

Biologische, rechtliche und ethische Überlegungen zu aktuellen Ergebnissen der Forschung an embryonalen Stammzellen sowie zum Begriff der „Totipotenz“

Wissenschaftlicher Beirat „Bio- und Gentechnologie“
der CDU/CSU-Bundestagsfraktion
Stand: 27.1.2004

Vorbemerkung

Der Wissenschaftliche Beirat „Bio- und Gentechnologie“ der CDU/CSU-Bundestagsfraktion hat nach einer umfangreichen interdisziplinären Bestandsaufnahme die neueren Entwicklungen im Bereich der Stammzellforschung einer rechtlichen und ethischen Bewertung unterzogen. Nachfolgend werden wesentliche Erkenntnisse der aktuellen biologischen und medizinischen Forschung sowie die daran anknüpfenden rechtlichen und ethischen Schlussfolgerungen vorgestellt, die als vorläufiges Ergebnis einer fort dauernden Meinungsbildung zu verstehen sind.

1. Biologische Überlegungen

In der biologischen und medizinischen Forschung ist ein Zellkerntransfer in entkernte tierische (und gegebenenfalls in menschliche) Eizellen derzeit vor allem auf zwei unterschiedliche Ziele gerichtet:

1. auf die *biologische Grundlagenforschung*, zum Beispiel die molekulare Analyse der Reprogrammierung des genetischen Programms nach dem Transfer eines somatischen Zellkerns in eine Eizelle.
2. auf das Ziel des *Forschungsklonens* (einschließlich des sogenannten „*therapeutischen*“ Klonens) zur Produktion von embryonalen Stammzellen, aus denen diverse Zelllinien verschiedener Gewebe (z. B. Leberzellen, Myokardzellen etc.) entwickelt werden sollen, die dann zum Beispiel in der Pharmaforschung als Testsysteme für Wirkstoffe, in der klinischen Medizin später gegebenenfalls auch als immunkompatibler Zellersatz für krankheitsbedingt geschädigte oder in ihrer Funktion gestörte Körperzellen des Zellkernspenders dienen könnten.

Prinzipiell kann ein Zellkerntransfer auch mit dem Ziel des reproduktiven Klonens durchgeführt werden, das heißt zur Erzeugung eines Lebewesens, das dem Zellkernspender bzw. der Zellkernspenderin genetisch gleicht. Das reproduktive Klonen von Menschen wird jedoch von seriösen Biowissenschaftlern nicht nur als nicht sinnvoll angesehen, sondern auch aus ethischen Gründen von ihnen ebenso verurteilt wie dies allgemein in Gesellschaft und Politik geschieht. Selbst bei Tieren geht es in der biologischen Grundlagenforschung vorrangig nicht darum, Lebewesen reproduktiv zu klonen, sondern darum aufzuklären, welche Prozesse beim Klonen molekular- und zellbiologisch eine Rolle spielen und welche biologischen und technischen Probleme damit verbunden sind. Jenseits der Grundlagenforschung besteht allerdings in der Tierzucht ein kommerzielles Interesse daran, den Zellkerntransfer mit dem Ziel des *reproduktiven Klonens* durchzuführen, um so beispielsweise wertvolle transgene Tiere effizienter vermehren zu können.

Derzeit ist davon auszugehen, dass sowohl das reproduktive Klonen als auch die Produktion embryonaler Stammzellen durch einen Zellkerntransfer in entkernte Eizellen bei Primaten nur schwer zu realisieren sein wird, da im Gegensatz zum klassischen Maus-Modell der Kerntransfer bei Primaten durch

molekulare Anomalien während der reduplikativen Zellteilung (Mitose) behindert wird¹. Indem die Bildung des mitotischen Spindelapparates gestört ist, kommt es zu einer ungleichen Verteilung der Chromosomen in den Tochterzellen und damit zur Entstehung sogenannter „aneuploider“ Embryonen mit ungleichen Chromosomensätzen. Möglicherweise handelt es sich dabei um prinzipiell lösbare technische Probleme. Um die biologischen Probleme des Zellkerntransfers bei Säugetieren und speziell bei Primaten künftig besser verstehen zu können, steht daher zunächst die biologische Grundlagenforschung zur Analyse der Reprogrammierungsprozesse im Vordergrund.

Säugetiere konnten bisher generell nur mit einer relativ geringen Erfolgsrate geklont werden. Hierfür scheint in der Mehrzahl der Fälle ein fehlreguliertes Gen verantwortlich zu sein. Eine Arbeitsgruppe um Prof. Hans R. Schöler vom *Center for Animal Transgenesis and Germ Cell Research* an der *School of Veterinary Medicine* der *University of Pennsylvania* konnte bereits 2002 zeigen, dass die korrekte „Anschaltung“ eines bestimmten Gens namens *Oct4* bei Mäusen deutlich mit der Lebensfähigkeit von Maus-Klonen korreliert ist². Ohne die angemessene Aktivität von *Oct4* konnten die Embryonen nicht überleben - selbst dann nicht, wenn die Aktivierung dieses Gens nur geringfügig zu hoch oder zu niedrig war. An diesem Beispiel wird deutlich, dass das Klonen von Säugetieren große Probleme mit sich bringt. Erfolgreiches Klonen benötigt nämlich die genaue Reprogrammierung des transplantierten Zellkernes. Das heißt, dieser Kern muss sein früheres genetisches Programm ablegen und sich das genetische Profil einer Embryonalzelle aneignen. Geschieht dies nicht, hat der Embryo keine Überlebenschance.

Die Wissenschaftler der University of Pennsylvania belegten eine wichtige Ursache für die hohe Misserfolgsrate beim Klonen von Säugetieren. Um die Exaktheit der geforderten Reprogrammierung zu testen, untersuchten sie die Aktivierung des Gens *Oct4* in geklonten Maus-Embryonen. Nur 34 Prozent der embryonalen Zellen wurden fehlerfrei reprogrammiert und waren dadurch im Stande, *Oct4* zu aktivieren. Nur bei zehn Prozent erreichte die Aktivierung jenen Grad, der für eine weitere Entwicklung notwendig war. Das Gen *Oct4* kodiert für ein Protein (einen so genannten Transkriptionsfaktor), das für die normale Embryonalentwicklung notwendig ist. *Oct4* wird in jenen Teilen des Embryos aktiviert bzw. exprimiert, die später fötale Gewebe aufbauen. Im erwachsenen Tier wird *Oct4* nur in Keimzellen exprimiert. Als Interpretation der Befunde wiesen die Wissenschaftler *Oct4* eine unverzichtbare Rolle für die korrekte Entwicklung von Säugetieren zu.

Für die Versuche zu einer weiteren, im Mai 2003 publizierten Arbeit³ zur Ableitung von Eizellen (Oozyten) aus embryonalen Stammzellen der Maus verwendeten die Forscher eine neue Methode: In das Gen *Oct4* bauten sie einen Abschnitt ein, der die Information für ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) trug. Mithilfe dieses Farbstoffs konnten sie feststellen, ob und in welchen Zellen aus dem Gen *Oct4* Proteine hervor gingen. Auch in den Vorläuferzellen von Keimdrüsengewebe war *Oct4* bereits aktiv. Am 7. Tag des Experiments konnte das GFP in jeder vierten embryonalen Stammzelle festgestellt werden. Aus einem Teil dieser Zellen entwickelten sich vom 12. Tag an follikelartige Strukturen. Follikel sind kugelförmige Eibläschen, die eine Schutzschicht um die heran reife Eizelle bilden. Etwa zwanzig Prozent der Follikel setzten vom 26. Tag an Eizellen mit einer Größe von mehr als 40 Mikrometern frei. Bei einer Reihe von Eizellen konnten während ihrer Reifung Zeichen einer *Meiose* festgestellt werden. Bei der Meiose (Reduktionsteilung) wird der doppelte Chromosomensatz, den alle Körperzellen mit Ausnahme der Keimzellen besitzen, auf einen einfachen Chromosomensatz reduziert. Dies ist nötig, damit die Verschmelzung von Ei- und Spermienzelle später nicht zu einem vierfachen Chromosomensatz führt. Offensichtlich angeregt durch chemische Substanzen in der Kulturlösung, begannen einige der unbefruchteten Eizellen zu wachsen und sich zu teilen. Durch diesen, in

¹ Dies wurde an Eizellen von Rhesus-Affen bestätigt. Vgl. Simerly C, Dominko T, Navara C, Payne C, Capuano S, Gosman G, Chong KY, Takahashi D, Chace C, Compton D, Hewitson L, Schatten G: Molecular Correlates of Primate Nuclear Transfer Failures. *Science* 300 (2003), 297.

² Boiani M, Eckardt S, Schöler HR, McLaughlin KJ: Oct4 Distribution and Level in Mouse Clones: Consequences for Pluripotency. *Genes & Development* 16 (2002), 1209-1219.

³ Hübner K, Fuhrmann G, Christenson LK, Kehler J, Reinbold R, De La Fuente R, Wood J, Strauss III JF, Bolani M, Schöler HR: Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells. *Science* 300 (2003), 1251-1256.

der Biologie als *Jungfernzeugung* (Parthenogenese) bekannten Prozess bildeten sich am 43. Tag Zellhaufen, die einem frühen Embryonalstadium, dem so genannten Blastozystenstadium, sehr ähnlich sahen. Diese blastozystenartigen Gebilde gingen allerdings in einem frühen Stadium ihrer Entwicklung (etwa am 10. Tag) zu Grunde. Die Arbeitsgruppe von Hans R. Schöler nimmt an, dass die hier beschriebenen parthenogenetischen Embryonen diploid waren, weil bei ihnen die 2. Reduktionsteilung nicht ablief. In der Literatur wurde sowohl haploide als auch diploide und sogar tetraploide Parthenogenese beschrieben. Die parthenogenetische Entwicklung kann als *ein* Indiz dafür genommen werden, dass sich die aus embryonalen Stammzellen gewonnenen Eizellen biologisch ähnlich verhalten wie „gewöhnliche“ Eizellen aus einem Eierstock.

Demnach ist unter bestimmten Bedingungen - jedenfalls bei der Maus - die Ableitung von Eizellen aus embryonalen Stammzellen möglich. Die Arbeitsgruppe um Hans R. Schöler hat durch ihre Experimente gezeigt, dass in Kultur gehaltene embryonale Stammzellen der Maus sich zu Eizellvorstufen entwickeln können, von denen einige auch in die Meiose eintreten. Die entstandenen Eizellen entwickeln sich mitunter sogar zu – allerdings unbefruchteten oder parthenogenetischen⁴ - blastozystenartigen Gebilden weiter, die nach einigen weiteren Zellteilungen schließlich absterben. Da die Zellen dieser äußerlich blastozystenartigen Gebilde in Folge der ausgebliebenen Befruchtung nicht über die Chromosomensätze zweier Eltern verfügen, können sie sich vermutlich nicht zu ganzen Lebewesen weiter entwickeln⁵. Die parthenogenetische Entwicklung dient den Forschern als Testkriterium für die biologische Qualität und Normalität der Eizellen.

Ebenfalls im Jahre 2003 hat eine Arbeit von Vrana et al.⁶ gezeigt, dass aus den parthenogenetisch entwickelten Eizellen einer bestimmten Makakenaffen-Art (*Macaca fascicularis*) embryonale Stammzellen und daraus wieder Zellen aller drei Keimblätter gebildet wurden. Inzwischen wurden zwei weitere Arbeiten publiziert, die eine Entwicklung von primordialen Keimzellen aus embryonalen Stammzellen der Maus⁷ und die Bildung männlicher Keimzellen⁸ (Spermien) beschreiben. Somit können embryonale Stammzellen *in vitro* als Modell zur Analyse der epigenetischen Modifikationen und zur Säuger-Gametogenese dienen. Geijsen et al. zeigten darüber hinaus, dass *in vitro* aus embryonalen Stammzellen gebildete männliche Keimzellen nach intrazytoplasmatischer Injektion (ICSI) in Eizellen diese dazu veranlassten, sich zu Blastozysten weiter zu entwickeln. Aus diesen Blastozysten könnten erneut embryonale Stammzelllinien gewonnen werden.

2. Rechtliche Überlegungen

2.1 Zur Erzeugung von Ei- und Samenzellen aus menschlichen embryonalen Stammzelllinien

Welche juristischen Aspekte wären bei einer gegebenenfalls möglichen Erzeugung von Ei- oder Samenzellen (Keimzellen) aus menschlichen embryonalen Stammzelllinien zu beachten? Verfassungs-

⁴ Die Parthenogenese (auch Jungfernzeugung oder Jungferngeburt genannt) ist eine Form der eingeschlechtlichen Fortpflanzung. Dabei entstehen die Nachkommen aus unbefruchteten Eiern der Mutter. Parthenogenese findet sich insbesondere bei zahlreichen wirbellosen Tieren, beispielsweise Rädertierchen, fast allen Ordnungen der Insekten, Krebsen, sowie einigen Wirbeltieren, wie einigen Eidechsen-, Schlangen- und Vogelarten, z.B. der Strumpfbandnatter und dem Truthahn.

⁵ Gäbe es keine - vermutlich evolutionsbedingte - Hemmung für die Weiterentwicklung derartiger parthenogenetischer Gebilde, so käme es zu einer verstärkten Tumorbildung in den Eierstöcken (Ovarien) weiblicher Säugetiere. Im Hinblick auf dieses unvollkommene Entwicklungspotenzial erscheint es nicht als angemessen, die von Hübner et al. abgeleiteten blastozystenartigen Gebilde – sofern es sich um humane Zellen handeln würde – als *Embryonen* im Sinne von § 8 Absatz 1 ESchG oder von § 3 Ziffer 4 StZG aufzufassen.

⁶ Vrana KE, Hipp JD, Gross AM, McCool BA, Riddle DR, Walker SJ, Wettstein PJ, Studer LP, Tabar V, Cunniff K, Chapman K, Vilner L, West MD, Grant KA, Cibelli JB: Nonhuman primate parthenogenetic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (2003), 11911-11916.

⁷ Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggen K, Daley GQ: Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 427 (2004), 148-154.

⁸ Toyooka Y, Tsunekawa N, Akasu R, Noce T: Embryonic stem cells can form germ cells *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (2003), 11457-11462.

rechtlicher Ausgangspunkt ist das Gebot des Lebensschutzes und der Achtung und des Schutzes der Menschenwürde (Artikel 1 Absatz 1, 2 Absatz 2 GG). Nach einer nicht unumstrittenen, aber unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des BVerfG wohlbegründeten Auffassung beginnt der rechtliche Schutz des Lebens mit dem Zeitpunkt der Befruchtung. Dem entsprechen auch die Schutzvorschriften des ESchG und des StZG.

Die Gewinnung von Eizellen aus humanen embryonalen Stammzelllinien verletzt weder die verfassungsrechtlichen noch die einfachgesetzlichen Schutzvorschriften. Das ESchG enthält keine Regelung, welche die künstliche Generierung einer Eizelle untersagt oder an besondere Anforderungen knüpft. Die so gewonnenen Eizellen dürfen allerdings nach § 1 Absatz 1 Nr. 2 ESchG nicht *befruchtet* werden.

Das Verfassungsrecht, insbesondere Artikel 2 Absatz 2 Satz 1 GG (Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit) erfasst die Eizelle als solche jedoch nur insoweit, als sie Bestandteil eines Organismus ist oder war. Dies ist bei einer künstlich gewonnenen Eizelle gerade nicht der Fall. Hinzu kommt, dass die Generierung keine Gefährdung der Integrität einer konkreten Person darstellt, so dass auch aus diesem Gesichtspunkt das Grundrecht keine rechtlichen Vorgaben entwickelt. Weitergehende Schutzintentionen wie das Verbot der Kommerzialisierung humanbiologischen Materials etc. können im vorliegenden Zusammenhang nicht aus Artikel 1 Absatz 1 GG abgeleitet werden, da eine Zuordnung zu einem Grundrechtsträger fehlt. Eine darüber hinaus gehende gesetzliche Regelung, die diesem Schutzzweck dient, existiert nicht. Im Ergebnis ist demnach die Generierung von Keimzellen aus menschlichen embryonalen Stammzellen – für sich betrachtet – juristisch keinen Einwänden ausgesetzt, soweit die nach § 6 des Stammzellgesetzes (StZG) erforderliche Genehmigung zur Einfuhr und Verwendung der embryonalen Stammzellen vorliegt. Da eine abschließende rechtliche Bewertung jedoch auch die Ziele zu berücksichtigen hat, die mit der weiteren Verwendung der Keimzellen angestrebt werden, besteht die Notwendigkeit zu einer zusammenhängenden Beurteilung des Generierungsvorgangs mit der späteren Verwendung.

Eine mögliche technische Weiterentwicklung seines Verfahrens hat Hans R. Schöler in einem Interview angedeutet⁹. Dieses von der Forschergruppe angestrebte Szenario sieht vor, die menschlichen embryonalen Stammzelllinien, aus denen später die künstlich gewonnenen Eizellen hervor gehen sollen, zunächst so zu verändern, dass sich selbst nach einem Zellkerntransfer kein lebensfähiger Embryo aus einer derartig modifizierten Eizelle entwickeln könnte. Ein denkbare Ergebnis wäre ein blastozystenartiges Gebilde, das sich auf Grund einer solchen molekularbiologisch induzierten genetischen Veränderung („Entwicklungsbremse“) an den der Eizellen-Gewinnung zu Grunde liegenden embryonalen Stammzellen nicht in den Uterus einer Frau einnisten könnte. Da die verwendeten Eizellen vor der Zellkerntransplantation ihrerseits entkernt werden würden, könnte man davon ausgehen, dass Defekte, die aus der spezifischen Modifikation der Eizellen herrührten, nicht an die späteren Tochterzellen weiter gegeben würden. Nach der Darlegung von Hans R. Schöler würden für diese Grundlagenforschung nur solche menschliche embryonale Stammzelllinien benötigt, deren Untersuchung zu Forschungszwecken in soweit nicht in Widerspruch zum StZG stünde, als sie vor dem 1.1.2002 erzeugt worden sind.

Als gesetzgeberische Orientierung für einen solchen Sachverhalt könnte eventuell § 8 Absatz 2 ESchG heran gezogen werden. Dort hat der Gesetzgeber den Schutz des Gesetzes für den Fall eingeschränkt, in dem festgestellt werden kann, dass eine Entwicklung der befruchteten Eizelle über das Einzellstadium hinaus nicht möglich ist. Eine solche Bewertung könnte unter Umständen auch auf das von Hans R. Schöler entwickelte Szenario übertragen werden, sofern dem keine verfassungsrechtlichen Bedenken entgegen stünden. Eine verfassungsrechtliche Würdigung, die im Detail allerdings

⁹ „Wenn wir ES-Zellen herstellen könnten, die zwar über das Eizellstadium hinaus noch Blastozysten bilden, die sich aber unter keinen Umständen korrekt in eine Gebärmutter einnisten können, wenn die gesamte Entwicklung in der Kulturschale passiert und nur blastozystenähnliche Strukturen entstehen – weil etwa die Embryohülle defekt ist -, dann können wir daraus vielleicht Stammzellen für jedermann züchten“. (Hans R. Schöler in der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung vom 4.5.2003.)

noch aussteht, müsste insbesondere die Gefahr einer Instrumentalisierung des frühen menschlichen Lebens in Betracht ziehen.

2.2 Zum Forschungsklonen einschließlich des „therapeutischen“ Klonens

Welche rechtlichen Gründe sprechen dagegen, die Chromosomen (unveränderter) menschlicher Eizellen gegen einen fremden Zellkern auszutauschen, um auf diese Weise embryonale Stammzelllinien zu generieren (Forschungsklonen einschließlich des „therapeutischen“ Klonens)? Gegen die im ESchG in verschiedenen Zusammenhängen geregelten Verbote der Befruchtung einer Eizelle verstößt diese Handlung deshalb nicht, weil es sich nicht um eine *Befruchtung* handelt. Die Handlung könnte aber gegen das Klonverbot des § 6 Absatz 1 ESchG verstoßen. Das setzt voraus, dass durch den Transfer des fremden Zellkerns ein Embryo im Sinne des § 8 Absatz 1 ESchG entstünde, der die gleiche Erbinformation besäße wie ein anderer Mensch. Diese Qualifizierung als Embryo im Sinne des § 8 Absatz 1 ESchG ist indessen problematisch. Nach der ersten Variante ist als Embryo im Sinne des Gesetzes „die befruchtete, entwicklungsfähige Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an“ zu qualifizieren. Diese Definition ist vor dem Hintergrund der Techniken, von denen der Gesetzgeber auf Grund seines damaligen Wissensstandes ausgehen konnte, verständlich und verfolgt das Ziel, einen möglichst frühen Zeitpunkt für den Beginn des Lebensschutzes zu wählen. Gleichwohl läge bei einer *Kerntransplantation* – wie sie sowohl beim reproduktiven Klonen als auch beim Forschungsklonen zur Anwendung käme – eine *Befruchtung* im strikten Sinne nicht vor.

Es ist deshalb zu fragen, ob die fehlende *Befruchtung* als Tatbestandsmerkmal entbehrlich ist, so dass alleine auf die *Entwicklungsfähigkeit* abgestellt werden könnte. Da damit jedoch eine Erweiterung der Strafbarkeit verbunden wäre, darf eine solche korrigierende Auslegung nicht vorgenommen werden¹⁰. Die zweite Variante des § 8 Absatz 1 ESchG qualifiziert als Embryo „jede *einem Embryo entnommene* totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag“. Dieser Sachverhalt liegt ebenfalls nicht vor, da die totipotente Zelle erst auf Grund des Zellkerntransfers in die künstlich gewonnene Eizelle neu entstanden ist.

Es ist weiterhin zu prüfen, ob ein Fall der künstlichen Veränderung menschlicher Keimbahnzellen vorliegen könnte, der unter das Verbot des § 5 ESchG fiel. Nach § 5 Absatz 1 ESchG ist es verboten, die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich zu verändern. Dies könnte beim Klonen dadurch erfolgen, dass die Chromosomen entfernt und durch die Erbinformation des neu eingesetzten fremden Zellkerns ersetzt werden. Voraussetzung für die Erfüllung des Tatbestandes von § 5 Absatz 1 ESchG wäre aber, dass es sich bei einer nach dem Verfahren von Hans R. Schöler künstlich gewonnenen menschlichen Eizelle um eine *Keimbahnzelle* im Sinne der Legaldefinition in § 8 Absatz 3 ESchG handeln würde. Diese Definition unterscheidet zwei Varianten, von denen hier allenfalls die zweite anwendbar sein könnte. Danach sind Eizellen als Keimbahnzellen im Sinne des Gesetzes „vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung“ zu qualifizieren. Auch diese Definition knüpft aber an den normalen Befruchtungsvorgang an und erfasst deshalb von ihrem Wortlaut her nicht den hier vorliegenden Vorgang. Deshalb liegt auch kein Verstoß gegen § 5 ESchG vor, zumal § 5 Absatz 4 Ziffer 1 ESchG die künstliche Veränderung der Erbinformation einer menschlichen Keimzelle generell dann von der Strafbarkeit ausnimmt, wenn sich die Keimzelle außerhalb des Körpers befindet und wenn ausgeschlossen ist, dass diese zur Befruchtung verwendet wird.

¹⁰ Allerdings wurde sowohl im Klonbericht der Bundesregierung (Bundestagsdrucksache 13/11263, 13-14) als auch im Bericht der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ zur Stammzellforschung (Zur Sache 2/2002, 55 ff., insbesondere 57-58) unter Bezugnahme auf die Absicht des Gesetzgebers, menschliche Embryonen möglichst umfassend zu schützen, die gegenteilige Ansicht vertreten, dass nämlich auch die nicht durch Befruchtung erzeugten Embryonen vom ESchG erfasst würden. Dieser weiten Auslegung von Bestimmungen eines Strafgesetzes über den klaren Wortlaut hinaus stehen jedoch verfassungsrechtliche Vorbehalte entgegen.

Aus verfassungsrechtlicher Sicht wäre jedoch dann ein Anspruch auf staatlichen Schutz gegeben, wenn durch den Zellkerntransfer ein entwicklungsfähiger Embryo entstünde, da in diesem Fall der Schutzbereich des Artikels 2 Absatz 2 Satz 1 GG eröffnet würde.

2.3 Zur Mehrdeutigkeit des Begriffs „Totipotenz“

Der aus der Entwicklungsbiologie stammende Begriff *Totipotenz* charakterisiert in seiner ursprünglichen Bedeutung die Möglichkeit einer „Entwicklung zum Ganzen“, das heißt die Fähigkeit, „aus sich heraus einen ganzen Organismus zu bilden“. In der Anfangsphase der entsprechenden Forschungen standen noch keine Zelllinien zur Verfügung, sondern es wurden beispielsweise Experimente mit Frosch-Eiern durchgeführt. Das 1990 verabschiedete Embryonenschutzgesetz (ESchG) ging vom damaligen biologischen Kenntnisstand aus und formulierte in § 8 Absatz 1: „Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt [...] jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag“. In soweit gleich lautend (allerdings ohne die drei Wörter „jede einem Embryo entnommene“, vgl. oben unter 2.2) ist die Formulierung in § 3 Ziffer 4 des 2002 verabschiedeten Stammzellgesetzes (StZG).

Der 1992 erschienene Kommentar zum ESchG von Keller/Günther/Kaiser wies darauf hin, die Formulierung „als Embryo *gilt*“ zeige, dass medizinische Sachverhalte und Termini unberührt blieben¹¹. Während der Beratungen zum Embryonenschutzgesetz war man davon ausgegangen, dass menschliche Zellen während der ersten Zellteilungsstadien *im entwicklungsbiologischen Sinn* totipotent seien, dass sich also aus ihnen unter bestimmten Voraussetzungen (Entnahme und Einbringung in eine entkernte menschliche Eizelle) selbständiges menschliches Leben zu entwickeln vermöge¹². Der Kommentar zum Embryonenschutzgesetz hielt fest, dass *Totipotenz* nur „in den frühen Stadien – wohl bis zum 8-Zell-Stadium“ vorliege, bis zu dem „die Zellen noch nicht differenziert und determiniert“ seien. Aus jeder abgespaltenen Zelle könne „somit“ ein kompletter Mensch werden¹³.

Im Verlauf der weiteren Forschungen ist der Begriff *Totipotenz* jedoch mehrdeutig geworden¹⁴. Mit der seit den späten 1990er Jahren hinzu gekommenen Möglichkeit, embryonale Stammzelllinien in Kultur zu halten und zu untersuchen, trat ein zusätzlicher, *zellbiologischer Aspekt* wissenschaftlich in den Vordergrund, bei dem es um die Differenzierungs- und Spezialisierungsfähigkeit von *Zellen* geht. Unglücklicherweise wird auch in diesem *zellbiologischen* Zusammenhang häufig der Ausdruck *Totipotenz* verwendet. Während dieser Begriff aber im geltenden Recht (ESchG und StZG) in der oben beschriebenen *entwicklungsbiologischen Bedeutung* als die umfassende Fähigkeit einer Zelle bzw. eines Zell- oder Gewebeverbandes verstanden wird, ein ganzes Individuum, das heißt einen kompletten, lebensfähigen (menschlichen) Organismus aufzubauen, bezieht er sich in der - auch von Hans R. Schöler in seinen neueren Publikationen benutzten - *zellbiologischen Bedeutung* lediglich auf die wesentlich begrenztere Fähigkeit einer Zelle, sich in alle Zelltypen des Organismus einschließlich der Keimbahnzellen differenzieren zu können. Die Befähigung, ein komplettes Lebewesen ausbilden zu können, ist in der zellbiologischen Begriffsvariante jedoch *nicht* enthalten¹⁵. Zur besseren sprachlichen Abgrenzung gegenüber der *entwicklungsbiologischen Totipotenz* hat neuerdings der Essener Entwicklungsbiologe Hans-Werner Denker für die Kennzeichnung der eingeschränkten *zellbiologischen Totipotenz* den Terminus *Omnipotenz* vorgeschlagen¹⁶. Für eine bessere künftige Verständigung sowohl

¹¹ Keller R, Günther HL, Kaiser P: Kommentar zum Embryonenschutzgesetz. Stuttgart 1992, 247 (Rn 1).

¹² Vgl. dazu Bülow Dv: Dolly und das Embryonenschutzgesetz. Deutsches Ärzteblatt 94 (1997), A718-A725, hier A724.

¹³ Keller R, Günther HL, Kaiser P: Kommentar zum Embryonenschutzgesetz. Stuttgart 1992, 250 (Rn 12).

¹⁴ Vgl. den Bericht in der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung „Die Abschaffung der Keimbahn“ von Volker Stollorz vom 4.5.2003.

¹⁵ Schöler HR: Das Potential von Stammzellen. Ist der Mensch regenerierbar? Naturwissenschaftliche Rundschau 56 (2003), 525-539, hier Kasten 1 auf S. 526. Vgl. auch den Artikel von Jens Reich: Der Begriff TOTIPOTENZ ist unbrauchbar. BIOforum 9/2003, S. 500.

¹⁶ Denker HW: Totipotenz oder Pluripotenz? Embryonale Stammzellen, die Alleskönner. Deutsches Ärzteblatt 100 (2003),

innerhalb der Biowissenschaften als auch zwischen Biologen, Juristen und Ethikern wäre es zu begrüßen, wenn sich dieser Ausdruck allgemein durchsetzen könnte.

Trotz des zu konstatierenden unterschiedlichen Begriffsumfangs der *Totipotenz* dürfte es in diesem Punkt gegenwärtig keine Notwendigkeit zu einer Novellierung des ESchG oder des StZG geben, da in beiden Gesetzen die umfassende *entwicklungsbiologische Totipotenz*, nicht jedoch die eingeschränkte *zellbiologische Totipotenz (Omnipotenz)* angesprochen wird.

3. Ethische Überlegungen

Das ethische Hauptargument gegen die moralische Zulässigkeit der Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen geht von der Tatsache aus, dass für diese Forschung menschliche Embryonen genutzt und „verbraucht“ werden. Besonders im Rahmen des Ethik-Diskurses in den deutschsprachigen Ländern wird darin eine Verletzung der Würde des Menschen gesehen. Ein weiteres Argument gegen diese Forschung macht geltend, dass für die Erzeugung menschlicher embryonaler Stammzellen auf dem Wege des Forschungsklonens bzw. des „therapeutischen“ Klonens Eizellen erforderlich sind, zu deren Gewinnung Frauen als „Eizell-Lieferantinnen“ gebraucht würden¹⁷.

Durch Hans R. Schölers Forschungen könnte der zuletzt genannte Einwand möglicher Weise in Zukunft hinfällig werden. Es bleibt aber zu prüfen, in wie weit der erste Einwand weiterhin bestehen bleibt. Dies hängt entscheidend davon ab, welchen moralischen Status man den durch Parthenogenese oder Zellkerntransfer entstandenen „blastozystenartigen Gebilden“ zuschreibt. Könnten hier im Rahmen zukünftiger Experimente womöglich doch einmal Zellen oder Zellverbände entstehen, die über die Fähigkeit der *entwicklungsbiologischen Totipotenz* im Sinne der Zielgerichtetheit verfügen, „das Ganze eines neuen Organismus zu sein“¹⁸, und könnte dieser neue Organismus einen eigenständigen Entwicklungsweg beginnen? Fraglich ist, ob sich durch den Umstand, dass dieser Entwicklungsweg gegebenenfalls auf Grund einer künstlich induzierten Veränderung der genetischen Information („Entwicklungsbremse“) nicht an sein Ziel führen könnte, der moralische Status dieser „blastozystenartigen Gebilde“ ändern würde.

Die hier vorgestellten Arbeiten aus der aktuellen biologischen Grundlagenforschung zeigen, welch rasche und oftmals unerwartete Innovationen auf diesem Gebiet möglich sind. Weitere Untersuchungen zur Entwicklungsfähigkeit der aus embryonalen Stammzellen abgeleiteten Keimzellen sind zu erwarten, zunächst am Maus-Modell und später vermutlich auch an Primaten. Im Hinblick auf die erhofften therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin gilt es jedoch, die klinische Realität einschließlich der komplexen physiologischen Zusammenhänge möglichst nüchtern im Auge zu behalten und dabei die für richtig erkannten ethischen Prinzipien zu bewahren. Derzeit wird die Verwendung von embryonalen Stammzellen als Gewebe-Ersatz diskutiert. Eine klinische Umsetzbarkeit liegt aber noch nicht in Reichweite. Insbesondere müsste zuvor das gravierende Problem gelöst werden, dass nach Transplantation von embryonalen Stammzellen mit unbeschränktem Wachstumspotenzial Tumoren entstehen¹⁹. Weiterhin garantiert die anatomische Beobachtung von eingewachsenem Gewebe nicht bereits dessen physiologisch ordnungsgemäße Funktion²⁰. Tierexperimentell sind derzeit keine ausreichenden Grundlagen geschaffen, die eine Behandlungsaussicht beim Menschen als in abseh-

A2728-A2729.

¹⁷ Vgl. aber auch den Artikel „Spermien aus Stammzellen“ in der WELT vom 17.9.2003.

¹⁸ So lautet eine Formulierung in dem am 11.8.2003 im Internet veröffentlichten Gutachten „Bioethische und biopolitische Folgen der Forschungsergebnisse Hans R. Schölers“ von Adrienne Weigl, John Henry Newman-Institut für Christliche Weltanschauung, Penzberg: <http://www.zeitecho.de/rgk/opencms/themen/ethik/artikel.html?body.id=3151>

¹⁹ Vgl. Kabelitz D, Hermeler H: Potenzial von Stammzellen für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 100 (2003), C1519-C1520. Tumorrisiko embryonaler Stammzellen. Deutsches Ärzteblatt 100 (2003), A2730.

²⁰ Learish RD, Brüstle O, Zhang SC, Duncan ID: Intraventricular transplantation of oligodendrocyte progenitors into fetal myelin mutant results in widespread formation of myelin. Annals of Neurology 46 (1999), 716-722.

barer Zeit realisierbar erkennen ließen²¹. Selbst wenn man – was hier nicht postuliert werden soll - eine ethische Güterabwägung zwischen dem Leben der verbrauchten Embryonen und dem Leben zukünftiger Patienten für statthaft hielte, folgt aus den genannten Problemen, dass gegenwärtig keine außergewöhnlichen Therapieaussichten zu Gunsten moralischer Grenzverschiebungen - im Sinne einer „großzügigeren“ Erlaubnis verbrauchender Embryonenforschung – geltend gemacht werden könnten.

Derzeit kann es nur um biologische *Grundlagenforschung* an menschlichen embryonalen Stammzellen gehen. Die Rahmenbedingungen für diese Forschung sind im Stammzellgesetz (StZG) vom 28.6.2002 geregelt; dieses Gesetz bildet die rechtliche Grundlage für wissenschaftliche Arbeiten mit menschlichen embryonalen Stammzellen in Deutschland. Vor der - theoretisch denkbaren - Entwicklung klinischer Therapiekonzepte, die derzeit allenfalls als Fernziele formuliert werden können, müssen Grund legende Fragen der Zellbiologie menschlicher embryonaler Stammzellen beantwortet werden. Ob und in welchem Umfang die Resultate dieser Grundlagenforschung später in klinische Therapie-Szenarien münden werden, ist derzeit - unter anderem auf Grund der in der Literatur beschriebenen Tumorbildung - noch völlig offen. Zunächst sind - auch nach Meinung von Forschern – die Arbeiten an menschlichen embryonalen Stammzellen für das Verständnis von Entwicklungs-, Reprogrammierungs- und Differenzierungsprozessen wichtig. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse dürften auch für die Forschung an adulten Stammzellen relevant sein. Von der Interaktion beider Forschungsgebiete erwarten die Wissenschaftler neue Erkenntnisse für das gesamte Spektrum der Stammzellforschung.

Die nach §§ 8 ff. StZG eingerichtete unabhängige Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) prüft und bewertet alle eingereichten Anträge zur Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen auf ihre wissenschaftliche Qualität und ihre ethische Vertretbarkeit; sie leitet ihr Votum an die zuständige Behörde (das Robert Koch-Institut in Berlin) weiter. Der erste Tätigkeitsbericht der ZES nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes für den Zeitraum vom 22.7.2002 bis 30.9.2003 liegt inzwischen vor²².

Für die ethische Beurteilung der wissenschaftlichen Arbeiten mit menschlichen embryonalen Stammzellen bleibt auch künftig entscheidend, ob im Rahmen von Forschung und/oder Therapie entwicklungsfähiges menschliches Leben getötet wird. Die Würde des Menschen darf nicht dadurch angetastet werden, dass das jeweils schützenswerte menschliche Leben nach den gerade aktuellen Erfordernissen der Biowissenschaften fortlaufend neu definiert wird.

Prof. Dr. Axel W. Bauer, Prof. Dr. Ernst Benda, Prof. Dr. Konrad Beyreuther, Prof. Dr. Winfried Kluth, Dr. Renate Knüppel, Dr. Arno Krotzky, Maren Müller-Erichsen, Prof. Dr. Johannes Reiter, Prof. Dr. Hans Schöler, Prof. Dr. Ursel Theile, Prof. Dr. Lothar Willmitzer, Dr. Anna M. Wobus

²¹ Ewig S: Der permanente Dammbuch. Ethik in der Medizin 15 (2003), 43-51. Bauer AW: Reproduktives und therapeutisches Klonen. Bioethik und Biowissenschaften zwischen Gleichschritt und Konfrontation. In: Riha O (Hrsg.): Ethische Probleme im ärztlichen Alltag II. Shaker-Verlag, Aachen 2001, S.131-147. Dem gegenüber glaubt der Molekularbiologe Irving Weissman an eine bevorstehende biotechnologische Revolution durch den Einsatz von embryonalen Stammzellen (vgl. Economist vom 6.-12.9.2003, S.31-32). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch eine neuere Studie über den Versuch eines therapeutischen Einsatzes embryonaler Stammzellen bei Mäusen, die an einer parkinsonartigen Modell-Erkrankung litten: Barberi T, Klivenyi P, Calingasan NY, Lee H, Kawamata H, Loonam K, Perrier AL, Bruses J, Rubio ME, Topf N, Tabar V, Harrison NL, Beal MF, Moore MA, Studer L.: Neural subtype specification of fertilization and nuclear transfer embryonic stem cells and application in parkinsonian mice. Nat Biotechnol 21 (2003), 1200-1207.

²² Der Tätigkeitsbericht der ZES kann auf den Internetseiten des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung unter der URL <http://www.bmgs.bund.de/downloads/taetigkeitsberichtstamm.pdf> eingesehen werden.