outinen et al., *Front. Neuroeng.* **3**, 111 (2010). – [36] J. Jensen et al., *J. Cell Physiol.* **219**, 513 (2009). – [37] A. Jha. in *The Guardian*, 03.10.2007. – [38] T. Ludwig, A. Thomson, *Curr. Protoc. Stem Cell Biol.* Chapter **1**, Unit 1C 2 (2007). – [39] K. Watanabe et al., *Nature Biotechnol.* **25**, 681 (2007). – [40] M. Serra et al., *J. Biotechnol.* **148**, 208 (2010). – [41] R. Zweigerdt et al., *Nature Protoc.* **6**, 689 (2011). – [42] L. T. Lock, E. S. Tzanakakis, *Tissue Eng. Part A* **15**, 2051 (2009). – [43] S. Niebruegge et al., *Biotechnol. Bioeng.* **102**, 493 (2009). – [44] S. R. Braam et al., *Trends Pharmacol. Sci.* **30**, 536 (2009). – [45] M. A. Baxter et al., *Stem Cell Res.* **5**, 4 (2010). – [46] D. Ben-Yosef et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* **282**, 153 (2008). – [47] E. Matsa et al., *Eur. Heart J.* **32**, 952 (2011). – [48] A. Moretti et al., *N. Engl. J. Med.* **363**, 1397 (2010). – [49] I. Itzhaki et al., *Nature* **471**, 225 (2011). – [50] M. Yazawa et al., *Nature* **471**, 230 (2011). – [51] A. Urbach et al., *Cell Stem Cell* **6**, 407 (2010). – [52] BGBl I, **42**, 2277 (2002). – [53] BGBl I, **37**, 1708 (2008). – [54] Register nach § 11 Stammzellgesetz (StZG), [http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html). – [55] S. M. Chambers, L. Studer, *Cell* **145**, 827 (2011). – [56] E. Szabo et al., *Nature* **468**, 521 (2010). – [57] Z. P. Pang et al. *Nature* **476**, 220 (2011). – [58] Deutscher Bundestag, BT-Drs. 17/7654 (2011). – [59] P. Löser, A. M. Wobus, in: *Proceedings of the Workshop „Differing routes towards stem cell research: Germany and Italy“*. Trient 2011. – [60] National Institutes of Health (NIH), <http://www.nih.gov>. – [61] R. N. Karmali et al., *Nature Biotechnol.* **28**, 1246 (2010). – [62] California Institute for Regenerative Medicine, <http://www.cirm.ca.gov>. – [63] Deutscher Bundestag, BT-Drs. 16/7983 (2008). – [64] A. Smith, *Nature* **472**, 418 (2011). – [65] U. Riedel, *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* **12**, 357 (2007). – [66] H. Krefß, *Bundesgesundheitsblatt* **51**, 965 (2008). – [67] Statement by the Press Secretary, 20.11.2007, <http://georgewbush-whitehouse.archives.gov/news/releases/2007/11/20071120-5.html>. – [68] C. Schwägerl, *Spiegel ONLINE*



**Löser, Hanke, Wobus: Humane pluripotente Stammzellen**

14.02.2008, <http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,druck-535317,00.html>. – [69] Deutsche Forschungsgemeinschaft, Pressemitteilung vom 21.11.2007, [http://www.dfg.de/service/presse/pressemitteilungen/2007/pressemitteilung\\_nr\\_76/index.html](http://www.dfg.de/service/presse/pressemitteilungen/2007/pressemitteilung_nr_76/index.html). – [70] C. T. Scott et al., *Cell* **145**, 820 (2011).

Dr. **Peter Löser** (Jahrgang 1965) studierte Biochemie an der Humboldt-Universität Berlin. Nach seiner Promotion im Fach Molekulare Zellbiologie war er von 1997 bis 2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Projektleiter in den Firmen HepaVec und Develogen; Schwerpunkt der Arbeiten waren virale Vektorentwicklung und Untersuchung von Virus-Zell-Interaktionen. Seit 2003 ist er am Robert Koch-Institut (RKI) tätig, bis 2006 als Geschäftsführer der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und seit 2007 als Leiter der Zulassungsstelle für Anträge nach dem Stammzellgesetz am RKI. *Robert-Koch-Institut, DGZ-Ring 1, 13086 Berlin, E-Mail: LoeserP@rki.de*

**Bettina Hanke** (Jahrgang 1966) studierte an der Humboldt-Universität Berlin Physik und anschließend Rechtswissenschaften. Seit 2003 ist sie Mitarbeiterin im Rechtsreferat des Robert Koch-Instituts; zuvor war sie als Rechtsanwältin mit den Schwerpunkten Vertrags- und Urheberrecht tätig. *Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin, E-Mail: HankeB@rki.de*

Prof. Dr. **Anna M. Wobus** (Jahrgang 1945) schloss ihr Biologie-Studium 1969 in Greifswald ab. Von 1969 bis 1991 war sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentralinstitut für Genetik und Kulturpflanzenforschung der Akademie der Wissenschaften, Gatersleben, auf den Gebieten Mutationsforschung, Zell- und Entwicklungsbiologie tätig. Seit 1980 Arbeiten mit embryonalen Stammzellen und embryonalen Karzinomzellen, Etablierung von embryonalen Stammzell-Linien der Maus und Etablierung von Differenzierungsmodellen. Seit 1992 Leiterin der Arbeitsgruppe „In-Vitro-Differenzierung“ am IPK Gatersleben. 1997 Habilitation im Fach Zellbiologie, 2004 Außerordentliche Professur an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina und der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; u. a. Koordinatorin des DFG-Schwerpunktprogramms 1109 „Embryonale und adulte Stammzellen“ (2001–2007).

*Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Gatersleben, Corrensstr. 3, 06466 Gatersleben, E-Mail: wobusam@ipk-gatersleben.de*

**Profile der Zellbiologie**

36 Porträts  
aus der deutschen  
Geschichte

Von Lothar Jaenicke  
2010. 329 Seiten.  
52 Abbildungen.  
Gebunden mit  
Schutzumschlag.

ISBN 978-3-7776-1693-3

€ 34,- [D]

E-Book, PDF: € 34,-  
ISBN 978-3-7776-2210-1



Lothar Jaenicke verfolgt die Spuren von Frauen und Männern, die zu den Pionieren der Entwicklungs-, Vererbungs- und Zellbiologie zählen. Seine Porträts sind mittelbare und unmittelbare Erinnerungen an Talente, von denen Deutschland die meisten durch Hitlers Politik verlor. Sie alle kennzeichnet die Leidenschaft, mit der sie Wissenschaft, Forschung und Fragen nach den Konsequenzen ihrer Arbeit – aber nicht immer ihres Tuns – zum Beruf machten und darin lebten und dachten. Dieses Buch soll dazu beitragen, dass ihre Schicksale nicht vergessen werden.



**Ebenfalls erhältlich:**  
Jaenicke,  
**Profile der Biochemie**  
€ 36,- [D].  
ISBN 978-3-7776-1517-2  
**Kombipreis für beide Titel zusammen:**  
ISBN 978-3-7776-2095-4  
€ 59,- [D]