

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für
Stammzellenforschung (ZES) Siebzehnter Bericht nach
Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den
Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019**

Beier HM (verantwortlicher Rubrik-Herausgeber
Embryologie und Biologie)

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2021; 18 (2), 70-77

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

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

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

17. Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019

1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) wurde erstmals mit dem Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) im Jahr 2002 berufen. Das unabhängige und interdisziplinär zusammengesetzte Expertengremium prüft und bewertet Anträge auf Einfuhr und/oder Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach den Vorgaben des Stammzellgesetzes und gibt zu jedem Antrag eine Stellungnahme gegenüber der nach dem StZG zuständigen Behörde, dem Robert-Koch-Institut (RKI), ab. Grundlage der Tätigkeit der Kommission sind das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit der

Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277, das zuletzt durch Artikel 50 des Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626) geändert worden ist (<http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/index.html>), geändert durch das Gesetz zur Änderung des Stammzellgesetzes vom 14. August 2008 (BGBl. I S. 1708, [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*\[attr id=%27bgbl108s1708.pdf%27\]](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*[attr id=%27bgbl108s1708.pdf%27])), sowie die Verordnung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663), die zuletzt durch Artikel 51 des Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I S.

626) geändert worden ist (<http://bundesrecht.juris.de/zesv/index.html>).

Die Kommission ist ehrenamtlich tätig und besteht aus neun Mitgliedern und neun stellvertretenden Mitgliedern, die nach § 8 StZG die Fachrichtungen Biologie und Medizin (fünf Mitglieder) und die Fachgebiete der Ethik und Theologie (vier Mitglieder) vertreten (siehe Tab. 1). Die stellvertretenden Mitglieder nehmen ebenso wie die Mitglieder gemäß ZES-Verordnung regelmäßig an den Sitzungen und an der Beratung der Anträge teil.

Nach § 9 StZG ist es Aufgabe der Kommission, die beim RKI eingereichten Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen im Hinblick auf ihre ethische Vertretbarkeit zu prüfen. Auf der Grundlage der von den Antragstel-

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Stand Dezember 2019.

Bericht	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
Biologie und Medizin	Prof. Dr. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. Wolfram-H. Zimmermann Institut für Pharmakologie und Toxikologie Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. Beate Winner Stammzellbiologische Abteilung Universitätsklinikum Erlangen Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
	Prof. Dr. Katja Schenke-Layland Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen	Prof. Dr. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik Klinikum Kempten Oberallgäu
Ethik und Theologie	Prof. Dr. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster	Prof. Dr. Martin Zenke Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik RWTH Aachen
	Prof. Dr. Anna M. Wobus (Stellvertretende Vorsitzende) Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Gatersleben	Prof. Dr. Maria Wartenberg Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung Universitätsklinikum Jena
	Prof. Dr. Dr. Antonio Autiero (Stellvertretender Vorsitzender) Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. Dr. Jochen Sautermeister Katholisch-Theologische Fakultät Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	Prof. Dr. mult. Nikolaus Knoepffler Lehrstuhl für Angewandte Ethik Friedrich-Schiller-Universität Jena	Prof. Dr. Christine Hauskeller Department of Sociology, Philosophy and Anthropology University of Exeter (England)
	Prof. Dr. Dr. Sabine Salloch Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Universitätsmedizin Greifswald	Prof. Dr. Ralf Stoecker Abteilung Philosophie Universität Bielefeld
	Prof. Dr. Klaus Tanner (Vorsitzender) Theologisches Seminar Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. Hartmut Kreß Evangelisch-Theologische Fakultät Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

lern eingereichten Unterlagen stellt die Kommission fest, ob ein beantragtes Forschungsvorhaben, für das hES-Zellen eingeführt und/oder genutzt werden sollen, den Kriterien des § 5 StZG entspricht. § 5 StZG fordert, dass im Rahmen eines entsprechenden Antrags wissenschaftlich begründet darzulegen ist, dass a) mit dem Vorhaben hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verfolgt werden (§ 5 Nr. 1 StZG), b) die wissenschaftlichen Fragestellungen in anderen Systemen, beispielsweise in tierischen Zellmodellen, vorgeklärt worden sind (§ 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG) und c) der angestrebte Erkenntnisgewinn die Verwendung von hES-Zellen erfordert (§ 5 Nr. 2 Buchstabe b StZG). Die ZES fasst die Ergebnisse ihrer Prüfung in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen und übermittelt diese dem RKI.

Gemäß § 14 ZESV erstellt die ZES jährlich einen Tätigkeitsbericht, der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht wird und auf den Internetseiten des BMG (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/s/stammzellgesetz.html#c1091>) und des RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html) eingesehen werden kann.

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

Die ZES hat im Jahr 2019 fünf Sitzungen durchgeführt und insgesamt zehn Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen beraten. Zu allen Anträgen hat die ZES befürwortende Stellungnahmen abgegeben. Eine zusammen-

fassende Übersicht über die von der ZES positiv bewerteten Anträge, die vom RKI im Berichtszeitraum genehmigt worden sind, findet sich in Tabelle 2. Alle darin aufgeführten, von der ZES beratenen Vorhaben erfüllen die Voraussetzungen des § 5 StZG und sind in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG).

Gegenstand des ersten in Tabelle 2 aufgeführten Forschungsvorhabens (143. und 144. Genehmigung nach StZG) ist die Etablierung von humanen *In-vitro*-Zellmodellen, die es erlauben, Mechanismen abzubilden und aufzuklären, die bei der Schmerzwahrnehmung und -weiterleitung in Neuronen des peripheren und zentralen Nervensystems ablaufen. In Deutschland leiden ca. 12 bis 15 Millionen Menschen an chronischen Schmerzen, die derzeit teils nur unzureichend behandelt werden können, so dass die

Tabelle 2: Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2019 nach positiver Bewertung durch die ZES vom RKI genehmigt wurden. Die in der linken Spalte in Klammern gesetzten Nummern entsprechen den Genehmigungsnummern, wie sie dem Register des RKI zu entnehmen sind (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html). Für einen Antrag (Lfd.-Nr. 1) wurden vom RKI aus formalen Gründen zwei Genehmigungen erteilt.

Lfd.-Nr.	Genehmigungsinhaber(in)	Thematik der genehmigten Arbeiten	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (143, 144)	Frau Dr. Katrin Schrenk-Siemens, Universität Heidelberg Herr Dr. Claudio Acuna Goycolea, Universität Heidelberg	Etablierung von Zellmodellen zur Untersuchung von Signalwegen und synaptischer Übertragung in humanen neuronalen Netzwerken unter den Bedingungen von physiologischem und pathologischem Schmerz	16.01.2019
2 (145)	Frau Prof. Dr. Michaela Frye, Deutsches Krebsforschungsinstitut (DKFZ), Heidelberg	Untersuchung der Funktionen von RNA-Modifikationen in der ektodermalen und neuronalen Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen	15.05.2019
3 (146)	Technische Universität Dresden	Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in Richtung steroidproduzierender Zellen der Nebennrinde	15.05.2019
4 (147)	Herr Dr. Leo Kurian, Universität Köln	Untersuchungen zur Rolle RNA-bindender Proteine bei der Aufrechterhaltung der Pluripotenz und bei der Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen	17.07.2019
5 (148)	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin	Untersuchung weiterer spezifischer Funktionen des humanen endogenen Retrovirus H (HERVH) bei der Regulation der Pluripotenz humaner embryonaler Stammzellen	17.07.2019
6 (149)	Frau Prof. Dr. Anne Grapin-Botton, Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG), Dresden	Untersuchung molekularer Prozesse bei der Entstehung verschiedener Typen pankreatischer Zellen aus humanen embryonalen Stammzellen und Entwicklung/Optimierung entsprechender In-vitro-Differenzierungsprotokolle	16.09.2019
7 (150)	RHEINCELL Therapeutics GmbH, Langenfeld (Rheinland)	Nutzung von humanen embryonalen Stammzellen als Referenzmaterial für die Etablierung einer Bank HLA-homozygoter induzierter pluripotenter Stammzellen unter den Bedingungen der guten Herstellungspraxis	16.09.2019
8 (151)	Herr Professor Dr. Dennis Schade, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Untersuchung von Modulatoren der Mesoderm-Induktion und Kardiomyozyten-Differenzierung in humanen embryonalen Stammzellen	11.11.2019
9 (152)	Herr Dr. Micha Drukker, Helmholtz Zentrum München GmbH	Untersuchungen zum Einfluss nukleärer RNA-Protein-Aggregate auf Pluripotenz und Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen	11.11.2019
10 (153)	Technische Universität München	Herstellung von insulinproduzierenden Beta-Zellen aus humanen embryonalen Stammzellen im vergrößerten Maßstab für künftige klinische Studien zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 (die genehmigten Forschungsarbeiten sind identisch mit der 139. Genehmigung nach dem StZG)	12.12.2019

Entwicklung von Zellmodellen für die Nachbildung der bei Schmerzen ablaufenden molekularen und zellulären Vorgänge von hoher Relevanz ist. Im Vorhaben sollen daher neuronale Zelltypen des peripheren und zentralen Nervensystems aus hES-Zellen hergestellt und durch Ko-Kultivierung der verschiedenen neuronalen Zelltypen in einem aus mehreren Kammern bestehenden mikrofluidischen System spezifische neuronale Netzwerke erzeugt und auf morphologischer, molekularer sowie funktionaler Ebene umfassend charakterisiert werden. Die Eigenschaften der auf dem mikrofluidischen Chip gebildeten neuronalen Netzwerke sollen dann insbesondere unter Bedingungen von experimentell erzeugtem chronischem Schmerz – durch Zugabe schmerzauslösender Substanzen oder durch Genomeditierung – untersucht und die Eignung dieses *In-vitro*-Zellmodells für die Testung analgetischer Substanzen überprüft werden. Im Ergebnis der Arbeiten können sich neue Erkenntnisse darüber ergeben, welche genetischen und zellulären Mechanismen pathologischen Formen von Schmerzen in menschlichen Neuronen zugrunde liegen. Ferner können die Arbeiten die Grundlage für die künftige Entwicklung neuer pharmakologischer Testsysteme für die Wirkstoffentwicklung schaffen.

Im Mittelpunkt des zweiten Forschungsvorhabens (145. Genehmigung nach StZG) steht die Untersuchung der Rolle von RNA-Modifikationen, insbesondere tRNA-Modifikationen, für die Aufrechterhaltung von Pluripotenz und für die (neuro-)ektodermale Differenzierung. Hintergrund für die Forschungsarbeiten ist die Tatsache, dass Mutationen in Genen, die für RNA-modifizierende Enzyme kodieren, teilweise mit neurologischen Erkrankungen oder Entwicklungsstörungen assoziiert sind. Daher sollen in hES-Zellen präzise genetische Veränderungen in die Gene für tRNA-modifizierende Enzyme eingeführt und die Auswirkungen auf die Eigenschaften hES-Zell-abgeleiteter (neuro-)ektodermaler Zellen sowie undifferenzierter pluripotenter Zellen umfassend analysiert werden. Diese Untersuchungen beinhalten z. B. die Analyse des Differenzierungs- und Selbsterneuerungsverhaltens sowie der Translationsrate und der Proteinsynthese. Aus den genannten Untersuchungen lassen sich aller Voraussicht nach neue Erkenntnisse über den Einfluss von

tRNA-Modifikationen auf neurologische Entwicklungsprozesse und ihre Bedeutung für schwerwiegende neurologische Krankheiten beim Menschen gewinnen.

Gegenstand des dritten Forschungsvorhabens (146. Genehmigung nach StZG) ist die Gewinnung von steroidproduzierenden Nebennieren-Organoiden aus hES-Zellen mit dem langfristigen Ziel der Entwicklung von Zellersatztherapien bei Nebennierenerkrankungen. Derartige Organoiden sollen auch zur Untersuchung der molekularen und zellulären Prozesse dienen, die der Nebenniereninsuffizienz zugrunde liegen. Im Vorhaben sollen zunächst Vorgehen für die effiziente *In-vitro*-Differenzierung von Zellen des intermediären Mesoderms in steroidproduzierende Zellen/Organoiden etabliert und die steroidproduzierenden Zellen/Organoiden umfassend *in vitro* und *in vivo* charakterisiert werden. Ein Schwerpunkt der Arbeiten liegt auch in der Etablierung eines Modells für genetisch bedingte Nebenniereninsuffizienz. Hierfür sollen in hES-Zellen entsprechende krankheitsassoziierte Gene mittels Genom-Editierung ausgeschaltet bzw. modifiziert und die Auswirkungen auf die Eigenschaften der aus diesen hES-Zellen abgeleiteten Organoiden bestimmt werden. Die Nebenniereninsuffizienz ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die eine lebenslange Hormonersatztherapie erfordert und zu erheblicher Morbidität in Verbindung mit chronischer Müdigkeit, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust führen kann. Da die derzeitigen Therapieoptionen unzureichend sind, ist die Entwicklung entsprechender Gewebersatztherapien, für die im Forschungsvorhaben Grundlagen gelegt werden sollen, von hoher Relevanz. Im Ergebnis der Arbeiten könnten neue Erkenntnisse über die Eigenschaften von aus hES-Zellen abgeleiteten Nebennieren-Organoiden entstehen; darüber hinaus sollen neue, auf menschlichen Nebennierenzellen basierende *In-vitro*-Modellsysteme geschaffen werden, an denen künftig die mit einer Nebenniereninsuffizienz einhergehenden molekularen und zellbiologischen Veränderungen untersucht werden können. Dies ist für das Verständnis der dieser Erkrankung zugrunde liegenden molekularen Pathogenesemechanismen von Bedeutung.

Das vierte Forschungsvorhaben (147. Genehmigung nach StZG) zielt auf die

Aufklärung der regulatorischen Rolle von bestimmten RNA-bindenden Proteinen (RBP) in hES-Zellen während der frühen Differenzierung menschlicher Zellen. Dabei soll zunächst die Assoziation der betreffenden RBP mit Ribosomen untersucht und ihre subzelluläre Lokalisation ermittelt werden. Zudem sollen Interaktionspartner auf Protein- und RNA-Ebene identifiziert und Veränderungen in diesen Interaktionen während der Differenzierung, insbesondere in die kardiale Linie, analysiert werden. Ferner sollen die Gene, die für die betreffenden RBP kodieren, in hES-Zellen funktional ausgeschaltet und mögliche Effekte auf die Pluripotenz der Zellen sowie auf ihr Transkriptom und Proteom bestimmt werden. Zudem soll überprüft werden, ob und inwieweit die Differenzierung der so veränderten Zellen in Zellen verschiedener Keimblätter beeinträchtigt ist. Die Forschungsarbeiten können voraussichtlich dazu beitragen, das Verständnis über die Bedeutung der durch RBP vermittelten post-transkriptionalen Regulation der Genexpression bei frühen Differenzierungsvorgängen in Zellen des Menschen zu vertiefen.

Gegenstand des fünften Vorhabens (148. Genehmigung nach StZG) ist es, zu erforschen, ob und auf welche Weise das humane endogene Retrovirus H (HERVH) die Chromatinstruktur in pluripotenten Stammzellen des Menschen beeinflusst und auf diesem Wege an der Regulation der (naiven) Pluripotenz beteiligt ist. Dabei soll zunächst unter Verwendung von hES-Zellen untersucht werden, ob ein spezifischer Zusammenhang zwischen dem HERVH-gesteuerten Genexpressionsmuster und der Chromatinstruktur besteht, welchen Einfluss Histonmodifikationen auf die HERVH-vermittelte Regulation der Pluripotenz haben und ob und inwieweit HERVH am Aufbau bzw. Abbau oder an der Stabilisierung/Destabilisierung von sog. topologisch assoziierten Domänen (TAD) beteiligt ist. Ferner soll geklärt werden, ob und inwieweit HERVH als funktionaler Enhancer auch die Expression entfernter Gene beeinflusst, insbesondere durch die Etablierung von TAD. Zur Durchführung der genannten Untersuchungen sollen gentechnische Veränderungen (mittels der CRISPR/Cas9-Technik) vorgenommen und Analysen auf der Ebene des Transkriptoms und der Chromatinstruktur und -organisation durchgeführt

werden. Aus den Ergebnissen dieser Arbeiten können sich voraussichtlich neue Erkenntnisse über HERVH-gesteuerte Prozesse ergeben, die potentiell an der Etablierung und Aufrechterhaltung der Pluripotenz humaner Stammzellen beteiligt sind.

Der Schwerpunkt des sechsten Vorhabens (149. Genehmigung nach StZG) liegt auf der Optimierung von Vorgehensweisen für die *In-vitro*-Gewinnung verschiedener pankreatischer Zelltypen aus hES-Zellen, wobei ein besseres Verständnis über die molekularen Vorgänge gewonnen werden soll, die bei der Entwicklung der verschiedenen Typen pankreatischer Zellen des Menschen ablaufen. Dafür sollen zunächst die Vorgehensweisen zur Entwicklung und Expansion von Pankreasvorläuferzellen optimiert und die zugrunde liegenden Differenzierungsprozesse auf molekularer Ebene analysiert werden. Ferner sollen Vorgehensweisen zur Zellentwicklung und -reifung von Vorläuferzellen in endokrine und exokrine pankreatische Zellen weiterentwickelt und die zugrunde liegenden Mechanismen untersucht werden. Die in hES-Zellen gewonnenen Resultate sollen dann in humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) überprüft werden, wobei hES-Zellen als Referenzmaterial genutzt werden sollen. Im Ergebnis dieser Arbeiten können die molekularen und zellulären Grundlagen der humanen Pankreasentwicklung besser als bisher verstanden und, durch die Entwicklung neuer effektiver Verfahren zur Bereitstellung humaner Pankreaszellen, Grundlagen für künftige zellbasierte Therapien geschaffen werden.

Das Ziel des siebenten Forschungsvorhabens (150. Genehmigung nach StZG) ist der Aufbau einer klinisch einsetzbaren Stammzellbank aus hiPS-Zellen unter den Bedingungen der guten Herstellungspraxis (*good manufacturing practice*, GMP), die bezüglich der Gene für die wesentlichsten humanen Leukozyten-Antigene (HLA) homozygot sind. Die Verwendung von hES-Zellen erfolgt im beantragten Forschungsvorhaben, um abschätzen zu können, ob und inwieweit die jeweils hergestellten hiPS-Zelllinien Eigenschaften pluripotenter Zellen aufweisen. Bei erfolgreicher Durchführung des beantragten Forschungsvorhabens könnte eine klinisch einsetzbare und gut charakterisierte Zellbank aus HLA-

homozygoten hiPS-Zellen vorliegen, die die Herstellung weitgehend immunkompatibler allogener Zelltherapeutika ermöglicht. Dies wäre für die künftige Verwendung von (allogenen) hiPS-Zellen zur Behandlung vieler Patienten mit unterschiedlichen immunologischen Phänotypen von erheblicher Bedeutung.

Gegenstand des achten Vorhabens (151. Genehmigung nach StZG) ist die Etablierung von chemisch definierten Bedingungen für eine effiziente Differenzierung von hES-Zellen in Zellen des mesodermalen Keimblatts mittels neuartiger niedermolekularer Aktivator des Bone Morphogenetic Protein- (BMP-) Signalwegs, wobei die Differenzierung zu kardialen Zellen über mesodermale Vorläuferzellen im Fokus des Interesses steht. Dafür sollen die neuen BMP-Aktivatoren allein oder in Kombination mit anderen Zytokinen zur Differenzierung von hES-Zellen eingesetzt und die Effekte auf die Mesoderm-Induktion, die Mesoderm-Strukturierung und die kardiale Differenzierung sowie auf den BMP-Signalweg analysiert werden. Zudem sollen zelluläre Bindungspartner der neuen BMP-Aktivatoren in hES-Zellen während der Mesoderm-Induktion identifiziert und charakterisiert werden. Die Arbeiten sollen vergleichend auch unter Verwendung von hiPS-Zellen durchgeführt werden. Insgesamt können die Forschungsarbeiten dazu beitragen, das Verständnis über die Rolle und Funktionen des BMP-Signalwegs bei frühen mesodermalen sowie bei kardialen Differenzierungsvorgängen in Zellen des Menschen zu vertiefen. Dies könnte zu einer besseren Standardisierung der Zellproduktion aus hES-Zellen beitragen und damit für potentielle Anwendungen von aus hES-Zellen hergestellten Zellen bedeutsam sein. Die Forschungsarbeiten können zudem für die Entwicklung neuer BMP-mimetischer Substanzen, die zukünftig für pharmakotherapeutische Zwecke, beispielsweise zur Behandlung osteopenischer Erkrankungen, eingesetzt werden könnten, bedeutsam sein.

Das Ziel des neunten Forschungsvorhabens (152. Genehmigung nach StZG) besteht in der Erforschung der Rolle von nukleären RNA-Protein-Aggregaten, insbesondere von sog. Paraspeckles bei der Differenzierung, insbesondere beim Übergang aus dem Stadium der naiven/ geprägten Pluripotenz in frühe Diffe-

renzierungsstadien sowie bei der Entwicklung in verschiedene differenzierte Zelltypen. Dafür sollen spezifische Knockouts der Gene für NEAT1, das eine wesentliche Strukturkomponente der Paraspeckles darstellt, und für weitere Paraspeckles-Proteine durchgeführt oder Änderungen ihrer Expressionsstärke (z. B. *Knockdown*) in hES-Zellen vorgenommen und die Folgen dieser Veränderungen auf die Pluripotenz und das Differenzierungsvermögen auf molekularer Ebene bewertet werden. Dazu sollen u. a. Analysen der Genexpression auf Protein- und DNA/RNA-Ebene durchgeführt und zelluläre Interaktionspartner von NEAT1 in undifferenzierten hES-Zellen und in verschiedenen aus hES-Zellen abgeleiteten Zelltypen identifiziert und charakterisiert werden. Diese Untersuchungen sollen auch auf andere während der Entwicklung regulierte sogenannte lncRNAs (*long non-coding RNAs*) ausgedehnt werden. Die Ergebnisse der Arbeiten sollen zu neuen Erkenntnissen über die molekulare Funktion nukleärer RNA-Protein-Aggregate bei der Erhaltung der Pluripotenz und bei Differenzierungsvorgängen in menschlichen Zellen beitragen. Diese Erkenntnisse können zudem für die Aufklärung von Erkrankungen von Bedeutung sein, die mit der Deregulierung z. B. von NEAT1 und anderen lncRNAs in Verbindung gebracht werden, beispielsweise Krebs oder Amyotrophe Lateralsklerose.

Die mit der 139. Genehmigung inhaltsgleiche 153. Genehmigung nach dem StZG wurde an die Technische Universität München erteilt (siehe Lfd.-Nr 10, Tab. 2). Die beantragten Forschungsarbeiten unter Verwendung von hES-Zellen zielen auf die Entwicklung von Methoden für die Bereitstellung ausreichender Mengen von funktionalen reifen Beta-Zellen in hoher Qualität für künftige regenerative Therapien des Diabetes mellitus Typ 1. Hintergrund ist, dass die im Rahmen der 139. Genehmigung vorgesehenen Arbeiten nun auch unter Bedingungen der guten Herstellungspraxis optimiert werden müssen, um die Vorgehensweisen für die Herstellung des für klinische Studien zur Gewebeersatztherapie des Diabetes mellitus später erforderlichen Zell- und Gewebematerials festzulegen. Dies erfordert spezifische technische Voraussetzungen für die Kultivierung und Differenzierung der Zellen, die beim Genehmigungsinhaber bestehen.

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

Von den im Berichtszeitraum beratenen Neuanträgen wurden sieben von Forschern bzw. Institutionen eingereicht, die bislang nicht im Besitz einer Genehmigung nach dem StZG waren. Drei Anträge wurden von Forschern bzw. Institutionen gestellt, die bereits in der Vergangenheit Genehmigungen nach dem StZG erhalten hatten. Alle Anträge wurden nach Vorliegen der Stellungnahme der ZES vom RKI genehmigt. In ihrer nunmehr 17 Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES zu insgesamt 149 Anträgen auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen Stellungnahmen gegenüber dem RKI abgegeben. Zusätzlich sind bislang insgesamt 36 Anträge auf Erweiterungen bereits genehmigter Projekte vom RKI genehmigt worden, wobei die ZES auch hierzu jeweils eine Stellungnahme abgegeben hat. Das RKI ist bei der Entscheidung über die Genehmigungsfähigkeit von Anträgen bislang in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt.

Das RKI hat seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes 153 Genehmigungen erteilt, die zum Teil erweitert wurden. Dreißig dieser Genehmigungen sind bislang erloschen. Gegenwärtig führen in Deutschland 86 Gruppen an 53 Forschungseinrichtungen genehmigte Forschungsarbeiten mit hES-Zellen durch.

■ 3. Entwicklungen und Tendenzen der Forschung unter Verwendung humaner embryonaler Stammzellen in Deutschland

3.1. Forschungsthemen im Berichtszeitraum

3.1.1 Erzeugung therapeutisch nutzbarer Zellen aus hPS-Zellen

Die Gewinnung von aus humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) abgeleiteten therapeutisch nutzbaren Zellen ist weiterhin ein zentrales Thema der im Jahr 2019 beantragten Forschungsvorhaben. Von den zehn im Berichtszeitraum bewerteten Forschungsvorhaben beschäftigen sich drei Vorhaben (146., 149. und 151. Genehmigung) mit der Etablierung und Optimierung von Methoden für die *In-vitro*-Gewinnung potentieller Ausgangsmaterialien in der für eine klinische Anwendung erforderlichen Menge, Reinheit und Qualität. Hier stehen Erkrankungen der Nieren, des Pankreas und des Herzens im Mittelpunkt des Interesses, für deren künftige Therapie Methoden zur effizienten Herstellung steroidproduzierender Nebennieren-Organoiden sowie pankreatischer (endokriner und exokriner) und kardialer Zellen/Organoiden aus hPS-Zellen benötigt werden. In einem weiteren dieser Vorhaben (150. Genehmigung), in dem hES-Zellen als Referenzmaterial zur Bewertung der Pluripotenz von hiPS-Zellen eingesetzt werden, sollen zudem aus Nabelschnurblut abgeleitete pluripotente hiPS-Zellen zur Etablierung einer HLA-homozygoten Zellbank genutzt werden, die künftig Ausgangsmaterial für die Herstellung weitgehend immunkompatibler allogener Zelltherapeutika sein können. Die Entwicklung von Vorgehensweisen für die Bereitstellung von Zellen für die klinische Anwendung ist angesichts der internationalen Entwicklungen auf diesem Gebiet von hoher Relevanz.

3.1.2 Molekulare Grundlagen von Pluripotenz und Differenzierungsvorgängen

Es ist erkennbar, dass die Erforschung der molekularen Grundlagen von Pluripotenz und Differenzierungsvorgängen bei menschlichen Zellen auch mehr als 20 Jahre nach der ersten Etablierung menschlicher embryonaler Stammzellen nicht abgeschlossen und daher weiterhin

von erheblichem Interesse ist. Dabei ist der Gegenstand eines Vorhabens (145. Genehmigung) die Aufklärung der Bedeutung von RNA-Modifikationen, insbesondere tRNA-Modifikationen, für die Aufrechterhaltung von Pluripotenz und für die (neuro-)ektodermale Differenzierung. In zwei weiteren Vorhaben (147. und 152. Genehmigung) sollen neue Erkenntnisse über mögliche Funktionen von RNA-bindenden Proteinen und nukleären RNA-Protein-Aggregaten für die Pluripotenz humaner ES-Zellen und für frühe Differenzierungsvorgänge auf molekularer Ebene gewonnen werden. In einem weiteren Projekt sollen zudem Fragen nach der Rolle des humanen endogenen Retrovirus H (HERVH) bei der Regulation der Pluripotenz von hES-Zellen geklärt werden. Durch diese Arbeiten sollen nicht nur die molekularen Grundlagen der Aufrechterhaltung der Pluripotenz und der Entwicklung in verschiedene differenzierte Zelltypen besser als bislang verstanden, sondern auch Rückschlüsse auf frühe menschliche Entwicklungsprozesse gezogen werden.

3.1.3 In-vitro-Krankheitsmodelle mit hES-Zellen

Die Bereitstellung von humanen Zellmodellen für die Untersuchung menschlicher Erkrankungen war ebenfalls Thema der im Berichtszeitraum bewerteten Forschungsvorhaben. Dabei sollen in einem Vorhaben (143. und 144. Genehmigung) auf menschlichen Nervenzellen basierende neuronale Netzwerke, die aus Neuronen des peripheren und zentralen Nervensystems bestehen, etabliert und charakterisiert werden. An diesen Netzwerken sollen dann genetische und zelluläre Grundlagen physiologischer und pathologischer Schmerzen analysiert und Ursachen von Schmerzüberempfindlichkeit und Schmerztoleranz untersucht werden. Künftig sollen die etablierten neuronalen Zellmodelle auch als pharmakologische Screening-Systeme genutzt werden, wodurch neue analgetische Wirkstoffkandidaten identifiziert werden sollen und auf diesem Wege zur Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren zur Behandlung von Schmerzserkrankungen beigetragen werden kann. Ferner soll in einem weiteren Forschungsvorhaben (146. Genehmigung) unter Verwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Nebennieren(rinden)zellen ein Modellsystem für genetisch bedingte Nebennieren-

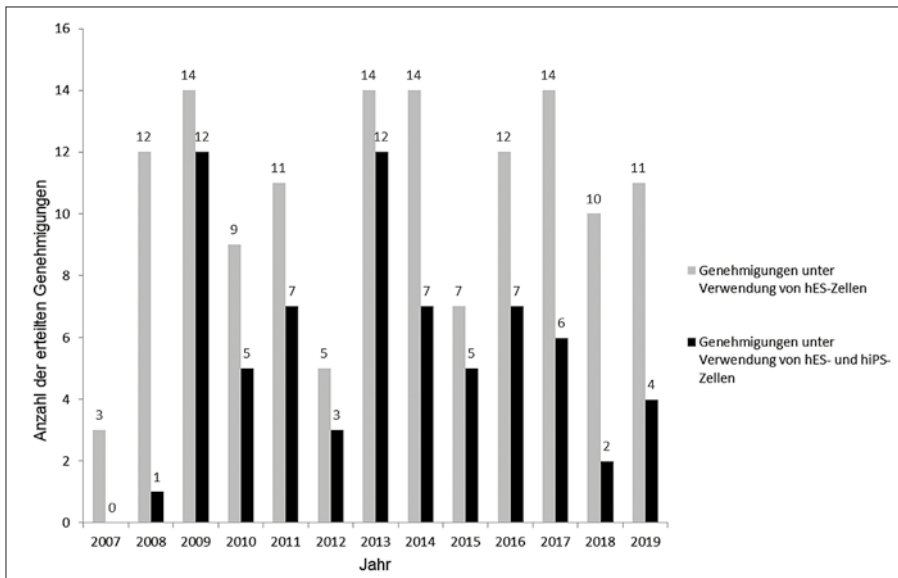


Abbildung 1: Verwendung von hES- und hiPS-Zellen in genehmigten Forschungsvorhaben 2007–2019. Gezeigt sind die Gesamtzahl der genehmigten Forschungsvorhaben (grau) sowie die Zahl der Forschungsvorhaben, in denen außer hES- auch hiPS-Zellen verwendet werden (schwarz).

insuffizienz etabliert werden, um ein besseres Verständnis über die molekularen Grundlagen dieser Erkrankung zu gewinnen.

3.2. Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen

In vier der elf im Berichtszeitraum genehmigten neuen Forschungsvorhaben werden hES-Zellen auch als Referenzmaterial bzw. zu Vergleichszwecken für die Klärung von Forschungsfragen unter Nutzung von hiPS-Zellen benötigt, wobei die jeweils interessierende Frage in den meisten Fällen auch für hES-Zellen geklärt werden soll (Abb. 1). Dabei werden hES-Zellen in einigen Vorhaben zusammen mit hiPS-Zellen eingesetzt, um das Differenzierungspotential von hiPS-Zellen in pankreatische bzw. mesodermale/kardiale Zelltypen im Vergleich mit hES-Zellen abschätzen zu können (149. und 151. Genehmigung). In einem anderen Vorhaben soll geklärt werden, ob zwischen den beiden Zelltypen Unterschiede in der Expression der ribosomalen Bindungsproteine und in ihrer Funktion bei der Regulation der Genexpression bestehen (147. Genehmigung). Hier soll also jeweils bewertet werden, ob die an hES-Zellen erhobenen Befunde in hiPS-Zellen bestätigt werden können und folglich für humane pluripotente Zellen allgemein gelten. In einem weiteren Vorhaben zur Etablierung einer Zellbank aus HLA-homozygoten hiPS-Zellen sollen hES-Zellen dagegen ausschließlich als Vergleichsmaterial für

die Bewertung der Eigenschaften von hiPS-Zellen genutzt werden, wobei davon ausgegangen wird, dass hES-Zellen hinsichtlich der Pluripotenz bestimmenden Eigenschaften ursprünglicher als hiPS-Zellen sind und folglich als Referenzmaterial genutzt werden können (150. Genehmigung).

3.3. Anstieg der Anzahl klinischer Studien mit hPS-Zellen im Ausland

Es kann beobachtet werden, dass im Vergleich zum Vorjahr ein deutlicher Anstieg der Zahl klinischer Studien zu verzeichnen ist, die im Ausland unter Nutzung von aus hPS-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt werden (von insgesamt 42 Studien [Stand Ende 2018] auf 54 Studien [Stand Ende 2019]). Darüber hinaus hat sich auch das Spektrum jener Krankheiten deutlich erweitert, die unter Nutzung hPS-Zell-abgeleiteter Zelltherapeutika behandelt werden sollen. So wurden klinische Studien mit hPS-Zellen initiiert, die die Behandlung von primärer Ovarialinsuffizienz, des Meniskusganglion, von Affektionen der Sklera, der Hornhaut, der Iris und des Ziliarkörpers, von Thalassämie oder von zerebrovaskulären Krankheiten und bösartigen Tumoren zum Ziel haben. Eine Übersicht über klinische Studien, die auf hPS-Zellen basieren und seit 2010 durchgeführt wurden bzw. durchgeführt werden, findet sich in Tabelle 3.

Die Mehrzahl der in Tabelle 3 aufgeführten klinischen Studien wird nach wie vor

unter Verwendung von Zelltherapeutika durchgeführt, die aus hES-Zellen abgeleitet wurden (32/54 Studien). In neunzehn klinischen Studien wird derzeit aus hiPS-Zellen abgeleitetes Material verwendet. In zwei Studien werden Zellen genutzt, die auf humanen parthenogenetisch erzeugten pluripotenten Stammzellen (hpPS-Zellen) basieren und in einer Studie werden Zellen genutzt, die aus durch Kerntransfer (SCNT) entstandenen Embryonen abgeleitet wurden (NT-hES-Zellen).

Bei den Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen, deren Zahl im Vergleich zum Vorjahr nahezu gleich geblieben ist, überwiegt die Behandlung von Erkrankungen des Auges und der Augenanhangsgebilde (21/32 Studien), gefolgt von Studien zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen (5/32 Studien) und Erkrankungen des Nervensystems (3/32 Studien). Dagegen hat die Zahl der Studien, die auf hiPS-Zellen basieren, im Vergleich zum Vorjahr deutlich zugenommen (von 7 Studien [Stand Ende 2018] auf 19 Studien [Stand Ende 2019]). Diese Studien zielen vorwiegend auf die Entwicklung von Therapien für Erkrankungen des Kreislauf- und Nervensystems, des Auges sowie zur Therapie bösartiger Tumoren (15/19). Die mit hiPS-Zellen durchgeführten Studien erfolgen nahezu gleichermaßen auf der Grundlage autologer oder allogener Zellen. Klinische Studien, die unter Nutzung von aus NT-hES-Zellen oder von aus hpPS-Zellen abgeleiteten Zellen erfolgen, sind nach wie vor in der Minderheit und haben die Behandlung der altersbedingten Makula-Degeneration bzw. der Parkinson-Krankheit zum Gegenstand.

Eine Übersicht über die Länder, in denen die klinischen Studien durchgeführt werden, kann Tabelle 4 entnommen werden. Hier kann festgestellt werden, dass im Zeitraum 2010–2019 klinische Studien auf der Basis von hES-Zellen überwiegend in den USA, China und Großbritannien durchgeführt werden, während Studien unter Einsatz von hiPS-Zellen vorwiegend in China und Japan stattfinden.

In Deutschland werden zurzeit keine klinischen Studien auf der Grundlage von humanen pluripotenten Stammzellen durchgeführt.

Tabelle 3: Klinische Studien mit aus humanen pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Zellen (inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien). „Teilnehmer“ bezieht sich auf die Anzahl der Personen, die für die jeweilige Studie rekrutiert worden sind bzw. werden sollen. Die Anzahl der Personen, die bereits behandelt werden bzw. wurden, ist öffentlich derzeit nur zum Teil bekannt. Robert-Koch-Institut, unveröffentlichte Daten unter Nutzung verschiedener Quellen u. a. ClinicalTrials.gov, ein Service der U.S. National Institutes of Health (NIH) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO); Stand der Daten: 31.12.2019.

Übersicht weltweit durchgeführter klinischer Studien auf Basis humaner pluripotenter Stammzellen (2010–2019)

Krankheit (nach ICD-10)	Anzahl Studien	Teilnehmer (entspricht nicht Anzahl der behandelten Patienten)*
hES-Zellen		
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	21	414
– Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	10	250
– Morbus Stargardt (erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration)	5	53
– Retinitis Pigmentosa	2	22
– Sonstige Erkrankungen des Auges	4	89
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	5	355
– Diabetes mellitus Typ I	4	327
– Primäre Ovarialinsuffizienz	1	28
Krankheiten des Nervensystems	3	51
– Verletzungen des Rückenmarks	2	30
– Amyotrophe Lateralsklerose	1	21
Krankheiten des Kreislaufsystems	1	10
– Ischämische Herzkrankheiten	1	10
Neubildungen	1	48
– Teerkrebs der Lunge (non-small cell lung cancer)	1	48
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1	18
– Meniskusganglion	1	18
hiPS-Zellen		
Krankheiten des Kreislaufsystems	6	45
– Ischämische Herzkrankheiten	4	21
– Zerebrovaskuläre Krankheiten	2	24
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	3	11
– Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	2	7
– Affektionen der Sklera, der Hornhaut, der Iris und des Ziliarkörpers	1	4
Krankheiten des Nervensystems	3	24
– Parkinson-Krankheit	3	24
Neubildungen	3	212
– Bösartige Neubildungen	3	212
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	1	20
– Diabetes mellitus Typ I	1	20
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	1	16
– Graft-versus-Host-Krankheit	1	16
Krankheiten des Blutes	2	14
– Thalassämie	2	14
NT-hES-Zellen		
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	1	3
– Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	1	3
hpPS-Zellen		
Krankheiten des Nervensystems	2	62
– Parkinson-Krankheit	2	62
Insgesamt	54	1303

Tabelle 4: Übersicht über Länder, in denen bis Ende 2019 klinische Studien auf der Basis von hPS-Zellen durchgeführt bzw. initiiert wurden/ werden (inklusive Langzeitstudien mit Patienten aus vorangegangenen klinischen Studien). *Einige Studien werden in mehreren Ländern durchgeführt. Robert-Koch-Institut, unveröffentlichte Daten unter Nutzung verschiedener Quellen u. a. ClinicalTrials.gov, ein Service der U.S. National Institutes of Health (NIH) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO); Stand der Daten: 31.12.2019.

Übersicht der Länder in denen klinische Studien mit humanen pluripotenten Stammzellen durchgeführt werden (2010–2019)

Land	Anzahl Studien
hES-Zellen	
USA	13
China	7
UK	6
Kanada	4
Frankreich	2
Israel	2
Korea	2
Brasilien	1
hiPS-Zellen	
China	8
Japan	7
USA	3
Australien	1
NT-hES-Zellen	
Korea	1
hpPS-Zellen	
Australien	1
China	1
Insgesamt	59*

4. Fazit

Grundlagenforschung unter Verwendung von hES-Zellen ist weiterhin von essentieller Bedeutung für das Verständnis der Biologie pluripotenter Stammzellen des Menschen und darüber hinaus mittelbar und unmittelbar für viele weitere Forschungsbereiche, von der Entwicklungsbiologie bis hin zur Erforschung von Krankheitsursachen. Für spezifische Fragestellungen der Grundlagenforschung wäre es sinnvoll und erforderlich, neuere und durch verbesserte Kulturbedingungen weniger stark veränderte Stammzelllinien verfügbar zu machen, die nach dem derzeit in Deutschland geltendem Stichtag (also nach dem 01.05.2007) abgeleitet wurden.

Der Anstieg der Zahl der auf hES-Zellen beruhenden und ausschließlich im Ausland durchgeführten klinischen Studien – von 6 Studien (Stand Ende 2012) auf 32 Studien (Stand Ende 2019) – ist ein Anzeichen dafür, dass in einigen Fällen auf Basis erfolgreicher Grundlagenforschung unter Verwendung von hES-Zellen bereits Schritte zur Translation in die Klinik gegangen werden.

Der Forschungsvorbehalt des Stammzellgesetzes ist der entscheidende Grund dafür, dass entsprechende Entwicklungen in Richtung Translation nicht auch in Deutschland erfolgen, da eine über Forschung hinausgehende Nutzung von hES-Zellen für die Produktion von Zellprodukten in Deutschland von Gesetzes wegen nicht möglich ist. Um dies zu ermöglichen und damit überhaupt die Basis für die inländische Verfügbarmachung solcher Zelltherapeutika zu schaffen, müsste der Forschungsvorbehalt des Stammzell-

gesetzes entfallen. Dies wäre auch folgerichtig, denn der Forschungsvorbehalt des StZG spiegelt die wissenschaftliche Sachlage des Jahres 2002 wider, als nur wenige Kenntnisse über hES-Zellen bestanden und medizinische Anwendungen noch in sehr weiter Ferne lagen.

Andererseits wurde die gesetzliche Regelung der Forschung unter Verwendung von hES-Zellen ausdrücklich damit begründet „dem Interesse kranker Menschen an der Entwicklung neuer Heilungschancen Rechnung“ zu tragen (Deutscher Bundestag, Drucksache 14/8394, 27.02.2002). Im Ergebnis wäre es daher widersprüchlich, auch in Zukunft nur hochrangige Forschung mit dem Ziel der Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen zu erlauben, jedoch die Umsetzung des dabei erlangten Wissens in therapeuti-

sche Produkte in Deutschland weiterhin nicht zuzulassen.

Der 17. Tätigkeitsbericht wurde nach Beschlussfassung im schriftlichen Verfahren beschlossen.

Korrespondenzadresse:

*Prof. em. Dr. Dr. Henning M. Beier[†]
Ehem. Vorsitzender (Stellvertreter) der
ZES am Robert-Koch-Institut
Direktor des Instituts für Anatomie und
Reproduktionsbiologie a.D.
Institut für Molekulare und Zelluläre
Anatomie
Universitätsklinikum Aachen
D-52057 Aachen, Wendlingweg 2
E-Mail: hmbeier@ukaachen.de
sowie
Geschäftsstelle der ZES am Robert-
Koch-Institut
Dr. Andrea Seiler Wulczyn
D-13353 Berlin, Nordufer 20
E-Mail: geschaeftsstellezes@rki.de*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung