Die Potenz von menschlichen ES-Zellen als Argument gegen ihre Patentierbarkeit

von Hans-Werner Denker

Die Debatte um ethische Aspekte des Umgangs mit menschlichen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) hat bisher ein Kernproblem weitgehend ausgeklammert: Die Frage nach dem Status dieser Zellen. Diese kann aber bei der Erörterung von Aspekten der Patentierbarkeit nicht umgangen werden. Die Frage nach dem Potentialitätsstatus von ES-Zellen erhält Aktualität durch Befunde der jüngsten Zeit über die Fähigkeit von ES-Zellen, in der In-vitro-Kultur Keimzellen oder zumindest deren Vorstufen zu bilden.[1] Ich bin der Ansicht, dass diese und auch ältere Befunde eine Patentierbarkeit von menschlichen ES-Zellen ausschließen, nicht nur der Original-Explantate, sondern auch von genetisch veränderten Zelllinien, solange für diese der Nachweis nicht erbracht worden ist, dass sie die Eigenschaft der Totipotenz verloren haben (bzw. dass diese durch die Manipulation nicht etwa neu gewonnen wurde).

Die Gründe für diese Sicht möchte ich vorrangig anhand des Experiments der tetraploiden Komplementierung nach Nagy et al.[2] erläutern. In diesem Experiment werden ausschließlich aus ES-Zellen hervorgegangene Individuen erzeugt. Man benötigt hierzu kein fremdes Eizellzytoplasma (es handelt sich nicht um einen Kerntransfer), sondern lediglich ES-Zellen sowie Hilfszellen, durch die die Implantation des artifiziell geschaffenen Embryos in die Gebärmutterschleimhaut erfolgen kann.[3]

---

1 HÜBNER, K., FUHRMANN, G., CHRISTENSON, L.K., KEHLER, J., REINBOLD, R., DE LA FUENTE, R., WOOD, J., STRAUSS III, J.F., BOIANI, M., SCHÖLER, H.R. (2003): *Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells*, in: Science 300, 1251-1256; TOYOOKA, Y., TSUNEKAWA, N., AKASU, R., NOCE, T. (2003): *Embryonic stem cells can form germ cells in vitro*, in: Proceedings of the National Academy of Sciences 100 (20), 11457-11462; GEIJSEN, N., HOROSCHAK, M., KIM, K., GRIBNAU, J., EGGAN, K., DALEY, G.Q. (2004): *Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells*, in: Nature 427, 148-154.

2 NAGY, A., ROSSANT, J., NAGY, R., ABRAMOW-NEWERLY, W., RODER, J.C. (1993): *Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells*, in: Proceedings of the National Academy of Sciences 90, 8424-8428.

3 Diese Hilfszellen sind tetraploide (mit einem vierfachen Chromosomensatz ausgestattete) Blastomeren aus einem anderen Embryo, die durch Unterdrückung einer Zellteilung zu einer Differenzierung zu extraembryonalen Zelltypen (Trophoblast u.a.) determiniert wurden. Weitere Details und Diskussion bei: DENKER, H.-W. (2002): *Forschung an embryonalen Stammzellen: Eine Diskussion der Begriffe Totipotenz und Pluripotenz*, in: ODUN-

Dieses Experiment führt zur Erzeugung von völlig normalen lebens- und fortpflanzungsfähigen Mäusen, allerdings nicht bei allen ES-Zelllinien der Maus mit gleicher Effizienz. Das Nagy-Experiment ist

- unter Fachleuten unstrittig (in vielen Labors weltweit reproduziert und routinemäßig eingesetzt),
- gesicherter Kenntnisstand der Embryologie und
- vermutlich übertragbar auf menschliche ES-Zellen (gegebenenfalls ähnlich wie bei der Maus auch hier nur bei bestimmten Zelllinien erfolgreich).

Obgleich also aus biologischer Sicht zu erwarten ist, dass man das Experiment der tetraploiden Komplementierung auf den Menschen übertragen könnte und dass auch in diesem Fall ein normales, lebensfähiges Individuum, das ausschließlich aus ES-Zellen hervorgegangen ist, resultieren würde, ist der Beweis dafür beim Menschen aus ethischen Gründen nicht erbringbar, da es sich bei einem solchen Experiment um die Klonierung eines menschlichen Embryos zu Forschungszwecken handeln würde. Zumindest sollte man zunächst davon ausgehen, dass verantwortungsbewusste Forscher ein solches Experiment nicht durchführen werden, auch wenn in jüngster Zeit die Meldungen über therapeutisches Klonen in Korea[4] befürchten lassen, dass auf diesem Sektor bereits ein Dammbruch geschehen ist. Dies gibt aber in meinen Augen der Forderung besonderes Gewicht, bei der Beurteilung der ethischen Problematik des Umgangs mit menschlichen ES-Zellen Aspekte des Potenzstatus in den Mittelpunkt zu stellen und nicht Aspekte der Erzeugung der Stammzellen. Trotz der Tatsache, dass seriöse Forscher das Nagy-Experiment beim Menschen wahrscheinlich nicht werden überprüfen wollen, müssen m.E. die in der Totipotenz der kultivierten ES-Zellen wurzelnden ethischen Bedenken im Hinblick auf den Umgang mit diesen Zellen ernst genommen werden. Wir sind auch in diesem Fall zu einer tutioristischen Haltung verpflichtet, wie sie in anderen Zusammenhängen selbstverständlich ist; sie muss hier davon ausgehen, dass die Ergebnisse der biologischen Experimente an anderen Spezies vermutlich in erster Näherung auf den Menschen übertragbar sind. Hier widerspreche ich der Ansicht, dass aus dem Dilemma der Nicht-Beweisbarkeit beim Menschen Argumente für eine Liberalisierung herzuleiten seien.

Ähnliche Überlegungen im Hinblick auf Hinderungsgründe für eine Patentfähigkeit von menschlichen ES-Zellen sind auch aufgrund der erwähnten Befunde anzustellen, dass ES-Zellen zur Bildung von Keimzellen oder zumindest deren Vorstu-

---

CU, F., SCHROTH, U., VOSSENKUHL, W. (Hg.): Stammzellenforschung und therapeutisches Klonen, Göttingen, 19-35.

4 HWANG, W.S., RYU, Y.J., PARK, J.H., PARK, E.S., LEE, E.G., KOO, J.M., JEON, H.Y., LEE, B.C., KANG, S.K., KIM, S.J., AHN, C., HWANG, J.H., PARK, K.Y., CIBELLI, J.B., MOON, S.Y. (2004): *Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst*, in: Science 303, 1669-1674.

fen in der In-vitro-Kultur fähig sind (wiederum bisher nur bei der Maus gezeigt[5]). Aus biologischer Sicht muss man beim gegenwärtigen Kenntnisstand damit rechnen, dass sich diese Keimzellen auch zur Erzeugung eines neuen Individuums auf dem Weg der In-vitro-Fertilisation eignen können (vgl. z.B. die einschlägigen Experimente von Geijsen et al.[6]). In den Experimenten von Hübner und Schöler[7] wurde darüber hinaus gefunden, dass die *in vitro* gebildeten Eizellen auch eine parthenogenetische Entwicklung in Gang bringen konnten. Die Parthenogenese kann, wie wir aus anderen Experimenten wissen, bei der Maus jedenfalls bis zum Stadium der Körpergrundgestalt führen[8], d.h. zu einem entwicklungsbiologisch betrachtet relativ fortgeschritten Entwicklungsstadium (auch wenn sie spätestens dann zum Erliegen kommt, wohl aufgrund von Problemen des genetischen Imprintings). Ein drittes Argument, das in die gleiche Richtung weist, ergibt sich aufgrund der schon von Thomson et al. 1996[9] beschriebenen weitgehenden autonomen frühembryonalen Musterbildungsfähigkeit, die in Kolonien von ES-Zellen des Weißbüscheläffchens (Marmoset) *in vitro* beobachtet worden ist. Die biologische Basis für eine solche autonome Strukturierung eines Körpergrundplans durch ES-Zellen habe ich bereits an anderer Stelle ausführlich diskutiert.[10]

Für die Diskussion der Relevanz dieser Befunde im Hinblick auf eine Patentfähigkeit von menschlichen ES-Zellen erscheint es mir weder notwendig noch sinnvoll, darüber zu streiten, mit welchem Begriff man ihre Bildungsfähigkeiten beschreiben will (Totipotenz im engeren Sinn, Totipotenz im weiteren Sinn, die ich zur besseren Unterscheidung als Omipotenz zu bezeichnen vorgeschlagen habe, oder Pluripotenz?).[11] Wichtig ist herauszustellen, dass die Ergebnisse der biologischen Experimente folgende Sicht bezüglich der *Statusfrage* nahe legen:

- ES-Zellen behalten, da sie aus dem Embryoblasten (von Blastozysten) gewonnen werden, auch dessen Differenzierungs- und Entwicklungsfähigkeit bei (in unterschiedlichem Ausmaß, je nach Zelllinie). Dies sind auch die o.a. Fähig-

---

5 HÜBNER et al. 2003; TOYOOKA et al. 2003; GEIJSEN et al. 2004.

6 GEIJSEN et al. 2004.

7 HÜBNER et al. 2003.

8 KAUFMANN, M.H. (1983): *Early mammalian development: Parthenogenetic studies*, Cambridge.

9 THOMSON, J.A., KALISHMAN, J., GOLOS, T.G., DURNING, M., HARRIS, C.P., HEARN, J.P. (1996): *Pluripotent cell lines derived from common marmoset (Callithrix jacchus) blastocysts*, in: Biology of Reproduction 55, 254-259.

10 DENKER, H.-W. (2003a): *Embryonale Stammzellen als entwicklungsbiologisches Modell: Frühembryonale Musterbildung und Totipotenz*, in: RAGER, G., HOLDEREGGER, A. (Hg.): Die Frühphase der Entwicklung des Menschen (Reihe Herausforderung und Besinnung, Bd. 19), Freiburg (Schweiz), 23-71; engl. Fassung: DENKER, H.-W. (2004): *Early human development: New data raise important embryological and ethical questions relevant for stem cell research*, in: Naturwissenschaften 91, 1-21.

11 DENKER 2002; ferner: DENKER, H.-W. (2003b): *Totipotenz oder Pluripotenz?*, in: Deutsches Ärzteblatt 100, A-2728-2730.

keiten zur autonomen frühembryonalen Musterbildung (Körpergrundgestalt: Weißbüscheläffchen); zur Bildung eines kompletten, lebens- und fortpflanzungsfähigen Individuums im Experiment der tetraploiden Komplementierung nach Nagy et al.; ferner die Bildung von Keimbahnzellen (Spermienvorstufen, Eizellen einschließlich Parthenogenese).

- Diese Besonderheiten stellen ES-Zellen biologisch betrachtet denjenigen Zellen sehr nahe, aus denen in der Embryonalentwicklung der Embryonalkörper i.e.S. („embryo proper") entsteht, d.h. der Zellgruppe, in der die entwicklungsbiologischen Prozesse der Individuation ablaufen. Vielleicht sind sie sogar als prinzipiell identisch mit diesem „Embryo-Bildungsgewebe" anzusehen, und die Realisierung dieser Totipotenz i.e.S. hängt nur von Umgebungsbedingungen (Kulturbedingungen) ab. Die Fähigkeit, so weitgehende Bildungspotenzen auch umzusetzen, wird dann besonders ausgeprägt sein, wenn die ES-Zellen nicht nur Embryoblast, sondern auch extraembryonale Zellen wie Trophoblast zu bilden vermögen (wie bei Primaten einschließlich des Menschen[12]).
- Sofern die Totipotenz das empirische Kriterium für den Schutz darstellt, folgt hieraus bezüglich der Patentfähigkeit, dass die Patentierung einer in diesem Sinn totipotenten menschlichen ES-Zelllinie der Patentierung eines potentiellen Menschen gleichkäme.

Aus dem Gesagten sind folgende Schlussfolgerungen bezüglich der Patentfähigkeit zu ziehen:

- ES-Zellen sind unter ethischem Aspekt im Hinblick auf Patentfähigkeit radikal anders zu sehen als andere Arten von Zellen, denen nach vorliegendem Kenntnisstand Musterbildungsfähigkeit und Keimbahnpotenz fehlen.
- ES-Zellen muss ein besonderer Status und damit auch ein besonderer Schutzanspruch zugebilligt werden.
- Besondere gesetzliche Bestimmungen sind daher nicht nur für Erzeugung/Import von menschlichen ES-Zellen, sondern auch für den Umgang mit ihnen erforderlich (Potenzstatus-Aspekt: alle Zelllinien gleich?).
  Im zur Zeit in Beratung befindlichen Entwurf eines Gesetzes zur Umsetzung der Richtlinie 98/44/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Juli 1998 über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen (Biopatentrichtlinie)[13] ist zur Änderung des Patentgesetzes in Art. 1 vorgesehen, einen Paragraphen 1a einzufügen, der in Abs. 2 vorsieht: „Ein isolierter Bestandteil des menschlichen Körpers oder ein auf andere Weise durch ein technisches Verfahren gewonnener Bestandteil [...] kann eine patentierbare Erfindung sein, selbst wenn der Aufbau dieses Bestandteils mit dem Aufbau

[12] DENKER 2002; DENKER 2003a.

[13] BUNDESREGIERUNG (2003): *Entwurf eines Gesetzes zur Umsetzung der Richtlinie über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen*, Bundestags-Drucksache 15/1709, Anlage 1.

eines natürlichen Bestandteils identisch ist." Im Hinblick auf ES-Zellen muss hierbei m.E. ein Zusatz eingefügt werden, der sowohl die Opinion No. 16 der *European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE)*[14] als auch die im vorliegenden Text von mir vorgebrachten Argumente berücksichtigt. Die Opinion führt einerseits aus: „When unmodified stem cell lines are established, they can hardly be considered as a patentable product. [...] Therefore only stem cell lines which have been modified by in vitro treatments or genetically modified [...] fulfil the legal requirements for patentability."[15] Nach dem oben Gesagten erfordert aber andererseits eine solche Bestimmung im Falle menschlicher ES-Zellen deren Ausschluss von einer Patentierbarkeit auch dann, wenn diese Zellen genetisch modifiziert wurden. Eine solche Entscheidung hängt von dem sicheren Ausschluss einer Totipotenz dieser Zellen ab.

Für die Forschungspolitik und Forschungsförderung ergibt sich daraus m. E. die Forderung, Mittel für gezielte experimentelle Untersuchungen zur Klärung strittiger/offener Fragen des Potenzstatus (die vorzugsweise an nichtmenschlichen Primaten-ES-Zellen durchzuführen sind) bereitzustellen. Es ist darauf hinzuarbeiten, einen Kriterienkatalog zu erarbeiten („Totipotenztest"), der es gestatten sollte, diese Frage durch eine gezielte Testung jeder für eine Patentierung anstehenden Zelllinie zu untersuchen.[16]

---

[14] EUROPEAN GROUP ON ETHICS IN SCIENCE AND NEW TECHNOLOGIES (EGE) (2002): *Ethical Aspects of Patenting Inventions Involving Human Stem Cells*, in: Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik, Bd. 7 (2002), 397-411 (members of the group: N. Lenoir, R. Capurro, I. de Beaufort, Y. Englert, G. Hermerén, A. McLaren, L. Nielsen, P. Puigdomenech Rosell, S. Rodota, G. Virt, P. Whittaker).

[15] Ibid., Sect. 2.3, 408.

[16] Dieser Artikel basiert auf einem Diskussionsbeitrag auf der Plenarsitzung der Ethisch-Rechtlich-Sozialwissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft des *Kompetenznetzwerks Stammzellforschung NRW* am 4. Dezember 2003 in Düsseldorf. Ich danke meiner Frau Dr. med. U. Denker, PD Dr. med. T. Heinemann und PD Dr. rer. nat. M. Thie für konstruktive Kritik und G. Mikus für ihre Hilfe beim Schreiben des Manuskripts.

Sonderdruck aus

JAHRBUCH FÜR WISSENSCHAFT UND ETHIK

Band 9 2004

herausgegeben von
L. Honnefelder (Bonn) und C. Streffer (Essen)

in Verbindung mit
J.P. Beckmann (Hagen), K. Fleischhauer (Bonn), C. Horn (Bonn),
L. Siep (Münster) und D. Sturma (Essen)

Wissenschaftlicher Beirat
L. Beck (Düsseldorf) – A. Bondolfi (Zürich) – J. Dichgans (Tübingen)
F.W. Eigler (Essen) – A. Eser (Freiburg) – W. Frühwald (München)
C.F. Gethmann (Essen) – H.-L. Günther (Tübingen) – K. Heinloth (Bonn)
H. Hepp (München) – G. Hermerén (Lund) – O. Höffe (Tübingen)
G. Höver (Bonn) – W. Hogrebe (Bonn) – M. Honecker (Bonn)
C. Hubig (Stuttgart) – U.B. Kaupp (Jülich) – I. Kennedy (London)
M. Kloepfer (Berlin) – W. Kluxen (Bonn) – W. Korff (München)
D. Krebs (Bonn) – W. Kröll (Köln) – A. Laufs (Heidelberg)
H. Lenk (Karlsruhe) – H. Markl (Konstanz) – W. Merzkirch (Essen)
K.M. Meyer-Abich (Essen) – D. Mieth (Tübingen) – P. Mikat (Düsseldorf)
J. Mittelstraß (Konstanz) – E. Nagel (Bayreuth) – J. Nida-Rümelin (Göttingen)
G. Patzig (Göttingen) – S. Peyerimhoff (Bonn) – A. Pieper (Basel)
P. Propping (Bonn) – G. Rager (Fribourg) – J. Reich (Berlin)
W.T. Reich (Washington D.C.) – T. Rendtorff (München) – O. Renn (Stuttgart)
N. Rescher (Pittsburgh) – K. Rumpff (Essen) – H. Saedler (Köln)
G. Schmid (Essen) – B. Schöne-Seifert (Münster) – H.-L. Schreiber (Göttingen)
T. Schroeder-Kurth (Heidelberg) – E. Steinmetz (Essen)
J. Taupitz (Mannheim) – R. Toellner (Münster) – J. Treusch (Jülich)
M.A.M. de Wachter (Brüssel) – E.-L. Winnacker (München)

Walter de Gruyter · Berlin · New York 2004