Deutscher Bundestag **Drucksache 21/2560**

21. Wahlperiode 03.11.2025

Unterrichtung

durch die Bundesregierung

Elfter Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Prüfung und Genehmigung von Anträgen auf Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken 4

1.1 Berichtsauftrag und Berichtszeitraum 4

1.2 Genehmigte Anträge und Genehmigungsverfahren..... 4

1.2.1 Übersicht über die im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben 4

1.2.2 Angaben zu den im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben 4

1.3 Erfüllung der Voraussetzungen nach § 4 StZG. 11

1.4 Erfüllung der Voraussetzungen nach § 5 StZG 11

1.5 Prüfung und Bewertung durch die ZES 17

2 Stand der Forschung mit pluripotenten und multipotenten menschlichen Stammzellen 18

2.1 Einleitung 18

2.2 Gegenwärtige Zahl humaner embryonaler Stammzelllinien 20

2.3 Stammzellbasierte Embryomodelle 21

Zugeleitet mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 31. Oktober 2025 gemäß § 15 des Stammzellgesetzes.

Seite

2.4 Herstellung von CAR-T Zellen aus induzierten pluripotenten Stammzellen ... 22

2.5 Autotemcel, neue Gentherapien mit hämatopoetischen Stammzellen ... 24

2.6 Stammzellforschung in Deutschland ... 25

2.6.1 Frühe Embryonalentwicklung ... 26

2.6.2 Forschung zur neuronalen Entwicklung ... 27

2.6.3 Stammzellen des hämatopoetischen System ... 28

2.6.4 Stammzellen als Krankheitsmodelle ... 29

2.6.5 Andere Organsysteme ... 29

2.6.6 Forschung mit Organoiden ... 30

2.6.7 Stammzellen und Krebsentwicklung ... 31

2.6.8 Diskussion zur Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzelllinien und überzähligen menschlichen Embryonen in Deutschland ... 32

2.7 Klinische Prüfungen mit von humanen pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Produkten ... 33

3 Schlussfolgerungen ... 45

4 Glossar ... 46

5 Zitierte Literatur ... 50

1 Prüfung und Genehmigung von Anträgen auf Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken

1.1 Berichtsauftrag und Berichtszeitraum

Dieser Erfahrungsbericht erfolgt aufgrund von § 15 des Gesetzes zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit der Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277), zuletzt geändert durch das Gesetz zum Abbau verzichtbarer Anordnungen der Schriftform im Verwaltungsrecht des Bundes vom 29.03.2017 (BGBl I S. 626). Er umfasst den Zeitraum vom 1. Januar 2022 bis zum 31. Dezember 2023 (elfter Berichtszeitraum).

1.2 Genehmigte Anträge und Genehmigungsverfahren

1.2.1 Übersicht über die im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben

Im vorangegangenen Berichtszeitraum (1. Januar 2020 bis 31. Dezember 2021, zehnter Berichtszeitraum) waren im Zusammenhang mit inhaltlich eigenständigen Projekten 22 Genehmigungen für die Einfuhr und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) erteilt worden, von denen 19 inhaltlich verschieden waren (154. bis 175. Genehmigung nach dem StZG). In zwei Fällen waren jeweils identische Genehmigungen an zwei bzw. drei Antragsteller erteilt worden. Über einen der im zehnten Berichtszeitraum gestellten Anträge war am Ende des Berichtszeitraums noch nicht entschieden worden.

Im aktuellen Berichtszeitraum (1. Januar 2022 bis 31. Dezember 2023) wurden 14 inhaltlich eigenständige Anträge auf Genehmigung der Einfuhr und Verwendung bzw. Genehmigung der Verwendung von hES-Zellen gemäß § 6 StZG an das Robert Koch-Institut (RKI) als zuständige Genehmigungsbehörde gestellt. Ferner war ein Antrag aus dem vorherigen Berichtszeitraum anhängig, der zu Beginn des aktuellen Berichtszeitraums genehmigt wurde. In einem Antragsverfahren wurde einem Antragsteller eine Genehmigung erteilt, die inhaltsgleich mit einer im zehnten Berichtszeitraum erteilten Genehmigung war, so dass sich die Anzahl der bis zum Ende des Berichtszeitraums erteilten Genehmigungen auf 16 beläuft (176. bis 191. Genehmigung nach dem StZG).

Im aktuellen Berichtszeitraum wurden ferner 2 Anträge auf Erweiterung bereits bestehender Genehmigungen gestellt; beide Anträge wurden positiv beschieden.

Die im Berichtszeitraum erteilten 16 Genehmigungen ergingen an 16 Personen bzw. Institutionen, von denen 10 bereits im Besitz wenigstens einer zuvor erteilten Genehmigung für die Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen waren. 6 Personen bzw. Institutionen erhielten erstmals eine Genehmigung nach dem StZG; an einigen Institutionen ist weiterhin mehr als eine Forschergruppe mit hES-Zell-Forschung befasst.

Insgesamt wurden vom Inkrafttreten des StZG im Juli 2002 bis zum Ende des Berichtszeitraumes 191 Genehmigungen für die Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen an natürliche bzw. juristische Personen erteilt. Im Berichtszeitraum wurden insgesamt 12 in der Vergangenheit genehmigte Forschungsvorhaben beendet, 45 weitere Vorhaben waren bereits zuvor abgeschlossen worden. Die entsprechenden Genehmigungen nach dem StZG sind folglich erloschen. Am Ende des Berichtszeitraumes bestanden somit 134 Genehmigungen für die Durchführung von Forschungsvorhaben unter Verwendung von hES-Zellen, die teilweise mehrfach erweitert wurden. Derzeit sind insgesamt circa 100 Arbeitsgruppen, die an 52 Institutionen (Universitäten, Universitätsklinika, Forschungsinstituten, Unternehmen etc.) tätig sind, im Besitz jeweils wenigstens einer Genehmigung für die Einfuhr von hES-Zellen und deren Verwendung für Forschungszwecke.

1.2.2 Angaben zu den im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben

Bis zum 31. Dezember 2021 (Ende des zehnten Berichtszeitraumes) waren 175 Genehmigungen nach dem StZG erteilt worden.

Die insgesamt 176. Genehmigung für die Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen erging am 25. Januar 2022. Gegenstand der genehmigten Forschungsarbeiten ist hier die Klärung der Frage, ob und inwieweit durch Ausschaltung des Gens, das für den Inhibitor of DNA binding 3 (ID3) codiert, die Differenzierung humaner neuraler Stammzellen (NSZ) zu reaktiven Astrozyten beeinträchtigt wird. Die Untersuchungen erfolgen vor dem Hintergrund, dass sich bei Verletzungen des Zentralnervensystems der Maus die NSZ an der Läsionsstelle zu reaktiven

Astrozyten entwickeln, die dann zur Narbenbildung beitragen und durch Sekretion inhibitorischer Proteine das axonale Wachstum der lädierten Neurone hemmen. NSZ, die im Stadium glialer Vorläuferzellen verbleiben, können hingegen durch Sekretion von Wachstums- und immunmodulatorischen Faktoren zur Bildung einer stärker pro-regenerativen Umgebung beitragen und so das axonale Wachstum fördern. Daher sollen das ID3-Gen in hES-Zellen ausgeschaltet, die genetisch veränderten hES-Zellen zu NSZ differenziert und deren Potential untersucht werden, sich in vitro entweder zu reaktiven Astrozyten zu differenzieren oder aber sich in Richtung pro-regenerativer glialer Vorläuferzellen zu entwickeln. Die NSZ-Populationen sollen nach umfassender In-vitro-Charakterisierung in ein Mausmodell für Rückenmarksverletzungen transplantiert und die Effekte auf die Wiederherstellung sensorischer, motorischer und autonomer Funktionen hin untersucht werden. Dabei sollen die weitere Entwicklung der transplantierten NSZ an der Grenze zur (endogenen) glialen Narbe, ein möglicher Einfluss der NSZ auf die endogenen murinen Astrozyten im Läsionsgebiet und potentielle Effekte auf die Regeneration aufsteigender sensorischer Neurone und absteigender Axone des Kortikospinaltrakts bestimmt werden. Die Forschungsarbeiten werden voraussichtlich Erkenntnisse darüber erbringen, ob die durch Fibrinogen bedingte Differenzierung von NSZ zu reaktiven Astrozyten auch in menschlichen Zellen durch einen funktionalen *knock out* des ID3-Gens verhindert und dieses Konzept für die Gewinnung entsprechend resistenter menschlicher NSZ genutzt werden kann. Indirekt können sich auch Erkenntnisse über die Funktionalität der Fibrinogen-ID3-Achse im Menschen und deren Relevanz für die Differenzierung von neuralen Stammzellen zu Astrozyten ergeben. Zudem sind traumatische Rückenmarksverletzungen, die mit akutem und progressivem Verlust von Nervenzellen einhergehen, bislang nicht heilbar und häufig mit einer erheblichen Einschränkung oder einem partiellen oder vollständigen Verlust der autonomen, sensorischen und motorischen Leistungsfähigkeit von betroffenen Patienten verbunden. Die im Forschungsvorhaben angestrebte mittelfristige Entwicklung eines neuartigen Therapiekonzeptes für diese Verletzungen des Rückenmarks ist folglich ebenfalls ein hochrangiges Forschungsziel.

Die 177. Genehmigung nach dem StZG wurde am 6. April 2022 an die Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main erteilt, wobei die Forschungsarbeiten auf die Charakterisierung von Risikogenen neuronaler Entwicklungsstörungen in einem isogenen humanen neuronalen Zellmodell zielen. Hintergrund der genehmigten Arbeiten ist, dass eine Reihe von Krankheiten bzw. Entwicklungsstörungen, die den Autismus-Spektrum-Erkrankungen (ASD) zuzuordnen sind, mit dem Verlust der chromosomalen Region chr16p11.2 einhergehen, auf der 29 Gene annotiert sind. Nunmehr soll ein auf hES-Zellen basierendes neuronales In-vitro-Modell zur Nachbildung dieser Erkrankungen etabliert werden und dieses zur Analyse der mit dieser genetischen Störung assoziierten Veränderungen in der neuronalen Differenzierung und den veränderten Eigenschaften der entsprechenden Neurone genutzt werden. Hierfür soll die chr16p11.2-Region in hES-Zellen heterozygot deletiert und die Zellen dann in Richtung glutamaterger und GABAerger Neurone differenziert werden, wobei die Differenzierung unter 2D-Bedingungen bzw. im Kontext neuronaler Organoide erfolgen soll. Die Integrität der entstehenden Neurone soll durch Analyse ihrer Morphologie, ihres Transkriptoms, ihrer funktionalen Charakteristika sowie der Anzahl, Eigenschaften und Funktionalität der Synapsen bestimmt werden. Auf Grundlage von Transkriptom-Analysen sollen dann jene Gene identifiziert werden, die maßgeblich zu einem ggf. veränderten Phänotyp beitragen. Diese Gene sollen dann – einzeln oder in Kombination – in bezüglich chr16p11.2 heterozygot deletierten, sich neuronal differenzierenden Zellen zur Expression gebracht und der Effekt auf die Morphologie und das Transkriptom der Neurone sowie auf die Charakteristika der Synapsen bestimmt werden. Ferner soll auch eine Deletion einzelner Gene der chr16p11.2-Region in hES-Zellen vorgenommen und die dadurch ausgelösten Effekte auf die o. g. Eigenschaften nach Differenzierung in glutamaterge und GABAerge Neurone untersucht werden. Die Forschungsarbeiten sollen zu neuen Erkenntnissen über Prozesse beitragen, die infolge spezifischer Gendefekte in der chromosomalen Region 16p11.2 zu Veränderungen in der neuronalen Entwicklung führen und im Menschen neuronale Entwicklungsstörungen bedingen.

Die 178. Genehmigung nach dem StZG erging am 27. April 2022 an das Helmholtz Zentrum München Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH). Gegenstand der Forschungsarbeiten ist die detaillierte Untersuchung des Zusammenspiels von Genexpression, Epigenom und Chromatinstruktur beim Übergang humaner pluripotenter Stammzellen vom Stadium der Pluripotenz in die Differenzierung. Dabei soll vor allem die Funktion nukleärer membranloser Organellen (MLO) bei der Veränderung der räumlichen Organisation des Genoms sowie bei der Umgestaltung des Chromatins untersucht werden. Dabei sollen zunächst Veränderungen in der Transkriptionsdynamik, der Chromatinstruktur und des Epigenoms von hES-Zellen beim Übergang in die frühe Differenzierung detailliert erfasst und entsprechende Zellatlanten erstellt und dabei potentielle Regulatoren der veränderten Genom- und Transkriptionsdynamik identifiziert werden. Im Weiteren sollen vermutete Veränderungen in der Morphologie von nukleären MLO während der frühen Differenzierung mit bildgebenden Verfahren erfasst und anschließend gezielt die Aktivitäten von Genen moduliert werden, deren Produkte an der Aufrechterhaltung der

MLO-Homöostase beteiligt sind. Dabei sollen Effekte einer veränderten MLO-Morphologie auf die Differenzierung und auf das Transkriptionsgeschehen bestimmt und Kandidatengene identifiziert werden, deren Produkte an diesen Prozessen beteiligt sind. Die Effekte eines *knock down* oder einer Überexpression entsprechender Gene sollen dann insbesondere mit Blick auf die Transkriptionsdynamik, die Transkriptionskoordination und auf das Splicing untersucht werden. Schließlich soll der Zusammenhang zwischen der MLO-Homöostase und der Chromatin-Organisation während der Differenzierung analysiert und dabei u. a. bestimmt werden, welche Effekte der *knock down* oder die Überexpression der identifizierten und validierten Gene auf die Chromatin-Konformation haben und ob eine Modulation der jeweiligen Genaktivitäten zu veränderten Chromatin-Interaktionen führt. Aus den genannten Untersuchungen lassen sich aller Voraussicht nach neue Erkenntnisse über die molekulare Funktion nukleärer MLO bei der Kontrolle der Veränderungen der Genexpression und der Chromatin-Organisation während der frühen Differenzierung von menschlichen Zellen gewinnen, was mit Blick auf ein vertieftes Verständnis der Entwicklungsbiologie des Menschen von erheblichem Interesse ist.

Im Rahmen der 179. Genehmigung nach dem StZG**,** die am 27. April 2022 dem Max-Planck-Institut (MPI) für molekulare Genetik, Berlin, erteilt wurde, soll zur Klärung der Frage beigetragen werden, ob die Zellen der humanen Blastozyste die Fähigkeit zum Eintritt in eine Entwicklungspause haben, wie sie als Diapause aus der Embryonalentwicklung zahlreicher anderer Säugetier-Spezies bekannt ist, und auf welchem Wege eine derartige Ruhephase beim Menschen reguliert sein könnte. Hierfür sollen hES-Zellen zunächst in naive Zellen überführt, diese mit Inhibitoren des mTOR-Signalwegs behandelt und ein potentieller Eintritt in eine Ruhephase durch Bestimmung der Zellzahl, der Apoptose- und Proliferationsraten sowie der Zell- und Koloniemorphologie, ferner durch Analysen des Transkriptoms, Proteoms und Epigenoms, untersucht werden. Anschließend sollen hES-Zellen dann zur Etablierung humaner Blastozysten-Organoide, sog. Blastoide, genutzt werden und diese – ebenfalls durch gezielte Hemmung des mTOR-Signalweges – hinsichtlich ihrer Fähigkeit zum Eintritt in eine Ruhephase untersucht werden. Für den Fall, dass eine Entwicklungspause induziert werden kann und diese die Integrität und zelluläre Komplexität der Blastoide nicht beeinträchtigt, sollen dann umfangreiche Analysen des Transkriptoms vor, während und nach der Entwicklungspause durchgeführt werden, um die an der Etablierung, an der Erhaltung bzw. am Verlassen der Ruhephase beteiligten Signalwege zu identifizieren. Die Forschungsarbeiten sollen dazu beitragen, die molekularen und zellbiologischen Grundlagen einer potentiellen Entwicklungspause in der frühen Embryonalentwicklung des Menschen zu verstehen. Die Arbeiten sollen auch unter Nutzung humaner induzierter pluripotenter Stammzellen (hiPS-Zellen) durchgeführt und die Resultate mit den unter Verwendung von hES-Zellen erzielten Ergebnissen verglichen werden, was zu neuen Erkenntnissen über identische bzw. voneinander abweichende Eigenschaften dieser Arten humaner pluripotenter Stammzellen führen kann.

Gegenstand der 180. Genehmigung, die am 21. Juni 2022 an die Charité – Universitätsmedizin Berlin, erging, ist die Untersuchung des Einflusses der Präsenz von C1-Metaboliten auf die Regulation der DNA-Methylierung in sog. metastabilen Epiallele während der frühen Entwicklung von hES-Zellen. Metastabile Epiallele sind genomische Loci, die bereits vor der Gastrulation in stochastischer (d. h. nur in Teilen genetisch bedingter) Weise methyliert werden, was zu stabilen interindividuellen Variationen innerhalb einer Spezies führt. Im Rahmen der genehmigten Forschungsarbeiten sollen hES-Zellen zunächst in den ursprünglicheren naiven Zustand überführt, anschließend in ein formatives Stadium (das dem Zustand embryonaler Zellen in der Prä-Gastrulationsphase des Embryo entspricht) weiterentwickelt und schließlich in verschiedene Zelltypen differenziert werden. In jedem dieser Stadien sollen potentielle metastabile Epiallele bezüglich des Status der DNA-Methylierung und in Hinblick auf Chromatin-Modifikationen untersucht und die Bindung bestimmter Transkriptionsfaktoren an metastabile Epiallele bestimmt werden. Ziel ist die Erfassung zeitlicher Veränderungen in der Methylierung bzw. den Chromatin-Modifikationen der metastabilen Epiallele. Zudem sollen die Genexpressionsmuster der Zellen auf RNA- und Proteinebene zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung analysiert und anschließend die Bedeutung der Präsenz von C1-Metaboliten für die Etablierung der Methylierung in metastabilen Epiallelen untersucht werden. Ferner soll die Aktivität von Enzymen bestimmt werden, die in Zusammenhang mit dem C1-Metabolismus sowie mit durch die (potentiellen) metastabilen Epigenome regulierten Entwicklungs- und Stoffwechselvorgänge stehen. Die Forschungsarbeiten sollen Rückschlüsse auf frühe Entwicklungsprozesse im Menschen erlauben u. a. zu neuen Erkenntnissen über mögliche Ursachen der Methylierungsvariabilität humaner metastabiler Epiallele und über das damit zusammenhängende Risiko für die Entstehung bestimmter Erkrankungen gewonnen werden. Bei erfolgreicher Etablierung eines Zellkultursystems, an dem die Etablierung der Methylierungsmuster metastabiler Epiallele erfolgreich und reproduzierbar nachgebildet werden kann, könnten diese künftig auch zur Untersuchung von Umwelteinflüssen auf Entwicklungsprozesse früher embryonaler Zellen des Menschen genutzt werden.

Die 181. Genehmigung nach dem StZG erging am 10. August 2022 an die Medizinische Hochschule Hannover. Gegenstand der genehmigten Forschungsarbeiten ist die Entwicklung von effizienten und robusten Verfahren für die reproduzierbare Bereitstellung funktionaler, Insulin-produzierender Beta-Zellen in hoher Qualität und großen Mengen, wie sie für künftige regenerative Therapien des Diabetes mellitus Typ 1 benötigt werden. Dabei sollen in zunächst getrennten Schritten die Bedingungen für die Kultivierung und Vermehrung von hES-Zellen, für deren Differenzierung zu pankreatischen Vorläuferzellen sowie für die weitere Entwicklung dieser Vorläuferzellen in reife pankreatische Beta-Zellen jeweils in Suspensionskulturen unter Nutzung von Bioreaktoren etabliert und in Hinblick auf kritische Parameter optimiert werden. Ziel ist eine schrittweise, deutliche Erhöhung der Zellmenge pro Volumeneinheit gegenüber herkömmlichen Kultur- und Differenzierungsbedingungen und letztlich die Ausdehnung des Kulturverfahrens auf die Herstellung für therapeutische Zwecke erforderlicher Zellmengen. Dabei sollen die Herstellung und Charakterisierung der terminal differenzierten pankreatischen Zellen zunächst unter Nutzung von Standardmethoden erfolgen, bevor der Gesamtprozess zur Gewinnung großer Mengen an pankreatischen Beta-Zellen aus hES-Zellen auf die Bedingungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) übertragen, d. h. unter Nutzung GMP-konformer Medien, Medienzusätze, Wachstumsfaktoren etc. etabliert und optimiert werden soll. Schließlich sollen hES-Zellen als Referenzmaterial zur Klärung der Frage verwendet werden, ob und inwieweit hiPS-Zellen ggf. ein ähnlich gutes Potential wie hES-Zell-Linien bezüglich ihrer Fähigkeit zur Entwicklung in pankreatische Beta-Zellen untersucht und dahingehend mit embryonalen Stammzellen verglichen werden. Die genehmigten Forschungsarbeiten sollen zur Etablierung zuverlässiger Vorgehensweisen für die Bereitstellung umfassend charakterisierter, GMP-zertifizierter Beta-Zellen in für therapeutische Zwecke ausreichenden Mengen beitragen. Dies stellt eine wichtige Voraussetzung für die Verwendung von aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten pankreatischen Zellen für die angestrebte Behandlung an Diabetes mellitus erkrankter Patienten dar, für die keine anderen Therapieoptionen bestehen.

Die Forschungsarbeiten, die im Rahmen der am 29. November 2022 dem Universitätsklinikum Heidelberg erteilten 182. Genehmigung durchgeführt werden, haben die Entwicklung von aus hES-Zellen abgeleiteten Leberzellmodellen für die Untersuchung der Hepatitis-D-Virus-Infektion zum Gegenstand. Auf Grundlage von in der Vergangenheit bereits erfolgreich durchgeführten Arbeiten zur Entwicklung und Nutzung eines entsprechenden Systems zur Untersuchung der Infektion menschlicher Leberzellen mit dem Hepatitis-E-Virus sollen zunächst zwei verschiedene hepatische Differenzierungsprotokolle zur Gewinnung von humanen leberzellähnlichen Zellen (HLC) aus hES-Zellen weiter optimiert und dabei insbesondere überprüft werden, ob und inwieweit die jeweils gewonnenen hepatischen Zellen den Eintrittsrezeptor für HDV (NTCP) produzieren und einer Infektion mit HDV zugänglich sind. Anschließend soll geklärt werden, in welchem Stadium der Leberzell-Entwicklung eine (ggf. partielle) Permissivität für HDV besteht und ob sich die Permissivität für eine Infektion mit HDV durch ektopische Expression des NTCP-Gens ggf. erhöhen lässt. Da Infektionen mit HDV immer mit einer Infektion durch das Hepatis-B-Virus (HBV) einhergehen, soll dann überprüft werden, ob die aus hES-Zellen abgeleiteten HLC – entweder mittels ektopischer Expression des Gens für die HBV-S-Antigene oder über eine Ko-Infektion mit HBV – in der Lage sind, den gesamten HDV-Lebenszyklus von der Infektion mit HDV-Partikeln bis zur Freisetzung neuer Viruspartikel zu rekapitulieren. Schließlich soll überprüft werden, ob die Infektion mit HDV im hier angestrebten In-vitro-System durch Einsatz von Wirkstoffen mit nachgewiesener Anti-HDV-Aktivität vermindert oder gar vollständig gehemmt werden kann. Das angestrebte, auf hES-Zellen basierende Zellmodell kann künftig als Grundlage für Forschungsarbeiten dienen, die zu einem tieferen Verständnis wichtiger Schritte im Lebenszyklus des Hepatitis-D-Virus beitragen und damit der Aufklärung der Pathogenese des Virus dienen könnten. Desweiteren kann das Modellsystem künftig ggf. auch zur Identifizierung neuer antiviral wirksamer Substanzen genutzt werden.

Die am 29. November 2022 erteilte 183. Genehmigung erging an das Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH). Vor dem Hintergrund, dass derzeit verfügbare Vorgehensweisen für die In-vitro-Gewinnung pankreatischer Inselzellen aus humanen pluripotenten Stammzellen stets zu Zellen eines noch unreifen Phänotyps führen, sollen im Rahmen der genehmigten Forschungsarbeiten zum einen Regulatoren der Differenzierung, Reifung und authentischen Funktion humaner pankreatischer Inselzellen identifiziert bzw. detaillierter als bislang charakterisiert werden. Hierfür sollen in hES-Zellen zum einen Gene ausgeschaltet, überexprimiert oder mutiert werden, deren Genprodukte für Transkription, *Splicing*-Prozesse und Stoffwechselvorgänge in (sich entwickelnden) pankreatischen Zellen relevant sind. Die Auswirkungen auf die Eigenschaften von aus diesen hES-Zellen abgeleiteten pankreatischen Zellen sollen dann jeweils umfassend in vitro untersucht und ihre Fähigkeit zur Korrektur einer Hypoinsulinämie nach Transplantation in Mausmodelle des Diabetes bewertet werden. Diese Arbeiten sollen dann Grundlage für die Entwicklung verbesserter Vorge-

hensweisen für die In-vitro-Gewinnung hormonproduzierender, reifer, pankreatischer Inselzellen sein. Da die Ursachen einer mit Typ-2-Diabetes (T2D) einhergehenden mitochondrialen Dysfunktion nur unzureichend erforscht sind, soll zudem die Rolle spezifischer Enzyme, die mit der Entwicklung eines T2D in Zusammenhang stehen, für die Funktionalität von aus hES-Zellen abgeleiteten Beta-Zellen untersucht werden. Die entsprechenden Gene sollen in sich aus hES-Zellen entwickelnden Beta-Zellen zum einen funktional deletiert, zum anderen ektopisch überexprimiert und die jeweiligen Konsequenzen für die weitere Entwicklung zu Beta-Zellen, für die (metabolischen) Funktionen pankreatischer Zellen sowie für die jeweiligen Transkriptome und Proteome im Detail bestimmt werden. Ferner sollen die Zellen in Nagermodelle transplantiert und ihre Eigenschaften auch in vivo untersucht werden. Insgesamt sollen im Ergebnis der Forschungsarbeiten Vorgehensweisen für die Bereitstellung reiferer und besser funktionaler Insel- und Beta-Zellen als bislang verfügbar sein. Zum anderen soll ein tieferes Verständnis der Pathogenese des T2D als bislang erlangt werden. Zudem ist auch hier die Verwendung von hES-Zellen als Referenzmaterial für Forschungsarbeiten vorgesehen, in denen die Nutzung der an hES-Zellen entwickelten Vorgehensweisen auf hiPS-Zellen übertragen und deren Eignung als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Insel- und Beta-Zellen überprüft werden soll.

Die 184. Genehmigung nach dem StZG, die ebenfalls am 29. November 2022 erteilt wurde, erging an das Max Delbrück Center für Molekulare Medizin (MDC), Berlin, und zielt gleichfalls auf Fragen nach den molekularen Grundlagen der Entwicklung des menschlichen Pankreas und der Pathogenese des T2D. Hierfür sollen menschliche pankreatische Organoide aus hES-Zellen hergestellt werden, an denen dann Fragen der pankreatischen Entwicklung und Reifung untersucht sowie Wechselwirkungen verschiedener pankreatischer Zelltypen im Kontext der Organoide analysiert, Modellsysteme insbesondere für T2D entwickelt und potentielle Wirkstoffe zur Behandlung von T2D identifiziert werden sollen. Hierfür soll zunächst die Rolle bestimmter Transkriptionsfaktoren bei der Beta-Zell-Entwicklung in vitro im Detail analysiert werden. Anschließend sollen verschiedene, auf hES-Zellen basierende Reportersysteme etabliert und diese genutzt werden, um die Reifung und Funktionalität insbesondere von Beta-Zellen in vitro zu optimieren, kritische Parameter für die Reifung von Beta-Zellen zu bestimmen und Verfahren zu entwickeln, mit denen die Reifung pankreatischer Zellen durch Nutzung kleiner Moleküle induziert werden kann. Im Weiteren sollen dann pankreatische Organoide entwickelt werden, die neben aus hES-Zellen abgeleiteten endokrinen Zellen vor allem auch primäre bzw. aus hES-Zellen abgeleitete endotheliale Zellen/Gewebe enthalten. Diese sollen u. a. zur Untersuchung des Einflusses von verschiedenen Formen metabolischen und immunologischen Stresses, wie er auch bei T2D auftritt, auf das Überleben und auf die Eigenschaften der pankreatischen Zellen im Organoid genutzt werden. Schließlich sollen pankreatische Organoide für die Etablierung von In-vitro-Modellen für genetisch bedingte Formen des Diabetes mellitus eingesetzt werden, die u. a. für ein In-vitro-*Screening* von Wirkstoff-Bibliotheken mit dem Ziel eingesetzt werden sollen, Substanzen zu identifizieren, die die Überlebensfähigkeit von Beta-Zellen unter Stress-Bedingungen erhöhen. Die mit den Forschungsarbeiten angestrebten Erkenntnisse sollen insgesamt dazu beitragen, molekulare und zelluläre Mechanismen der humanen Pankreasentwicklung sowie grundlegende Mechanismen der Pathogenese des T2D besser als bislang zu verstehen.

Die 185. Genehmigung nach dem StZG wurde am 30. Januar 2023 an das MPI für molekulare Physiologie, Dortmund, erteilt. Im Rahmen der genehmigten Forschungsarbeiten sollen Vorgehensweisen für die Gewinnung von Zellen des humanen Hypoblasten und des anterioren viszeralen Entoderm (AVE) entwickelt und optimiert sowie die diesen frühembryonalen Entwicklungsprozessen zugrundeliegenden molekularen und zellulären Mechanismen aufgeklärt werden, die beim Menschen bislang nur wenig verstanden sind. Hierfür sollen hES-Zellen in den naiven Zustand versetzt, mit induzierbaren Genen für Komponenten an der Hypoblast-Entwicklung beteiligter Signalwege versehen und ein optimiertes Vorgehen für die Differenzierung dieser Zellen zu Zellen des Hypoblasten etabliert werden. Dabei sollen möglichst reine Hypoblast-Zell-Kulturen gewonnen und diese, insbesondere auch in Mischkulturen mit Zellen des Epiblasten, umfassend charakterisiert werden. Ferner sollen ein Vorgehen für die In-vitro-Differenzierung von humanen Hypoblast-Zellen zu Zellen des anterioren viszeralen Entoderms (AVE) etabliert und die dabei ablaufenden molekularen und zellbiologischen Prozesse im Detail untersucht werden. Die Forschungsarbeiten sollen ein besseres Verständnis frühembryonaler Entwicklungsprozesse des Menschen ermöglichen, beispielsweise zur Rolle bestimmter Kommunikationswege zwischen den Zellen des Hypoblasten und des Epiblasten während der Segregation von Zellen der inneren Zellmasse. Zudem sollen neue Erkenntnisse darüber erlangt werden, welche Signale die Absonderung des AVE vom Hypoblasten initiieren bzw. regulieren und welche Faktoren daran beteiligt sind, was zum einen für das Verständnis über die Mechanismen der Musterbildung im menschlichen Embryo von Relevanz ist und zum anderen auch zu einem besseren Verständnis der Ursachen von Entwicklungsdefekten beitragen kann.

Die Forschungsarbeiten, deren Durchführung dem Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg, am 25. April 2023 mit der 186. Genehmigung nach dem StZG genehmigt wurde, zielen auf die Entwicklung von In-vitro-Modellen für das Medulloblastom, den häufigsten bösartigen Tumor im Kindesalter. Dabei sollen für drei in ihrem zellbiologischen Ursprung unterschiedliche Tumor-Subtypen, für die derzeit keine oder nur unzureichend aussagekräftige Zell- und Tiermodelle verfügbar sind, neue Modellsysteme etabliert werden, die auf aus hES-Zellen abgeleiteten neuronalen Vorläuferzellen und Kleinhirn-Organoiden basieren. Aus den Forschungsarbeiten sollen neue und wichtige Erkenntnisse über molekulare Prozesse erlangt werden, die die Entwicklung verschiedener Typen des Medulloblastoms auslösen, was einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese dieser Tumore leisten kann. Ferner können derartige Modelle künftig zu Untersuchungen weiterer Aspekte der Biologie und Pathogenese dieser Tumoren auf zellbiologischer und molekularer Ebene genutzt und für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung dieser Tumoren verwendet werden.

Die mit der 161. Genehmigung nach dem StZG inhaltsgleiche 187. Genehmigung wurde an das MDC erteilt. Die genehmigten Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen zielen auf die Etablierung eines neuralen Organoid-Modells, an dem Aspekte der kortikalen Entwicklung beim Menschen untersucht, molekulare und zelluläre Grundlagen neuronaler Entwicklungsstörungen sowie Ursachen neurodegenerativer Krankheiten analysiert werden können. Zudem soll das angestrebte Organoid-Modell künftig zur Identifizierung von Substanzen genutzt werden können, die Grundlage für neuartige Therapieansätze sein können.

Inhaberin der 188. Genehmigung nach dem StZG, die am 20. September 2023 erteilt wurde, ist die Bayer AG, Leverkusen. Die genehmigten Forschungsarbeiten zielen auf die Etablierung, Weiterentwicklung und Optimierung eines Prozesses zur Herstellung des zellbasierten Therapeutikums Bemdaneprocel, das zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt wird und bereits in außerhalb Deutschlands durchgeführten klinischen Prüfungen erprobt wird. Hierbei sollen vor allem Verfahren zur Herstellung von für therapeutische Zwecke ausreichenden Mengen an hES-Zellen etabliert werden. Die genehmigten Forschungsarbeiten umfassen die Entwicklung und Optimierung der hierfür erforderlichen Arbeitsschritte, insbesondere die Optimierung des Kulturmediums, der Zellernte und der Kryokonservierung der pluripotenten Stammzellen. Es wird erwartet, dass bei erfolgreicher Durchführung der genehmigten Forschungsarbeiten ein deutlich verbessertes Expansionsmedium sowie verbesserte Verfahren für die Ernte und das Einfrieren bei der Gewinnung des pluripotenten Stammzell-Intermediates etabliert werden können, die zu einer höheren Ausbeute an viablen Zellen mit für pluripotente Stammzellen günstigen Eigenschaften führen. Dies stellt einen wichtigen Schritt für die Übertragung des Herstellungsprozesses auf einen Maßstab dar, der die Verfügbarmachung ausreichender Mengen eines gleichbleibend wirksamen und sicheren Zellproduktes für klinische Folgestudien und einen angestrebten späteren breiten klinischen Einsatz sicherstellen kann.

Die 189. Genehmigung nach dem StZG wurde am 1. November 2023 an das Deutsche Krebsforschungszentrum, Heidelberg, erteilt und beinhaltet Forschungsarbeiten zur Entwicklung von In-vitro-Modellen für Plexus-Choroideus-Tumore (CPT) des Menschen. Für die Untersuchung dieser Tumoren sind derzeit keine oder nur unzureichend aussagekräftige Zell- und Tiermodelle verfügbar. Vor dem Hintergrund neuerer Erkenntnisse darüber, dass der WNT-Signalweg bei der Entwicklung des Plexus choroideus (ChP) eine wichtige Rolle spielt und seine Deregulierung an der Entstehung von CPT beteiligt ist, sollen die Effekte genetischer Veränderungen von Genen untersucht werden, deren Produkte an der Aktivierung bzw. Regulation des Wnt-Signaltransduktionsweges beteiligt sind. Hierfür sollen auf Grundlage von hES-Zellen zunächst Reporter-Zell-Linien etabliert werden, die eine Aktivierung des Wnt-Signalübertragungsweges anzeigen, und diese zu ChP-Organoiden differenziert werden. Um eine Tumorentstehung in vitro zu induzieren, sollen in diesen Organoiden dann Gene für die Aktivierung/Regulierung des Wnt-Signalwegs, die mutmaßlich mit der Entstehung von CPT assoziiert sind, funktional ausgeschaltet oder überexprimiert werden. Anschließend werden die Auswirkungen der genetischen Veränderungen auf die Entwicklung und die Eigenschaften der ChP-Organoide auf zellbiologischer und molekularer Ebene detailliert bestimmt, wobei insbesondere Anzeichen von neoplastischer Transformation identifiziert werden sollen. Die erwarteten Forschungsergebnisse sollen zu einem besseren Verständnis der molekularen und zellulären Ursachen der Entstehung von CPT beitragen und ggf. zur Identifizierung von neuen Zielstrukturen für die Entwicklung von Pharmaka zur Behandlung von Patienten mit CPT führen. Ferner stehen im Ergebnis der genehmigten Forschungsarbeiten voraussichtlich neue und verbesserte humane Krankheitsmodelle für CPT zur Verfügung, mit denen künftig auch weitere Prozesse erforscht werden können, die bei der Entstehung von CPT ablaufen.

Inhaberin der ebenfalls am 1. November 2023 erteilten 190. Genehmigung nach dem StZG ist die Universitätsmedizin Göttingen. Gegenstand der genehmigten Forschungsarbeiten ist die Untersuchung der Rolle des Chemokin-Rezeptors CX_3CR1 für die Entwicklung von Mikroglia aus hES-Zellen. Die Arbeiten erfolgen vor dem Hintergrund, dass fehlende oder dysfunktionale Mikroglia eine erhebliche Rolle bei der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems spielt und dass die Transplantation von funktionaler Mikroglia eine denkbare Therapieoption für diese Krankheiten darstellt. Hier sollen hES-Zellen genutzt werden, in denen die Expression des Gens für den genannten Rezeptor an die Expression eines Reportergens gekoppelt ist, ferner hES-Zellen, in denen das Gen für CX_3CR1 funktional deletiert ist. Die Zellen sollen jeweils in vitro zu Mikroglia-Vorläuferzellen differenziert und dann deren Fähigkeit untersucht werden, sich nach Transplantation in Mikroglia-depletierte Mäuse in Abhängigkeit von der Expression des Gens für CX_3CR1 zu reifer Mikroglia zu entwickeln. Die aus hES-Zellen gewonnene Mikroglia soll zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation entnommen und umfassend untersucht werden, insbesondere hinsichtlich ihres Reifungsgrades sowie ihrer molekularen Eigenschaften, woraus Rückschlüsse auf die Funktion von CX_3CR1 und seiner zellulären Wechselwirkungspartner für die Entwicklung und Reifung von humaner Mikroglia gezogen werden sollen. Im Ergebnis der Arbeiten sollen die molekularen und zellulären Mechanismen der Entwicklung humaner Mikroglia besser als bislang verstanden werden. Zudem könnte zur Entwicklung von Grundlagen für zukünftige Zelltherapien mit aus hES-Zellen hergestellten funktionalen Mikrogliazellen beigetragen werden, deren Transplantation als potenzielle Therapieoption für Patienten mit fehlender oder dysfunktionaler Mikroglia angesehen wird.

Gleichfalls am 1. November 2023 erging die 191. Genehmigung nach dem StZG, deren Inhaberin die Medizinische Hochschule Hannover ist. Hier soll die Fragestellung geklärt werden, ob und inwieweit durch eine funktionale Deletion spezifischer Zytokinrezeptoren in hES-Zellen die toxische Wirkung proinflammatorischer Zytokine auf aus diesen hES-Zellen differenzierte pankreatische Beta-Zellen vermindert und so das Überleben dieser Zellen in vivo gefördert werden kann. Dazu sollen Gene für Zytokinrezeptoren, deren Genprodukte in aus hES-Zellen abgeleiteten Beta-Zellen stark exprimiert werden, funktional deletiert werden. Nach umfassender Charakterisierung der genetisch modifizierten hES-Zellen sollen diese dann in pankreatische Organoide differenziert, deren Phänotyp detailliert analysiert und die Wirkung verschiedener Zytokine auf die Vitalität, die Funktionalität und die molekularen Eigenschaften der pankreatischen Organoide bestimmt werden. Im Ergebnis der genehmigten Forschungsarbeiten wird die Verfügbarkeit eines Zellmodells erwartet, an dem spezifische Aspekte des Wechselspiels zwischen (noch nicht völlig ausgereiften) pankreatischen Beta-Zellen und dem Immunsystem weiter untersucht werden könnten und das ggf. auch zu einem vertieften Verständnis der Rolle spezifischer Zytokine insbesondere bei der Pathogenese juveniler Formen des Diabetes mellitus beitragen könnte, von denen vor allem junge Beta-Zellen betroffen sind, die den aus hES-Zellen abgeleiteten Beta-Zellen in vielerlei Hinsicht ähnlich sind. Vor allem aber könnte auf Grundlage der zu erwartenden Erkenntnisse eine neuartige Strategie zur Minderung der autoimmunologisch bedingten Abstoßung transplantierter Beta-Zellen entwickelt werden, was angesichts der Dringlichkeit der Verfügbarmachung von Zellersatztherapien zur Behandlung des T1D von hoher Relevanz ist.

Anträge auf inhaltliche Erweiterungen bereits in der Vergangenheit erteilter Genehmigungen nach dem StZG wurden im Berichtszeitraum nicht gestellt; für zwei bereits in der Vergangenheit genehmigte Forschungsvorhaben wurde lediglich die Nutzung weiterer hES-Zell-Linien beantragt und genehmigt (117. und 139. Genehmigung nach dem StZG). Weitere Angaben zum Gegenstand der im Berichtszeitraum erteilten Genehmigungen sowie zu den maßgeblichen Gründen, die jeweils zu einer Bejahung der Frage nach dem Vorliegen der Bedingungen des § 5 StZG geführt haben, sind im Register nach § 11 StZG auf den Internetseiten des Robert Koch-Instituts veröffentlicht[1].

1.3 Erfüllung der Voraussetzungen nach § 4 StZG

Im Rahmen der Bewertung von Anträgen nach dem StZG ist jeweils zu prüfen, ob die hES-Zellen, deren Einfuhr und/oder Verwendung beantragt wurde, jeweils den Voraussetzungen des § 4 StZG genügen. Die Prüfung erfolgt jeweils auf Grundlage einer vom Antragsteller beigebrachten Dokumentation über die entsprechenden hES-Zell-Linien. In Fällen, in denen die Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen beantragt wird, über die dem RKI bereits eine entsprechende Dokumentation aus einem vorherigen Antragsverfahren vorliegt, ist eine erneute Erbringung der entsprechenden Dokumentation nicht erforderlich. Im Berichtszeitraum wurden die Einfuhr und/oder Verwendung von insgesamt 30 verschiedenen hES-Zell-Linien genehmigt; für alle Linien lag die nach § 6 Absatz 2

[1] www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html

Nummer 3 StZG erforderliche Dokumentation am RKI bereits vor. Gründe nach § 4 Absatz 2 Nummer 2 StZG standen der Einfuhr und Verwendung der hES-Zellen jeweils nicht entgegen. Tatsachen, nach denen die Genehmigung entsprechend § 4 Absatz 3 StZG zu versagen wäre, waren jeweils nicht bekannt.

Vollständige Angaben darüber, welche hES-Zell-Linien in den jeweiligen Forschungsvorhaben verwendet werden dürfen, finden sich im Register nach § 11 StZG auf den Internetseiten des RKI[2].

Für die Durchführung der meisten Forschungsvorhaben wurden auch im aktuellen Berichtszeitraum die Einfuhr und Verwendung mehr als einer hES-Zell-Linie beantragt, durchschnittlich zwischen vier und fünf Linien (4,56). Dies ist, wie bereits in den vergangenen Berichten ausgeführt, unter anderem dadurch begründet, dass sich verschiedene hES-Zell-Linien bezüglich ihrer Charakteristika unterscheiden können, beispielsweise in ihrer Fähigkeit zur Differenzierung in einen bestimmten Zelltyp. Da die jeweils interessierenden Eigenschaften einer hES-Zell-Linie nicht in jedem Fall bekannt ist, kann erst im Laufe des Forschungsvorhabens ermittelt werden, welche hES-Zell-Linie für die Beantwortung der jeweiligen Forschungsfrage am besten geeignet ist. Zudem können Schwierigkeiten bestehen, Zugang zu bestimmten hES-Zell-Linien zu erlangen bzw. die hES-Zellen in der gewünschten Qualität (z. B. in geringer Passagenzahl) zu erhalten.

Seit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Änderung des StZG vom 14. August 2008 (BGBl I S. 1708) besteht infolge der Verschiebung des Stichtags die Möglichkeit der Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen, die nach dem 1. Januar 2002 und vor dem 1. Mai 2007 gewonnen wurden (im Folgenden weiter als „neue“ hES-Zell-Linien bezeichnet, obwohl ihre Ableitung mittlerweile mindestens 16 Jahre zurückliegt). Zuvor war die Nutzung nur weniger „alter“ hES-Zell-Linien statthaft, d. h. von Linien, die vor dem im StZG ursprünglich festgesetzten Stichtag gewonnen worden waren, also vor dem 1. Januar 2002. Für alle im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben wurde die Einfuhr und/oder Verwendung wenigstens einer vor dem 1. Januar 2002 hergestellten („alten“) hES-Zell-Linie beantragt und genehmigt, während in 11 Forschungsvorhaben (69 Prozent) auch Linien zum Einsatz kommen, die zwischen dem 1. Januar 2002 und 31. Mai 2007 abgeleitet worden waren. 70 Prozent der hES-Zell-Linien, deren Einfuhr und/oder Verwendung im Berichtszeitraum genehmigt wurden, waren „neue“ Linien. Insgesamt wurden bis zum 31. Dezember 2023 die Einfuhr von 43 verschiedenen „neuen“ hES-Zell-Linien und ihre Verwendung in insgesamt 123 Forschungsvorhaben entweder im Zusammenhang mit der Entscheidung über einen neuen Antrag oder im Rahmen der Erweiterung bereits bestehender Genehmigungen nach dem StZG bewilligt.

Bereits in den vergangenen Berichten über die Durchführung des StZG wurde dargelegt, dass die Stichtagsregelung des StZG ein nicht unerhebliches Hemmnis für die Forschung an und mit hES-Zellen in Deutschland darstellt und die Entwicklung hES-Zell-basierter Therapien, die außerhalb Deutschlands bereits mit Erfolg erprobt werden, ggf. verhindert. Zu den Einzelheiten wird insbesondere auf die Ausführungen im Zehnten Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes, Bundestagsdrucksache 20/10550, Seite 12 ff. verwiesen.

1.4 Erfüllung der Voraussetzungen nach § 5 StZG

Im Rahmen der Prüfung der Genehmigungsvoraussetzungen nach § 6 Absatz 4 Nummer 2 StZG hat die Genehmigungsbehörde bei allen im Berichtszeitraum abschließend bewerteten Anträgen in Übereinstimmung mit den jeweiligen Stellungnahmen der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) die ethische Vertretbarkeit der betreffenden Forschungsvorhaben im Sinne der Erfüllung der gesetzlichen Voraussetzungen nach § 5 StZG bejaht.

Hochrangigkeit der Forschungsziele

Die Forschungsarbeiten, die im Rahmen der 16 im Berichtszeitraum genehmigten Vorhaben unter Verwendung von hES-Zellen durchgeführt werden sollen, zielen mehrheitlich weiterhin auf einen hochrangigen Erkenntnisgewinn zu verschiedenen Fragestellungen der Grundlagenforschung. Weiterhin sollen Fragen nach den molekularen Grundlagen von Differenzierung und Entwicklung menschlicher Zellen beantwortet werden, häufig in Zusammenhang mit Fragen nach den Konsequenzen von Mutationen oder einer Fehlregulation von Signalwegen für die

[2] www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html

Pathogenese verschiedener Erkrankungen des Menschen. Ein Teil der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben zielt dabei gleichzeitig auf die Beantwortung mehrerer wissenschaftlicher Fragestellungen, beispielsweise zu den molekularen Grundlagen bestimmter Entwicklungsprozesse, zur Anwendung der hierzu erwarteten Erkenntnisse auf die Optimierung der Vorgehensweisen für die Bereitstellung hinreichender Mengen therapeutisch nutzbarerer Zellen/Gewebe sowie auf die Klärung der Frage nach der Übertragbarkeit des gewonnenen Erkenntnisgewinns auf hiPS-Zellen. hES-Zellen werden nach wie vor zur Entwicklung verbesserter Vorgehensweisen für die Bereitstellung ausreichender Mengen differenzierter und funktional aktiver humaner Zellen genutzt, ferner für die Entwicklung von Zellmodellen für verschiedene Erkrankungen des Menschen. Ein Teil der genehmigten Forschungsvorhaben zielt dabei auch auf die Klärung konkreter Fragestellungen, die mit einem künftigen Einsatz von hES-Zellen als Ausgangsmaterial für Zelltherapeutika in Zusammenhang stehen. Schließlich wurden hES-Zellen auch im vergangenen Berichtszeitraum als Standard- und Referenzmaterial für die Klärung von Forschungsfragen unter Nutzung von hiPS-Zellen benötigt. Im Berichtszeitraum wurden Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen im Wesentlichen für die Klärung folgender Fragestellungen genehmigt:

1. Fünf der 16 im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben zielen u. a. auf die Klärung von Fragestellungen, die im Zusammenhang mit frühen Entwicklungsprozessen des Menschen stehen. So soll in einem Forschungsvorhaben die Frage danach geklärt werden, ob und inwieweit pluripotente Zellen des Menschen und aus ihnen abgeleiteter Blastoide die Fähigkeit besitzen, in eine Entwicklungspause einzutreten, die der Diapause in der Entwicklung anderer Säugerspezies entspricht. In einem weiteren Vorhaben sollen die molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Differenzierung von menschlichen embryonalen Zellen in Richtung von Hypoblast-Zellen und Zellen des anterioren viszeralen Entoderm (AVE) erforscht und das Zusammenspiel zwischen Zellen des menschlichen Epiblasten und Hypoblasten analysiert werden. Diese Projekte zeigen besonders deutlich, dass die Forschung an hES-Zellen angesichts der Fortschritte bei der Erzeugung nicht-integrativer frühembryonaler humaner Entitäten nunmehr die Untersuchung wichtiger Fragen zur frühen embryonalen Entwicklung des Menschen ermöglicht, die vor wenigen Jahren nur unter Einsatz von frühen menschlichen Embryonen hätten beantwortet werden können. In einem weiteren Vorhaben sollen neue Erkenntnisse über die molekulare Funktion nukleärer membranloser Organellen bei der Kontrolle der Veränderungen der Genexpression und der Chromatin-Organisation während der Differenzierung von menschlichen embryonalen Zellen erlangt werden. Ziel zweier weiterer Forschungsvorhaben schließlich ist es, neue Erkenntnisse über die molekulare Funktion von CX_3CR1 bei der Entwicklung von Mikroglia aus hES-Zellen zu erlangen bzw. die Rolle von C1-Metaboliten bei der Aufrechterhaltung von Pluripotenz und bei frühen Entwicklungsvorgängen menschlicher Zellen zu erlangen. Insgesamt sollen die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten zu einem vertieften Verständnis der Kontrolle grundlegender entwicklungsbiologischer Prozesse beim Menschen beitragen.

2. Sechs der genehmigten Forschungsvorhaben beschäftigen sich u. a. mit der Etablierung und Optimierung von Methoden für die In-vitro-Gewinnung von Zellen/Geweben für eine klinische Anwendung, wobei der Schwerpunkt auf der Entwicklung von Methoden für die Bereitstellung therapeutisch nutzbarer pankreatischer Zellen liegt. In zwei Forschungsvorhaben sollen Methoden zur effizienten Herstellung reifer hormonproduzierender pankreatischer Insel- und Beta-Zellen aus hES-Zellen mit dem ausdrücklichen Ziel entwickelt bzw. optimiert werden, künftig ausreichende Mengen solcher Zellen für therapeutische Anwendungen verfügbar machen zu können. In einem weiteren Vorhaben sollen zudem zytokinresistente pankreatische Beta-Zellen aus hES-Zellen hergestellt werden, die künftig ebenfalls als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Zelltherapeutika zur Behandlung von Patienten mit Typ 1 Diabetes dienen sollen. Gegenstand eines anderen Vorhabens ist die Bereitstellung geeigneter neuraler Stammzellen des Rückenmarks, die künftig Ausgangsmaterial für die Herstellung von Zelltherapeutika für Rückenmarksverletzungen sein können. Auch die in einem weiteren Projekt angestrebte verbesserte Methodik zur Gewinnung von humanen Mikroglia-Zellen aus hES-Zellen erfolgt u. a. mit der Zielstellung, derartige Zellen künftig als Startpunkt für die Entwicklung von Zelltherapeutika zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen einsetzen zu können. Mit den bei der Bayer AG betriebenen Forschungsarbeiten zur Entwicklung verbesserter Verfahren für die Kultivierung, Ernte und Kryokonservierung humaner ES-Zellen schließlich wird bereits die Optimierung des ersten Schrittes bei der Herstellung eines therapeutischen Produktes angestrebt, das sich bereits in der klinischen Erprobung zur Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson befindet. Die Entwicklung von Vorgehensweisen für die Bereitstellung von Zellen für klinische Anwendungen ist angesichts der internationalen Entwicklungen auf diesem Gebiet von hoher Relevanz.

3. Eine große Rolle spielt weiterhin die Untersuchung von Fragen zur Entstehung bzw. Entwicklung von Krankheiten des Menschen, auf die sieben der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben zielen. Dabei sollen jeweils auf hES-Zellen basierende In-vitro-Modelle etabliert werden, an denen zum einen die molekularen und zellbiologischen Grundlagen der Pathogenese der jeweiligen Krankheit untersucht und zum anderen neue Zielstrukturen (*targets*) für die Arzneimittelentwicklung identifiziert werden können. Wesentliches Ziel dieser Forschungsvorhaben ist es häufig, den Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen und der Pathogenese der mit diesen Veränderungen assoziierten Erkrankungen des Menschen aufzuklären. In einem Vorhaben sollen dabei Fragen zu neuronalen Entwicklungsstörungen untersucht werden, die mit Autismus-Spektrum-Erkrankungen in Zusammenhang stehen, in einem weiteren Vorhaben sollen bestimmte neuronale Entwicklungsstörungen bzw. neurodegenerative Erkrankungen mit aus hES-Zellen abgeleiteten kortikalen Organoiden modelliert werden. Gegenstand eines anderen Vorhabens ist die Bestimmung der Rolle der Methylierungsvariabilität humaner metastabiler Epiallele bei der Entwicklung metabolischer Erkrankungen. Ein Forschungsvorhaben ist auf die Bereitstellung von Zellmodellen für die Untersuchung der Infektion hES-Zell-abgeleiteter Leberzellen mit dem Hepatitis-Delta-Virus gerichtet, ein weiteres Projekt zielt auf die weitere Erforschung der molekularen und metabolischen Ursachen der Entwicklung von Typ 2 Diabetes. Zwei weitere Forschungsvorhaben sind auf die Etablierung von Zellmodellen für Tumoren des Zentralnervensystems gerichtet. Aus all diesen Projekten werden Erkenntnisse über jene molekularen Prozesse erwartet, die bei der jeweils interessierenden Erkrankung auf zellulärer Ebene ablaufen, wodurch die Pathogenese der betreffenden Krankheiten besser als bislang verstanden werden soll. Die Arbeiten sollen teils auch zur Identifizierung von möglichen Angriffspunkten für pharmakologische Interventionen führen und damit letztlich zur Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren zur Behandlung dieser schweren und teils nur inadäquat behandelbaren Erkrankungen beitragen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass auch mit den im elften Berichtszeitraum genehmigten Forschungsarbeiten fast ausschließlich jeweils ein eigenständiger Erkenntnisgewinn über hES-Zellen bzw. über aus hES-Zellen abgeleitete Zellen angestrebt wird. Nur in einem Teil der genehmigten Forschungsvorhaben (5 von 16) werden hES-Zellen gemeinsam mit hiPS-Zellen eingesetzt. Dabei sollen in all diesen fünf Vorhaben die unter Nutzung von hES-Zellen gewonnenen Erkenntnisse in hiPS-Zellen bestätigt werden, um stärker generalisierte Aussagen über die Eigenschaften pluripotenter Stammzellen des Menschen und ihrer Derivate bezüglich der jeweils untersuchten Forschungsfrage machen zu können. In keinem der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben werden hES-Zellen als Referenzmaterial genutzt, um ausschließlich zu überprüfen, ob die genutzten hiPS-Zellen mit hES-Zellen identische Eigenschaften haben. Wie bereits in den vorangegangenen Berichten mehrfach angemerkt, ist die nach der Entwicklung von hiPS-Zellen vielfach geäußerte Auffassung, dass hES-Zellen bereits in naher Zukunft überwiegend oder gar ausschließlich als Referenzmaterial („gold standard“) für die Forschung mit hiPS-Zellen genutzt werden würden, zweifelsfrei unzutreffend. Die Forschung an und mit hES- und hiPS-Zellen entwickelt sich jeweils weiterhin eigenständig, was auch in der internationalen sehr umfangreichen Forschung an hES- und hiPS-Zellen sichtbar wird.

Vorklärung der Forschungsfragen

Gemäß § 5 Nummer 2 Buchstabe a StZG hat der Antragsteller wissenschaftlich begründet darzulegen, dass die im Forschungsvorhaben vorgesehenen Fragestellungen nach dem anerkannten Stand der Wissenschaft „so weit wie möglich bereits in In-vitro-Modellen mit tierischen Zellen oder in Tierversuchen“ vorgeklärt worden sind. Für die im elften Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben wurden die erforderlichen Darlegungen jeweils erbracht. Dabei wurden Ergebnisse eigener Vorarbeiten des jeweiligen Antragstellers und Erkenntnisse anderer Arbeitsgruppen dargelegt, die in der Fachliteratur veröffentlicht wurden. Die jeweiligen Darlegungen haben nach Auffassung der Genehmigungsbehörde den gesetzlichen Voraussetzungen des § 5 Nr. 2 Buchstabe a) StZG genügt und rechtfertigen jeweils die Nutzung von hES-Zellen.

Auf die Tatsache, dass der Wortlaut des § 5 Nummer 2 Buchstabe a StZG, nach dem die Vorklärungen in tierischen Zell- oder Gewebekulturen oder in Tierversuchen erfolgt sein sollen, schon seit langem nicht mehr dem jeweiligen aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand Rechnung trägt, wurde in den vergangenen Erfahrungsberichten mehrfach hingewiesen. Zu den Einzelheiten wird insbesondere auf die Ausführungen im Zehnten Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes, Bundestagsdrucksache 20/10550, Seite 16 und 17 verwiesen. Ebenso wurde bereits mehrfach über die damit einhergehende, bereits seit vielen Jahren bestehende Art der Auslegung des Vorklärungserfordernisses des § 5 Nummer 2 Buchstabe a StZG

durch die Genehmigungsbehörde berichtet. Dabei werden bei der Entscheidung darüber, ob das Forschungsvorhaben den Bedingungen des § 5 Nummer 2 Buchstabe a StZG entspricht, Sinn und Zweck des Vorklärungserfordernisses weiterhin so ausgelegt, dass die Forschungsfragen „wenigstens“ an tierischen Zellen oder im Tierversuch vorgeklärt sein müssen. Das Erfordernis, dass die Forschungsfragen „so weit wie möglich“ an tierischen Zellen bzw. im Tierversuch untersucht sein sollen, wird so verstanden, dass die Forschungsfragen nach dem jeweils aktuellen Stand des Wissens hinreichend vorgeklärt sein müssen. Angesichts des gegenwärtigen internationalen Forschungsstandes zu humanen pluripotenten Stammzellen und der Tatsache, dass die Schlüssigkeit eines Forschungsansatzes mittlerweile nicht selten allein mit dem bereits vorhandenen Kenntnisstand zu hES-Zellen begründet werden kann, erscheint dieses Verständnis dem Normzweck des § 5 Nummer 2 Buchstabe a StZG weiterhin deutlich besser zu entsprechen als eine strenge Orientierung am Wortlaut. Entsprechend wurde auch im aktuellen Berichtszeitraum bei Darlegung „hinreichender“ Vorklärungen der wissenschaftlichen Fragestellungen, die im übrigen ggf. auch an anderen menschlichen Zellen als hES-Zellen durchgeführt worden sein können, regelmäßig keine Notwendigkeit für eine weitere Vorklärung derselben Fragestellung in „In-vitro-Modellen mit tierischen Zellen oder in Tierversuchen“ gesehen. Dieses Verständnis der Vorgaben des StZG steht weiterhin auch in Einklang mit der Auffassung der ZES zu dieser Frage.

Erforderlichkeit der Verwendung von hES-Zellen

Gemäß § 5 Nummer 2 Buchstabe b StZG ist durch den Antragsteller darzulegen, dass der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn voraussichtlich nur unter Verwendung von hES-Zellen erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang wird durch die Genehmigungsbehörde auf Grundlage der Darlegungen des Antragstellers jeweils geprüft, ob gegebenenfalls Alternativen zur Nutzung von hES-Zellen bestehen und ob ggf. hinreichende Belege dafür existieren, dass die Forschungsziele auch unter ausschließlicher Nutzung anderer Zellen als hES-Zellen erreicht werden können. In diesem Fall wären die Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen nicht genehmigungsfähig. Auch im aktuellen Berichtszeitraum wurde in allen Antragsverfahren von den Antragstellern auf Grundlage des aktuellen Stands des Wissens jeweils plausibel begründet, dass die Verwendung von hES-Zellen zur Erreichung der Forschungsziele erforderlich ist. Seitens der Genehmigungsbehörde wird dabei weiterhin jeweils insbesondere geprüft, ob sich nach gegenwärtigem Kenntnisstand die Forschungsfragen ggf. (I) unter Nutzung nicht-humaner Zellen bzw. unter Nutzung von Versuchstieren, (ii) durch Verwendung menschlicher nicht-pluripotenter Zellen oder Stammzellen oder (III) unter Nutzung von hiPS-Zellen beantworten lassen.

Die mit den im aktuellen Berichtszeitraum genehmigten Anträgen angestrebten Forschungsziele lassen sich, wie in den entsprechenden Anträgen jeweils umfangreich dargelegt wurde, nicht unter Nutzung tierischer Zellen erreichen. Dies ist durch in der Literatur gut dokumentierte speziesspezifische Unterschiede in den jeweils interessierenden Eigenschaften der Zellen begründet und ergibt sich zwingend aus den jeweils verfolgten Forschungszielen.

Die genehmigten Forschungsarbeiten, die auf die Analyse der molekularen Grundlagen von Pluripotenz menschlicher Zellen sowie auf deren frühes Entwicklungspotential gerichtet sind, können aufgrund der hier bestehenden speziesspezifischen Besonderheiten nicht in nicht-humanen Systemen wie beispielsweise pluripotenten Stammzellen der Maus oder in tierischen Embryonen durchgeführt werden. In den betreffenden Projekten geht es gerade darum, die jeweiligen Besonderheiten in der Entwicklung menschlicher Zellen im Unterschied zu Zellen anderer Spezies, insbesondere der Maus, aufzuklären. Forschungsarbeiten, in denen Methoden für die Gewinnung möglichst reiner und ggf. reifer Zellpopulationen für spätere therapeutische Anwendungen beim Menschen entwickelt werden sollen, können ebenfalls nicht unter Nutzung anderer als menschlicher Zellen erfolgreich durchgeführt werden. Obwohl die Differenzierung pluripotenter Stammzellen in bestimmte Zelltypen in verschiedenen Säuger-Spezies nach den grundsätzlich gleichen Prinzipien verläuft, bestehen teils erhebliche Unterschiede in den jeweiligen In-vitro-Differenzierungsprotokollen insbesondere zwischen murinen und humanen Zellen, die hier aber gerade für menschliche Zellen weiter optimiert und verfeinert werden sollen. Auch Forschungsarbeiten, in denen Zellmodelle zur Untersuchung molekularer Grundlagen von Erkrankungen des Menschen etabliert und genutzt werden sollen, können dann nicht auf Grundlage tierischer Zellen durchgeführt werden, wenn beispielsweise die den jeweiligen Erkrankungen zugrundeliegenden genetischen Veränderungen in der Maus andere phänotypische Effekte verursachen, als sie beim Menschen beobachtet werden. So bestehen beispielsweise bezüglich der in einem Vorhaben interessierenden metastabilen Epiallele (und deren Einfluss auf die Entwicklung metabolischer Erkrankungen) erhebliche Unterschiede in der Methylierung der betreffenden Loci zwischen Maus, nicht-humanen Primaten und dem Menschen. Die in einem anderen Projekt vorgesehene Etablierung eines Modellsystems

für die Infektion menschlicher Leberzellen mit dem Hepatis-D-Virus erfordert ebenfalls die Nutzung humaner Zellen, da Hepatozyten aus Nagern und nicht-humanen Primaten einer Infektion mit diesem Virus nicht zugänglich sind. Auch Untersuchungen zur Pathogenese neuronaler Erkrankungen, die in mehreren der im aktuellen Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben geplant sind, können – beispielsweise wegen der deutlich höheren Komplexität des humanen Neokortex sowie der Ungeeignetheit von Mausmodellen zur Untersuchung von Autismus-Spektrum-Erkrankungen des Menschen – nicht an tierischen Zellen bzw. Versuchstieren durchgeführt werden.

Auch die in vorherigen Erfahrungsberichten benannten Einschränkungen, derentwegen nicht-pluripotente Zellen des Menschen als für die Erreichung der Forschungsziele regelmäßig als nicht geeignet angesehen werden, bestehen unverändert fort. Die Möglichkeit zur Nutzung solcher Zellen als mögliche Alternative zu hES-Zellen wird von der Genehmigungsbehörde jeweils geprüft. Primäre somatische Zellen des Menschen stehen im Allgemeinen nicht in der für die jeweilige Projektdurchführung erforderlichen Menge und nicht in reproduzierbarer Qualität zur Verfügung. Somatische (adulte) Stammzellen des Menschen sind in vielen Fällen nicht oder nur schwer zugänglich, lassen sich in Kultur teils nur zu für die Projektdurchführung unzureichenden Zellzahlen vermehren oder haben bereits die im jeweiligen Forschungsvorhaben zu analysierenden Entwicklungsstadien durchlaufen. Zudem ist für humane somatische Stammzellen teils nicht oder nur unzureichend untersucht, ob und inwieweit sie genetischen Veränderungen zugänglich sind, die in vielen der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben an den jeweiligen Ausgangszellen vorgenommen werden sollen. Eine gute Zugänglichkeit für genetische Modifikationen war daher zwingende Voraussetzung für die Durchführbarkeit fast aller der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben. Diese Einschränkungen gelten auch für die denkbare Verwendung von (Stamm)Zellen aus abgetriebenen menschlichen Föten, deren Nutzung bei gleicher Eignung zur Erreichung der Forschungsziele gemäß § 5 Nummer 2 Buchstabe b StZG einer Verwendung von hES-Zellen vorgezogen werden muss. In diesem Fall dürfte ein Antrag auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen nicht genehmigt werden; vielmehr müsste der Antragsteller dann auf die Möglichkeit der Nutzung von Zellen aus für die Forschung gespendeten, abgetriebenen menschlichen Föten verwiesen werden. Tumorzell-Linien und (immortalisierte) Zell-Linien, die z. B. aus abgetriebenen Föten stammen können, weisen die für die jeweilige Projektdurchführung erforderlichen biologischen Eigenschaften in den im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben nicht auf.

Schließlich ist jeweils zu prüfen, ob das formulierte Forschungsziel voraussichtlich unter ausschließlicher Verwendung von hiPS-Zellen erreicht werden kann. Während die Ungeeignetheit tierischer oder nicht-pluripotenter menschlicher Zellen für die Erreichbarkeit eines spezifischen Forschungsziels häufig ohne weiteres offensichtlich ist, ist die Bewertung einer ggf. bestehenden alternativen Nutzbarkeit von hiPS-Zellen deutlich schwieriger und aufwendiger, da hES- und hiPS-Zellen zumindest teilweise sehr ähnliche Eigenschaften aufweisen. Wie bereits in vergangenen Berichten ausgeführt, ist die Auslegung des unbestimmten Terminus der „Voraussichtlichkeit“ hier von besonderer Bedeutung. Denkbar wäre eine Auslegung, wonach durch die Genehmigungsbehörde eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit vorgenommen werden soll, mit der die Verwendung eines anderen als des vom Antragsteller vorgesehenen Zelltyps, hier also hiPS-Zellen, potentiell ebenfalls zur Erreichung des angestrebten Forschungsziels führen würde, ohne dass es hierfür bereits hinreichende wissenschaftliche Belege gibt. In der Konsequenz würde dem Antragsteller durch eine derartige Praxis, also eine bloße Prognose der Wahrscheinlichkeit, die letztlich Vermutungscharakter hat, aber ein anderes Forschungsprojekt abverlangt werden als das von ihm beantragte, nämlich die Klärung der Frage, ob die jeweilige wissenschaftliche Fragestellung auch unter Nutzung anderer Zellen erfolgen kann, was letztlich zur Schaffung eines neuen Sachstandes führen würde. Für Entscheidungen über die Anträge ist aber ausdrücklich der Stand von Wissenschaft und Technik zum Zeitpunkt der Entscheidung über den Antrag maßgeblich. Die Verwendung von hES-Zellen kann nur dann untersagt werden, wenn zum Zeitpunkt der Entscheidung über den Antrag die Eignung anderer Zellarten für die Beantwortung der konkreten Fragestellung des Projekts nach dem Stand der Wissenschaft bereits mit hinreichender Sicherheit feststeht. Die bloße – wissenschaftlich noch nicht hinreichend geklärte – Vermutung, dass die jeweils zu beantwortenden Forschungsfragen ggf. durch ausschließliche Nutzung von hiPS-Zellen geklärt werden könnten, dass also hiPS- und hES-Zellen bezüglich der zu untersuchenden Eigenschaft voraussichtlich identisch sein könnten, ist für eine Versagung der Genehmigung nicht hinreichend. Vielmehr müssten zum Zeitpunkt der Entscheidung über den entsprechenden Antrag bereits Forschungsergebnisse vorliegen, die mit hinreichender Sicherheit belegen, dass die Forschungsziele unter alleiniger Nutzung von hiPS-Zellen tatsächlich erreichbar sind. Die Genehmigung könnte auch versagt werden, wenn die Gleichheit von hES- und hiPS-Zellen bezüglich der interessierenden Eigenschaft auch ohne Vorliegen entsprechender Daten bereits hinreichend evident ist.

Für alle im aktuellen Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben wurde im jeweiligen Antrag wissenschaftlich begründet dargelegt, dass nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft eine vergleichbare Eignung von hiPS-Zellen zur Erreichung der Forschungsziele nicht bekannt ist. Der jeweils angestrebte Erkenntnisgewinn war daher voraussichtlich nicht durch ausschließliche Nutzung von hiPS-Zellen erreichbar, und die Verwendung von hES-Zellen war jeweils erforderlich. Die Vergleichbarkeit von hES- und hiPS-Zellen ist dabei stets mit Blick auf die konkrete Forschungsfrage neu zu beurteilen. In zahlreichen Anträgen wurde darauf hingewiesen, dass in der wissenschaftlichen Literatur weiterhin teils widersprüchliche Angaben darüber vorliegen, ob und inwieweit hES- und hiPS-Zellen identische Eigenschaften haben. Unterschiede zwischen beiden Zelltypen werden weiterhin regelmäßig beobachtet. Insbesondere weisen hiPS-Zellen im Vergleich zu hES-Zellen eine erhebliche Variabilität in ihrem Differenzierungsvermögen auf, was u. a. durch die Methode der Reprogrammierung, den für die Reprogrammierung genutzten somatischen Zelltyp und ein durch ggf. unvollständige Reprogrammierung bedingtes epigenetisches Gedächtnis verursacht sein kann. Auch die in der Literatur vielfach beschriebene Präsenz von Mutationen in hiPS-Zellen, deren Ursprung in den somatischen Ausgangszellen oder im Reprogrammierungsprozess liegen kann, sowie dokumentierte epigenetische Unterschiede zwischen hES- und hiPS-Zellen wurden häufig als Gründe für die Notwendigkeit der Nutzung des stärker ursprünglichen Materials, also hES-Zellen, für die Beantwortung der Forschungsfragen genannt. Allgemeine Betrachtungen zur Vergleichbarkeit und zu Unterschieden von hES- und hiPS-Zellen waren jedoch nur dann entscheidungserheblich, wenn entsprechende Erkenntnisse für die Fragestellungen des jeweiligen Projektes relevant waren.

Wie bereits in den vorherigen Erfahrungsberichten ausgeführt wurde, sind die noch offenen Fragen nach der genetischen und epigenetischen Stabilität von hiPS-Zellen sowie nach ihrer Fähigkeit zur Differenzierung in spezifische Zelltypen auch im Hinblick auf eine künftige klinische Nutzung pluripotenter Stammzellen des Menschen von großem Interesse. Es ist derzeit weiterhin nicht absehbar, welche Art pluripotenter menschlicher Stammzellen künftig Ausgangspunkt für welche Therapien zur Behandlung welcher bislang nicht heilbarer Erkrankungen sein könnte. Bis zum Ende des Berichtszeitraums (Dezember 2023) wurden weltweit wenigstens 135 klinische Prüfungen zur Therapie bislang unheilbarer Erkrankungen durchgeführt bzw. initiiert, in denen auf pluripotenten Stammzellen des Menschen basierende Zellprodukte zur Anwendung kommen, darunter 58 klinische Prüfungen mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen und 74 klinische Prüfungen auf Grundlage von hiPS-Zellen, die im Übrigen zum allergrößten Teil auf der Basis allogener Zellen erfolgen. Die für hiPS-Zell-basierte Zelltherapien ursprünglich gemachte Vorhersage, dass hiPS-Zell-basierte Therapeutika auf autologer Basis hergestellt und genutzt werden könnten, wodurch die Notwendigkeit einer Immunsuppression zumindest gemindert würde und was als ein erheblicher Vorteil gegenüber der Nutzung hES-Zell-basierter Therapeutika angesehen wird, hat sich bislang weiterhin nicht erfüllt. Ferner wurden bzw. werden derzeit drei klinische Prüfungen durchgeführt, die unter Nutzung von aus durch Kerntransfer hergestellten hES-Zellen erfolgen bzw. auf parthenogenetisch erzeugten pluripotenten Stammzellen basieren. Die klinischen Prüfungen mit den verschiedenen Zellen sind auf die Therapie unterschiedlicher Erkrankungen gerichtet, insbesondere Erkrankungen des Auges, des Nervensystems, des Herz-Kreislauf-Systems sowie auf Tumorerkrankungen. Für Forschungsvorhaben, die zur Schaffung von Grundlagen für eine spätere klinische Nutzung von aus pluripotenten Zellen abgeleiteten Zellen/Geweben beitragen wollen, kann eine Nutzung von hES-Zellen auch weiterhin nicht verwehrt werden, wenn die Gleichwertigkeit der Verwendung von hiPS-Zellen nicht bereits belegt ist.

Die im aktuellen Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben, in deren Rahmen Methoden für die Gewinnung von Zellen für eine künftige Therapie degenerativer Erkrankungen des Menschen etabliert, weiterentwickelt und/oder optimiert werden sollen, zielen zudem mehrheitlich auf die Entwicklung von Grundlagen einer Therapie des T1D. Für diese Forschungsvorhaben wurde jeweils umfassend dargelegt, dass die Nutzung von hES-Zellen für die hierzu erforderliche pankreatische Differenzierung regelmäßig zu deutlich besseren Ergebnissen führt als die Nutzung von hiPS-Zellen, wobei die Gründe für das offenbar geringere pankreatische Differenzierungspotential humaner iPS-Zellen nicht näher untersucht worden sind. Ein weiteres Forschungsvorhaben wird bei der Bayer AG in Leverkusen durchgeführt und zielt auf die Weiterentwicklung des Verfahrens für die Herstellung eines bereits in der klinischen Erprobung befindlichen therapeutischen Zellproduktes, das auf hES-Zellen beruht. Hier wurde bereits ein erheblicher Kenntnisstand unter Nutzung von hES-Zellen geschaffen, der für hiPS-Zellen derzeit nicht vorliegt, und auf dessen Grundlage weitere Forschungs- und Entwicklungsarbeiten durchgeführt werden sollen. Ein Teil der im aktuellen Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben zielt weiterhin auf die Etablierung von Zellmodellen für Krankheiten, bei denen hES-Zellen die Möglichkeit bieten, die Krankheit vor einem isogenen genetischen Hintergrund durch gerichtete genetische Veränderung der Zellen zu modellieren. Derartige Forschungsvorhaben sind vor dem Hintergrund eines ansonsten unveränderten, stark ursprünglichen und nicht durch Mutationen belasteten Genoms, wie es hES-Zellen üblicherweise haben, ggf. wissenschaftlich

deutlich aussagekräftiger als identische Arbeiten an patientenspezifischen hiPS-Zellen, die möglicherweise im Zuge der Reprogrammierung erworbene bzw. in den zur Reprogrammierung genutzten somatischen Zellen bereits vorhandene genetische Veränderungen aufweisen können. Für andere Forschungsvorhaben sind Zellen mit einem nach Möglichkeit stark ursprünglichen Epigenom erforderlich, was die Nutzung von hES-Zellen nötig macht, da hiPS-Zellen ggf. epigenetische Modifikationen erfahren haben können, die nicht mehr der in hES-Zellen anzutreffenden (ursprünglichen und natürlichen) Situation entsprechen.

Zur Beantwortung der im aktuellen Berichtszeitraum aufgeworfenen Forschungsfragen werden weiterhin teils hES-Zell-Linien benötigt, in denen außerhalb Deutschlands bereits spezifische und teils sehr umfangreiche und aufwendige genetische Veränderungen vorgenommen wurden. Dabei handelt es sich beispielsweise um Reporter-Zell-Linien oder um Zelllinien, die (induzierbare) Gene für bestimmte ektopische Transkriptionsfaktoren enthalten. Diese (teilweise mehrfach) transgenen Zelllinien waren auf Grundlage von hES-Zellen bereits etabliert und charakterisiert worden, waren aber auf der Grundlage von hiPS-Zellen nicht verfügbar. Die Notwendigkeit der Nutzung von hES-Zellen wird in den entsprechenden Anträgen folglich auch damit begründet, dass die Erreichung der Forschungsziele die Nutzung dieser spezifischen transgenen pluripotenten hES-Zellen erfordern würde, da die Präsenz der entsprechenden genetischen Modifikationen für die Beantwortung der jeweiligen Forschungsfragen zwingend erforderlich sei und ähnlich gut charakterisierte transgene hiPS-Zellen nicht zur Verfügung stünden. Hierzu wird weiterhin die Auffassung vertreten, dass die Verfügbarkeit bereits etablierter und gut charakterisierter transgener hES-Zelllinien ein tragfähiges und hinreichendes Argument für die Erforderlichkeit der Verwendung von hES-Zellen ist, wenn derartige Linien zum Zeitpunkt der Antragstellung auf der Basis von hiPS-Zellen nicht verfügbar sind. In diesem Zusammenhang wird erneut darauf hingewiesen, dass transgene pluripotente Stammzellen häufig unikale Eigenschaften aufweisen: es ist nicht ohne Weiteres möglich, sichere Vorhersagen über die Effekte einer identischen genetischen Veränderung in verschiedenen Zelltypen (beispielsweise in spezifischen hES- und hiPS-Zell-Linien) zu treffen. Die bloße Vermutung, dass identische genetische Veränderungen in hiPS-Zellen zu einem identischen Phänotyp führen könnten, ist nicht hinreichend, um die Nutzung der hES-Zellen zu versagen. Zudem haben die Darlegungen des Antragstellers (und folglich auch die Bewertung des Vorliegens der Voraussetzungen des § 5 StZG) auf der Grundlage des aktuellen Kenntnisstandes zu erfolgen. In den vorliegenden Fällen wäre die Forderung, zunächst entsprechende Experimente an hiPS-Zellen durchzuführen, de facto eine Forderung nach Schaffung eines neuen Stands von Wissenschaft und Technik zu hiPS-Zellen, bevor die Nutzung von hES-Zellen genehmigt werden kann. Dies wäre aber nicht in Übereinstimmung mit den Erfordernissen des § 5 Nummer 2 Buchstabe b StZG.

1.5 Prüfung und Bewertung durch die ZES

Die ZES, die während des aktuellen Berichtszeitraums durch Beschluss vom 16. August 2023 von der Bundesregierung zum achten Mal berufen wurde, hat die gesetzliche Aufgabe, Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen anhand der eingereichten Unterlagen hinsichtlich der Frage zu prüfen und zu bewerten, ob die betreffenden Forschungsvorhaben die gesetzlichen Voraussetzungen nach § 5 StZG erfüllen und entsprechend § 9 StZG in diesem Sinne ethisch vertretbar sind. Sie hat hierzu gegenüber der Genehmigungsbehörde eine schriftliche Stellungnahme abzugeben. Das Vorliegen einer Stellungnahme der ZES ist nach § 6 Absatz 4 Nummer 3 StZG eine Voraussetzung für die Entscheidung über einen Antrag auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen zu Forschungszwecken.

Die ZES hat in ihren Stellungnahmen zu den Forschungsvorhaben, die Gegenstand der im Berichtszeitraum genehmigten Forschungsvorhaben sind, im Ergebnis die gesetzlichen Voraussetzungen nach § 5 StZG als erfüllt und die Forschungsvorhaben als in diesem Sinne ethisch vertretbar bewertet. Sie hat die Wahrnehmung ihrer Aufgaben in ihren Tätigkeitsberichten nach § 14 der ZES-Verordnung (ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663) für den Zeitraum vom 1. Januar 2022 bis 31. Dezember 2022 (20. Tätigkeitsbericht der ZES) und für den Zeitraum vom 1. Januar 2023 bis 31. Dezember 2023 (21. Tätigkeitsbericht der ZES) dargestellt. Die Tätigkeitsberichte der ZES werden unter anderem auf den Internetseiten des Bundesministeriums für Gesundheit, in englischer Übersetzung auch auf den Internetseiten des RKI, veröffentlicht[3,4].

---

[3] www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/z/zentrale-ethik-kommission-fuer-stammzellenforschung.html

[4] www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html

2 Stand der Forschung mit pluripotenten und multipotenten menschlichen Stammzellen

2.1 Einleitung

Der elfte Erfahrungsbericht der Bundesregierung zur Durchführung des Stammzellgesetzes (StZG) umfasst den Berichtszeitraum 2022 und 2023 und behandelt aktuelle Entwicklungen im Forschungsfeld der humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) und der humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen), zusammengefasst als humane pluripotente Stammzellen (hPSC). Darüber hinaus werden Neuerungen bei anderen Arten von multipotenten Stammzellen aus verschiedenen Geweben (adulte Stammzellen), einschließlich Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzellen, HSC), neuronale Stammzellen (NSC) sowie Stammzellen anderer Organe vorgestellt. Die meisten Gewebestammzellen können sich noch in verschiedene Zellen der Gewebe bzw. Organe entwickeln und werden daher als multipotent bezeichnet. Es gibt allerdings auch Gewebestammzellen, die ein eingeschränktes Differenzierungspotenzial in nur zwei Zelltypen (bipotent) oder nur einen Zelltyp (unipotent) haben. Dieser Bericht beschreibt weiterhin die Fortschritte im Bereich der stammzellbasierten Embryomodelle, also dreidimensionale (3D) embryonale Strukturen des Menschen und anderer Spezies. Zudem wirft der Stammzellbericht ein Schlaglicht auf die Forschungslandschaft in Deutschland. Für weiterführende Informationen wird auf die vorhergehenden Erfahrungsberichte und einschlägige Fachliteratur verwiesen (zusammengefasst in Abken *et al*, 2023).

In den vorangegangenen zehn Erfahrungsberichten zum Stand der Forschung mit pluripotenten und multipotenten Stammzellen wurden jeweils die aktuellen Entwicklungen im Berichtszeitraum sowie neue Themenfelder abgedeckt. Diese Berichte, die jeweils auf den etablierten Grundlagen ihrer Vorgänger basieren, behandeln folgende Themen:

1. Erster Erfahrungsbericht (2002/03): Rahmenbedingungen, Ergebnisse und Ausblicke der Grundlagenforschung sowie mögliche zukünftige Einsatzgebiete von embryonalen und adulten Stammzellen in der modernen Medizin bis einschließlich 2003 (Bundestagsdrucksache 15/3639).

2. Zweiter Erfahrungsbericht (2004/05): Fortschritte seit dem ersten Bericht, offene Fragen und Perspektiven eines möglichen therapeutischen Einsatzes von embryonalen und adulten Stammzellen bis einschließlich 2005 (Bundestagsdrucksache 16/4050).

3. Dritter Erfahrungsbericht (2006/07): Zusammenfassung wissenschaftlicher Erkenntnisse bis einschließlich 2007. Einführung der Reprogrammierung von Körperzellen zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) durch den "Yamanaka-Cocktail" (Takahashi & Yamanaka, 2006) (Bundestagsdrucksache 16/12956).

4. Vierter Erfahrungsbericht (2008/09): Wesentliche wissenschaftliche Erkenntnisse und Entwicklungen, insbesondere die Generierung von humanen iPS-Zellen und Unterschiede zu hES-Zellen (Bundestagsdrucksache 17/4760).

5. Fünfter Erfahrungsbericht (2010/11): Verschiedene Anwendungsfelder, insbesondere die Entwicklung von In-vitro-Testmethoden für toxikologische und pharmakologische Untersuchungen sowie stammzellbasierte Therapien (Bundestagsdrucksache 17/12882).

6. Sechster Erfahrungsbericht (2012/13): Überblick über aktuelle Entwicklungen mit hES-Zellen, hiPS-Zellen und anderen biomedizinisch einsetzbaren adulten Stammzellen. Schwerpunkte: Genom-Editierung und direkte Umprogrammierung (Transdifferenzierung) (Bundestagsdrucksache 18/4900).

7. Siebter Erfahrungsbericht (2014/15): Vertiefung der im sechsten Bericht dargestellten Entwicklungen, Einsatz von Genom-Editierung in der Stammzellforschung und Zellkulturtechniken zur Erzeugung von Organoiden (Bundestagsdrucksache 18/12761).

8. Achter Erfahrungsbericht (2016/17): Neue wissenschaftliche Entwicklungen in der Erforschung humaner pluripotenter Stammzellen, Weiterentwicklungen in Organoiden, Modellsystemen zu Erkrankungen, Wirkstoffforschung und Genom-Editierung mit Designernukleasen sowie Technologien für Einzelzellanalysen (Bundestagsdrucksache 19/10060).

9. Neunter Erfahrungsbericht (2018/19): Darstellung der Entwicklungen in der internationalen Stammzellforschung, insbesondere im Bereich der humanen pluripotenten Stammzellen (Bundestagsdrucksache 19/32595).

10. Zehnter Erfahrungsbericht (2020/21): Fokus auf neue Erkenntnisse zu verschiedenen Stammzelltypen, Weiterentwicklung der Forschung an Organoiden und detaillierte Darstellung von 3D embryo-ähnlichen Entitäten wie Blastoiden und Gastruloiden (Bundestagsdrucksache 20/10550).

Der vorliegende elfte Erfahrungsbericht betrachtet die Jahre 2022 und 2023. Wie bereits in den vergangenen Erfahrungsberichten dargestellt, ist die internationale Stammzellforschung inzwischen so weit etabliert und bringt jedes Jahr eine Vielzahl neuer Ergebnisse in verschiedenen Bereichen hervor, dass eine vollumfassende Darstellung des gesamten Feldes in dem hier vorgesehenen Rahmen nicht mehr möglich ist. Es sei hier auf einen aktuellen Themenband der Arbeitsgemeinschaft Gentechnologiebericht verwiesen (Abken *et al*, 2023), der im Dezember 2023 publiziert wurde. Dieser Themenband beinhaltet Kapitel zu Themen, die für den Erfahrungsbericht relevant sind: ein Kapitel beschäftigt sich mit Blutstammzellen und deren klinischer Anwendung (Kolb & Fehse, 2023), ein weiteres mit der Forschung zu Organoiden (Bartfeld, 2023). Es werden Zelltypen aus menschlichen pluripotenten Zellen (Zimmermann *et al*, 2023) sowie adulte Stammzellen in therapeutischen Anwendungen dargestellt (Besser *et al*, 2023). Der gesamte Themenband stellt darüber hinaus das Forschungsfeld der Gen- und Zelltherapie umfassend dar.

Es zeigt sich auch in dem Themenband, dass das Forschungsfeld sich in viele diverse Einzelfelder gliedert, die große Mengen an Forschungsergebnissen hervorbringen. Allerdings gab es in den Jahren 2022/2023 keine grundlegenden neuen Forschungsdurchbrüche, vergleichbar etwa der Entdeckung der induzierten Pluripotenz, der Entwicklung der Genom-Editierung in Stammzellen, der Einzelzellanalyse oder der Organoid-Technologie. Diese Technologien sind in vorangegangenen Berichten umfassend behandelt worden. Auch die Forschung zum ursprünglichen oder natürlichen („naïven“) Zustand im Gegensatz zum „geprägten“ (primed) Zustand wurde bereits behandelt (zusammengefasst in Rossant & Tam, 2022).

Im Berichtszeitraum haben sich Ansätze in der Organoid-Technologie weiterentwickelt (Bartfeld, 2023) und bei den stammzellbasierten Embryomodellen (Embryoide) gab es signifikante Forschungsdurchbrüche. In diesem Erfahrungsbericht zur Stammzellforschung wird daher das Forschungsfeld der stammzellbasierten Embryomodelle eingehender vorgestellt (zusammengefasst in Rivron *et al*, 2023a; Handford *et al*, 2023; Oldak *et al*, 2022). Der hier vorliegende Bericht befasst sich auch mit neuen Entwicklungen zur Generierung von CAR-T-Zellen aus menschlichen pluripotenten Stammzellen zur Krebsbehandlung (zusammengefasst auch in Li *et al*, 2023; Aparicio *et al*, 2023). Abweichend von den vergangenen Erfahrungsberichten legt dieser Bericht ein besonderes Augenmerk auf die Stammzellforschung in Deutschland.

2.2 Gegenwärtige Zahl humaner embryonaler Stammzelllinien

Seit der ersten erfolgreichen Gewinnung von hES-Zellen im Jahr 1998 (Thomson *et al*, 1998) sind weltweit zahlreiche hES-Zelllinien etabliert worden. Eine genaue Bestimmung der Anzahl ist inzwischen schwierig, da Daten hierzu z. B. aus der Forschung in China, nur unvollständig vorliegen bzw. nicht publiziert werden. Eine aktuelle Studie beziffert die Anzahl humaner ES-Zelllinien, die öffentlich bekannt sind, auf circa 2.500 (Wells *et al.*, 2024). Allein im Chinese National Stem Cell Resource Center (Wang *et al*, 2021; Stacey & Hao, 2022) sind über 300 hESC verfügbar, die allgemeine Standards für klinische Anwendungen erfüllen. In der „Human Pluripotent Stem Cell Registry (hPSCreg)“ [5], einem durch die EU-Kommission geförderten Online-Informationsportal, werden seit 2007 Informationen zu hPS-Zelllinien zusammengetragen (Seltmann *et al*, 2016; Kurtz *et al*, 2022; Mah *et al*, 2023). Am 31. Dezember 2023 waren in dem Register 957 hES-Zelllinien und 5362 hiPS-Zelllinien verzeichnet. Beide Zelltypen werden zusammengefasst als hPS-Zellen bezeichnet. Zum Vergleich: Am 31. Dezember 2021 waren 820 hES-Zelllinien und 2978 hiPS-Zelllinien erfasst. Somit ist, wie bereits für den vorherigen Berichtszeitraum (2020/2021) beobachtet, weltweit erneut ein erheblicher Zuwachs an registrierten hiPS-Zelllinien (2384 Linien), jedoch ein nur moderater Anstieg der Zahl registrierter hES-Zelllinien zu verzeichnen (137 Linien). Allerdings ist hinsichtlich der Anzahl registrierter hES-Zelllinien zu beachten, dass bei hPSCreg zahlreiche genetisch veränderte hES-Zelllinien gelistet sind, die aus bereits bestehenden hES-Zelllinien abgeleitet wurden, so dass vermutlich nur ein geringer Teil der genannten 137 neuen Linien auf die Zerstörung eines Embryos zurückgeht. Die hier genannten Zahlen erfassen allerdings nicht solche in hPSCreg registrierte Linien, für die keine vollständigen Charakterisierungsinformationen vorliegen.

[5] www.hpscreg.eu

Die US-amerikanischen Gesundheitsbehörden „National Institutes of Health“ (NIH) führen seit 2001 ebenfalls ein Register, in dem diejenigen hES-Zelllinien aufgelistet sind, die für Forschungsprojekte mit öffentlicher NIH-Förderung verwendet werden dürfen (National Institutes of Health, 2024)[6]. Am 31. Dezember 2023 waren dort 503 hES-Zelllinien verzeichnet. Im Jahr 2022 wurden 14 Linien in das Register aufgenommen, darunter eine vor vielen Jahren etablierte und auch in Deutschland bereits genutzte Linie aus Japan sowie 13 an der Universität Michigan hergestellte Zelllinien, von denen 11 eine mit einer Erbkrankheit assoziierte Mutation aufweisen. Im Jahr 2023 wurden lediglich drei hES-Zelllinien ins NIH-Register aufgenommen. Die britische UK Stem Cell Bank (UKSCB)[7] des National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) erfasst hES-Zelllinien, die in Großbritannien verwendet werden können und von denen 18 Linien für klinische Prüfungen an Patientinnen und Patienten verwendet werden dürfen (UK Stem Cell Bank, 2024). Die UK Stem Cell Bank listet ferner 36 hES-Zelllinien auf, die für Forschungszwecke zur Verfügung stehen, inklusive zweier Zelllinien aus Indien. Wenige dieser beschriebenen Linien können für die Forschung in Deutschland verwendet werden, da sie nach dem im StZG festgelegten Stichtag, dem 1. Mai 2007, abgeleitet wurden. Zudem wurde bei denjenigen hES-Zelllinien, die eine krankheitsassoziierte genetische Veränderung aufweisen, im Vorfeld der Gewinnung der hES-Zellen eine Präimplantationsdiagnostik am betreffenden IVF-Embryo durchgeführt. Die entsprechenden Zelllinien wurden also aus Embryonen gewonnen, die aus „Gründen, die an den Embryonen selbst lagen“[8] nicht für reproduktive Zwecke genutzt und (auch) aus diesem Grunde für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt worden waren. Das StZG verbietet den Import und die Verwendung solcher Stammzelllinien jedoch.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass weltweit immer weniger neue hES-Zelllinien generiert werden. Diese Tendenz zeichnete sich bereits seit mehreren Jahren ab. Neue hES-Zelllinien werden hauptsächlich für Forschungszwecke gewonnen, um Erbkrankheiten zu erforschen, Krankheitsmodelle zu etablieren und neue Wirkstoffe zu testen. Außerdem werden neue hES-Zelllinien etabliert, um patentunabhängiges Ausgangsmaterial für allogene klinische Anwendungen bereitzustellen.

2.3 Stammzellbasierte Embryomodelle

Stammzellbasierte Embryomodelle sind eine bahnbrechende Entwicklung in der modernen Biomedizin und Entwicklungsbiologie. Diese Modelle werden aus pluripotenten Stammzellen generiert und ahmen die frühesten Stadien der Embryonalentwicklung nach. Sie bieten wertvolle Einblicke in die grundlegenden Mechanismen der menschlichen Entwicklung und eröffnen neue Möglichkeiten für die Forschung in Bereichen wie Genetik, Zellbiologie und regenerative Medizin (zusammengefasst in Rivron *et al*, 2023a; Handford *et al*, 2023; Oldak *et al*, 2022).

Es gibt verschiedene Typen von stammzellbasierten Embryomodellen, darunter Blastoiden und Gastruloiden. Blastoiden ähneln Blastozysten, dem Stadium eines menschlichen Embryos etwa fünf bis sechs Tage nach der Befruchtung, bestehend aus circa 128 bis 256 Zellen und etwa nach sieben bis acht Verdoppelungen der Zellzahl. Sie bestehen aus Zelltypen, die in einer ähnlichen räumlichen Anordnung wie eine natürliche Blastozyste organisiert sind. In der Blastozyste bilden Zellen die innere Zellmasse (auch Embryoblast genannt) mit einer Zellzahl von 50–150 Zellen (zusammengefasst in Luijkx *et al*, 2022; Oura *et al*, 2023). Aus dem Embryoblasten entsteht später ab Tag neun der Epiblast, der den gesamten „Embryo proper“ und dann den gesamten Organismus bildet, und der Hypoblast, der den Dottersack bildet und den sich entwickelnden Embryo mit Nährstoffen versorgt.

Gastruloiden hingegen imitieren die Gastrula und weisen eine Organisation auf, die der eines Embryos im Stadium der Gastrula ähnelt. Sie entwickeln sich mit drei orthogonalen Achsen und enthalten die primordialen Zellen für verschiedene Gewebe, die aus den drei Keimschichten stammen, ohne dass extraembryonale Gewebe vorhanden sind. Die Gastrulation ist ein entscheidender Prozess in der frühen Embryonalentwicklung circa 15 Tage nach der Befruchtung, bei dem die drei Keimblätter (Ektoderm, Mesoderm und Endoderm) gebildet werden. „Es ist nicht Geburt, Heirat oder Tod, sondern die Gastrulation, die wirklich die wichtigste Zeit in deinem Leben ist“: dieser Satz, der dem britischen Embryologen Lewis Wolpert zugeschrieben wird, verdeutlicht die große Bedeutung der Gastrulation für die weitere Entwicklung des Embryos hin zu einem gesamten Organismus (zusammengefasst in Rossant & Tam, 2022).

---

6 https://grants.nih.gov/stem_cells/registry/current.htm
7 https://nibsc.org/ukstemcellbank
8 www.gesetze-im-internet.de/stzg/__4.html

Stammzellbasierte Embryomodelle bieten eine einzigartige Plattform, um die molekularen und zellulären Ereignisse zu studieren, die während der frühesten Phasen der menschlichen Entwicklung stattfinden. Sie ermöglichen Forschern, Entwicklungsprozesse in einem kontrollierten Laborumfeld zu beobachten und zu manipulieren. Auch die Entwicklung von menschlichen Keimzellen (Generierung von Gameten) lässt sich anhand von stammzellbasierten Embryomodellen erforschen (zusammengefasst in Luo & Yu, 2022). Diese Modelle sind besonders wertvoll, da ethische und technische Einschränkungen die Untersuchung echter menschlicher Embryonen erheblich begrenzen bzw. unmöglich machen.

Im Berichtszeitraum hat es einige bahnbrechende Veröffentlichungen im Bereich der Embryomodelle gegeben. In einem Übersichtsartikel fassen David et al. den Stand der Technik der menschlichen Prä- und Peri-Implantationsentwicklung zusammen und erläutern die Besonderheiten der menschlichen Embryonenforschung, um den Rahmen für die Forschung an Blastoiden zu beleuchten (David *et al*, 2023). In einer weiteren Übersicht wurde das Gebiet der Rekonstitution der menschlichen Somitogenese in vitro, d.h. die Bildung von Segmenten während der Embryonalentwicklung, diskutiert (Yamanaka *et al*, 2023).

Die Ergebnisse von Amadei et al. zeigen, dass ES-Zellen und zwei Arten von extraembryonalen Stammzellen in der Lage sind, die Entwicklung von Säugetieren über die Gastrulation hinaus bis zur Neurulation und frühen Organogenese zu rekonstruieren (Amadei *et al*, 2022). Oldak et al. aus dem Labor von Jacob Hanna entwickelten eine räumlich organisierte Morphogenese-Plattform, die die experimentelle Untersuchung zuvor unzugänglicher Phasen der menschlichen frühen Post-Implantationsentwicklung bis hin zur Peri-Gastrulation ermöglicht. Die Kultur genetisch unveränderter menschlicher naiver embryonaler Stammzellen unter spezifischen Wachstumsbedingungen führt zu Strukturen, die denen menschlicher Post-Implantations-Embryonen bis zu 14 Tage nach der Befruchtung entsprechen (Oldak *et al*, 2023).

Bao et al. berichten, dass ein Cadherin-Code die Assemblierung und Sortierung der ersten drei Zelllinien während der Säugetierentwicklung reguliert und manipuliert werden kann, um die Effizienz der synthetischen Embryogenese zu verbessern (Bao *et al*, 2022). Es konnte gezeigt werden, dass zwei zeitlich unabhängige Transkriptionswellen die Amniogenese steuern. Der Prozess der Amniogenese beinhaltet die Bildung der Membranen des Amnionsacks, der die Amnionflüssigkeit enthält und das Embryo während der Schwangerschaft schützt und unterstützt. Diese unabhängigen Wellen sind im Laufe der Evolution durch eine Duplikation des bereits existierenden Trophektoderm-Programms entstanden (Rostovskaya *et al*, 2022). Darüber hinaus untersuchte dieselbe Gruppe menschliche Acht-Zell-ähnliche Zellen (8CLCs), welche die molekulare Regulation des menschlichen Acht-Zell-Embryos widerspiegeln. Diese bieten eine einzigartige Gelegenheit, die der menschlichen zygotischen Genomaktivierung (ZGA) ähnliche Transkription zu charakterisieren und somit kritische Einblicke in frühe Ereignisse der Embryogenese beim Menschen zu gewinnen (Taubenschmid-Stowers *et al*, 2022).

In einer bahnbrechenden Studie wurde eine Peri-Gastruloid-Plattform entwickelt, die eine weitere Erforschung über die Gastrulation hinaus ermöglicht und potenziell zur Entwicklung menschlicher fetaler Gewebe für die regenerative Medizin beitragen kann (Liu *et al*, 2023).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass stammzellbasierte Embryomodelle eine transformative Technologie darstellen, die das Potenzial hat, die Biomedizin und Entwicklungsbiologie revolutionär zu verändern (Devlin 2023; Heinemann 2023). Sie bieten unvergleichliche Möglichkeiten, grundlegende Fragen der menschlichen Biologie zu beantworten und therapeutische Ansätze zu entwickeln. Gleichzeitig müssen allerdings auch die ethischen Grundlagen dieser Forschung intensiv beforscht und diskutiert werden (Rivron *et al*, 2023a, 2023b). Allerdings sind die menschlichen stammzellbasierten Embryomodelle, d.h. Gastruloide und die meisten länger kultivierten stammzellbasierten Entitäten, bisher nur als Modelle zu bezeichnen, die nicht mit einem Embryo gleichzusetzen sind. Selbst nach einer Überführung in eine natürliche Umgebung (weibliche Gebärmutter) könnten diese Modelle nicht implantieren, da sie bereits einem fortgeschrittenem Embryostadium entsprechen und die Fähigkeit der Implantation nicht mehr gegeben ist. Im murinen System ist es allerdings gelungen stammzellbasierte Blastoide, die dem frühen Stadium der Blastula entsprechen, in eine Maus zu verpflanzen und diese haben implantiert. Die Embryonen haben sich allerdings nicht zu einem Organismus entwickelt (Rivron *et al*, 2018). Weitere Entwicklungen in den nächsten Jahren im murinen System könnten zu einer in vitro generierten Entität führen, die einer Blastula entspricht und sich in einen Organismus entwickeln kann. Dies wird die Frage aufwerfen, inwieweit dies auch im humanen System möglich sein könnte und wie solche Entitäten wissenschaftlich, gesellschaftlich und ethisch zu beurteilen sind (Nicolas *et al*, 2020).

2.4 Herstellung von CAR-T Zellen aus induzierten pluripotenten Stammzellen

Chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapien haben sich als eine der vielversprechendsten Ansätze zur Behandlung bestimmter Arten von Krebs erwiesen. CAR-T-Zellen werden bisher aus den autologen (patienteneigenen) T-Zellen des Patienten hergestellt, die genetisch modifiziert werden, um Krebszellen gezielt anzugreifen. Neuere Entwicklungen zielen jedoch darauf ab, CAR-T-Zellen allogen auch aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) zu generieren, was eine Reihe von Vorteilen und neuen Möglichkeiten bietet (zusammengefasst in Li *et al*, 2023; Aparicio *et al*, 2023).

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) werden durch Reprogrammierung von somatischen Zellen wie Haut- oder Blutzellen in einen pluripotenten Zustand versetzt, der dem Zustand embryonaler Stammzellen ähnelt. Diese iPS-Zellen können dann in eine Vielzahl von Zelltypen differenziert werden, einschließlich T-Zellen. Der Prozess zur Herstellung von CAR-T-Zellen aus iPS-Zellen umfasst mehrere Schritte:

1. Reprogrammierung: Somatische Zellen werden durch die Einführung von Transkriptionsfaktoren (z. B. OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC) in einen pluripotenten Zustand reprogrammiert.

2. Genetische Modifikation: Die iPS-Zellen werden genetisch so modifiziert, dass sie den chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren, der Krebszellen erkennt und zerstört.

3. Differenzierung: Die modifizierten iPS-Zellen werden dann zu T-Zellen differenziert, die den CAR exprimieren.

4. Expansion und Reifung: Diese CAR-T-Zellen werden anschließend expandiert und für die klinische Anwendung vorbereitet.

Die Nutzung von iPS-Zellen zur Herstellung von CAR-T-Zellen bietet mehrere bedeutende Vorteile:

1. Standardisierung und Skalierbarkeit: Im Gegensatz zu patientenspezifischen autologen CAR-T-Zellen können allogene iPS-Zellen in großen Mengen hergestellt und standardisiert werden. Dies ermöglicht die Produktion von “off-the-shelf” CAR-T-Zellen, die sofort verfügbar sind und nicht erst für jeden einzelnen Patienten hergestellt werden müssen.

2. Reduzierte Herstellungskosten: Die Herstellung von CAR-T-Zellen aus iPS-Zellen könnte potenziell kostengünstiger und schneller sein als die herkömmliche Methode, da der zeitaufwändige Prozess der Isolation und der darauffolgenden gentechnischen Veränderung patientenspezifischer T-Zellen entfällt.

3. iPS-Zellen bieten die Möglichkeit, CAR-T-Zellen mit verbesserten Eigenschaften zu entwickeln wie z. B. erhöhte Persistenz, geringere Erschöpfung und verbessertem Risikoprofil.

Trotz der vielversprechenden Vorteile stehen CAR-T-Zellen aus iPS-Zellen vor mehreren Herausforderungen:

– Komplexität der Differenzierung: Die Differenzierung von iPS-Zellen zu funktionsfähigen CAR-T-Zellen ist komplex und muss optimiert werden, um sicherzustellen, dass die resultierenden Zellen sicher sind und effizient und spezifisch gegen Krebszellen vorgehen.

– Genetische und epigenetische Stabilität: Es ist entscheidend für die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie, sicherzustellen, dass die genetischen Modifikationen stabil sind und keine unerwünschten Mutationen oder epigenetischen Veränderungen auftreten.

– Immunogene Reaktionen: Da iPS-Zellen von Fremdspendern stammen können, besteht das Risiko, dass die daraus hergestellten CAR-T-Zellen vom Immunsystem des Patienten als fremd erkannt und angegriffen werden können.

– Informierte Einwilligung: Die informierte Einwilligung des Spenders kann je nach Rechtsraum und den festgelegten Kriterien zu finanziellen Forderungen bei kommerzieller Nutzung der iPS-Zellen führen. Zudem könnten Spender die Nutzung der Zellen für bestimmte Zwecke verbieten oder die Zerstörung der Zellen und abgeleiteter Produkte verlangen.

Trotz dieser Herausforderungen sind die Fortschritte in der Forschung vielversprechend. CAR-T-Zellen aus iPS-Zellen könnten die nächste Generation der Krebsimmuntherapie darstellen, mit dem Potenzial, die Verfügbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit dieser wichtigen Behandlungsform erheblich zu verbessern (zusammengefasst in Li *et al*, 2023; Aparicio *et al*, 2023; Zhou *et al*, 2022).

Die Optimierung von CAR-T-Zellen, die aus pluripotenten Stammzellen abgeleitet werden, bietet erhebliches Potenzial für die Entwicklung langlebiger, antigenspezifischer T-Zell-Immuntherapien auch zur Behandlung solider Tumore. Zytotoxische CAR-T-Zellen, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) gewonnen werden, müssen genetisch so verändert werden, dass ihre Proliferation und Persistenz in soliden Tumoren verbessert wird. Dieses Potenzial wurde von Ueda et al. hervorgehoben (Ueda *et al*, 2023 und diskutiert in Stegen & Rivière, 2023). Eine wichtige Studie von Wang et al. entwickelte Methoden zur Erzeugung hochfunktionaler CAR-T-Zellen aus iPSCs, was die Entwicklung von „off-the-shelf"-Herstellungsstrategien unterstützt (Wang *et al*, 2022c; besprochen in Kaneko, 2022).

Weiterhin wurde eine effiziente Kulturmethode zur Produktion funktioneller CD8+ T-Zellen aus iPSCs entwickelt, was zur Entstehung von hiPS-CAR-T-Zellen mit hoher antigenspezifischer Zytotoxizität führte. Diese Zellen erwiesen sich nicht klinisch als vergleichbar mit CAR-T-Zellen aus peripherem Blut und ebnen potenziell den Weg für die klinische Nutzung von hiPSCs zur Erstellung funktioneller CD8-positiven T-Zellen und hiPS-CAR-T-Zellen für die zellbasierte Krebstherapie (Chen *et al*, 2023).

Im Labor von George Daley wurde gezeigt, dass T-Zellen, die aus iPSCs gewonnen wurden und reduzierte Level der Histon-Methyltransferase EZH1 aufweisen, in vitro und in Xenograft-Modellen potente antitumorale Aktivitäten zeigen. Das Forscherteam demonstrierte, dass epigenetisches Remodeling durch EZH1-Repression eine effiziente Produktion entwicklungsreifer T-Zellen aus iPSCs ermöglicht, die in der angepassten Zelltherapie eingesetzt werden können (Jing *et al*, 2022). Stegen et al. zeigten darüber hinaus, dass potente allogene CD8αβ+ CAR-T-Zellen ohne alloreaktives Potenzial aus menschlichen T-Zell-abgeleiteten iPSCs durch die zeitgesteuerte und kalibrierte Expression eines CAR, das den T-Zell-Rezeptor ersetzt, erzeugt werden können (Stegen *et al*, 2022). Diese Studien liefern die Voraussetzung dafür, verbesserte und auf den jeweiligen Patienten angepasste CAR-T Zelltherapeutika zu entwickeln.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass natürliche Killerzellen (NK) aus iPSCs mit einem chimären Antigenrezeptor gegen Mesothelin (MSLN) nicht-klinisch eine hohe Wirksamkeit beim Abtöten von triple-negativen Brustkrebszellen (TNBC) in vitro, in vivo und ex vivo aufwiesen. Daher könnten MSLN-NK-Zellen eine vielversprechende Option zur Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung für TNBC-Patienten darstellen (Yang *et al*, 2023).

Die Fortschritte bei der Erzeugung von CAR-T-Zellen und NK-Zellen aus pluripotenten Stammzellen unterstreichen das Potenzial dieser Technologien, die Krebsimmuntherapie zu revolutionieren. Durch die Optimierung dieser zellbasierten Therapeutika für verbesserte Funktionalität, Proliferation und Persistenz ebnen Forscher den Weg für effektivere und zugänglichere Behandlungen für solide Tumore und andere Krebsarten, für die bisher noch keine immunbasierten Therapien zur Verfügung stehen. Weiterhin können durch die Verwendung von iPS-Zellen die entsprechenden Therapeutika besser standardisiert werden als bei der Verwendung von autologen Zellen. Dies setzt voraus, dass das Auftreten von Abstoßungsreaktionen von allogenen (fremden) Zellen gelöst wird. An derartigen Lösungen wird beispielsweise durch die Verwendung von HLA-haploidentischen Spendern zur Gewinnung von iPS-Zellen, die eine reduzierte Immunreaktion aufweisen, intensiv geforscht (Cichocki *et al*, 2023).

2.5 Autotemcel, neue Gentherapien mit hämatopoetischen Stammzellen

Autotemcel ist ein Namensbestandteil mehrerer neuer, innovativer Gentherapeutika, bei denen dem Patienten hämatopoetische Stammzellen (HSC) entnommen, außerhalb des Körpers genetisch modifiziert und anschließend wieder dem Patienten infundiert werden (zusammengefasst in Naldini *et al*, 2022; Besser *et al*, 2023; Schüßler-Lenz & Hofner, 2024). Diese Therapieansätze wurden für Patienten mit folgenden Erkrankungen beschrieben:

— Transfusionsabhängigen β-Thalassämie: Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) und Exagamglogene autotemcel (Casgevy)

— Sichelzellen-Anämie (SCD): Exagamglogene autotemcel (Casgevy) und Lovotibeglogene autotemcel (Lyfgenia)

— Metachromatische Leukodystrophie (MLD): Atidarsagene autotemcel (Libmeldy)

— Zerebralen Adrenoleukodystrophie: Elivaldogene autotemcel (Skysona)

Dieser Therapieansatz wird zur Behandlung der transfusionsabhängigen β-Thalassämie eingesetzt, einer genetisch bedingten Erkrankung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin), die durch eine verminderte Hämoglobinproduktion gekennzeichnet ist. Zwei Ansätze zur genetischen Modifikation wurden unabhängig voneinander entwickelt: Der erste Ansatz beruht auf Einschleusen eines funktionalen Ersatzes des defekten β-Globin-Gens (Zynteglo; Locatelli *et al*, 2021; Whitney *et al*, 2023) [9], der zweite auf einer genetischen Modifikation, so dass anstelle des defekten Hämoglobins funktionales fetales Hämoglobin gebildet wird (Casgevy; Locatelli *et al*, 2023)[10]. Die korrigierten HSC können in der Folge ausreichend rote Blutkörperchen mit funktionellem Hämoglobin produzieren. Autotemcel stellt einen vielversprechenden Fortschritt in der Behandlung der β-Thalassämie dar, da es das Potenzial für eine langfristige Heilung bietet, indem es die zugrunde liegende genetische Ursache der Krankheit adressiert, anstatt nur die Symptome zu lindern. Diese Therapie zielt darauf ab, die Notwendigkeit regelmäßiger Bluttransfusionen und einer Eisenchelationstherapie zu verringern oder sogar ganz zu vermeiden und dadurch die Lebensqualität der Patienten erheblich zu verbessern.

Zynteglo wurde im Mai 2019 für die Behandlung von Patientinnen und Patienten (ab 12 Jahren) mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie, ausgenommen β0/β0-Genotyp, zugelassen[11]. Die europäische Zulassung wurde allerdings im März 2022 auf Antrag des Zulassungsinhabers bluebird bio aufgrund von Schwierigkeiten bei der Kostenerstattung zurückgenommen[12][13]. In den USA dagegen ist Zynteglo weiterhin auf dem Markt[14]; im Jahr 2023 wurden Pressemitteilungen des Zulassungsinhabers zufolge 20 Patienten mit Zynteglo behandelt[15].

Casgevy beruht auf einer genetischen Modifikation mit nachfolgender Bildung fetalen Hämoglobins, die nicht nur bei β-Thalassämie sondern auch für die Sichelzellenkrankheit therapeutisch eingesetzt werden kann (Frangoul *et al*, 2023). Diese Therapie wurde im Dezember 2023 von der Europäischen Arzneimittelagentur zur Zulassung empfohlen, und im Februar 2024 zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (ab 12 Jahren) mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie oder schwerer Sichelzellkrankheit in der EU zugelassen. Anders als bei Zynteglo gibt es keine Einschränkungen der Zulassung hinsichtlich des Genotyps. Die Zulassungen in den USA erfolgten für Casgevy im Dezember 2023 für die Sichelzellerkrankung[16] und im Januar 2024 für die transfusionsabhängige β-Thalassämie[17].

Darüber hinaus steht mit Libmeldy eine Therapiemöglichkeit für die metachromatische Leukodystrophie (MLD) zur Verfügung. MLD ist eine erbliche Erkrankung des Nervensystems, bei der aufgrund eines Stoffwechselfehlers die schützende Myelinschicht der Nerven zerstört wird. Libmeldy kann bei erkrankten, aber noch symptomfreien Kindern angewandt werden (Fumagalli *et al*, 2021)[18].

In den USA ist zusätzlich seit September 2022 Skysona[19] zur Behandlung der zerebralen Adrenoleukodystrophie zugelassen, ebenfalls eine vererbliche Stoffwechselkrankheit bei der es zu einer Demyelisierung und entzündli-

---

9 EMA/56140/2020: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo

10 EMA/6332/2024: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/casgevy

11 EMA/56140/2020: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo

12 EMA/192892/2022: www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zynteglo-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf

13 bluebirdbio Inc. press release, 20. April 2021: https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-provides-update-severe-genetic-disease-programs-and

14 FDA BL 125717/0: www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zynteglo

15 bluebirdbio Inc. press release, 26. März 2024: https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-reports-fourth-quarter-and-2023-annual-results-and

16 FDA BL 125787/0: www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/casgevy

17 FDA BL 125785/0: www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/casgevy

18 EMA/559368/2020: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy

19 FDA BL 125755/0: www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/skysona

chen Prozessen im Gehirn kommt, und im Dezember 2023 wurde Lyfgenia zur Behandlung der Sichelzellerkrankung zugelassen[20]. Wie auch für Zynteglo wurde 2021 die Rücknahme der im gleichen Jahr erfolgten europäischen Zulassung von Skysona ebenso aufgrund von Schwierigkeiten bei der Kostenerstattung vom Zulassungsinhaber bluebird bio beantragt[21].

Weitere Entwicklungen mit modifizierten Blutstammzellen sind in diesem Forschungsbereich in der nächsten Zukunft zu erwarten.

2.6 Stammzellforschung in Deutschland

Deutsche Wissenschaftler und Institute sind maßgeblich an bedeutenden Fortschritten in der Stammzellbiologie beteiligt. Dies gilt insbesondere bei induzierten pluripotenten Stammzellen und adulten Stammzellen, während die Forschung zu stammzellbasierten Embryomodellen und die Anwendung humaner embryonaler Stammzellen aufgrund der restriktiven Gesetzgebung zurückbleibt. Allerdings werden auch hier in Zukunft international wichtige Erkenntnisse in der Grundlagenforschung, beispielsweise zur Regulation der X-Chromosomen-Inaktivierung in weiblichen Zellen und zu stammzellbasierten Embryomodellen, sowie Anwendungen in der Reproduktionsmedizin und bei Therapieansätzen für Erkrankungen erwartet. Dass der Forschungsstandort Deutschland bei diesen Entwicklungen international kaum beteiligt ist, stellt einen erheblichen Nachteil dar (siehe Kapitel 2.6.8).

Forschungsinfrastrukturen, wie die Max-Planck-Gesellschaft, die Helmholtz-Gemeinschaft, die Leibniz-Gemeinschaft, die Fraunhofer-Gesellschaft und zahlreiche Universitätskliniken, bieten exzellente Bedingungen für hochkarätige Forschung. Besonders hervorzuheben sind die Fortschritte bei der Entwicklung von Organoiden, stammzellbasierten Krankheitsmodellen und der Genom-Editierungstechnologie.

Nachfolgend werden die wichtigsten Ergebnisse der Stammzellforschung und angrenzender Forschungsfelder in Deutschland vorgestellt, um einen Überblick über die dynamische Forschungslandschaft zu geben.

2.6.1 Frühe Embryonalentwicklung

Einige Labore in Deutschland beforschen die Grundlagen der frühen Embryonalentwicklung im Modelorganismus der Maus. Jüngste Fortschritte in der Stammzellforschung haben wichtige Einblicke in die molekularen Mechanismen der frühen Säugetierentwicklung und der Stammzelldifferenzierung ermöglicht.

Das Labor von Torres-Padilla am Helmholtz-Zentrum München hat durch die Aufklärung der Transkriptionsregulation zu Beginn der Säugetierentwicklung wichtige Beiträge geleistet (Abe *et al*, 2022). Hier untersuchten Pecori et al. die wissenschaftlichen Fortschritte bei der Dynamik der Kernarchitektur während der frühen Embryonalentwicklung. Es konnte gezeigt werden, wie verschiedene Live-Imaging-Techniken zur Untersuchung von Kernprozessen eingesetzt werden können und welchen Beitrag sie zu unserem Verständnis der Transkription und der Chromatindynamik in der frühen Entwicklung leisten (Pecori & Torres-Padilla, 2023).

Huppertz et al. vom EMBL Heidelberg veröffentlichten Erkenntnisse über die acetylierungs-gesteuerte Riboregulation von Enolase 1 (ENO1). Ihre Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Riboregulation ein entscheidender physiologischer Mechanismus für die glykolytische Kontrolle und die Regulierung der Stammzelldifferenzierung ist, was auf ein potenziell weit verbreitetes Prinzip der biologischen Kontrolle hinweist (Huppertz *et al*, 2022).

Am MPI für molekulare Biomedizin in Münster zeigten MacCarthy et al., dass spezifische Strukturelemente des Transkriptionsfaktors Sox17 die Reprogrammierungseffizienz seines Homologen Sox2 erhöhen können. Diese Verstärkung wird durch die Stabilisierung der Sox2/Oct4-Dimerisierung an regulatorischen DNA-Elementen erreicht, die die Pluripotenz kontrollieren. Auf diese Weise wurde ein künstlich hergestellter Super-Reprogrammierungsfaktor, Sox2-17, identifiziert und ein Schlüsselmechanismus aufgedeckt, der einen vollständigen Entwicklungs-Reset während der Reprogrammierung zu iPS-Zellen ermöglicht (MacCarthy *et al*, 2024).

---

[20] FDA BL 125788/0: www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lyfgenia

[21] EMA/706673/2021: www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-skysona-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf

Das Team von Ivan Bedzhov in Münster zeigte, dass Lima1, ein Protein, das an das Zytoskelett der Zelle bindet, eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Membrandynamik und des zellulären Stoffwechsels durch seine Auswirkungen auf die Pluripotenz spielt (Duethorn *et al*, 2022). Bedzhovs Labor lieferte auch Einblicke in die entwicklungsgeschichtliche Bedeutung der Polaritätsumkehr, indem es einen Rahmen für morphogenetische Übergänge im periimplantären Trophoblasten vorstellte (Ozguldez *et al*, 2023).

An der Universität Freiburg untersuchten Schüle et al. die Spezifikation von Mesoderm und definitivem Endoderm. Sie fanden heraus, dass der Transkriptionsfaktor Eomes den genregulatorischen Funktionen von Brachyury während der frühen Gastrulation entgegenwirkt und so die richtige Abfolge der Linienspezifikation für das frühe vordere Mesoderm und das definitive Endoderm, gefolgt von den hinteren Mesoderm-Derivaten, gewährleistet (Schüle *et al*, 2023).

Das Team am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPI-MG) Berlin unter der Leitung von Alexander Meissner entdeckte, dass das Epigenom in der Plazenta durch einen dynamischen Antagonismus zwischen wichtigen repressiven Signalwegen aufrechterhalten wird. Ihre Daten deuten auf ein hochgradig kontrolliertes Gleichgewicht zwischen gegensätzlichen Repressoren in extraembryonalen Zellen hin, dass die Stabilität ohne die bistabilen Merkmale aufrechterhält, die bei der epigenetischen Regulation in Embryonen zu beobachten sind (Weigert *et al*, 2023).

Die Gruppe von Wolfgang Wagner an der RWTH Aachen hat den GermLayerTracker entwickelt, ein System, das Pyrosequenzierungstests verwendet, um die Differenzierung von pluripotenten Stammzellen zu verfolgen. Diese Methode bietet eine schnelle und kosteneffiziente Möglichkeit zur Analyse epigenetischer Biomarker, die möglicherweise als Qualitätskontrollinstrument für pluripotente Zellen und zur Abschätzung der linienspezifischen Bindung während der ersten Differenzierungsereignisse dienen kann (Schmidt *et al*, 2023).

Schließlich hat das Team von Miki Ebisuya an der TU Dresden eine Sammlung von Stammzelllinien aus verschiedenen Spezies zusammengestellt und dabei allgemeine Skalierungsgesetze aufgedeckt, die das speziesspezifische Entwicklungstempo bestimmen (Lázaro *et al*, 2023). Dieser vergleichende Ansatz hebt die universellen Prinzipien und einzigartigen Variationen in der Stammzellbiologie verschiedener Arten hervor.

2.6.2 Forschung zur neuronalen Entwicklung

Die Forschung zur Entwicklung von Neuronen in Deutschland zeigt bemerkenswerte Fortschritte in verschiedenen Bereichen der Neurowissenschaften.

Alich et al. vom Universitätsklinikum Bonn etablierten ein System, das in hiPSC-abgeleiteten Vorderhirnneuronen spontane synchrone Burst-Aktivitäten detektierte. Dies eröffnet zukünftige Anwendungen in anderen Zelltypen und Krankheitsmodellen, einschließlich Parkinson, Alzheimer, Epilepsie und Schizophrenie, die mit Störungen der neuronalen Aktivität und Synchronizität einhergehen (Alich *et al*, 2023).

Am Helmholtz-Zentrum München analysierten O'Neill et al. die zelltypspezifischen Zentrosom-Interaktome und erklärten, wie genetische Varianten in allgegenwärtigen Proteinen zu gehirnspezifischen Phänotypen führen können (O'Neill *et al*, 2022). Das Team von Magdalena Götz, in deren Labor die Studie von O'Neill et al. entstand, identifizierte zudem eine therapeutisch relevante Astrozytenreaktion und deren molekulare Regulatoren bei verschiedenen Krankheiten der menschlichen Großhirnrinde. Besonders interessant ist, dass eine intrazerebrale Blutung die Proliferation von Astrozyten und das Potential neuraler Stammzellen über das Galectin3-Signaling auslöst (Sirko *et al*, 2023).

Weiterhin berichtete das Labor von Wolfgang Wurst, ebenfalls am Helmholtz-Zentrum München, mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung, dass von Parkinson-Patienten abgeleitete Neuronen eine veränderte Morphologie und Signalisierung der primären Zilien aufweisen, was auf eine Ziliendysfunktion als mögliche Ursache der Parkinson-Pathogenese hindeutet (Schmidt *et al*, 2022).

Krach et al. von der FAU Universität Erlangen untersuchten den molekularen Mechanismus des Arzneimittels Branaplam, einem Modulator des alternativen Spleißens bei der Huntington-Krankheit. Sie zeigten, dass das Arzneimittel den Mutant-Huntingtin-Proteinspiegel senkt und die alternative Spleißpathologie in einem Krankheitsmodell mit iPSC verbessert (Krach *et al*, 2022).

Das Labor von Anja Scheller an der Universität des Saarlandes berichtete über die plastischen Fähigkeiten von Oligodendrozyten bei akutem Hirntrauma, ausgelöst durch das von Mikroglia stammende Zytokin Interleukin 6 (Bai *et al*, 2023).

Die Ergebnisse des Teams von Dieter Erdbauer vom Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) München deuten darauf hin, dass Nukleosid-Analoga eine vielversprechende Verbindungsklasse für die therapeutische Entwicklung bei C9orf72-Repeat-Expansion-assoziierten Erkrankungen darstellen (Czuppa *et al*, 2022).

Röderer et al. von der Universität Bonn berichteten über das Entstehen von nozizeptiver Funktionalität und Opioid-Signalisierung in aus menschlichen induzierten pluripotenten Stammzellen abgeleiteten, sensorischen Neuronen. Diese Daten sind relevant für zukünftige klinische Prüfungen zur Entwicklung und Regulation der menschlichen Nozizeptorfunktion und zur Bestimmung geeigneter Zeitfenster für die Arzneimittelentwicklung (Röderer *et al*, 2023).

Einzelzell-RNA-Sequenzierung mit parallelem Tagging von Vorläuferzellen wurde von Bandler et al. am MPI für Neurobiologie in München genutzt, um klonale Beziehungen und transkriptomische Signaturen während der Entwicklung des Mausvorderhirns zu verfolgen (Bandler *et al*, 2022).

Die Gruppe von Ulrike Nuber an der TU Darmstadt veröffentlichte eine Studie zur Zellordnung in Embryoidkörperchen-Subsets und zum Genexpressionsprofil der FGF8-exprimierenden Population. Sie schlussfolgerten, dass in der embryonalen Gehirnentwicklung des Huhns die angereicherte Zellpopulation die Bildung von Mittelhirnstrukturen induziert, was mit der Fähigkeit von FGF8 übereinstimmt, Entwicklungsprozesse zu koordinieren (Offen *et al*, 2023).

Am Zentrum für regenerative Therapien TU Dresden (CRTD) zeigte das Labor von Marius Ader, dass menschliche Photorezeptoren bereitwillig mit einer teilweise degenerierten Netzhaut interagierten. Zudem schien die Integration in die Wirtsnetzhaut förderlich für die Reifung, Polarisation und Funktion des Transplantats zu sein (Gasparini *et al*, 2022).

2.6.3 Stammzellen des hämatopoetischen System

Aktuelle Studien in Deutschland haben bedeutende Fortschritte im Verständnis und der Manipulation hämatopoetischer Stammzellen (HSCs) gemacht.

Am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik (MPI-IE) in Freiburg zeigten Schönberger et al., dass ein einzelner Metabolit, die nicht-klassische Retinsäure (RA), das Schicksal von Stammzellen durch die Steuerung epigenetischer und transkriptioneller Eigenschaften kontrolliert (Schönberger *et al*, 2022). Dieselbe Gruppe, geleitet von Nina Cabezas-Wallscheid, identifizierte auch einen Signalübertragungsweg zwischen Hyaluronsäure und dem G-Protein-gekoppelten Rezeptor GPRC5C, die den Ruhezustand in Maus- und menschlichen HSCs reguliert (Zhang *et al*, 2022b). In einem Übersichtsartikel diskutierten Zhang et al. das bidirektionale Zusammenspiel zwischen Metabolismus und Epigenetik in Leukämiezellen und nicht-malignen hämatopoetischen Stammzellen (Zhang *et al*, 2023b).

In Heidelberg zeigte das Team von Michael Milsom am HI-STEM - Institute for Stem Cell Technology hervor, dass Entzündungen in der frühen bis mittleren Lebensphase als Vermittler lebenslanger Defekte in der Gewebeerhaltung und -regeneration fungieren (Bogeska *et al*, 2022). Ähnlich identifizierte das Labor von Michael Boutros am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg altersbedingte Entzündungen im Darm von Mäusen, die durch einen zellintrinsischen Mechanismus gefördert werden und mit einem Ungleichgewicht der Immunhomöostase einhergehen (Funk *et al*, 2023).

Die Gruppe von Lars Velten, ehemals am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Heidelberg, entwickelte CloneTracer, ein System, das eine Differenzierungslandschaft in Zellen der akuten myeloischen Leukämie (AML) aufdeckte, die den gesunden Zellen ähnelt und möglicherweise das Ansprechen auf Therapien signifikant beeinflusst (Beneyto-Calabuig *et al*, 2023).

Am Georg-Speyer-Haus in Frankfurt entdeckten Denk et al. einen kritischen Signalweg, der Mitophagie mit der Bildung von T-Gedächtnisstammzellen (TMSC) verbindet und schlagen vor, dass Urolithin A, eine gut verträgliche metabolische Verbindung, die Immuntherapie verbessern könnte (Denk *et al*, 2022).

Das Team von Florian Greten in Frankfurt fand heraus, dass der durch Chemotherapie induzierte Tod von Darmkrebszellen die Freisetzung von ATP verursacht, was ein pro-survival Programm in benachbarten Krebszellen über das Rezeptorprotein P2X4 auslöst. Dies macht Krebszellen empfindlich gegenüber einer mTOR-Hemmung (Schmitt *et al*, 2022).

In Heidelberg zeigte die Gruppe von Hans-Reimer Rodewald, dass Vorläuferzellen, und nicht die Stammzellen, die Homöostase von Blut- und Immunzellen regulieren, um eine schnelle Reaktion zu gewährleisten und die Integrität der HSC-Population zu erhalten (Fanti *et al*, 2023).

Das Labor von Björn van Eyss am Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut in Jena enthüllte eine wesentliche Rolle des Hippo-Signalweg-Koaktivators TAZ in einem bisher unbeschriebenen Sicherheitsmechanismus in alternden HSCs (Kim *et al*, 2022). Zusätzlich enthüllten Hernández-Malmierca et al. vom Max Delbrück Center (MDC) in Berlin eine bidirektionale Interaktion zwischen HSCs und CD4+ T-Zellen, die zeigt, dass HSCs aktiv an adaptiven Immunantworten teilnehmen, um die Integrität des Stammzellpools zu erhalten (Hernández-Malmierca *et al*, 2022).

Jensen et al. von der Universität Düsseldorf beobachteten, dass ein Patient mit HIV-1, der eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) mit Zellen erhielt, die den mutierten Zytokinrezeptor CCR5Δ32/Δ32 tragen, auch vier Jahre nach Unterbrechung der Behandlung keinen viralen Rückfall oder immunologische Anzeichen für das Fortbestehen des HIV-1-Virus zeigte, was auf eine potenzielle Heilung von HIV-1 hinweist (Jensen *et al*, 2023).

Pezoldt et al. vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig erstellten eine umfassende transkriptionale und epigenomische Karte der Entwicklung mesenterischer Lymphknoten-Stromazellen (LNSC) in der frühen Lebensphase und identifizierten ortsspezifische, mikrobiota-unabhängige Eigenschaften von nicht-endothelialen Stromazellen (Pezoldt *et al*, 2022).

2.6.4 Stammzellen als Krankheitsmodelle

Forschungsgruppen in Deutschland machen bedeutende Fortschritte bei der Nutzung von Stammzellen zur Entwicklung von Krankheitsmodellen und zur Vertiefung unseres Verständnisses verschiedener medizinischer Bedingungen.

Die Gruppe von Peter Loskill an der Universität Tübingen untersuchte die Anwendbarkeit eines Organoidsystems, Choroid-on-Chip (CoC), sowohl für die Wirksamkeitstests von immunsuppressiven Verbindungen als auch für die Sicherheitsprofilierung von immunaktivierenden Antikörpern. Sie setzten diese Organoide Cyclosporin aus und testeten CD3-bispezifische Antikörper, wodurch das Potenzial von CoC-Organoiden in immunologischen Studien demonstriert wurde (Cipriano *et al*, 2022).

In einem Übersichtsartikel diskutierten Brooks et al. den aktuellen Stand der funktionellen Genomik-Ansätze, die auf humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSCs) basieren. Sie hoben hervor, dass diese Systeme großes Potenzial für die Weiterentwicklung der Arzneimittelforschung, das Verständnis der Ätiologie und die Bewertung der Auswirkungen genetischer Variation auf die menschliche Biologie haben (Brooks *et al*, 2022).

Ein weiterer Übersichtsartikel von Nalapareddy et al. von der Universität Ulm fasste das aktuelle Wissen über die stammzellintrinsischen Mechanismen des Alterns von intestinalen Stammzellen und deren Verbindung zu extrinsischen Faktoren wie Nischenzellen und Mikrobiota zusammen. Sie stellten neue Ansätze vor, die darauf abzielen, das Altern von intestinalen Stammzellen zu verringern oder sogar umzukehren (Nalapareddy *et al*, 2022).

Eine Studie vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen, durchgeführt im Labor von Ute Modlich, zeigte, dass eine nichtsystemische virale Atemwegsinfektion durch das Influenza-A-Virus (IAV) akute Auswirkungen auf hämatopoetische Stammzellen hat. Dies geschieht über entzündliche Zytokine, die helfen, die durch das Virus induzierte Thrombozytopenie zu bekämpfen (Rommel *et al*, 2022).

Die genannten Studien unterstreichen das Potenzial stammzellbasierter Modelle, um Krankheitsmechanismen zu verstehen, therapeutische Substanzen zu testen und neue Behandlungsstrategien zu erforschen.

2.6.5 Andere Organsysteme

Deutsche Wissenschaftler untersuchen ein breites Spektrum von Stammzellen in verschiedenen Organen. Das Forscherteam um Matthias Lochner an der medizinischen Hochschule Hannover (MHH) berichtete, dass die Hemmung der de novo Fettsäuresynthese durch Deletion des Enzyms Acetyl-CoA-Carboxylase 1 im Darmepithel zum Verlust von Kryptenstrukturen und einem spezifischen Rückgang von Lgr5+ intestinalen Epithelstammzellen führt (Li *et al*, 2022).

Forschende an der Charité in Berlin etablierten ein Dickdarm-Assembloid-System mit Epithel- und Stromazellen und zeigten, dass BMP-Signale von differenzierenden Epithelzellen die Organisation der mesenchymalen Nische regulieren (Lin *et al*, 2023). Diese Gruppe unter der Leitung von Michael Sigal identifizierte auch eine BMP-Rückkopplungsschleife zwischen dem Magenepithel und dem umgebenden Stroma, die die Homöostase der Drüsen steuert, und wies nach, dass sie bei einer Infektion mit Helicobacter pylori unterbrochen wird (Kapalczynska *et al*, 2022).

Das Team von Christof Niehrs vom DKFZ Heidelberg und Institut für Molekulare Biologie (IMB) Mainz berichtete, dass ein Mangel an WNT/GSK3-Signalen durch Entfernung der Proteine Cyclin Y und Cyclin-Y-ähnliches Protein 1 zu Defekten der primären Zilien in embryonalen neuronalen Vorläufern der Maus, proximalen Tubuli der Niere und Präadipozyten von erwachsenen Mäusen führt (Zhang *et al*, 2023a).

In einer weiteren Studie berichteten Poch et al. von der TU München, dass aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete ventrikuläre Vorläuferzellen den Verlust des Herzmuskels und die fibrotische Vernarbung bekämpfen, um die Regeneration des Herzens zu fördern, was neue potenzielle therapeutische Strategien für Herzverletzungen bietet (Poch *et al*, 2022).

Wang et al. von der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg analysierten das Schicksal und die Funktion kardiovaskulärer Zellen und zeigten, dass die Störung von Lamin A/C, einem Kernstrukturprotein, und in der Folge der Lamin A/C-abhängigen Chromatinarchitektur in embryonalen Stammzellen ein primäres Ereignis bei der LMNA-Kardiomyopathie ist (Wang *et al*, 2022a).

Die Gruppe von Thomas Braun am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung (MPI-HLR) in Bad Nauheim berichtete, dass die Inaktivierung der Protein-Deacetylase SIRT6, die an der Deacetylierung der epigenetischen Markierung H3K56ac in Muskelzellen beteiligt ist, die Expression von Utrophin erhöht und die dystrophische Muskelpathologie in Mäusen verbessert (Georgieva *et al*, 2022).

Zur Entwicklung des Endoderm-Keimblattes berichteten Wang et al. aus dem Labor von Gunnar Schotta an der LMU München über Daten, die auf eine dominante Rolle der DNA-Methylierung gegenüber trimethyliertem Lysin 9 in Histon 3 (H3K9me3) für das Silencing spezifischer DNA-Elemente, der intracisternal A-Particles (IAP), in Endoderm-Zellen hinweisen. Die Ergebnisse deuten auch darauf hin, dass das durch die Histon-Methyltransferase Setdb1 vermittelte H3K9me3 für das IAP-Silencing nicht ausreicht, allerdings für die Aufrechterhaltung des Silent-Status entscheidend ist (Wang *et al*, 2022b).

Belenguer et al. vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) in Dresden berichteten, dass Veränderungen der E3-Ubiquitin-Ligasen RNF43/ZNRF3 für Leberkrebs prädisponieren, indem sie die Differenzierung und den Lipidstoffwechselzustand von Hepatozyten steuern (Belenguer *et al*, 2022). Die Gruppe von Markus Breunig an der TU München generierte Daten, die es ermöglichten, einen molekularen Fahrplan der Hepatozytenentwicklung zu erstellen, der als wertvolle Ressource für die künftige Forschung dient (Krumm *et al*, 2022).

Das Labor von Henrik Semb am Helmholtz-Zentrum München zeigte, dass eine monogen erbliche Form von Diabetes, genannt MODY3 (Maturity Onset Diabetes of the Young), durch Mutationen im Transkriptionsfaktor HNF1A verursacht wird. Ihre Ergebnisse weisen auf einen pathogenen Mechanismus hin, der zum Versagen der β-Zellen in der Bauchspeicheldrüse bei MODY3 führt (Hermann *et al*, 2023).

An der RWTH Aachen veröffentlichte ein internationales Forscherteam unter der Leitung von Rafael Kramann Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass das Virus SARS-CoV-2 Nierenzellen direkt infizieren und eine Zellschädigung mit anschließender Fibrose hervorrufen kann. Diese Daten könnten sowohl die akute Nierenschädigung bei COVID-19-Patienten als auch die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung bei Long-COVID erklären (Jansen *et al*, 2022). Daten zur Wirkung von SARS-CoV-2 auf das Gehirn sprechen wiederum dafür, dass

SARS-CoV-2 über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn eindringt und dort zu einer verstärkten Interferon-Aktivierung und nachfolgenden Effekten führt (Krasemann *et al*, 2022).

An der TU Dresden veröffentlichte das Forscherteam von Jörg Mansfeld Ergebnisse, die zeigen, wie der mitochondriale Stoffwechsel über reaktive Sauerstoffspezies (ROS) mit der DNA-Replikation und dem Fortschreiten des Zellzyklus gekoppelt ist, und demonstrierten, wie die Aktivität einer T-Loop-Phosphatase, genannt KAP, gegenüber der Cyclin-abhängigen Kinase 2 (CDK2) den Zellzyklus regulieren kann (Kirova *et al*, 2022).

2.6.6 Forschung mit Organoiden

Jüngste Entwicklungen in der Organoidforschung in Deutschland haben das Potenzial dieser miniaturisierten und vereinfachten Versionen von Organen zur Modellierung der menschlichen Entwicklung und Krankheit verdeutlicht.

Rosebrock et al. vom MPI-MG in Berlin haben gezeigt, dass eine kurzfristige Hemmung der SMAD- und WNT-Signalwege entscheidend für die Etablierung eines vielfältigen kortikalen Zellrepertoires in zerebralen Organoiden ist. Diese Erkenntnis spiegelt die grundlegenden molekularen und zytarchitektonischen Merkmale der kortikalen Entwicklung wider und ermöglicht eine adäquate Krankheitsmodellierung (Rosebrock *et al*, 2022).

An der Technischen Universität München hat eine Studie unter der Leitung von Alessandra Moretti die Verwendung von Epikardioiden - Organoiden, die das Epikard des Wirbeltierherzens darstellen - untersucht. Diese Epikardioide bieten ein einzigartiges Versuchsfeld zur Untersuchung der Epikardaktivität bei der Herzentwicklung, -erkrankung und -regeneration. Die Abstammung des menschlichen Epikards wurde durch zeitliche Einzelzellanalysen von Epikardioiden untersucht (Meier *et al*, 2023).

Menuchin-Lasowski et al. vom MPI für molekulare Biomedizin in Münster nutzten Retina-Organoide, um die langfristigen Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion zu untersuchen. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Retina an COVID-19 beteiligt ist, was die Notwendigkeit unterstreicht, Netzhautpathologien als potenzielle Folge von “Long-COVID” zu überwachen (Menuchin-Lasowski *et al*, 2022).

In einem Übersichtsartikel diskutierte die Gruppe um Sabine Müller vom Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) in Sulzbach den Bedarf einer Modellplattform für Organoide. Sie untersuchten, ob das Register für humane pluripotente Stammzellen (hPSCreg), eine gut etablierte Ressource für Stammzelldaten, eine geeignete Modellplattform für die Organoidforschung darstellen könnte (Fuhr *et al*, 2022).

Die oben aufgeführten Studien unterstreichen die bedeutenden Fortschritte, die in Deutschland in der Organoidforschung gemacht werden, und verdeutlichen ihr Potenzial, unser Verständnis der menschlichen Entwicklung und der Krankheitsmechanismen zu verbessern.

2.6.7 Stammzellen und Krebsentwicklung

Deutsche Forscher machen auch durch die Forschung an Stammzellen und den molekularen Mechanismen in diesen Zelltypen bedeutende Fortschritte im Verständnis der Tumorentstehung, Krebsentwicklung und Metastasierung. So hat die Gruppe von Michaela Frye am DKFZ in Heidelberg gezeigt, dass ein Stoffwechselschalter, der die Metastasierung von Tumorzellen ermöglicht, pharmakologisch angegangen werden kann, indem die mitochondriale mRNA-Translation in vivo gehemmt wird. Ihre Ergebnisse weisen darauf hin, dass ortsspezifische mitochondriale RNA-Modifikationen als therapeutische Ziele zur Bekämpfung der Metastasierung dienen könnten (Delaunay *et al*, 2022). In einer weiteren Studie des DKFZ untersuchten Saini et al. die Verhinderung von mesenchymaler Reprogrammierung bei metastasiertem Brustkrebs. Sie fanden heraus, dass die Anfälligkeit für den irreversiblen epithelialen zu mesenchymalen Übergang (EMT) die klonale Ausbreitung einschränkt, während der Widerstand gegen die mesenchymale Umprogrammierung die Ausbreitung der Krankheit in verschiedenen Modellen von metastasierendem Brustkrebs beim Menschen, einschließlich von Patienten stammender Zellen in vivo, aufrecht erhält (Saini *et al*, 2023).

Das Team um Thomas Braun vom MPI-HLR in Bad Nauheim hat entscheidende Funktionen der Dimethyltransferase KMT5B (SUV4-20H1) in Muskelstammzellen aufgedeckt. Ihre Studie zeigte, dass KMT5B die Genomstabilität aufrechterhält, indem es die Transkription in der S-Phase durch die Regulierung der Methyl-Lysin-20-Konzentration in Histon 4 (H4K20me1) unterdrückt. Der Verlust von KMT5B führte zu einer Derepression der

S-Phasen-Transkription und wurde mit der malignen Transformation von adulten Stammzellen in Verbindung gebracht (Zhang *et al*, 2022a). In den Experimenten von Huang et al. vom MDC in Berlin wurde ein humanisiertes In-vitro- und Ex-vivo-Gliom-Modell sowie ein In-vivo-Glioblastoma-multiforme-Modell verwendet. Die Forschenden kamen zu dem Schluss, dass der von Mikroglia/Makrophagen stammende Ligand CCL18 das Gliomwachstum fördert (Huang *et al*, 2022).

Das Team von Leif Ludwig am MDC veröffentlichte einen perspektivischen Artikel, der sich auf theoretische Konzepte und künftige Richtungen für die Entschlüsselung der molekularen Mechanismen des Zellschicksals konzentriert. Der Artikel stellt den wichtigen Ansatz der Einzellzellanalyse vor, d.h. die Untersuchung des Zellschicksals jeder einzelnen Zelle in einem großen Zellverbund unterschiedlicher Zellen (Haghverdi & Ludwig, 2023). In einem richtungsweisenden Artikel anlässlich der Verleihung des Preises der Gairdner-Stiftung an den kanadischen Forscher John Dick erörterten Trumpp und Haas den Weg von hämatopoetischen zu leukämischen Stammzellen und die hierarchische Organisation von akuten myeloischen Leukämien (AML) (Trumpp & Haas, 2022).

Gottschlich et al. von der LMU München berichteten wiederum über die funktionelle Validierung etablierter CAR-T-Zellen, die in Zelllinien- und Patientenmodellen für akute myeloische Leukämie (AML) eine robuste in vitro- und in vivo-Wirksamkeit zeigten. Diese Ergebnisse zeigten eine minimale Off-Target-Toxizität gegenüber relevantem gesundem menschlichem Gewebe und lieferten eine gute Grundlage für die weitere klinische Entwicklung (Gottschlich *et al*, 2023).

Diese Studien unterstreichen die bedeutenden Fortschritte in der Stammzellforschung in Deutschland und verdeutlichen deren Potenzial, unser Verständnis der Krebsbiologie zu verbessern und neue therapeutische Strategien zu entwickeln.

Insgesamt unterstreichen diese vorgestellten Studien in Kapitel 2.6 zur nationalen Stammzellforschung in ihrer Gesamtheit die Tiefe und Vielfalt der Stammzellforschung in Deutschland und treiben unser Verständnis von Entwicklung und Differenzierung voran, was tiefgreifende Auswirkungen auf die regenerative Medizin und therapeutische Anwendungen hat.

2.6.8 Diskussion zur Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzelllinien und überzähligen menschlichen Embryonen in Deutschland

Deutschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ist es nicht möglich, sich aktiv in viele Forschungsfragen im Zusammenhang mit der menschlichen Embryonalentwicklung einzubringen. Weder die in Deutschland entwickelten Technologien noch die Entwicklungsbiologinnen und -biologen in Deutschland dürfen in Projekten mit Embryonenforschung eingesetzt werden.

2019 mahnte die Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften eine zeitgemäße Gesetzgebung zur Fortpflanzungsmedizin in Deutschland an und veröffentlichte hierzu eine Stellungnahme führender Wissenschaftler und Juristen (Taupitz *et al*, 2019). 2021 publizierte die Leopoldina eine weitere Stellungnahme zur Neubewertung des Schutzes von In-vitro-Embryonen in Deutschland (Bartram *et al*, 2021). Das German Stem Cell Network (GSCN) setzte im August 2023 eine Befragung von 2.500 Personen in Deutschland zum Thema Stammzellforschung mit menschlichen embryonalen Stammzelllinien und mit überzähligen menschlichen Embryonen in Deutschland um. Die Umfrage ergab, dass eine signifikante Mehrheit der Befragten der Forschung mit Stammzellen und überzähligen Embryonen positiv gegenübersteht (German Stem Cell Network 2023). Im Oktober 2023 initiierte das damalige Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) eine Fachkonferenz zu diesen Themen, auf der die Chancen und Potenziale der Forschung mit humanen Embryonen präsentiert wurden. Dabei wurden auch der Bedarf und Optionen einer rechtlichen Neuregelung des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) und des Stammzellgesetzes (StZG) diskutiert (Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2023)[22].

Es existieren mehrere Beispiele, dass internationale Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Positionen in Deutschland nicht angenommen haben, insbesondere aufgrund der Verbote bzw. Einschränkungen der Forschungsmöglichkeiten an Embryonen und humanen embryonalen Stammzellen. Einige Forscherinnen und Forscher in Deutschland konnten auch an internationalen Projekten nicht teilnehmen, insbesondere wenn die Verwendung von menschlichen überzähligen Embryonen eingeschlossen war, was in Deutschland verboten ist. Ein

[22] www.gesundheitsforschung-bmbf.de/ELSA-Konferenz/konferenzbericht-embryonenforschung-tabu-vertretbar-chance-17558.php

konkretes Beispiel führte Jan Ellenberg vom Europäischen Labor für molekulare Biologie (EMBL) in Heidelberg auf der Konferenz des BMBF an: Ein am EMBL entwickeltes Verfahren der Lichtblatt-Mikroskopie stößt international auf großes Interesse (Reichmann *et al*, 2018). Diese Mikroskopie-Technik darf jedoch nur in Labortieren oder landwirtschaftlichen Tieren und nicht in der humanen Embryonenforschung angewendet werden; dies gilt auch dann, wenn diese Arbeiten im Ausland stattfinden. Bereits eine Zusammenarbeit auf technologischem oder methodischem Level ist für Forscher in Deutschland verboten, obwohl rechtliche und ethische Standards der anderen Länder eingehalten werden.

Es wurde auf der BMBF-Konferenz in verschiedenen Vorträgen nationaler und internationaler Forscherinnen und Forscher zum Ausdruck gebracht, dass Einschränkungen der Forschungsfreiheit in Bezug auf das Forschungsfeld und die internationalen Kooperationen nicht nur den Standort Deutschland benachteiligen, sondern auch eine moderne und zeitgemäße medizinische Versorgung in Deutschland um Jahre verzögern, beispielsweise bei der Identifizierung und Behandlung genetischer Erkrankungen, Geburtsfehler oder der Nutzung von embryonalen Zellen für die regenerative und personalisierte Medizin. Jan Ellenberg betonte, dass der Wissenschaft ein hohes Maß an Verantwortung zukomme und man erörtern müsse, für welche Ziele Embryonenforschung auch in Deutschland notwendig sein könnte.

2.7 Klinische Prüfungen mit von humanen pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Produkten

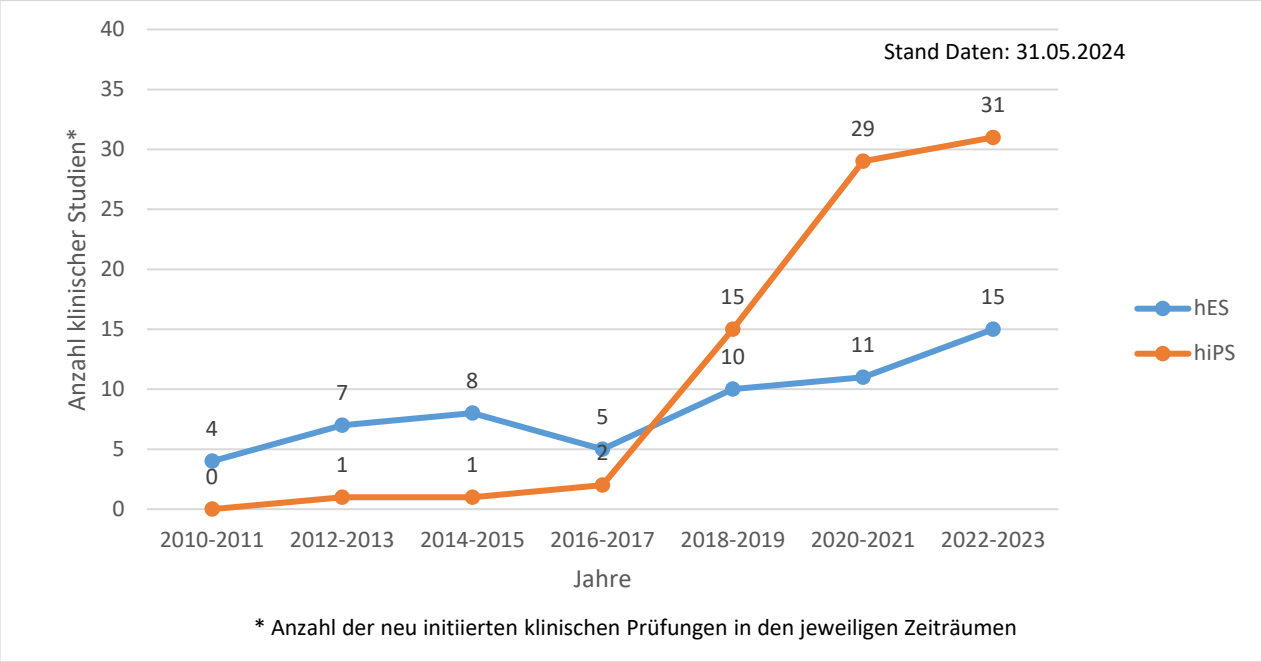
Außer für die Klärung von Fragestellungen zu grundlegenden Entwicklungsprozessen und deren molekularen Grundlagen wird das Potential von humanen pluripotenten Stammzellen für die Behandlung bislang unheilbarer Krankheiten in einer wachsenden Zahl klinischer Prüfungen erschlossen, die weltweit durchgeführt wurden und werden. Eine der im Berichtszeitraum initiierten klinischen Prüfungen wird in Deutschland auf der Basis von hiPS-Zellen durchgeführt. Zelltherapien unter Nutzung von aus hES- bzw. hiPS-Zellen abgeleiteten Zellprodukten bieten künftig ggf. die Möglichkeit zur Behandlung bisher nicht therapierbarer Krankheiten, Verletzungen und Infektionen. Sowohl hES-Zellen als auch hiPS-Zellen werden weltweit in einer wachsenden Zahl klinischer Prüfungen eingesetzt (Kobold *et al*, 2023). Das Spektrum der klinischen Anwendungen hat sich seit 2021 weiter aufgefächert. Tabelle 1 fasst die im Berichtszeitraum begonnenen klinischen Prüfungen, das Zielorgan bzw. das Krankheitsbild und die jeweils als Ausgangsmaterial verwendeten Stammzelltypen zusammen. In Tabelle 2 (Seite 34 ff.) werden die einzelnen, weltweit durchgeführten klinischen Prüfungen unter Nutzung therapeutischer Produkte, die von humanen pluripotenten Stammzellen abgeleitet wurden, aufgelistet.

Im Vergleich zum Zeitraum 2020-2021 hat sich die Anzahl neuer klinischer Prüfungen, die auf Grundlage von hES- bzw. hiPS-Zellen erfolgen, weiter erhöht, wobei erneut eine stärkere Zunahme bei den klinischen Prüfungen auf Grundlage von hiPS-Zellen beobachtet werden kann (siehe Abbildung 1). Aus Tabelle 1 geht hervor, dass im Berichtszeitraum der Trend zur Verwendung genetisch modifizierter Zellen anhält, insbesondere von hPSC–abgeleiteten Immunzellen (T-Zellen, NK-Zellen) bei Krebstherapien.

Tabelle 1: **Anzahl der zwischen 1. Januar 2022 und 31. Dezember 2023 weltweit initiierten klinischen Prüfungen auf Grundlage von hES-/hiPS-Zellen. Die Auflistung erfolgte nach Organsystem / Krankheitsfeld.**

Krankheitsfeld	Auge	Herz	Krebs	Neuro	Stoffwechselerkrankungen (Diabetes)	Andere Erkrankungen	Summe
hES-Zellen	2	1		6	3	3	15
hiPS-Zellen	4	9	11	5	2	3	34
Gesamt	**6**	**10**	**11**	**11**	**5**	**6**	**49**

Abbildung 1: **Nutzung von aus hES- bzw. hiPS-Zellen abgeleiteten therapeutischen Zellprodukten für klinische Prüfungen, die weltweit zwischen 2010 und 2023 durchgeführt bzw. initiiert wurden (Quelle: https://hpscreg.eu)**



Nach wie vor steht die klinische Anwendung pluripotenter Stammzellen vor erheblichen praktischen Herausforderungen. Dazu zählen neben der limitierten Verfügbarkeit für klinische Anwendungen zertifizierter Zelllinien und dem enormen Aufwand, diese zu produzieren, ihre potenzielle Tumorigenität, die Immunogenität bei allogener Anwendung und die Heterogenität des von pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Produktes. Forschungsbedarf besteht zur Abschätzung von Risiken aufgrund genetischer und epigenetischer Veränderungen während des Herstellungsprozesses sowohl der hPS-Zellen als auch der aus ihnen abgeleiteten therapeutischen Produkten. Ferner besteht Forschungsbedarf zur Wirkungsweise hPSC-abgeleiteter Zellprodukte und zur Kontrolle ihrer Immunogenität. Hierfür sind adäquate präklinische Modelle und ein offener Austausch der klinischen Prüfungsdaten erforderlich. Ein weiteres Handlungsfeld ist die Verfügbarmachung von wissenschaftlichen Daten über hPS-Zellen und deren Produkte sowie über die Provenienz der hPS-Zellen; gesicherte standardisierte Daten sind für die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen unabdingbar. Verschiedene Organisationen und Expertengremien im Bereich der Stammzellforschung haben Standards und ‚Best Practice'-Empfehlungen entwickelt, um Risiken zu vermindern und Daten vergleichbar zu machen (Cao *et al*, 2022; Steeg *et al*, 2021). Die International Society for Stem Cell Research (ISSCR) veröffentlichte 2021 überarbeitete Leitlinien für die Stammzellforschung und die klinische Translation (Lovell-Badge *et al*, 2021). Eine Erweiterung dieser Richtlinien für Standards bei der Forschung mit hPS-Zellen wurde 2023 von der ISSCR veröffentlicht (Ludwig *et al*, 2023). Aufgrund der genannten Herausforderungen bestehen starke Anstrengungen, das Feld sowohl regulatorisch als auch praktisch durch entsprechende Richtlinien weiterzuentwickeln und zu stärken, wobei auch ein erleichterter Austausch von zell-abgeleiteten (phänotypischen) und Spender-abgeleiteten (klinischen) Daten angestrebt wird. Dazu gehört auch die Entwicklung von Plattformen und Werkzeugen, um Anwendungsrisiken auf der Basis valider Daten abschätzen zu können (Kurtz *et al*, 2022).

Personalisierte Gewinnung und autologe Verwendung von iPS-Zellen sind gegenwärtig noch zu kostenintensiv für die klinische Anwendung und klinische Prüfungen unter Nutzung autologer hiPS-Zellen bilden auch aus diesen Gründen derzeit die Ausnahme. Obwohl anzunehmen ist, dass sich diese Situation durch neue Verfahren künftig verändern könnte, ist die Verwendung allogener hPS-Zell-abgeleiteter Zellprodukte für klinische Prüfungen derzeit die Regel. Um die Immunogenität der Zellprodukte zu vermindern, werden gegenwärtig sogenannte Haplobanken etabliert, d. h. Banken mit hiPS-Zelllinien, die den größten Teil der in der Bevölkerung bzw. in einer Bevölkerungsgruppe vorkommenden Haplotypen repräsentativen. Dabei werden sowohl Zellen von HLA-haploidentischen Spendern hergestellt (Japan, Norwegen) als auch Zellen durch Genom-Editierung bestehender hPS-Zell-Linien hinsichtlich ihrer immunologischen Eigenschaften so verändert, dass sie nur eine sehr geringe

Potenz besitzen, allogene Immunreaktionen auszulösen. Zellprodukte, die aus in Haplobanken befindlichen hiPS-Zellen hergestellt werden, könnten vor allem für die Behandlung von Patienten in Regionen geeignet sein, in denen eine relativ geringe HLA-Diversität besteht; allerdings könnte eine Nutzung auch in anderen Regionen sinnvoll sein (Lee *et al*, 2018). In Europa wären circa 250 hPS-Zelllinien erforderlich, um bis zu 90 Prozent der Bevölkerung mit hinsichtlich des Haplotyps passenden Zelllinien versorgen zu können (Abberton *et al*, 2022).

Eine Liste klinischer Prüfungen, die unter Nutzung hPSC-abgeleiteter Zell- und Gewebeprodukte während des Berichtszeitraums begonnen wurden, findet sich in Tabelle 2. Eine Übersicht über klinische Prüfungen, die vor dem Berichtszeitraum begonnen wurden, findet sich bereits im zehnten Bericht gemäß § 15 StZG (Bundestagsdrucksache 20/10550).

Tabelle 2: **Internationale klinische Studien mit Produkten, abgeleitet von humanen pluripotenten Stammzellen (hPSC).**

Für die Auflistung der klinischen Prüfungen, die auf pluripotenten Stammzellen basieren und die während des Berichtszeitraums begonnen wurden, wurde auf das Register des US- amerikanischen National Institutes of Health (NIH) clinicaltrials.gov (Studienbezeichnung NCTXXX) (Link: https://clinicaltrials.gov), das japanische Clinical Trials Register des University Hospital Medical Information Network (UMIN-CTR; UMINXXX) (Link: https://www.umin.ac.jp/ctr/), des japanischen Medical Association Center (JMACCT; JMAXXX) (Link: https://rctportal.niph.go.jp/en), das Japan Registry of Clinical Trials (jRCT; jRCTXXX) (Link: https://jrct.niph.go.jp), das chinesische Clinical Trials Register (ChiCTR; ChiCTRXXX) (Link: https://www.chictr.org.cn/indexEN.html), und die WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (Link: https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform) zurückgriffen.

ES-Zellen

Krankheit	Sponsor	Studie	Erkrankung	Jahre	Kennnummer	Status (Publikation)	Land
Stoffwechselerkrankungen (Diabetes)	Vertex Pharmaceuticals	A Safety, Tolerability, and Efficacy Study of VX- 264 in Participants With Type I Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus Typ 1	2023 bis 2026	EudraCT2022-003318-35 NCT05791201	Phase1/2	Deutschland und andere Länder
	CRISPR Therapeutics AG	An Open-Label, FIH Study Evaluating the Safety and Tolerability of VCTX210A Combination Product in Subjects With T1D	Diabetes Mellitus Typ 1	2022 bis 2023	NCT05210530	Phase 1, beendet	Kanada
	CRISPR Therapeutics AG	An Open-Label, FIH Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of VCTX211 Combination Product in Subjects With T1D	Diabetes Mellitus Typ 1	2023 bis 2025	NCT05565248	Phase 1/2	Kanada
Neurologische Erkrankungen	Neurona Therapeutics	FIH Study of NRTX-1001 Neural Cell Therapy in Drug-Resistant Unilateral Mesial Temporal Lobe Epilepsy	Epilepsie	2022 bis 2026	NCT05135091	Phase 1/2, rekrutierend	USA
	Region Skane	A Trial to Determine the Safety and Tolerability of Transplanted Stem Cell Derived Dopamine Neurons to the Brains of Individuals With Parkinson's Disease (STEM-PD)	Parkinson-Krankheit	2022 bis 2027	NCT05635409	Phase 1, rekrutierend	Schweden, UK
	S. Biomedics Co., Ltd.	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ESC-derived Dopamine Progenitor Cell Therapy in PD Patients	Parkinson-Krankheit	2023 bis 2026	NCT05887466	Phase 1, aktiv, nicht rekrutierend	Südkorea
	S. Biomedics Co., Ltd.	Long Term Follow-up of Patients With Parkinson's Disease Who Had Administered of A9-DPC in SB-PD-001 Study	Parkinson-Krankheit	2023 bis 2029	NCT06477744	Follow-Up, aktiv, nicht rekrutierend	Südkorea

Krankheit	Sponsor	Studie	Erkrankung	Jahre	Kennnummer	Status (Publikation)	Land
	BlueRock Therapeutics	Continued Evaluation of Patients With Parkinson's Disease Who Previously Received BRT-DA01	Parkinson-Krankheit	2023 bis 2027	NCT05897957	Follow-up	USA
	Iranian academic center for education culture and research Shiraz University of Medical Sciences Iran University of Medical Sciences	Safety and Feasibility of DopaCell transplantation in patients with Parkinson's disease	Parkinson-Krankheit	2023 bis	IRCT2016070402878 6N2	Phase 1, nicht rekrutierend	Iran
Augenerkrankung	Genentech, Inc.	A Study to Optimize Subretinal Surgical Delivery and to Evaluate Safety and Activity of Opregen in Participants With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration	Trockene altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	2023 bis 2029	NCT05626114	Phase 2, rekrutierend	USA
	Chongqing Southwest Hospital Ophthalmology Department	Clinical study on the safety and efficacy of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells transplantation for the treatment of macular hole of high myopia	Makulaloch bei starker Kurzsichtigkeit	2023 bis	ChiCTR2200055625	Phase 0, rekrutierend	China
Andere Erkrankungen	Mirae Cell Bio	A single-center, phase 1/2a clinical trial to evaluate the safety, maximum tolerated dose, and exploratory efficacy of MR-MC-01 treatment in patients with underactive bladder	Blasenschwäche	2023 bis	KCT0009028	Phase 1/2, noch nicht rekrutierend	Südkorea
	Mirae Cell Bio	A single-center, phase 1/2a clinical trial to evaluate the safety, efficacy, and maximum tolerated dose of MR-MC-01 treatment in patients with interstitial cystitis	Interstitielle Zystitis	2022 bis 2024	KCT0006999	Phase 1/2	Südkorea
	Wuhan Jinyintan Hospital (Wuhan Infectious Diseases Hospital)	A Clinical Research on the Safety of Hepatocytes Therapy Generated from Human Embryonic Stem Cells for Patients with Acute or Acute-on-Chronic Liver Failure	Akutes und subakutes Leberversagen	2022 bis 2024	ChiCTR2100052988	Phase 0, noch nicht rekrutierend	China

Krankheit	Sponsor	Studie	Erkrankung	Jahre	Kennnummer	Status (Publikation)	Land
Herzerkrankungen	Joseph C. Wu	Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Therapy for Chronic Ischemic Left Ventricular Dysfunction (HECTOR)	Linksherzinsuffizienz	2022 bis 2025	NCT05068674	Phase 1, rekrutierend	USA

iPS-Zellen

Krankheit	Sponsor	Studie	Erkrankung	Jahre	Kennnummer	Status (Publikation)	Land
Herzerkrankungen	Beijing University of Chinese Medicine	IPS Differentiated Cardiomyocytes Vein Transplantation for Chronic Heart Failure (IDCVTCHF)	Ischämische Kardiomyopathie	2022 bis 2024	NCT03759405	Phase 2/3, noch nicht rekrutierend	China
	Help Therapeutics	Treating Heart Failure With hiPSC-CMs	Herzinsuffizienz	2022 bis 2025	NCT05223894	Phase 1/2, rekrutierend	China
	Osaka University Hospital Cuorips Inc.	Clinical trial of human (allogeneic) iPS cell-derived cardiomyocytes sheet for ischemic cardiomyopathy (Follow-up trial)	Ischämische Kardiomyopathie	2022 bis	jRCT2053220055	Follow-up, rekrutierend	Japan
	Help Therapeutics	Allogeneic iPSC-derived Cardiomyocyte Therapy in Patients With Worsening Ischemic Heart Failure	Ischämische Kardiomyopathie	2022-2025	NCT05566600	Phase 1, rekrutierend	China
	Keio University	A prospective observational study of Induced Pluripoteint Stem Cell-derived Cardiac Spheres transplantation EXTENDed Follow-up	Dilatative Kardiomyopathie	2022- 2029	UMIN000047335	Follow – up, geschlossen	Japan
	HeartWorks, Inc.	Autologous Induced Pluripotent Stem Cells of Cardiac Lineage for Congenital Heart Disease	Angeborene Fehlbildung des Herzens	2023 bis 2029	NCT05647213 iPSC-CL-001	Phase 1, rekrutierend	USA
	Heartseed Inc.	A Study of iPS Cell-derived Cardiomyocyte Spheroids (HS-001) in Patients With Heart Failure (LAPiS Study) (LAPiS)	Dilatative Kardiomyopathie	2022 bis 2026	NCT04945018 jRCT2053230136	Phase 1/2, rekrutierend	Japan
	Help Therapeutics	Epicardial Injection of hiPSC-CMs to Treat Severe Chronic Ischemic Heart Failure	Chronische ischämische Herzkrankheit	2023 bis 2025	NCT06340048	Phase 1/2, rekrutierend	China
Krebserkrankungen	Cynata Therapeutics Limited	FT536 Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors	Bösartige Neubildungen	2022 bis 2023	NCT05395052	Phase 1, beendet	USA
	Century Therapeutics, Inc.	A Study of CNTY-101 in Participants With CD19-Positive B-Cell Malignancies (ELiPSE-1)	Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	2023 bis 2027	NCT05336409	Phase 1, rekrutierend	USA

Krankheit	Sponsor	Studie	Erkrankung	Jahre	Kennnummer	Status (Publikation)	Land
	Masonic Cancer Center, University of Minnesota	MT2021-27 FT538 Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer	Bösartige Neubildung des Ovars	2023 bis 2028	NCT05708924	Phase 1, ausgesetzt [Produkt aus der klinischen Entwicklung zurückgezo-gen]	USA
	Zhejiang University	Natural Killer (NK) Cell Therapy Targeting CD33 in Acute Myeloid Leukemia	Myeloische Leukämie	2022 bis 2025	NCT05665075	Phase 1, rekrutierend	China
	Zhejiang University	Natural Killer(NK) Cell Therapy Targeting CLL1 in Acute Myeloid Leukemia	Myeloische Leukämie	2023 bis 2026	NCT06027853	Phase 1, rekrutierend	China
	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital Tianjin, Tianjin, China	Natural Killer(NK) Cell Therapy for Acute Myeloid Leukemia	Myeloische Leukämie	2022 bis 2025	NCT05601466	Phase 1, rekrutierend	China
	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital Tianjin, Tianjin, China	Natural Killer(NK) Cell Therapy in Acute Myeloid Leukemia	Myeloische Leukämie	2023 bis 2026	NCT05987696	Phase 1, noch nicht rekrutierend	China
	Fate Therapeutics	FT522 With Rituximab in Relapsed/ Refractory B-Cell Lymphoma (FT522-101)	B-Zell-Lymphom	2023 bis 2044	NCT05950334	Phase 1, rekrutierend	USA
	Tomohisa Iinuma	Combination therapy of iPS-NKT cell and DC/Gal (Combination therapy of iPS-NKT cell and DC/Gal)	Krebs von Kopf, Gesicht und Hals	2023 bis	jRCTa030220741	Phase 1, ausstehend	Japan
	Dushu Lake Hospital Affiliated to Soochow University	Natural Killer (NK) Cells (XS005) Injection Combined With Stupp Regimen for Adjuvant Chemotherapy in Subjects With Primary Glioblastoma(GBM)	Glioblastom	2023 bis 2025	NCT06147505	Phase 1, rekrutierend	China
	Fate Therapeutics	FT596 in Combination With R-CHOP in Subjects With B-Cell Lymphoma	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	2022- 2039	NCT05934097	Phase 1, zu-rückgezogen	USA

Krankheit	Sponsor	Studie	Erkrankung	Jahre	Kennnummer	Status (Publikation)	Land
Stoffwechselerkrankungen	Cynata Therapeutics Limited	Safety, Tolerability and Efficacy of CYP-006TK in Adults With Diabetic Foot Ulcers	Diabetes mellitus Mit multiplen Komplikationen Mit diabetischem Fußsyndrom	2022 bis 2024	NCT05165628	Phase 1, noch nicht rekrutierend	USA
	Tianjin First Center Hospital	An exploratory clinical study of islet-like cell transplantation differentiated from autologous induced pluripotent stem cells for the treatment of type 1 diabetes	Diabetes mellitus, Typ 1	2023 -	ChiCTR2300072200	Neue Behandlung smaßnahme, rekrutierend	China
Neurologische Erkrankungen	Shanghai East Hospital	A Clinical Trial of Parkinson's Disease Treatment by hiPSCs Derived Dopaminergic Neural Precursor Cells	Primäres Parkinson-Syndrom	2023 bis 2025	NCT06145711	Neue Behandlung smaßnahme, rekrutierend	China
	Kyoto University Hospital	Long-term follow up study after transplantation of human iPSC-derived dopaminergic progenitors in the treatment of Parkinson's Disease	Primäres Parkinson-Syndrom	2022 bis	UMIN000048476	Follow-up	Japan
	Hopstem Biotechnology Inc.	A Safety and Tolerability Study of Human Forebrain Neural Progenitor Cells Injection (hNPC01) in Subjects With Chronic Ischemic Stroke	Akute zerebrovaskuläre Insuffizienz o.n.A. Zerebrale Ischämie (chronisch)	2023 bis 2025	NCT06299033	Phase 1, rekrutierend	China
	Allife Medical Science and Technology Co., Ltd.	Safety and Preliminary Efficacy of Allogeneic Endothelial Progenitor Cells (EPCs) in Patients With Acute Ischemic Stroke	Hirninfarkt	2023 bis 2025	NCT05993884	Phase 1, noch nicht rekrutierend	China
Augenerkrankungen	Beijing Tongren Hospital	Safety and Efficacy of Autologous Transplantation of iPSC-RPE in the Treatment of Macular Degeneration	Macular Degeneration	2022 bis 2026	NCT05445063	Phase 1, rekrutierend	China
	Sumitomo Dainippon	Clinical Research of allogeneic iPSC-RPE cell strip transplantation for RPE impaired disease (CR of aiPSC-RPE CSt transplantation forRID)	Sonstige Affektionen der Netzhaut	2022 bis	jRCTa050210178	Phase 1/2, rekrutierend	Japan

Krankheit	Sponsor	Studie	Erkrankung	Jahre	Kennnummer	Status (Publikation)	Land
	Sumitomo Dainippon	A Phase I/II Study of Evaluate the Safety and Efficacy of HLCR011 in Patients with Retinal Pigment Epithelium Tear	Abhebung von Netzhautschichten	2023 -	jRCT2073230077	Phase 1/2, rekrutierend	Japan
Andere Erkrankungen	Kyoto University Hospital	Evaluation of knee function and safety after treatment of knee articular cartilage damage with iPS-cell-derived cartilage.	Riss des Kniegelenkknorpels	2022 -	jRCT1050220051	Follow-up, rekrutierend	Japan
	Keio University	Observational study one year after transplantation of iPS cell-derived neural precursor/stem cells for spinal cord injury	Rückenmarks-verletzungen	2023 bis 2035	UMIN000050104	Follow-up, Teilnahme auf Einladung	Japan
	Peking Union Medical College Hospital	Induced Pluripotent Stem Cell Derived Exosomes for the Treatment of Atopic Dermatitis	Atopisches [endogenes] Ekzem	2023 bis 2025	NCT05969717	Phase 1, rekrutierend	China

3 Schlussfolgerungen

In den Jahren 2022 und 2023 lieferte die Stammzellforschung weiterhin wesentliche neue Erkenntnisse. An deutschen Einrichtungen wurden durch innovative Ansätze und interdisziplinäre Zusammenarbeit bedeutende Fortschritte erzielt, insbesondere in den Bereichen Neurowissenschaften, Krebserkrankungen und Organoiden. Letztere spielen in den letzten Jahren in der Modellierung von Organentwicklungen und Krankheiten eine immer wichtigere Rolle und bieten alternative Perspektiven für langwierige belastende Tiermodelle. Die zahlreichen Forschungsarbeiten erweitern das Verständnis grundlegender biologischer Prozesse und machen deutlich, dass die deutsche Wissenschaftsszene hier mit an der Spitze der internationalen Stammzellforschung steht.

Auf internationaler Ebene sind besonders die zahlreichen vielversprechenden klinischen Studien hervorzuheben u. a. zu degenerativen, Herz- und Krebserkrankungen mit hES- und hiPS-Zellen, die im Berichtszeitraum stattfanden. Neue Therapieformen bieten Perspektiven für die Behandlung unheilbarer und anderer schwerer Krankheiten. Allerdings läuft nur eine der 42 neu initiierten Studien in Deutschland, obwohl die Bundesregierung die Bedeutung der Gen- und Zelltherapie sowie die Nutzung von Stammzellen in diesen Therapieformen erkannt hat. So wird u. a. die Initiative „Nationales Netzwerk Gen- und Zelltherapie“ gefördert mit dem Ziel, die Entwicklung sicherer und wirksamer Therapien zu beschleunigen und Deutschland als führenden Standort für innovative Medizin zu etablieren. Besonders hinzuweisen ist hierbei darauf, dass für Patientinnen und Patienten in Deutschland innovative aus hES-Zellen entwickelte Therapien nicht für klinische Anwendungen außerhalb der klinischen Prüfung zur Verfügung stehen, weil zum einen in Deutschland wegen der Stichtagsregelung keine neuen Stammzelllinien benutzt werden können, die auf die hohen klinischen Standards ausgelegt sind und der aktuell geltende Forschungsvorbehalt im StZG eine Anwendung der erzielten Ergebnisse nicht zulässt.

Zusammenfassend sind die Fortschritte in der Stammzellforschung in Deutschland und international wissenschaftlich sehr relevant für das bessere Verständnis von Krankheitsprozessen, in der Entwicklungsbiologie und mit einer hohen Anzahl internationaler klinischer Studien vielversprechend als neue Therapieform.

Die bestehenden Regelungen im StZG werden für den wissenschaftlichen Fortschritt im deutschen Forschungsraum und insbesondere für die Entwicklung und Nutzung von neuartigen Stammzell-basierten Therapien als hinderlich wahrgenommen. Dringender Bedarf einer rechtlichen Neuregelung von Embryonenschutzgesetz und Stammzellgesetz in Deutschland wurde im Oktober 2023 auf einer Fachkonferenz des BMBF diskutiert und Möglichkeiten für eine zeitgemäße Anpassung des rechtlichen Rahmens aufgezeigt. Eine Online-Umfrage des German Stem Cell Network in Deutschland bestätigt zudem eine überwiegend positive Haltung zu Stammzellforschung und Embryonenforschung unter den Befragten. Die Therapieentwicklung für bislang unheilbare Krankheiten dürfte das Vertrauen in die Forschung weiter stärken.

Im Ergebnis hat sich in der Fachwelt die Diskussion intensiviert, den rechtlichen Rahmen für die Forschung und Entwicklung im Bereich der Stammzellen einschließlich der Forschung an Embryonen anzupassen, um Innovationen zu fördern und den wissenschaftlichen Fortschritt voranzutreiben. Dies könnte auch die Wettbewerbsfähigkeit des deutschen Forschungsraums stärken.

Soweit in der Diskussion eine vereinfachte klinische Forschung und Entwicklung, Herstellung und Marktzulassung von Arzneimitteln innerhalb der EU gefordert wird, verweist die Bundesregierung auf das Medizinforschungsgesetz, das zum 30. Oktober 2024 in Kraft getreten ist. Mit diesem wird der rechtliche Rahmen für die klinische Forschung und Entwicklung sowie die Herstellung und Marktzulassung von Arzneimitteln angepasst, um Innovationen zu fördern, den wissenschaftlichen Fortschritt voranzutreiben und den Zugang zu vielversprechenden Therapien weiter zu verbessern.

4 Glossar

Adulte (somatische) Stammzellen (Gewebestammzellen)	Gewebestammzellen stammen von fötalen (d. h. allen vorgeburtlichen Entwicklungsstadien mit abgeschlossener Entwicklung von Organanlagen) bzw. geborenen Lebewesen ab und verfügen nur über ein eingeschränktes Differenzierungspotenzial. Sie kommen vermutlich in fast allen Organen vor und wurden beispielsweise im Knochenmark, in der Haut, aber auch im Fettgewebe, in der Muskulatur, in der Nabelschnur und im Nabelschnurblut, im Gehirn und in der Bauchspeicheldrüse bereits nachgewiesen. Adulte Stammzellen haben aber im Vergleich zu embryonalen Stammzellen in Zellkulturen ein deutlich geringeres Differenzierungspotenzial.
Allel	Ein Allel bezeichnet eine mögliche Ausprägung eines Gens, das sich an einem bestimmten Ort auf einem Chromosom befindet.
Allogen	Das zu transplantierende biologische Material wird von einem Spender auf einen genetisch nicht identischen Empfänger übertragen. Hieraus können immunologische Abwehrreaktionen resultieren.
Autolog	Das zu transplantierende biologische Material stammt vom Empfänger selbst, ist genetisch identisch, und ist daher immunologisch kompatibel.
Autotemcel	Namensbestandteil mehrerer neuer, innovativer Gentherapeutika, bei denen dem Patienten HSC entnommen, außerhalb des Körpers genetisch modifiziert und anschließend wieder dem Patienten infundiert werden.
Blastozyste	Frühes Embryonalstadium, das beim Menschen etwa den Zeitraum vom vierten bis siebten Tag nach der Befruchtung umfasst. Die Blastozyste ab dem 64-Zellstadium, ist bereits in eine innere Zellmasse (Embryoblast), aus der embryonale Stammzellen gewonnen werden können, und eine äußere Zellschicht (Trophoblast), differenziert.
Blastoid	Eine Struktur aus pluripotenten Stammzellen (PS-Zellen), welche die gleichen Zelltypen und die gleiche Gewebetopologie wie eine Blastozyste besitzt und ein In-vitro-Modell darstellt.
CRISPR/Cas9	Die CRISPR/Cas-Methode (von engl. **C**lustered **R**egularly **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats - gruppierte kurze palindromische Wiederholungen mit regelmäßigen Abständen und CRISPR-associated - **C**RISPR-**a**ssoziiertes **P**rotein **9**) ist eine molekularbiologische Methode, um DNA gezielt zu schneiden und zu verändern (Genom-Editierung).
Designernukleasen	Sammelbegriff für molekularbiologische Werkzeuge („Genscheren“) zur zielgerichteten Modifikation des Genoms.
Differenzierung	Prozess, bei dem durch Aktivierung genetischer Programme spezialisierte Zelltypen entstehen.
Embryonalkörperchen (Embryoid body)	Ein dreidimensionales (3D) Aggregat aus differenzierten pluripotenten Stammzellen (PS-Zellen), welches aus Zelltypen aller drei Keimblätter (Entoderm, Ektoderm und Mesoderm) gebildet wird.
Embryoid	Ein besser sturkturiertes Embryonalkörperchen, z. B. besitzt ein Embryoid mehrschichtige Zellcluster sich differenzierender PS-Zellen und bildet einen Hohlraum (Cavity) im Inneren. Ein Embryoid ähnelt einem Embryo in bestimmten Stadien der frühen Entwicklung. Beispiele sind Blastoide und Gastruloide.

Epiblast	Bildet die innere Zellemasse und später während der Gastrulation die drei Keimblätter (Entoderm, Ektoderm und Mesoderm). Aus dem Epiblast entwickelt sich der gesamte Embryo.
Epigenetik/Epigenese	Die Epigenetik beschäftigt sich mit der Feinregulation der Genexpression. Unter epigenetischer Vererbung wird die Weitergabe von Eigenschaften auf die Nachkommen verstanden, die nicht auf Abweichungen in der DNA-Sequenz zurückgehen, sondern auf eine vererbbare Änderung der Genregulation und Genexpression. Epigenetik unterscheidet sich von der Epigenese, welche den seit langem bekannten graduellen Prozess der embryonalen Morphogenese von Organen in all ihrer Komplexität beschreibt. Jedoch basieren die essenziellen zellularen Differenzierungsprozesse der Epigenese vor allem auf epigenetischen Vererbungsmechanismen einer Zellgeneration zur nächsten.
Epiallel	Ein Epiallel bezeichnet einen genomischen Locus, der bereits vor der Gastrulation in stochastischer (d. h. nur in Teilen genetisch bedingter) Weise methyliert wird.
ES-Zellen	Embryonale Stammzellen (ES) sind in vitro in der Lage, sich in Zellen aller drei Keimblätter (Entoderm, Ektoderm und Mesoderm) sowie in Zellen der Keimbahn auszudifferenzieren. Sie werden daher als pluripotent bezeichnet. Sie werden aus pluripotenten Zellen der inneren Zellmasse in der Blastozyste gewonnen, die in vivo die Zellen des gesamten Embryos hervorbringen.
Gastruloid	Ein multizelluläres In-vitro-Modell eines gastrulierenden Embryos. Während der Gastrulation verwandelt sich der frühe Embryo in eine mehrschichtige Struktur mit unterschiedlichen Keimschichten.
Genotyp	Der Genotyp repräsentiert die exakte genetische Ausstattung eines Organismus, die sämtliche in diesem Individuum vorhandenen Erbanlagen umfasst.
Genom-Editierung	Sammelbegriff für molekularbiologische Techniken zur zielgerichteten Veränderung des Genoms.
Haploide Zellen	Haploide Zellen besitzen nur einen einfachen Chromosomensatz, d. h. es existiert von jedem Gen nur eine Kopie. Beim Menschen sind die Keimzellen die einzigen haploiden Zellen, während die meisten Körperzellen diploid sind, d. h. einen doppelten Chromosomensatz aus mütterlichen und väterlichen Erbanlagen besitzen.
hES-Zellen	humane (menschliche) embryonale Stammzellen
hiPS-Zellen	humane (menschliche) iPS Zellen
hPS-Zellen	humane pluripotente Stammzellen, umfassen sowohl hES-Zellen als auch hiPS-Zellen
HSC	Hämatopoetische oder Blutzellen-bildende Stammzellen
Hypoblast	Eine Struktur der frühen Embryonalentwicklung vieler Wirbeltiere neben dem Epiblasten und dem Trophoblasten ein Teil der sich entwickelnden Blastozyste. Der Hypoblast bildet den Dottersack.

Innere Zellmasse	Zellpopulation in der Blastozyste aus der der gesamte Organismus entsteht und aus der sich embryonale Stammzelllinien in der Zellkultur kultivieren lassen. Der Trophoblast wird von einer weitere Zellpopulation in der Blastozyste gebildet, die für die Versorgung des Embryos mit Nährstoffen notwendig ist.
In vitro	(lateinisch ‚im Glas') Vorgänge, die außerhalb eines lebenden Organismus stattfinden, im Gegensatz zu solchen, die im lebenden Organismus (in vivo) ablaufen
In vivo	(lateinisch ‚im Lebendigen) bezeichnet Prozesse, die im lebendigen Organismus ablaufen
iPS-Zellen, induzierte pluripotente Stammzellen	Zellen, die durch Dedifferenzierung (Reprogrammierung) somatischer Zellen entstanden sind und Eigenschaften pluripotenter Stammzellen aufweisen. In differenzierte Körperzellen werden hierbei z.B. Gene eingeschleust, die das embryonale Programm in der Zelle wieder anschalten und so Stammzelleigenschaften induzieren.
Keimblätter	Dreidimensionale Zellkonglomerate (oder Zellschichten) in der frühen Embryonalentwicklung, die den Ursprung für definierte, in späteren Entwicklungsphasen gebildete Gewebe und Organsysteme darstellen, unterschieden nach:
Ektoderm	(Außenschicht): Keimblatt, aus dem sich Haut und Nervensystem entwickeln.
Endoderm (auch: Entoderm)	(Innenschicht): Zellen, aus denen neben dem Verdauungstrakt auch weitere Organe wie Leber und Bauchspeicheldrüse entstehen.
Mesoderm (Mittelschicht)	Aus dieser Zellschicht entstehen unter anderem Blut, Herz, Muskulatur und Skelett.
multipotent	Das Entwicklungspotenzial der Zelle beschränkt sich z. B. auf nur einige Zelltypen, die z. B. aus einem der Keimblätter hervorgehen.
Murine Zellen	Zellen der Maus
NPC	Neuronale Vorläuferzellen (Neural Precursor Cells)
Organoide	Organoide sind in vitro erzeugte organähnliche Zellaggregate. Sie stellen eine miniaturisierte und vereinfachte Version eines Organs im frühen Entwicklungszustand dar.
Potenzial	Entwicklungsmöglichkeiten einer Zelle, unterschieden nach: totipotent (oder omnipotent): Aus der Zelle kann sich ein vollständiges Lebewesen entwickeln (bei menschlichen Embryonen nach derzeitigem Kenntnisstand jede Zelle bis längstens zum Achtzellstadium).
pluripotent	Aus der Zelle kann sich jeder Zelltyp des Organismus entwickeln, jedoch kein vollständiges Lebewesen. Embryonale Stammzellen können die dafür erforderliche Plazenta, die aus dem Trophoblast der Blastozyste entsteht, nicht bilden und sind daher pluripotent.
Proliferation	Zellproliferation bezeichnet die Vermehrung (Neubildung) von Zellen durch Zellteilung.

Reprogrammierung	Oberbegriff für die Umwandlung einer Zelle in einen anderen Zelltyp durch Änderung der Genexpression. Als Reprogrammierung im Zusammenhang mit der Gewinnung von Stammzellen wird vor allem die Rückversetzung somatischer Zellen in einen frühembryonalen, pluripotenten Zustand bezeichnet.
SARS-CoV-2	Das Virus SARS-CoV-2 (Abk. Für englisch: **S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome **Co**rona**V**irus type **2**), auch als Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus-Typ 2 bezeichnet ist ein dem SARS-Erreger ähnliches Coronavirus mit wahrscheinlich zoonotischem Ursprung. Das Virus wurde Anfang 2020 als Auslöser der COVID-19 Krankheit identifiziert.
Stammzelle	Zelle, die sich selbst über Zellteilung immer wieder erneuern und in mehrere Zelltypen ausdifferenzieren kann. Stammzellen werden nach ihrer Herkunft und ihrem Differenzierungspotential unterschieden: Embryonale Stammzellen bilden die innere Zellmasse (Embryoblast) der Blastozyste und sind pluripotent; Somatische / adulte Stammzellen (Gewebestammzellen) stammen von fötalen (d. h. allen vorgeburtlichen Entwicklungsstadien mit abgeschlossener Entwicklung von Organanlagen) bzw. geborenen Lebewesen und verfügen nur über ein eingeschränktes Differenzierungspotenzial.
Transdifferenzierung	Transdifferenzierung bezeichnet die direkte Umwandlung eines ausdifferenzierten Zelltyps in einen anderen.
Trophoblast	Der Trophoblast ist die äußere Zellschicht einer Blastozyste und verbindet diesen mit der Gebärmutterwand. Zusammen mit der Plazenta, die teilweise auch vom Trophoblasten gebildet wird, ist der Trophoblast (extraembryonales Gewebe) für die Versorgung des Embryos mit Nährstoffen notwendig. Während der Gastrulation bildet der Trophoblast das Trophectoderm.
Zerebral	Gehirn oder Großhirn betreffend

5 Zitierte Literatur

Abberton KM, McDonald TL, Diviney M, Holdsworth R, Leslie S, Delatycki MB, Liu L, Klamer G, Johnson P & Elwood NJ (2022) Identification and Re-consent of Existing Cord Blood Donors for Creation of Induced Pluripotent Stem Cell Lines for Potential Clinical Applications. *Stem Cells Transl Med* 11: 1052–1060

Abe K, Schauer T & Torres-Padilla M-E (2022) Distinct patterns of RNA polymerase II and transcriptional elongation characterize mammalian genome activation. *Cell Rep* 41: 111865

Abken H, Ader M, Aigner A, Alex K, Bartfeld S, Baum C, Berger A, Besser D, Blache U, Bönig H, *et al* (2023) Gen- und Zelltherapie 2.023 - Forschung, klinische Anwendung und Gesellschaft, AG Gentechnologiebericht mit freundlicher Unterstützung der DG-GT und des GSCN, *Springer Verlag,* Hrsg. Fehse B Schickl H Bartfeld S & Zenke M, https://doi.org/10.1007/978-3-662-67908-1 [31.10.2024].

Alich TC, Röderer P, Szalontai B, Golcuk K, Tariq S, Peitz M, Brüstle O & Mody I (2023) Bringing to light the physiological and pathological firing patterns of human induced pluripotent stem cell-derived neurons using optical recordings. *Front Cell Neurosci* 16: 1039957

Amadei G, Handford CE, Qiu C, Jonghe JD, Greenfeld H, Tran M, Martin BK, Chen D-Y, Aguilera-Castrejon A, Hanna JH, *et al* (2022) Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis. *Nature* 610: 143–153

Aparicio C, Acebal C & González-Vallinas M (2023) Current approaches to develop “off-the-shelf” chimeric antigen receptor (CAR)-T cells for cancer treatment: a systematic review. *Exp Hematol Oncol* 12: 73

Bai X, Zhao N, Koupourtidou C, Fang L-P, Schwarz V, Caudal LC, Zhao R, Hirrlinger J, Walz W, Bian S, *et al* (2023) In the mouse cortex, oligodendrocytes regain a plastic capacity, transforming into astrocytes after acute injury. *Dev Cell* 58: 1153-1169.e5

Bandler RC, Vitali I, Delgado RN, Ho MC, Dvoretskova E, Molinas JSI, Frazel PW, Mohammadkhani M, Machold R, Maedler S, *et al* (2022) Single-cell delineation of lineage and genetic identity in the mouse brain. *Nature* 601: 404–409

Bao M, Cornwall-Scoones J, Sanchez-Vasquez E, Cox AL, Chen D-Y, Jonghe JD, Shadkhoo S, Hollfelder F, Thomson M, Glover DM, *et al* (2022) Stem cell-derived synthetic embryos self-assemble by exploiting cadherin codes and cortical tension. *Nat Cell Biol* 24: 1341–1349

Bartfeld S (2023) Organoide in der Zelltherapie. In *Springer Verlag,* Gen- und Zelltherapie 2.023 - Forschung, klinische Anwendung und Gesellschaft, Hrsg. Fehse B Schickl H Bartfeld S & Zenke M, 183–198, , https://doi.org/10.1007/978-3-662-67908-1_12 [31.10.2024].

Bartram CR, Ellenberg J, Fehse B, Friedrich B, Kentenich H, Kumsta R, Niehrs C, Nöthen MM, Schöne-Seifert B, Tanner K, *et al* (2021) Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2021): Neubewertung des Schutzes von In-vitro-Embryonen in Deutschland. Halle (Saale), https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2021_Stellungnahme_Embryonenschutz_web.pdf [31.10.2024

Belenguer G, Mastrogiovanni G, Pacini C, Hall Z, Dowbaj AM, Arnes-Benito R, Sljukic A, Prior N, Kakava S, Bradshaw CR, *et al* (2022) RNF43/ZNRF3 loss predisposes to hepatocellular-carcinoma by impairing liver regeneration and altering the liver lipid metabolic ground-state. *Nat Commun* 13: 334

Beneyto-Calabuig S, Merbach AK, Kniffka J-A, Antes M, Szu-Tu C, Rohde C, Waclawiczek A, Stelmach P, Gräßle S, Pervan P, *et al* (2023) Clonally resolved single-cell multi-omics identifies routes of cellular differentiation in acute myeloid leukemia. *Cell Stem Cell* 30: 706-721.e8

Besser D, Bönig HB, Giebel B, Klump H & Spuler S (2023) Therapien zum Zellersatz mit adulten Stammzelltypen. In *Springer Verlag,* Gen- und Zelltherapie 2.023 - Forschung, klinische Anwendung und

Gesellschaft, Hrsg. Fehse B Schickl H Bartfeld S & Zenke M, 217–232, , https://doi.org/10.1007/978-3-662-67908-1_14 [31.10.2024].

Bogeska R, Mikecin A-M, Kaschutnig P, Fawaz M, Büchler-Schäff M, Le D, Ganuza M, Vollmer A, Paffenholz SV, Asada N, *et al* (2022) Inflammatory exposure drives long-lived impairment of hematopoietic stem cell self-renewal activity and accelerated aging. *Cell Stem Cell* 29: 1273-1284.e8

Brooks IR, Garrone CM, Kerins C, Kiar CS, Syntaka S, Xu JZ, Spagnoli FM & Watt FM (2022) Functional genomics and the future of iPSCs in disease modeling. *Stem Cell Rep* 17: 1033–1047

Bundesminsterium für Bildung und Forschung (2023) Bioethik; Konferenz zur Embryonenforschung: Neue Bewertng der rechtlichen Rahmenbedingungen, *Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF),* https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/kurzmeldungen/de/2023/10/230910-embryonenkonferenz.html#:~:text=Konferenz%20zur%20Embryonenforschung%3A%20Neue%20Bewertung%20der%20rechtlichen%20Rahmenbedingungen%2009.10.2023,ist%20in%20Deutschland%20jedoch%20verboten [31.10.2024].

Cao J, Stacey G, Shyh-Chang N & Zhao T (2022) Developing standards to support cell technology applications. *Cell Prolif* 55: e13210

Chen Y, Huang P, Niu M, Tian C, Zhang T & Peng Z (2023) Regeneration of T cells from human-induced pluripotent stem cells for CAR-T cell medicated immunotherapy. *Front Bioeng Biotechnol* 11: 1159507

Cichocki F, Stegen SJC van der & Miller JS (2023) Engineered and banked iPSCs for advanced NK- and T-cell immunotherapies. *Blood* 141: 846–855

Cipriano M, Schlünder K, Probst C, Linke K, Weiss M, Fischer MJ, Mesch L, Achberger K, Liebau S, Mesquida M, *et al* (2022) Human immunocompetent choroid-on-chip: a novel tool for studying ocular effects of biological drugs. *Commun Biol* 5: 52

Czuppa M, Dhingra A, Zhou Q, Schludi C, König L, Scharf E, Farny D, Dalmia A, Täger J, Castillo-Lizardo M, *et al* (2022) Drug screen in iPSC-Neurons identifies nucleoside analogs as inhibitors of (G4C2)n expression in C9orf72 ALS/FTD. *Cell Rep* 39: 110913

David L, Bruneau A, Fréour T, Rivron N & Velde HV de (2023) An update on human pre- and peri-implantation development: a blueprint for blastoids. *Curr Opin Genet Dev* 83: 102125

Delaunay S, Pascual G, Feng B, Klann K, Behm M, Hotz-Wagenblatt A, Richter K, Zaoui K, Herpel E, Münch C, *et al* (2022) Mitochondrial RNA modifications shape metabolic plasticity in metastasis. *Nature* 607: 593–603

Denk D, Petrocelli V, Conche C, Drachsler M, Ziegler PK, Braun A, Kress A, Nicolas AM, Mohs K, Becker C, *et al* (2022) Expansion of T memory stem cells with superior anti-tumor immunity by Urolithin A-induced mitophagy. *Immunity* 55: 2059-2073.e8

Devlin H (2023) Synthetic human embryos created in groundbreaking advance, *The Guardian*, https://www.theguardian.com/science/2023/jun/14/synthetic-human-embryos-created-in-groundbreaking-advance [31.10.2024].

Duethorn B, Groll F, Rieger B, Drexler HCA, Brinkmann H, Kremer L, Stehling M, Borowski M-T, Mildner K, Zeuschner D, *et al* (2022) Lima1 mediates the pluripotency control of membrane dynamics and cellular metabolism. *Nat Commun* 13: 610

Fanti A-K, Busch K, Greco A, Wang X, Cirovic B, Shang F, Nizharadze T, Frank L, Barile M, Feyerabend TB, *et al* (2023) Flt3- and Tie2-Cre tracing identifies regeneration in sepsis from multipotent progenitors but not hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 30: 207-218.e7

Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, Wall D, Liem RI, Telfer P, Shah AJ, *et al* (2023) Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. *Blood* 142: 1052

Fuhr A, Kurtz A, Hiepen C & Müller S (2022) Organoids as Miniature Twins—Challenges for Comparability and Need for Data Standardization and Access. *Organoids* 1: 28–36

Fumagalli F, Calbi V, Sora MGN, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, Ciotti F, Sarzana M, Fraschini M, Zambon AA, *et al* (2021) Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet (Lond, Engl)* 399: 372–383

Funk MC, Gleixner JG, Heigwer F, Vonficht D, Valentini E, Aydin Z, Tonin E, Prete SD, Mahara S, Throm Y, *et al* (2023) Aged intestinal stem cells propagate cell-intrinsic sources of inflammaging in mice. *Dev Cell* 58: 2914-2929.e7

Gasparini SJ, Tessmer K, Reh M, Wieneke S, Carido M, Völkner M, Borsch O, Swiersy A, Zuzic M, Goureau O, *et al* (2022) Transplanted human cones incorporate into the retina and function in a murine cone degeneration model. *J Clin Investig* 132: e154619

Georgieva AM, Guo X, Bartkuhn M, Günther S, Künne C, Smolka C, Atzberger A, Gärtner U, Mamchaoui K, Bober E, *et al* (2022) Inactivation of Sirt6 ameliorates muscular dystrophy in mdx mice by releasing suppression of utrophin expression. *Nat Commun* 13: 4184

Gottschlich A, Thomas M, Grünmeier R, Lesch S, Rohrbacher L, Igl V, Briukhovetska D, Benmebarek M-R, Vick B, Dede S, *et al* (2023) Single-cell transcriptomic atlas-guided development of CAR-T cells for the treatment of acute myeloid leukemia. *Nat Biotechnol* 41: 1618–1632

German Stem Cell Network (2023) Civey-Umfrage zur Forschung mit humanen Embryonen und humanen embryonalen Stammzellen, *German Stem Cell Network (GSCN)*, https://www.gscn.org/public-resources/gscn-umfrage-survey-2023 [31.10.2024]

Haghverdi L & Ludwig LS (2023) Single-cell multi-omics and lineage tracing to dissect cell fate decision-making. *Stem Cell Rep* 18: 13–25

Handford CE, Panda P, Choudhury IBM, Amadei G & Zernicka-Goetz M (2023) Embryo Models In Vitro. *Methods Mol Biol* 2767: 123–134

Heinemann P (2023) Forscher stellen synthetische menschliche Embryonen her. *Frankfurter Allgemeine Zeitung (FAZ)*, https://www.faz.net/aktuell/wissen/leben-gene/synthetische-menschliche-embryonen-von-forschern-hergestellt-18964915.html [31.10.2024].

Hermann FM, Kjærgaard MF, Tian C, Tiemann U, Jackson A, Olsen LR, Kraft M, Carlsson P-O, Elfving IM, Kettunen JLT, *et al* (2023) An insulin hypersecretion phenotype precedes pancreatic β cell failure in MODY3 patient-specific cells. *Cell Stem Cell* 30: 38-51.e8

Hernández-Malmierca P, Vonficht D, Schnell A, Uckelmann HJ, Bollhagen A, Mahmoud MAA, Landua S-L, Salm E van der, Trautmann CL, Raffel S, *et al* (2022) Antigen presentation safeguards the integrity of the hematopoietic stem cell pool. *Cell Stem Cell* 29: 760-775.e10

Huang Y, Motta E, Nanvuma C, Kuhrt LD, Yuan Y, Xia P, Lubas M, Zhu S, Schnauss M, Qazi N, *et al* (2022) Microglia/macrophage-derived human CCL18 promotes glioma progression via CCR8-ACP5 axis analyzed in humanized slice model. *Cell Rep* 39: 110670

Huppertz I, Perez-Perri JI, Mantas P, Sekaran T, Schwarzl T, Russo F, Ferring-Appel D, Koskova Z, Dimitrova-Paternoga L, Kafkia E, *et al* (2022) Riboregulation of Enolase 1 activity controls glycolysis and embryonic stem cell differentiation. *Mol Cell* 82: 2666-2680.e11

Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, Varghese FS, Overheul GJ, Beer M de, Roverts R, Daviran D, Fermin LAS, Willemsen B, *et al* (2022) SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell* 29: 217-231.e8

Jensen B-EO, Knops E, Cords L, Lübke N, Salgado M, Busman-Sahay K, Estes JD, Huyveneers LEP, Perdomo-Celis F, Wittner M, *et al* (2023) In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Nat Med* 29: 583–587

Jing R, Scarfo I, Najia MA, Rocha EL da, Han A, Sanborn M, Bingham T, Kubaczka C, Jha DK, Falchetti M, *et al* (2022) EZH1 repression generates mature iPSC-derived CAR T cells with enhanced antitumor activity. *Cell Stem Cell* 29: 1181-1196.e6

Kaneko S (2022) Successful organoid-mediated generation of iPSC-derived CAR-T cells. *Cell Stem Cell* 29: 493–495

Kapalczynska M, Lin M, Maertzdorf J, Heuberger J, Muellerke S, Zuo X, Vidal R, Shureiqi I, Fischer A-S, Sauer S, *et al* (2022) BMP feed-forward loop promotes terminal differentiation in gastric glands and is interrupted by H. pylori-driven inflammation. *Nat Commun* 13: 1577

Kim KM, Mura-Meszaros A, Tollot M, Krishnan MS, Gründl M, Neubert L, Groth M, Rodriguez-Fraticelli A, Svendsen AF, Campaner S, *et al* (2022) Taz protects hematopoietic stem cells from an aging-dependent decrease in PU.1 activity. *Nat Commun* 13: 5187

Kirova DG, Judasova K, Vorhauser J, Zerjatke T, Leung JK, Glauche I & Mansfeld J (2022) A ROS-dependent mechanism promotes CDK2 phosphorylation to drive progression through S phase. *Dev Cell* 57: 1712-1727.e9

Kobold S, Bultjer N, Stacey G, Mueller SC, Kurtz A & Mah N (2023) History and current status of clinical studies using human pluripotent stem cells. *Stem cell Rep* 18: 1592–1598

Kolb H-J & Fehse B (2023) Hämatopoetische Stammzelltransplantation: seit Jahrzehneten etablierte Zelltherapie. In *Springer Verlag,* Gen- und Zelltherapie 2.023 - Forschung, klinische Anwendung und Gesellschaft, Hrsg. Fehse B Schickl H Bartfeld S & Zenke M, 161–181, , https://doi.org/10.1007/978-3-662-67908-1_11 [31.10.2024].

Krach F, Stemick J, Boerstler T, Weiss A, Lingos I, Reischl S, Meixner H, Ploetz S, Farrell M, Hehr U, *et al* (2022) An alternative splicing modulator decreases mutant HTT and improves the molecular fingerprint in Huntington's disease patient neurons. *Nat Commun* 13: 6797

Krasemann S, Haferkamp U, Pfefferle S, Woo MS, Heinrich F, Schweizer M, Appelt-Menzel A, Cubukova A, Barenberg J, Leu J, *et al* (2022) The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Rep* 17: 307–320

Krumm J, Sekine K, Samaras P, Brazovskaja A, Breunig M, Yasui R, Kleger A, Taniguchi H, Wilhelm M, Treutlein B, *et al* (2022) High temporal resolution proteome and phosphoproteome profiling of stem cell-derived hepatocyte development. *Cell Rep* 38: 110604

Kurtz A, Mah N, Chen Y, Fuhr A, Kobold S, Seltmann S & Müller SC (2022) Human pluripotent stem cell registry: Operations, role and current directions. *Cell Prolif* 55: e13238

Lázaro J, Costanzo M, Sanaki-Matsumiya M, Girardot C, Hayashi M, Hayashi K, Diecke S, Hildebrandt TB, Lazzari G, Wu J, *et al* (2023) A stem cell zoo uncovers intracellular scaling of developmental tempo across mammals. *Cell Stem Cell* 30: 938-949.e7

Lee S, Huh JY, Turner DM, Lee S, Robinson J, Stein JE, Shim SH, Hong CP, Kang MS, Nakagawa M, *et al* (2018) Repurposing the Cord Blood Bank for Haplobanking of HLA-Homozygous iPSCs and Their Usefulness to Multiple Populations. *Stem Cells* 36: 1552–1566

Li S, Lu C-W, Diem EC, Li W, Guderian M, Lindenberg M, Kruse F, Buettner M, Floess S, Winny MR, *et al* (2022) Acetyl-CoA-Carboxylase 1-mediated de novo fatty acid synthesis sustains Lgr5+ intestinal stem cell function. *Nat Commun* 13: 3998

Li Y-R, Dunn ZS, Yu Y, Li M, Wang P & Yang L (2023) Advancing cell-based cancer immunotherapy through stem cell engineering. *Cell Stem Cell* 30: 592–610

Lin M, Hartl K, Heuberger J, Beccaceci G, Berger H, Li H, Liu L, Müllerke S, Conrad T, Heymann F, *et al* (2023) Establishment of gastrointestinal assembloids to study the interplay between epithelial crypts and their mesenchymal niche. *Nat Commun* 14: 3025

Liu L, Oura S, Markham Z, Hamilton JN, Skory RM, Li L, Sakurai M, Wang L, Pinzon-Arteaga CA, Plachta N, *et al* (2023) Modeling post-implantation stages of human development into early organogenesis with stem-cell-derived peri-gastruloids. *Cell* 186: 3776-3792.e16

Locatelli F, Lang P, Corbacioglu S, Wall D, Meisel R, Li AM, Fuente J de L, Shah AJ, Carpenter B, Kwiatkowski JL, *et al* (2023) Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β-Thalassemia. *Blood* 142: 1053–1053

Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, Porter JB, Thrasher AJ, Hongeng S, Sauer MG, Thuret I, Lal A, Algeri M, *et al* (2021) Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non–β0/β0 Genotype β-Thalassemia. *N Engl J Med* 386: 415–427

Lovell-Badge R, Anthony E, Barker RA, Bubela T, Brivanlou AH, Carpenter M, Charo RA, Clark A, Clayton E, Cong Y, *et al* (2021) ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Rep* 16: 1398–1408

Ludwig TE, Andrews PW, Barbaric I, Benvenisty N, Bhattacharyya A, Crook JM, Daheron LM, Draper JS, Healy LE, Huch M, *et al* (2023) ISSCR standards for the use of human stem cells in basic research. *Stem Cell Rep* 18: 1744–1752

Luijkx D, Shankar V, Blitterswijk C van, Giselbrecht S & Vrij E (2022) From Mice to Men: Generation of Human Blastocyst-Like Structures In Vitro. *Front Cell Dev Biol* 10: 838356

Luo Y & Yu Y (2022) Research Advances in Gametogenesis and Embryogenesis Using Pluripotent Stem Cells. *Frontiers Cell Dev Biology* 9: 801468

MacCarthy CM, Wu G, Malik V, Menuchin-Lasowski Y, Velychko T, Keshet G, Fan R, Bedzhov I, Church GM, Jauch R, *et al* (2024) Highly cooperative chimeric super-SOX induces naive pluripotency across species. *Cell Stem Cell* 31: 127-147.e9

Mah N, Kurtz A, Fuhr A, Seltmann S, Chen Y, Bultjer N, Dewender J, Lual A, Steeg R & Mueller SC (2023) The Management of Data for the Banking, Qualification, and Distribution of Induced Pluripotent Stem Cells: Lessons Learned from the European Bank for Induced Pluripotent Stem Cells. *Cells* 12: 2756

Meier AB, Zawada D, Angelis MTD, Martens LD, Santamaria G, Zengerle S, Nowak-Imialek M, Kornherr J, Zhang F, Tian Q, *et al* (2023) Epicardioid single-cell genomics uncovers principles of human epicardium biology in heart development and disease. *Nat Biotechnol* 41: 1787–1800

Menuchin-Lasowski Y, Schreiber A, Lecanda A, Mecate-Zambrano A, Brunotte L, Psathaki OE, Ludwig S, Rauen T & Schöler HR (2022) SARS-CoV-2 infects and replicates in photoreceptor and retinal ganglion cells of human retinal organoids. *Stem Cell Rep* 17: 789–803

Nalapareddy K, Zheng Y & Geiger H (2022) Aging of intestinal stem cells. *Stem Cell Rep* 17: 734–740

Naldini L, Cicalese MP, Bernardo ME, Gentner B, Gabaldo M, Ferrari G & Aiuti A (2022) The EHA Research Roadmap: Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy. *HemaSphere* 6: e671

National Institutes of Health (2024) NIH Human Embryonic Stem Cell Registry, https://stemcells.nih.gov/registry/eligible-to-use-lines [31.10.2024].

Nicolas P, Etoc F & Brivanlou AH (2020) 5. Zur Ethik menschlicher Embryoidmodelle: die Schaffung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung. In *Nomos Verlag: Organoide*, Hrsg.: Bartfeld S, Schickl H, Alev C, Koo B-K, Pichl A, Osterheider, A & Marx-Stölting L: pp 171–189, https://doi.org/10.5771/9783748908326-171 [31.10.2024].

Offen N, Filatova A & Nuber UA (2023) Enrichment of FGF8-expressing cells from neurally induced human pluripotent stem cell cultures. *Stem Cell Rep* 18: 2240–2253

Oldak B, Aguilera-Castrejon A & Hanna JH (2022) Recent insights into mammalian natural and synthetic ex utero embryogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 77: 101988

Oldak B, Wildschutz E, Bondarenko V, Comar M-Y, Zhao C, Aguilera-Castrejon A, Tarazi S, Viukov S, Pham TXA, Ashouokhi S, *et al* (2023) Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells. *Nature* 622: 562–573

O'Neill AC, Uzbas F, Antognolli G, Merino F, Draganova K, Jäck A, Zhang S, Pedini G, Schessner JP, Cramer K, *et al* (2022) Spatial centrosome proteome of human neural cells uncovers disease-relevant heterogeneity. *Science* 376: eabf9088

Oura S, Hamilton JN & Wu J (2023) Recent advances in stem cell-based blastocyst models. *Curr Opin Genet Dev* 81: 102088

Ozguldez HO, Govindasamy N, Fan R, Long H, Mildner K, Zeuschner D, Trappmann B, Ranga A & Bedzhov I (2023) Polarity inversion reorganizes the stem cell compartment of the trophoblast lineage. *Cell Rep* 42: 112313

Pecori F & Torres-Padilla M-E (2023) Dynamics of nuclear architecture during early embryonic development and lessons from liveimaging. *Dev Cell* 58: 435–449

Pezoldt J, Wiechers C, Zou M, Litovchenko M, Biocanin M, Beckstette M, Sitnik K, Palatella M, Mierlo G van, Chen W, *et al* (2022) Postnatal expansion of mesenteric lymph node stromal cells towards reticular and CD34+ stromal cell subsets. *Nat Commun* 13: 7227

Poch CM, Foo KS, Angelis MTD, Jennbacken K, Santamaria G, Bähr A, Wang Q-D, Reiter F, Hornaschewitz N, Zawada D, *et al* (2022) Migratory and anti-fibrotic programmes define the regenerative potential of human cardiac progenitors. *Nat Cell Biol* 24: 659–671

Reichmann J, Nijmeijer B, Hossain MJ, Eguren M, Schneider I, Politi AZ, Roberti MJ, Hufnagel L, Hiiragi T & Ellenberg J (2018) Dual-spindle formation in zygotes keeps parental genomes apart in early mammalian embryos. *Science* 361: 189–193

Rivron NC, Arias AM, Pera MF, Moris N & M'hamdi HI (2023a) An ethical framework for human embryology with embryo models. *Cell* 186: 3548–3557

Rivron NC, Frias-Aldeguer J, Vrij EJ, Boisset J-C, Korving J, Vivié J, Truckenmüller RK, Oudenaarden A van, Blitterswijk CA van & Geijsen N (2018) Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature* 557: 106–111

Rivron NC, Martinez-Arias A, Sermon K, Mummery C, Schöler HR, Wells J, Nichols J, Hadjantonakis A-K, Lancaster MA, Moris N, *et al* (2023b) Changing the public perception of human embryology. *Nat Cell Biol* 25: 1717–1719

Röderer P, Belu A, Heidrich L, Siobal M, Isensee J, Prolingheuer J, Janocha E, Valdor M, Hagendorf S, Bahrenberg G, *et al* (2023) Emergence of nociceptive functionality and opioid signaling in human induced pluripotent stem cell–derived sensory neurons. *Pain* 164: 1718–1733

Rommel MGE, Walz L, Fotopoulou F, Kohlscheen S, Schenk F, Miskey C, Botezatu L, Krebs Y, Voelker IM, Wittwer K, *et al* (2022) Influenza A virus infection instructs hematopoiesis to megakaryocyte-lineage output. *Cell Rep* 41: 111447

Rosebrock D, Arora S, Mutukula N, Volkman R, Gralinska E, Balaskas A, Hernández AA, Buschow R, Brändl B, Müller F-J, *et al* (2022) Enhanced cortical neural stem cell identity through short SMAD and WNT inhibition in human cerebral organoids facilitates emergence of outer radial glial cells. *Nat Cell Biol* 24: 981–995

Rossant J & Tam PPL (2022) Early human embryonic development: Blastocyst formation to gastrulation. *Dev Cell* 57: 152–165

Rostovskaya M, Andrews S, Reik W & Rugg-Gunn PJ (2022) Amniogenesis occurs in two independent waves in primates. *Cell Stem Cell* 29: 744-759.e6

Saini M, Schmidleitner L, Moreno HD, Donato E, Falcone M, Bartsch JM, Klein C, Vogel V, Würth R, Pfarr N, *et al* (2023) Resistance to mesenchymal reprogramming sustains clonal propagation in metastatic breast cancer. *Cell Rep* 42: 112533

Schmidt M, Zeevaert K, Mabrouk MHE, Goetzke R & Wagner W (2023) Epigenetic biomarkers to track differentiation of pluripotent stem cells. *Stem Cell Rep* 18: 145–158

Schmidt S, Luecken MD, Trümbach D, Hembach S, Niedermeier KM, Wenck N, Pflügler K, Stautner C, Böttcher A, Lickert H, *et al* (2022) Primary cilia and SHH signaling impairments in human and mouse models of Parkinson's disease. *Nat Commun* 13: 4819

Schmitt M, Ceteci F, Gupta J, Pesic M, Böttger TW, Nicolas AM, Kennel KB, Engel E, Schewe M, Kirisözü AC, *et al* (2022) Colon tumour cell death causes mTOR dependence by paracrine P2X4 stimulation. *Nature* 612: 347–353

Schönberger K, Obier N, Romero-Mulero MC, Cauchy P, Mess J, Pavlovich PV, Zhang YW, Mitterer M, Rettkowski J, Lalioti M-E, *et al* (2022) Multilayer omics analysis reveals a non-classical retinoic acid signaling axis that regulates hematopoietic stem cell identity. *Cell Stem Cell* 29: 131-148.e10

Schüle KM, Weckerle J, Probst S, Wehmeyer AE, Zissel L, Schröder CM, Tekman M, Kim G-J, Schlägl I-M, Sagar, *et al* (2023) Eomes restricts Brachyury functions at the onset of mouse gastrulation. *Dev Cell* 58: 1627-1642.e7

Schüßler-Lenz M & Hofner B (2024) Arzneimittelzulassung im Bereich seltener Erkrankungen: die europäische regulatorische Perspektive am Beispiel der Gen- und Zelltherapeutika. *Z für Evidenz, Fortbild Qual im Gesundheitswesen* 189: 73–81

Seltmann S, Lekschas F, Müller R, Stachelscheid H, Bittner M-S, Zhang W, Kidane L, Seriola A, Veiga A, Stacey G, *et al* (2016) hPSCreg—the human pluripotent stem cell registry. *Nucleic Acids Res* 44: D757–D763

Sirko S, Schichor C, Vecchia PD, Metzger F, Sonsalla G, Simon T, Bürkle M, Kalpazidou S, Ninkovic J, Masserdotti G, *et al* (2023) Injury-specific factors in the cerebrospinal fluid regulate astrocyte plasticity in the human brain. *Nat Med* 29: 3149–3161

Stacey GN & Hao J (2022) Biobanking of human pluripotent stem cells in China. *Cell Prolif* 55: e13180

Steeg R, Mueller SC, Mah N, Holst B, Cabrera-Socorro A, Stacey GN, Sousa PAD, Courtney A & Zimmermann H (2021) EBiSC best practice: How to ensure optimal generation, qualification, and distribution of iPSC lines. *Stem Cell Rep* 16: 1853–1867

Stegen SJC van der, Lindenbergh PL, Petrovic RM, Xie H, Diop MP, Alexeeva V, Shi Y, Mansilla-Soto J, Hamieh M, Eyquem J, *et al* (2022) Generation of T-cell-receptor-negative CD8αβ-positive CAR T cells from T-cell-derived induced pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng* 6: 1284–1297

Stegen SJC van der & Rivière I (2023) Unraveling barriers to iPSC-derived CAR-T cell differentiation. *Cell Stem Cell* 30: 248–249

Takahashi K & Yamanaka S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663–676

Taubenschmid-Stowers J, Rostovskaya M, Santos F, Ljung S, Argelaguet R, Krueger F, Nichols J & Reik W (2022) 8C-like cells capture the human zygotic genome activation program in vitro. *Cell Stem Cell* 29: 449-459.e6

Taupitz J, Beier HM, Bujard M, Diedrich K, Frister H, Höffe O, Kentenich H, Kreß H, Krüssel J-S, Schumann E, *et al* (2019) Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften: Fortpflanzungsmedizin in Deutschland – für eine zeitgemäße Gesetzgebung. Halle (Saale), *Leopoldina,* https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2019_Stellungnahme_Fortpflanzungsmedizin_web_01.pd [31.10.2024]f

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

Trumpp A & Haas S (2022) Cancer stem cells: The adventurous journey from hematopoietic to leukemic stem cells. *Cell* 185: 1266–1270

Ueda T, Shiina S, Iriguchi S, Terakura S, Kawai Y, Kabai R, Sakamoto S, Watanabe A, Ohara K, Wang B, *et al* (2023) Optimization of the proliferation and persistency of CAR T cells derived from human induced pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng* 7: 24–37

UK Stem Cell Bank/NIBSC (2024) Cell Lines Catalog, https://nibsc.org/science_and_research/advanced_therapies/uk_stem_cell_bank/cell_line_catalogue.aspx [31.10.2024].

Wang L, Ding J, Stacey GN & Hao J (2021) The Chinese National Stem Cell Resource Center. *Stem Cell Res* 50: 101985

Wang Y, Elsherbiny A, Kessler L, Cordero J, Shi H, Serke H, Lityagina O, Trogisch FA, Mohammadi MM, El-Battrawy I, *et al* (2022a) Lamin A/C-dependent chromatin architecture safeguards naïve pluripotency to prevent aberrant cardiovascular cell fate and function. *Nat Commun* 13: 6663

Wang Z, Fan R, Russo A, Cernilogar FM, Nuber A, Schirge S, Shcherbakova I, Dzhilyanova I, Ugur E, Anton T, *et al* (2022b) Dominant role of DNA methylation over H3K9me3 for IAP silencing in endoderm. *Nat Commun* 13: 5447

Wang Z, McWilliams-Koeppen HP, Reza H, Ostberg JR, Chen W, Wang X, Huynh C, Vyas V, Chang W-C, Starr R, *et al* (2022c) 3D-organoid culture supports differentiation of human CAR+ iPSCs into highly functional CAR T cells. *Cell Stem Cell* 29: 515-527.e8

Weigert R, Hetzel S, Bailly N, Haggerty C, Ilik IA, Yung PYK, Navarro C, Bolondi A, Kumar AS, Anania C, *et al* (2023) Dynamic antagonism between key repressive pathways maintains the placental epigenome. *Nat Cell Biol* 25: 579–591

Wells CA, Guhr A, Bairoch A, Chen Y, Hu M, Löser PK, Ludwig TE, Mah N, Mueller SC, Seiler Wulczyn AEM, *et al* (2024) Guidelines for managing and using the digital phenotypes of pluripotent stemcell lines. *Stem Cell Reports* 19: 1369–1378

Whitney D, Shestopalov I, Fincker M, d'Anjou M, Kral K, Gayron M, Pierciey FJ & Colvin RA (2023) Drug product attributes predict clinical efficacy in betibeglogene autotemcel gene therapy for β-thalassemia. *Mol Ther - Methods Clin Dev* 31: 101155

Yamanaka Y, Hamidi S, Yoshioka-Kobayashi K, Munira S, Sunadome K, Zhang Y, Kurokawa Y, Ericsson R, Mieda A, Thompson JL, *et al* (2023) Reconstituting human somitogenesis in vitro. *Nature* 614: 509–520

Yang M, Guan T, Chen C-F, He L-F, Wu H-M, Zhang R-D, Li Y, Lin Y-C, Zeng H & Wu J-D (2023) Mesothelin-targeted CAR-NK Cells Derived From Induced Pluripotent Stem Cells Have a High Efficacy in Killing Triple-negative Breast Cancer Cells as Shown in Several Preclinical Models. *J Immunother* 46: 285–294

Zhang K, Silva FD, Seidl C, Wilsch-Bräuninger M, Herbst J, Huttner WB & Niehrs C (2023a) Primary cilia are WNT-transducing organelles whose biogenesis is controlled by a WNT-PP1 axis. *Dev Cell* 58: 139-154.e8

Zhang T, Künne C, Ding D, Günther S, Guo X, Zhou Y, Yuan X & Braun T (2022a) Replication collisions induced by de-repressed S-phase transcription are connected with malignant transformation of adult stem cells. *Nat Commun* 13: 6907

Zhang YW, Mess J, Aizarani N, Mishra P, Johnson C, Romero-Mulero MC, Rettkowski J, Schönberger K, Obier N, Jäcklein K, *et al* (2022b) Hyaluronic acid–GPRC5C signalling promotes dormancy in haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol* 24: 1038–1048

Zhang YW, Schönberger K & Cabezas-Wallscheid N (2023b) Bidirectional interplay between metabolism and epigenetics in hematopoietic stem cells and leukemia. *EMBO J* 42: e112348

Zhou Y, Li M, Zhou K, Brown J, Tsao T, Cen X, Husman T, Bajpai A, Dunn ZS & Yang L (2022) Engineering Induced Pluripotent Stem Cells for Cancer Immunotherapy. *Cancers* 14: 2266

Zimmermann W-H, Ader M, Besser D, Kronstein-Wiedemann R, Lickert H, Schlüssel E, Thiel J & Tonn T (2023) Zelltypen aus menschlichen pluripotenten Stammzellen und deren Anwendung in Zelltherapien. In *Springer Verlag,* Gen- und Zelltherapie 2.023 - Forschung, klinische Anwendung und Gesellschaft, Hrsg. Fehse B Schickl H Bartfeld S & Zenke M, 199–216, , https://doi.org/10.1007/978-3-662-67908-1_13 [31.10.2024].

Gesamtherstellung: H. Heenemann GmbH & Co. KG, Buch- und Offsetdruckerei, Bessemerstraße 83–91, 12103 Berlin, www.heenemann-druck.de
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlag GmbH, Postfach 10 05 34, 50445 Köln, Telefon (02 21) 97 66 83 40, Fax (02 21) 97 66 83 44, www.bundesanzeiger-verlag.de
ISSN 0722-8333