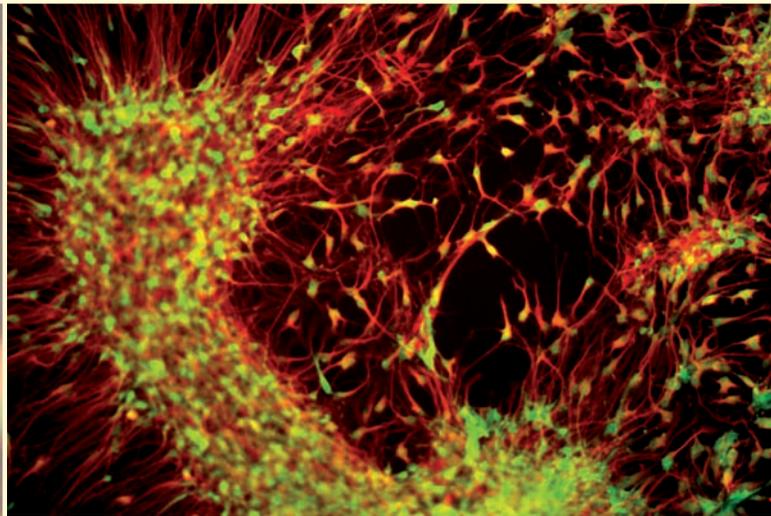




# Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina

German Academy of  
Sciences Leopoldina

## Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zur Stammzellforschung in Deutschland



2007  
Halle (Saale)

Stellungnahme des Präsidiums der  
Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina  
zur Stammzellforschung in Deutschland

Statement on Stem Cell Research in Germany  
by the Presidium of the German Academy  
of Sciences Leopoldina



Herausgegeben  
vom Präsidium der  
Deutschen Akademie der  
Naturforscher Leopoldina

Stellungnahme des Präsidiums der  
Deutschen Akademie der Naturforscher  
Leopoldina zur Stammzellforschung  
in Deutschland

---

Statement on Stem Cell Research  
in Germany by the Presidium  
of the German Academy of Sciences  
Leopoldina



Edited by  
the Presidium of the  
German Academy of  
Sciences Leopoldina

**Postadresse / Postal address:**

Redaktion Nova Acta Leopoldina  
Deutsche Akademie der  
Naturforscher Leopoldina  
Postfach 11 05 43  
06019 Halle (Saale)  
Germany

**Hausadresse / Home address:**

Redaktion Nova Acta Leopoldina  
Deutsche Akademie der  
Naturforscher Leopoldina  
Emil-Abderhalden-Straße 37  
06108 Halle (Saale)  
Germany

Telefon: + 49 (0) 345 4723934

Telefax: + 49 (0) 345 4723939

E-Mail: [kaasch@leopoldina-halle.de](mailto:kaasch@leopoldina-halle.de)

**Herausgeber:**

Präsidium der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

**Übersetzung / Translation:**

Zentraler Sprachenservice J. Suchowij, Halle (Saale)

**Gestaltung:**

Redaktion Nova Acta Leopoldina

**Satz und Druck:**

Druck-Zuck GmbH Halle (Saale)

Printed in Germany

**Titel:**

Das Titelbild zeigt von humanen embryonalen Stammzellen abgeleitete Neurone, die EGFP-Transgen (grün) und den neuronalen Marker MAP2ab (rot) exprimieren. Aus: KOCH, P., SIEMEN, H., BIEGLER, A., ITSKOVITZ-ELDOR, J., und BRÜSTLE, O.: Transduction of human embryonic stem cells by ecotropic retroviral vectors. *Nucl. Acids Res.* 34/18, e120 (2006). Mit freundlicher Genehmigung: Copyright © 2006 by the Oxford University Press.

---

## Inhalt / Contents

### **Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zur Stammzellforschung in Deutschland**

Ausgangssituation .....	7
Empfehlungen zur Novellierung des Stammzellgesetzes (StZG) .....	8
1. Aufhebung der Stichtagsregelung für den Import von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) .....	8
2. Nutzung der hES-Zellen über den Grundlagenforschungsbereich hinaus .....	10
3. Aufhebung der Strafvorschriften zum Umgang mit hES-Zellen .....	12
Schlussfolgerungen .....	12

### **Statement on Stem Cell Research in Germany by the Presidium of the German Academy of Sciences Leopoldina**

Introduction .....	14
Recommendations on Amendment of the German Stem Cell Act (StZG) .....	15
1. Repeal of the Key Date Regulation for Importing Human Embryonic Stem Cells (hES Cells) .....	15
2. Utilisation of hES Cells other than for Basic Research .....	17
3. Repeal of Penal Regulations Regarding the Handling of hES Cells .....	18
Conclusions .....	19



## Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zur Stammzellforschung in Deutschland

### Ausgangssituation

Am 1. Juli 2002 ist das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit der Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz, StZG) in Kraft getreten. Es ergänzt das Embryonenschutzgesetz (ESchG) vom 13. Dezember 1990. Aufgrund dieser Gesetze stellt sich die Rechtslage in Deutschland wie folgt dar:

1. Die Gewinnung von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) ist in Deutschland verboten (§ 2 ESchG).
2. Die Forschung mit hES-Zellen sowohl im akademischen als auch im kommerziellen Bereich ist in Deutschland ebenfalls grundsätzlich verboten, Ausnahmen gelten für Arbeiten mit Zelllinien, die im Ausland aus überzähligen Embryonen in Verfahren der *In-vitro*-Fertilisation vor dem Stichtag 1. Januar 2002 hergestellt wurden. Hierzu zählen z. B. die im Register der *National Institutes of Health* aufgeführten hES-Zelllinien (NIH-Linien).
3. Wissenschaftler, die in Deutschland mit hES-Zellen arbeiten wollen, müssen das Forschungsprojekt beim Robert-Koch-Institut (RKI) beantragen und plausibel darlegen, dass die geplanten Arbeiten hochrangig sind und die Erkenntnisse nicht auf anderem Wege (z. B. mit alternativen Zellsystemen) gewonnen werden können.
4. Der Einsatz von hES-Zellen ist auf die Forschung begrenzt (§5 StZG); ihre Verwendung für diagnostische, therapeutische und präventive Zwecke ist untersagt; dieses Verbot schließt auch individuelle Heilversuche ein, die normalerweise klinischen Tests vorangehen.
5. Zuwiderhandlungen gegen das StZG werden strafrechtlich geahndet und können mit bis zu drei Jahren Freiheitsentzug bestraft werden (§13 StZG).

Nach nahezu fünfjähriger Erfahrung mit dem StZG hält es die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (kurz Leopoldina) für geboten, sich zu den Auswirkungen des Gesetzes auf die bisherige und zukünftige Stammzellforschung in Deutschland zu äußern und die sich abzeichnenden Konsequenzen für eine potentielle wirtschaftliche Verwertung zu kommentieren. Sie tut dies vor dem Hintergrund von Veröffentlichungen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften<sup>1</sup>

---

1 WOBUS, A. M., HUCHO, F., VAN DEN DAELE, W., KÖCHY, K., REICH, J., RHEINBERGER, H.-J., MÜLLER-RÖBER, B., SPERLING, K., BOYSEN, M., und KÖLSCH, M.; mit Beiträgen von HAUSKELLER, C., und TAUPITZ, J.: Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Mün-

sowie der Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) vom Oktober 2006<sup>2</sup>.

In den Beiträgen der BBAW und der Stellungnahme der DFG wird der dynamische, vorwiegend im Ausland erarbeitete wissenschaftliche Erkenntnisfortschritt auf dem Gebiet der Stammzellforschung seit Inkrafttreten des Gesetzes aufgezeigt. Ethische Überlegungen sind aktualisiert, und die Rechtsunsicherheit für deutsche Wissenschaftler und daraus resultierende Konsequenzen werden an zahlreichen Beispielen transparent erläutert. Die Leopoldina unterstützt mit Nachdruck die in der DFG-Stellungnahme zum Ausdruck gebrachten Empfehlungen. Unter Berücksichtigung weiterer jüngst erschienener Publikationen<sup>3</sup> empfiehlt sie nachdrücklich die Novellierung des Stammzellgesetzes in drei Punkten.

## Empfehlungen zur Novellierung des Stammzellgesetzes (StZG)

### 1. Aufhebung der Stichtagsregelung für den Import von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen)

Die Anzahl der vor dem Stichtag (1. Januar 2002) im NIH-Register vorhandenen hES-Zelllinien hat sich inzwischen auf wenige brauchbare Linien reduziert. Von den ursprünglich 69 registrierten, originären Zelllinien stehen gegenwärtig nur 21 der Forschung zur Verfügung.<sup>4</sup>

Diese den deutschen Wissenschaftlern zugänglichen hES-Zelllinien sind ausnahmslos mit tierischen Zellen und Proteinen hergestellt worden und bergen folglich das Risiko xenogener Kontamination. Da sie nicht nach den geltenden standardisierten Regeln der „Good Laboratory Practice (GLP)“ und „Good Manufacturing Practice (GMP)“ isoliert und kultiviert worden sind, haben sie für die medizinische Forschung nur eine eingeschränkte Tauglichkeit und können für angewandte Forschungsarbeiten, die auf einen klinisch-therapeutischen Einsatz am Menschen abzielen, schon gar nicht verwendet werden. Da hES-Zellen z. T. deutlich variierende Gen-Expressionsmuster aufweisen und

---

chen: Elsevier Spektrum Akademischer Verlag 2006. TANNER, K.: Ethische Probleme der Stammzellforschung. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften Berichte und Abhandlungen Band 12, 77–97. Berlin: Akademie-Verlag GmbH 2006.

- 2 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven. Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Oktober 2006. [http://www.dfg.de/aktuelles\\_presse/reden\\_stellungnahmen/2006/stammzellen\\_0611.html](http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2006/stammzellen_0611.html).
- 3 TAUPITZ, J.: Erfahrungen mit dem Stammzellgesetz. JZ 3, 113–122 (2007); LÖSER, P., und WOBUS, A. M.: Aktuelle Entwicklungen in der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen. Naturwissenschaftliche Rundschau 60/5, 229–237 (2007).
- 4 <http://escr.nih.gov/> „Stem cell information der National Institutes of Health“, Stand März 2007.

sich demzufolge in ihrem Differenzierungsverhalten unterscheiden, ist auch die Grundlagenforschung mit den wenigen alten Zelllinien nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus weisen die älteren Stammzelllinien aufgrund der suboptimalen Kultivierung und Lagerung genetische und epigenetische Veränderungen auf.

Verlässliche Methoden zur Isolierung genetisch stabiler, homogener hES-Zelllinien sind erst seit 2006 bekannt.<sup>5</sup> Unter den 70 im Jahr 2006 publizierten, neu etablierten hES-Zelllinien befinden sich erstmals Linien, die gänzlich ohne tierische Komponenten (xenofrei) hergestellt und kultiviert wurden. Die Bereitstellung dieser neuen Generation von xenofreien hES-Zellen für die Durchführung zahlreicher Arbeiten auf dem Gebiet der Grundlagenforschung ist für die deutsche Stammzellforschung ein großes Desiderat.

Es ist wissenschaftlich – trotz wiederholter anders lautender Aussagen aus der Politik und den Medien – allgemein anerkannt, dass beim derzeitigen Kenntnisstand die ethisch unbedenklichen adulten Stammzellen die hES-Zellen auch im Stadium der Forschungsentwicklung nicht ersetzen können. Dies ist in zahlreichen Studien zur Regeneration von Herzgewebe mit Knochenmarkstammzellen gezeigt worden. Dies trifft ebenso für einige multipotente mesenchymale Stammzelllinien sowie die multipotenten spermatogonialen Keimzellen aus Testesgewebe<sup>6</sup> oder für Mesoangioblasten aus Endothelgewebe<sup>7</sup> zu. Auch die kürzlich im Fruchtwasser und der Plazenta entdeckten, zweifelsfrei zur Hoffnung Anlass gebenden möglicherweise pluripotenten Stammzellen<sup>8</sup> können hES-Zellen nicht ersetzen. Ganz im Gegenteil, um das Potential adulter Stammzellen zu prüfen, vor allem aber um die Mechanismen der Reprogrammierung von Zellen zu verstehen und sie auf adulte Stammzellen zu übertragen, sind hES-Zellen unersetzlich.

Durch die ausschließliche Verfügbarkeit weniger vor dem 1. Januar 2002 hergestellter hES-Zelllinien ist der Forschungsspielraum deutscher Wissenschaftler sowohl in akademischen als auch industriellen Bereichen von Patenten und Lizenzbedingungen

- 
- 5 ELLERSTROM, C., STREHL, R., MOYA, K., ANDERSSON, K., BERGH, C., LUNDIN, K., HYLLNER, J., und SEMB, H.: Derivation of a xeno-free human embryonic stem cell line. *Stem Cells* 24, 2170–2176 (2006).
  - 6 GUAN, K., NAYERNIA, K., MAIER, L. S., WAGNER, S., DRESSSEL, R., LEE, J. H., NOLTE, J., WOLF, F., LI, M., ENGEL, W., und HASENFUSS, G.: Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature* 440, 1199–1203 (2006).
  - 7 SAMPAOLESI, M., BLOT, S., D'ANTONA, G., GRANGER, N., TONLORENZI, R., INNOCENZI, A., MOGNOL, P., THIBAUD, J. L., GALVEZ, B. G., BARTHELEMY, I., PERANI, L., MANTERO, S., GUTTINGER, M., PANSARASA, O., RINALDI, C., CUSELLA DE ANGELIS, M. G., TORRENTE, Y., BORDIGNON, C., BOTTINELLI, R., und COSSU, G.: Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 444, 574–579 (2006).
  - 8 DE COPPI, P., BARTSCH, G. Jr., SIDDIQUI, M. M., XU, T., SANTOS, C. C., PERIN, L., MOSTOS-LAVSKY, G., SERRE, A. C., SNYDER, E. Y., YOO, J. J., FURTH, M. E., SOKER, S., und ATALA, A.: Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nature Biotechnology* 25, 100–106 (2007).

ausländischer Institutionen bestimmt und unterliegt detaillierten „Material Transfer Agreements“, die die Eigenständigkeit der Forschung empfindlich einschränken. Durch Aufhebung des Stichtags könnten deutsche Wissenschaftler auf neue, frei zugängliche hES-Zelllinien zurückgreifen. Dies betrifft vor allem die in der Stammzellbank des *Medical Research Council* (MRC) nach Qualitätskriterien aufbewahrten und charakterisierten hES-Zellen. Ebenso hat die Firma „ES Cell International Singapore“ verschiedene hES-Zelllinien nach GMP-Verfahren etabliert, die weltweit gegen eine geringe Schutzgebühr für klinische Studien zur Verfügung stehen. Die derzeit fehlenden kommerziellen Perspektiven haben zweifellos eine negative Rückkopplung auch auf die Entwicklung der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Stammzellforschung in unserem Land.

**Fazit:** Aufgrund dieser Ausführungen wird deutlich, dass hES-Zellen, die vor dem Stichtag 1. Januar 2002 entstanden sind, in zunehmendem Maße für wissenschaftliche Fragestellungen ungeeignet sind. Dagegen ist in jüngster Zeit eine genügend große Anzahl von hES-Zellen etabliert worden, die sich für wissenschaftliche Untersuchungen vorzüglich eignen und deshalb auch deutschen Wissenschaftlern zur Verfügung stehen sollten.

## *2. Nutzung der hES-Zellen über den Grundlagenforschungsbereich hinaus*

Der §5 des StZG regelt die Anforderungen an Forschungsprojekte mit hES-Zellen. Demnach dürfen Forschungsarbeiten an hES-Zellen nur durchgeführt werden, „wenn wissenschaftlich begründet dargelegt ist, dass sie hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn im Rahmen der Grundlagenforschung oder für die Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen dienen“.

Durch das Verbot der Verwendung von hES-Zellen zu jeglichem Zweck außer eng umgrenzter Forschung ist die Verwendung der hES-Zellen für diagnostische, präventive und therapeutische Zwecke untersagt. Dies erscheint widersprüchlich und kurzsichtig. So hat der Gesetzgeber doch in §5 StZG ein klares Anwendungsziel vorgegeben, nämlich die Prävention, Diagnose und Therapie am Menschen.

Die Leopoldina hält es deshalb für dringend erforderlich, eine gesundheitsbezogene Verwendung von hES-Zellen für zukünftige Anwendungen zu gestatten. Nach derzeitiger Gesetzeslage beschränkt sich der Beitrag der deutschen Stammzellforschung lediglich darauf, wichtiges Grundlagenwissen für eine therapieorientierte Forschung zu liefern, die nur im Ausland stattfindet, was dem Gedanken einer Wertschöpfung der Forschung im eigenen Land vollständig widerspricht.

Da die Wissenschaft noch am Anfang der Stammzellforschung steht, sind die zu erwartenden therapeutischen Möglichkeiten nicht mit Sicherheit voraussehbar. Aus gutem Grund sind weltweit bisher noch keine klinischen Studien am Menschen durchgeführt worden, die auf dem therapeutischen Einsatz von aus hES-Zellen gewonnenen Spen-

derzellen beruhen. Hierzu liegen bislang nur Absichtserklärungen vor.<sup>9</sup> Unübersehbar ist jedoch der beginnende Einsatz von hES-Zellen auf analytischen, diagnostischen und pharmakologischen Gebieten.

Beispiele hierfür sind:

- Die Entwicklung neuer Wirkstoffe, z. B. für Zellregenerationsprozesse.<sup>10</sup>
- Der Test von chemischen Agenzien auf ihre embryotoxische und teratogene Wirkung.<sup>11</sup> Dieses Verfahren könnte u. a. eine erhebliche Bedeutung bei der Erfüllung der Auflagen der von der EU erlassenen REACH-Richtlinien (Rules on the Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) gewinnen, in deren Folge in den kommenden Jahren ca. 30 000 chemische Substanzen auf ihre embryotoxische Wirkung überprüft werden müssen. Mit Hilfe des Stammzelltests könnten wahrscheinlich zuverlässige Daten gewonnen und die erforderlichen Tierversuche merklich reduziert werden.<sup>12</sup>
- Sogenannte krankheitsspezifische hES-Zellen, die in ihrem Genom einen Defekt tragen, der Ursache für die Erkrankung ist, bieten die Möglichkeit, Krankheitsprozesse auf zellulärer Ebene zu analysieren und gegebenenfalls gezielt Medikamente gegen die Erkrankung an diesen Zellkulturen *in vitro* zu testen. Inzwischen gibt es 38 hES-Zelllinien für 18 Erkrankungen, darunter befinden sich Chorea Huntington, zystische Fibrose und spinale muskuläre Atrophie.<sup>13</sup> Von einer Ausnahme abgesehen, sind diese Zelllinien erst seit 2005 bzw. 2006 öffentlich bekannt.

**Fazit:** Obgleich derzeit noch keine konkreten klinischen Studien über den therapeutischen Einsatz von aus hES-Zellen gewonnenen Spenderzellen bekannt sind, so zeichnen sich wirkungsvolle diagnostische, präventive und pharmakologische Verfahren ab, die eine gesundheitsbezogene Verwendung der hES-Zellen in Deutschland ermöglichen sollten.

---

9 New Scientist vom 17. 6. 2006.

10 ZHANG, Y. W., DENHAM, J., und THIES, R. S.: Oligodendrocyte progenitor cells derived from human embryonic stem cells express neurotrophic factors. *Stem Cells and Development* 47, 943–952 (2007).

11 SINHA, G.: Human embryonic stem cells may be toxicology's new best friends. *Science* 308, 1538 (2005). ZENG, X.: An *in vitro* model of human dopaminergic neurons derived from embryonic stems cells: MMP+ toxicity and GDNF neuroprotection. *Neuropsychopharmacology* 31/12, 2708–2715 (2006).

12 BREITHAUPT, H.: The costs of REACH. REACH is largely welcomed, but the requirement to test existing chemicals for adverse effects is not good news for all. *EMBO Reports* 7, 968–970 (2006). SARTIPY, P., BJORQUIST, P., STREHL, R., und HYLLNER, J.: Pluripotent human stem cells as novel tools in drug discovery and toxicity. *Idrugs* 9, 702–705 (2006).

13 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven. Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Oktober 2006. [http://www.dfg.de/aktuelles\\_presse/reden\\_stellungnahmen/2006/stammzellen\\_0611.html](http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2006/stammzellen_0611.html).

### 3. Aufhebung der Strafvorschriften zum Umgang mit hES-Zellen

Die massiven Strafandrohungen (§13 StZG in Verbindung mit §9 Abs. 2 StGB) bei Verstößen gegen das StZG haben bei deutschen Wissenschaftlern zu einer großen Rechtsunsicherheit bezüglich der erlaubten Forschungsarbeiten und Kooperationsbeziehungen mit Kolleginnen und Kollegen im Ausland geführt, in denen es um die Verwendung von hES-Zellen geht, die nach dem in Deutschland derzeit gültigen Stichtag erzeugt wurden. Davon betroffen sind insbesondere Zusammenarbeiten in Projekten im 6. und 7. Rahmenprogramm der EU, in denen ausländische Wissenschaftler mitwirken, die mit hES-Zellen arbeiten können, die keiner Stichtagsregelung unterliegen. In diesen Fällen tangiert die Rechtsunsicherheit sogar ausländische Wissenschaftler. Es wäre wünschenswert, wenn das StZG eine klare Aussage zur Geltungsbeschränkung im Inland machen würde.

Die Rechtsunsicherheiten gehen dabei weit über die direkten Kooperationen hinaus und schließen auch die Beteiligungen deutscher Wissenschaftler in Beratungsgremien ein, veranschaulicht an folgenden Beispielen:

- Die Mitgliedschaft in internationalen Beratungsgremien von Forschungsförderungsinstitutionen, von international agierenden hES-Forschung betreibenden Firmen und die Mitwirkung in der Kommission der Stammzellbank des MRC in Großbritannien;
- die Tätigkeit in ausländischen Gutachter- und Entscheidungsgremien;
- die Kooperation in internationalen Forschungsprojekten;
- der Austausch von wissenschaftlichen Daten und methodischem Know-how sowie
- Aufenthalte deutscher Stipendiaten in Laboreinrichtungen im Ausland, die Arbeiten mit hES-Zellen durchführen, die nach deutschem Recht unzulässig sind.

### Schlussfolgerungen

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina hat sich in ihrer langen Geschichte stets von dem Grundsatz leiten lassen: „Die Natur erforschen zum Wohle des Menschen“. Sie ist überzeugt, dass aus den Arbeiten mit humanen embryonalen Stammzellen, wenn auch wahrscheinlich nicht unmittelbar, so doch in absehbarer Zukunft, neuartige, sehr wirkungsvolle Verfahren zur Therapie bisher unheilbarer Krankheiten sowie zur Diagnostik und Prävention hervorgehen werden.

Die Leopoldina ist sich der ethischen Konflikte im Umgang mit hES-Zellen bewusst und kennt die Schwierigkeiten bei der Findung eines regulierenden Rahmens. Sie unterstützt den ethischen Diskurs mit dem Ziel einer versachlichenden und aufklärenden Auseinandersetzung über dieses Forschungsgebiet der modernen Medizin. Die Leopoldina achtet den hohen Schutz, den ein Embryo durch das ESchG genießt. Sie sieht darüber hinaus jedoch im Artikel 2, Absatz 2 des Grundgesetzes („Jeder hat das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit.“) auch eine Aufforderung, durch Forschung dem Recht auf Unversehrtheit nachzukommen und erkennbare Chancen, die die Forschung mit hES-

Zellen eröffnen, aufzugreifen. Außerdem sind begründete Zweifel angebracht, ob das bestehende StZG mit dem Grundrecht auf Forschungsfreiheit (Artikel 5, Absatz 3 des Grundgesetzes) in allen Punkten vereinbar ist.

Im September 2006 hat die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina ein internationales Symposium in Dresden zum Thema „Embryonic and Somatic Stem Cells: Regenerative Systems for Cell and Tissue Repair“ abgehalten, das zugleich die Abschlussstagung des thematisch gleichlautenden DFG-Schwerpunktprogrammes 1109 war. An dieser Veranstaltung haben mehr als 400 Wissenschaftler teilgenommen, von denen etwa 70 % zum wissenschaftlichen Nachwuchs zählten. Auf dieser Konferenz wurde deutlich, dass Deutschland einerseits durch eine hochrangige zellbiologische Forschung und zahlreiche junge motivierte Wissenschaftler ein großes Innovationspotential besitzt, andererseits aber bedauerlicherweise viel von der international zu beobachtenden Dynamik auf diesem Forschungsgebiet verloren hat. Symptomatisch hierfür sind die relativ geringe Anzahl von Anträgen zu Projekten mit hES-Zellen beim RKI<sup>14</sup> und die geringe Anzahl von Publikationen diesbezüglicher Forschungsergebnisse aus Deutschland. Die Leopoldina sieht deshalb einen dringenden Handlungsbedarf, die Rahmenbedingungen für die Forschung mit hES-Zellen in Deutschland zu verbessern, um der zunehmenden Isolation deutscher Wissenschaftler auf dem Gebiet der Stammzellforschung noch rechtzeitig entgegen zu wirken.

Die Leopoldina fordert den Gesetzgeber nachdrücklich auf, die Novellierung des Stammzellgesetzes anzugehen und dabei die drei zuvor ausgeführten Empfehlungen

- Abschaffung der Stichtagsregelung für den Import von hES-Zellen,
  - Nutzung der hES-Zellen über den Grundlagenforschungsbereich hinaus,
  - Abschaffung der diesbezüglichen Strafvorschriften zum Umgang mit hES-Zellen
- zu berücksichtigen.

Das Präsidium der Leopoldina hat diese Empfehlungen nach externer Begutachtung im April 2007 verabschiedet.

Prof. Dr. Volker TER MEULEN  
(Präsident der Leopoldina)

---

14 Beispielsweise sind seit Juli 2006 keine weiteren Forschungsanträge zum Arbeiten mit hES-Zellen nach dem StZG gestellt worden.

## Statement on Stem Cell Research in Germany by the Presidium of the German Academy of Sciences Leopoldina

### Introduction

The legislation governed by the Act for the Protection of Embryos in Connection with the Importation and Utilization of Human Embryonic Stem Cells (Stem Cell Act – StZG) came into force on 1 July 2002. This act supplements the Embryo Protection Act (ESchG) of 13 December 1990. These acts stipulate, as described below, the following legal situation for Germany:

1. The production of human embryonic stem cells (hES cells) is prohibited in Germany (Section 2 ESchG).
2. Research with hES cells is also prohibited both in academic and in commercial settings in Germany, with the exception of cell lines that were derived abroad prior to 1 January 2002, the so-called key date, from surplus embryos produced by *in-vitro* fertilisation. This applies, for example, to hES cell lines listed in the National Institute of Health Register (NIH lines).
3. Scientists who intend to work with hES cells in Germany have to submit their research project to the Robert Koch Institute (RKI) and plausibly explain that the planned work is of high priority and that the findings cannot be obtained otherwise (e.g. with alternative cell systems).
4. The utilisation of hES cells is restricted to research (Section 5 StZG). Their use for diagnostic, therapeutic and preventive purposes is forbidden. This prohibition also includes the treatment of terminally ill patients preceding clinical trials.
5. Any contravention of the StZG is punished under penal law and may incur up to three years of imprisonment (Section 13 StZG).

After five years of experience with the StZG the German Academy of Sciences Leopoldina (hereafter, Leopoldina) deems it appropriate to publish a statement on the implications of the Act on previous and future stem cell research in Germany and to comment on the anticipated consequences of the Act for the potential economic exploitation of this technology. This statement is made against the background of publications by the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences (BBAW)<sup>1</sup> and a statement by the German Research Foundation (DFG) from October 2006<sup>2</sup>.

- 
- 1 WOBUS, A. M., HUCHO, F., VAN DEN DAELE, W., KÖCHY, K., REICH, J., RHEINBERGER, H.-J., MÜLLER-RÖBER, B., SPERLING, K., BOYSEN, M., and KÖLSCH, M.; with contributions by HAUSKELLER, C., and TAUPITZ, J.: Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. München: Elsevier Spektrum Akademischer Verlag 2006. TANNER, K.: Ethische Probleme der Stammzellforschung. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften Berichte und Abhandlungen Band 12, 77–97. Berlin: Akademie-Verlag GmbH 2006.
  - 2 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und

The BBAW publications and the DFG statement emphasise the dynamic nature of scientific progress in the field of stem cell research, which has been predominantly achieved abroad since the StZG came into force. Ethical considerations are brought up to date and examples are given to show the legal uncertainty and consequences for German scientists of the legal constraints imposed by the Act. The Leopoldina makes a point of supporting the recommendations put forward in the DFG statement and, in view of further recent publications,<sup>3</sup> strongly recommends amendment of the Stem Cell Act in three instances.

## Recommendations Regarding Amendment of the Stem Cell Act (StZG)

### 1. *Repeal of the Key Date Regulation for Importing Human Embryonic Stem Cells (hES cells)*

The number of useful hES cell lines in the NIH register that were deposited prior to the key date (1 January 2002) has been reduced to only a few. Of 69 initially registered original cell lines, there are currently 21 available for research.<sup>4</sup>

Moreover, the hES cell lines accessible to German scientists were produced, without exception, using animal cells and proteins and hence involve risks of xenogeneic contamination. The cells lines were also isolated and cultivated without reference to the required standards of ‘Good Laboratory Practice (GLP)’ and ‘Good Manufacturing Practice (GMP)’ and thus are suitable to only a limited extent for medical research and cannot be used at all in applied research aiming at clinical-therapeutic application in humans. Due to the fact that hES cells have, at least in part, different patterns of gene expression and hence have diverse differentiation behaviours, even basic research using the restricted number of available cell lines is significantly limited. Moreover, the older stem cell lines now show genetic and epigenetic changes as a result of suboptimal cultivation and storage.

More reliable methods of isolating genetically stable, homogeneous hES cell lines have been known since 2006.<sup>5</sup> Among the 70 newly established hES cell lines reported in

---

Perspektiven. Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Oktober 2006.

[http://www.dfgs.de/aktuelles\\_presse/reden\\_stellungnahmen/2006/stammzellen\\_0611.html](http://www.dfgs.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2006/stammzellen_0611.html).

- 3 TAUPITZ, J.: Erfahrungen mit dem Stammzellgesetz. *JZ* 3, 113–122 (2007); LÖSER, P., and WOBUS, A. M.: Aktuelle Entwicklungen in der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen. *Naturwissenschaftliche Rundschau* 60/5, 229–237 (2007).
- 4 <http://escr.nih.gov/> „Stem cell information by the National Institutes of Health“, as at March 2007.
- 5 ELLERSTROM, C., STREHL, R., MOYA, K., ANDERSSON, K., BERGH, C., LUNDIN, K., HYLLNER, J., and SEMB, H.: Derivation of a xeno-free human embryonic stem cell line. *Stem Cells* 24, 2170–2176 (2006).

2006 were, for the first time, lines that were produced and cultivated completely without animal components (i.e. xeno-free). Access to this new generation of xeno-free hES cells, in order to conduct numerous basic research activities, is a major desideratum for the German stem cell research community.

It is generally accepted scientifically (despite repeated statements to the contrary from politics and media) that, as far as is known, ethically unobjectionable adult stem cells cannot replace hES cells, even in the phase of research development. This has been shown in several studies on the regeneration of heart tissue with bone marrow stem cells and the same applies to multi-potent mesenchymal stem cell lines and multi-potent spermatogonial germ cells of testis tissue<sup>6</sup> or meso-angioblasts of endothelial tissue<sup>7</sup>. Even potentially pluri-potent stem cells<sup>8</sup> that have been discovered recently in amniotic fluid and placenta, cannot substitute hES cells. On the contrary, research with hES cells is essential in order to understand the mechanisms of cellular reprogramming and to apply this information to adult stem cells in order to realise their potential.

The restricted availability of a few hES cell lines produced before 1 January 2002 means that the research scope of German scientists, both in academia and industry, is constrained by patents and licence conditions of foreign institutions and is subject to detailed ‘Material Transfer Agreements’ that severely curtail the independence of research. The repeal of the key date regulation would allow German scientists access to new, freely available hES cell lines. This relates above all to well-defined hES cells that are stored in the stem cell bank of the Medical Research Council (MRC), UK. Also the company ‘ES Cell International Singapore’ has established several hES cell lines according to GMP procedures, and these lines are available worldwide for clinical studies upon payment a low, token fee. The lack of any commercial prospects has also, doubtlessly, had a negative impact on the development of basic research in the field of stem cell research in our country.

**Upshot:** The above remarks make it clear that hES cells generated before the key date of 1 January 2002 are increasingly unsuitable for scientific purposes. A sufficient num-

---

6 GUAN, K., NAYERIA, K., MAIER, L. S., WAGNER, S., DRESSSEL, R., LEE, J. H., NOLTE, J., WOLF, F., LI, M., ENGEL, W., and HASENFUSS, G.: Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature* 440, 1199–1203 (2006).

7 SAMPAOLESI, M., BLOT, S., D’ANTONA, G., GRANGER, N., TONLORENZI, R., INNOCENZI, A., MOGNOL, P., THIBAUD, J. L., GALVEZ, B. G., BARTHELEMY, I., PERANI, L., MANTERO, S., GUTTINGER, M., PANSARASA, O., RINALDI, C., CUSELLA DE ANGELIS, M. G., TORRENTE, Y., BORDIGNON, C., BOTTINELLI, R., and COSSU, G.: Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 444, 574–579 (2006).

8 DE COPPI, P., BARTSCH, G. Jr., SIDDIQUI, M. M., XU, T., SANTOS, C. C., PERIN, L., MOSTOS-LAVSKY, G., SERRE, A. C., SNYDER, E. Y., YOO, J. J., FURTH, M. E., SOKER, S., and ATALA, A.: Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nature Biotechnology* 25, 100–106 (2007).

ber of hES cells that are better suited for scientific investigations have been established recently and should be available to German scientists.

## 2. Utilisation of hES Cells other than for Basic Research

Section 5 of the StZG stipulates a number of requirements for research projects using hES cells. Accordingly, research work on hES cells shall not be conducted “unless it has been shown on the basis of scientific reasoning that such research serves important research aims that extend basic scientific knowledge or increase medical knowledge that could be used for the development of diagnostic, preventive or therapeutic methods for human applications”.

The prohibition of hES cell use for any purpose except for narrowly defined basic and medical research goals means that the use of hES cells in the context of diagnostic, preventive and therapeutic purposes is forbidden. This appears to be contradictory and short-sighted since the legislation explicitly defines a clear application objective in Section 5 StZG, namely prevention, diagnosis and therapy on humans.

For this reason, the Leopoldina deems it essential to allow the use of hES cells for future health-related applications. Due to the current legal situation the contribution of German stem cell research is restricted to providing important basic knowledge for therapy-oriented research that can then only be conducted abroad – a total contradiction to the idea of creating value by research in one’s own country.

Our scientific knowledge is still in the early stage with regard to stem cell research. Hence, the anticipated therapeutic potentials cannot be clearly defined. For good reason, there have been no clinical studies on humans based on the therapeutic application of donor cells generated from hES cells anywhere in the world. So far only relevant declarations of intent have been given.<sup>9</sup> What cannot be overlooked, however, is the emerging application of hES cells in the fields of analysis, diagnosis and pharmacology.

The latter can be illustrated by the below examples:

- The development of new bioactive agents, e.g. for cell regeneration processes.<sup>10</sup>
- The testing of chemical agents for embryo-toxic and teratogenic effects.<sup>11</sup> This procedure may gain considerable importance, *inter alia* in fulfilling obligations in

---

9 New Scientist, 17. 6. 2006.

10 ZHANG, Y. W., DENHAM, J., and THIES, R. S.: Oligodendrocyte progenitor cells derived from human embryonic stem cells express neurotrophic factors. *Stem Cells and Development* 47, 943–952 (2007).

11 SINHA, G.: Human embryonic stem cells may be toxicology’s new best friends. *Science* 308, 1538 (2005). ZENG, X.: An in vitro model of human dopaminergic neurons derived from embryonic stems cells: MMP+ toxicity and GDNF neuroprotection. *Neuropsychopharmacology* 31/12, 2708–2715 (2006).

the EU-issued REACH directives (Rules on the Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) under which ca. 30,000 chemical substances will have to be tested for their embryo-toxic effects in the next years. Stem cell tests are likely to yield reliable data and thus clearly reduce necessary animal tests.<sup>12</sup>

- So-called disease-specific hES cells with defective genomes that result in pathogenic phenotypes provide opportunities for analysing disease processes at cellular level and, if applicable, facilitate targeted *in-vitro* tests of medicines for such diseases. Meanwhile, there are 38 hES cell lines for 18 diseases, including Chorea Huntington, cystic fibrosis and spinal muscular atrophy.<sup>13</sup> With one exception, these cell lines have only been in the public domain since 2005 or 2006.

**Upshot:** Although there are, at present, no concrete clinical studies on the therapeutic use of donor cells obtained from hES cells, effective diagnostic, preventive and pharmacological methods that should facilitate the health-related use of hES cells in Germany are likely to emerge in the near future.

### 3. Repeal of Penal Regulations Regarding Handling of hES Cells

Massive punitive sanctions (Section 13 StZG in conjunction with Section 9 Para. 2 StGB [German Penal Code]) for violations of StZG have resulted in a climate of legal uncertainty among German scientists in terms of permitted research work and cooperation with colleagues abroad in which hES cells are employed that were produced after the key date. Particularly affected are collaborations in projects under the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> EU Framework Program with the involvement of foreign scientists who are free to work with hES cells that are not subject to any key date regulation. The legal uncertainty in such cases affects even the foreign scientists. It would be desirable for the StZG to contain a clear statement regarding the limitation of its scope to Germany.

The aforementioned legal uncertainties reach far beyond direct cooperation schemes and even impact on the involvement of German scientists in advisory bodies, as exemplified below:

- Membership in international advisory bodies of research promoting institutions, internationally active firms engaged in hES research, and participation in the MRC stem cell bank committee in the UK;
- Work in foreign advisory and decision-making bodies;
- Cooperation in international research projects;

---

12 BREITHAUP, H.: The costs of REACH. REACH is largely welcomed, but the requirement to test existing chemicals for adverse effects is not good news for all. *EMBO Reports* 7, 968–970 (2006). SARTIPY, P., BJORQUIST, P., STREHL, R., and HYLLNER, J.: Pluripotent human stem cells as novel tools in drug discovery and toxicity. *Idrugs* 9, 702–705 (2006).

13 Deutsche Forschungsgemeinschaft: Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven. Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Oktober 2006. [http://www.dfg.de/aktuelles\\_presse/reden\\_stellungnahmen/2006/stammzellen\\_0611.html](http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2006/stammzellen_0611.html).

- Exchange of scientific data and methodical expertise; and
- German scholarship holders in overseas laboratories conducting work with hES cells that is inadmissible under German law.

## Conclusion

In its long history, the German Academy of Sciences Leopoldina has always been devoted to the motto: “Studying nature for the benefit of man”. The Leopoldina is convinced that work with human embryonic stem cells will yield, albeit not immediately but in the foreseeable future, very effective methods for the diagnosis and prevention of human diseases and even new ways to treat previously incurable diseases.

The Leopoldina is aware of the ethical conflicts involved in handling of hES cells and the difficulties in finding a regulating framework. The Academy supports the ethical discourse aimed at a more objective and enlightening discussion of this research topic in modern medicine. The Leopoldina acknowledges and accepts the high level of protection that embryos are afforded under the ESchG. However, it also interprets Section 2, Para. 2 of the German Basic Law “Everyone has the right to life and to inviolability of his person.” as an encouragement to scientists to further the right to inviolability by research and pursue the opportunities opened up by research into hES cells. Also, the Leopoldina concludes that there is a well-founded doubt as to whether all sections of the existing StZG can be reconciled with the principle of freedom of research (Section 5 Para. 3 of the German Basic Law).

In September 2006 the German Academy of Sciences Leopoldina hosted an international symposium on ‘Embryonic and Somatic Stem Cells: Regenerative Systems for Cell and Tissue Repair’ in Dresden that, simultaneously, was the termination of the DFG priority program 1109 on the same topic. This event was attended by more than 400 scientists, some 70% of which were junior scientists. It became evident during the conference that, on the one hand, Germany boasts, through its eminent cell biological research and numerous young motivated scientists, an immense innovation potential but, on the other, has lost much of the dynamism that can be observed internationally in this research field. Symptomatic for this state of affairs are the relative small number of hES cell project applications filed with RKI<sup>14</sup> and the small number of publications of research results in this area from Germany. The Leopoldina perceives an urgent need for action to improve the framework for research into hES cells in Germany, in order to counter the increasing isolation of German scientists in the field of stem cell research before it is too late.

---

14 For instance, there have been no new research applications filed for work with hES cells according to StZG since July 2006.

The Leopoldina strongly urges the German legislature to amend the Stem Cell Act with respect to the three recommendations mentioned above. Namely:

- Repeal of key date regulation for importing hES cells;
- Utilisation of hES cells other than for basic research;
- Repeal of penal regulations regarding the handling of hES cells.

These recommendations were accepted by the Presidium of the Leopoldina following external assessment in April 2007.

Prof. Dr. Volker TER MEULEN  
(President)

## Weitere Informationen / Further Information

Prof. Dr. Jutta Schnitzer-Ungefug  
Generalsekretärin der  
Deutschen Akademie  
der Naturforscher Leopoldina  
Postfach 11 05 43  
06019 Halle (Saale)  
Bundesrepublik Deutschland

Telefon: + 49 (0) 345 4723912  
Telefax: + 49 (0) 345 4723919  
E-Mail: [schnitzer@leopoldina-halle.de](mailto:schnitzer@leopoldina-halle.de)

