

# Dritter Gentechnologiebericht

## Analyse einer Hochtechnologie

Herausgegeben von

Bernd Müller-Röber | Nediljko Budisa | Julia Diekämper | Silke Domasch  
Boris Fehse | Jürgen Hampel | Ferdinand Hucho | Anja Hümpel  
Kristian Köchy | Lilian Marx-Stölting | Jens Reich | Hans-Jörg Rheinberger  
Hans-Hilger Ropers | Jochen Taupitz | Jörn Walter | Martin Zenke



Nomos

Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen  
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

# Dritter Gentechnologiebericht

## Analyse einer Hochtechnologie

Herausgegeben von

Bernd Müller-Röber | Nediljko Budisa | Julia Diekämper | Silke Domasch  
Boris Fehse | Jürgen Hampel | Ferdinand Hucho | Anja Hümpel  
Kristian Köchy | Lilian Marx-Stölting | Jens Reich | Hans-Jörg Rheinberger  
Hans-Hilger Ropers | Jochen Taupitz | Jörn Walter | Martin Zenke



**Nomos**



Diese Publikation erscheint mit Unterstützung der Senatsverwaltung für Wirtschaft, Technologie und Forschung des Landes Berlin sowie des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen  
Forschungsberichte, Band 32

Herausgegeben von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

**Die Deutsche Nationalbibliothek** verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-8487-0327-2 (Print)

ISBN 978-3-8452-4695-6 (ePDF)

1. Auflage 2015

© Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 2015. Printed in Germany. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten. Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier.

# Vorwort

„Anbauverbot für Gen-Mais“, „Drei-Eltern-Baby“, „maßgeschneiderte Zellfabriken aus dem Labor“ oder „pränataler Bluttest auf Trisomie 21“ – die Gentechnologien beherrschen in all ihrer Vielfalt nach wie vor die Schlagzeilen.

Der „Dritte Gentechnologiebericht“ der gleichnamigen interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) knüpft an genau diese Beobachtung an. Er widmet sich – wie schon seine beiden Vorgängerpublikationen in den Jahren 2005 und 2009 – den vielfältigen gentechnologischen Verfahren, mit denen sich das Erbgut unterschiedlichster Organismen heute im Labor analysieren und modifizieren lässt. Das Anliegen der Arbeitsgruppe ist es dabei, die gesellschaftspolitischen Konsequenzen, die sich aus der rasanten Entwicklung dieser Hochtechnologie ergeben, auszuleuchten und diese für einen sachlichen öffentlichen Diskurs zu kartieren. Das ist notwendig, weil Gentechnologien mittlerweile einen so breitgefächerten Einsatz finden und weit mehr als nur wissenschaftsinterne Fragen berühren. Auch der nun vorliegende „Dritte Gentechnologiebericht“ befragt die verschiedenen Technologien nach ihrem aktuellen Sachstand. Durch sein langfristig und interdisziplinär angelegtes sowie sozialwissenschaftlich motiviertes, indikatorenbasiertes Analyseverfahren gibt er solide Orientierung. Er liefert darüber hinaus ein Bild zur Position Deutschlands im internationalen Vergleich und diskutiert die entscheidenden Aspekte des jeweiligen Anwendungsgebietes. Hierbei einerseits eine kontinuierliche Perspektive einzunehmen, andererseits sensibel für technische Neuerungen und Einsatzfelder zu sein, kennzeichnet die Arbeitsweise der IAG. So thematisiert der „Dritte Gentechnologiebericht“ neben den angestammten Schwerpunkten Gendiagnostik, Gentherapie, Stammzellen und grüne Gentechnologie aufgrund ihrer Aktualität zwei neue Themen: die synthetische Biologie und die Epigenetik.

In dieser Zielsetzung sieht die Arbeitsgruppe bereits seit 2001 – angestoßen durch Ferdinand Hucho – ihren Arbeitsauftrag. Seit 2007 wird sie von der BBAW als Langzeitaufgabe fortgeführt – ein Format, das in dieser Form erstmals von der BBAW initiiert wurde und das die Dringlichkeit dieses Anliegens spiegelt. Die BBAW erfüllt zentrale

Voraussetzungen zur Durchführung eines solchen Observatoriums. Ihr sei an dieser Stelle für das in die IAG gesetzte Vertrauen herzlich gedankt.

Der thematischen Vielfalt der unter Beobachtung stehenden Teilgebiete der Gentechnologie wird durch die Bandbreite der in der Arbeitsgruppe vertretenen Experten entsprochen. Diese verabschieden gemeinschaftlich die im Bericht enthaltenen Kernaussagen und Handlungsempfehlungen.

Die Fachkenntnis der Arbeitsgruppe wird durch weitere, externe Expertisen ergänzt. In diesem Sinne gebührt Albrecht Müller großer Dank für seinen sachkundigen Beitrag zum Themenbereich Stammzellen, den er in den „Dritten Gentechnologiebericht“ eingebracht hat.

Bernd Müller-Röber, Potsdam, August 2014

Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

# Inhalt

|               |   |
|---------------|---|
| Vorwort ..... | 5 |
|---------------|---|

*Julia Diekämper, Anja Hümpel*

|  |    |
|--|----|
| 1. Einleitung: Gentechnologien in Deutschland im Langzeit-Monitoring ..... | 13 |
| 1.1 Motivation und Zielsetzung des Vorhabens .....                         | 13 |
| 1.2 Methodische Grundlagen .....   | 16 |
| 1.3 Struktur des Berichts .....  | 20 |
| 1.4 Literatur .....  | 23 |

*IAG Gentechnologiebericht*

|   |    |
|---|----|
| 2. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen ..... | 25 |
| 2.1 Themenbereich Epigenetik .....              | 25 |
| 2.2 Themenbereich Gendiagnostik .....           | 28 |
| 2.3 Themenbereich Stammzellen .....             | 31 |
| 2.4 Themenbereich somatische Gentherapie .....  | 34 |
| 2.5 Themenbereich grüne Gentechnologie .....    | 36 |
| 2.6 Themenbereich synthetische Biologie .....   | 39 |

*Jörn Walter, Anja Hümpel*

|   |    |
|---|----|
| 3. Themenbereich Epigenetik: Bedeutung und Anwendungshorizonte für die Biowissenschaften .....      | 43 |
| 3.1 Bedeutung der Epigenetik .....  | 43 |
| 3.2 Definition(en) der Epigenetik .....   | 46 |
| 3.3 Formen epigenetischer Modifikationen und ihre Bedeutung für Biomedizin und Biotechnologie ..... | 48 |
| 3.3.1 DNA-Methylierung .....  | 48 |
| 3.3.2 Histon-Modifikationen .....   | 51 |
| 3.3.3 Epigenetik und „nicht-codierende“ RNAs .....  | 53 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 3.4    | Epigenomforschung .....  | 55 |
| 3.5    | Konzepte transgenerationaler epigenetischer Vererbung .....        | 56 |
| 3.6    | Entwicklung und gegenwärtiger Stand epigenetischer Forschung ..... | 57 |
| 3.7    | Epigenetische Forschungsprogramme .....                            | 59 |
| 3.8    | Epigenetik und Biotechnologie .....                                | 60 |
| 3.9    | Fazit .....  | 61 |
| 3.10   | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Epigenetik .....      | 63 |
| 3.10.1 | Einführung und Übersicht .....                                     | 63 |
| 3.10.2 | Zusammenfassung .....  | 86 |
| 3.11   | Literatur .....  | 86 |

*Hans-Hilger Ropers, Julia Diekämper, Anja Hümpel*

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 4.    | Themenbereich Gendiagnostik: Hochdurchsatz-Sequenzierung – eine Chance für die genetische Krankenversorgung in Deutschland ..... | 91  |
| 4.1   | Aktueller Stand .....  | 91  |
| 4.2   | Technische Perspektiven .....  | 95  |
| 4.2.1 | Von der Hochdurchsatz-Sequenzierung zur<br>Höchstdurchsatz-Sequenzierung .....   | 95  |
| 4.2.2 | Hochdurchsatz-Sequenzierung in der klinischen Diagnostik ...   | 97  |
| 4.2.3 | Das 1.000-Dollar-Genom .....   | 98  |
| 4.3   | Anwendungsformen und klinischer Nutzen .....   | 101 |
| 4.3.1 | Anwendungsformen klinisch-genetischer Diagnostik .....   | 101 |
| 4.3.2 | HDS in der klinisch-genetischen Diagnostik .....   | 104 |
| 4.3.3 | Medizinische Genomsequenzierung für monogene<br>Erkrankungen .....   | 105 |
| 4.4   | Genetisches Wissen als Herausforderung .....   | 107 |
| 4.5   | Genomsequenzierung als Dienstleistung: Konsequenzen für die<br>genetische Krankenversorgung .....                                | 109 |
| 4.6   | Rechtliche und politische Aspekte .....  | 112 |
| 4.7   | Fazit .....  | 114 |
| 4.8   | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gendiagnostik .....   | 115 |
| 4.8.1 | Einführung und Übersicht .....   | 115 |
| 4.8.2 | Zusammenfassung .....  | 144 |
| 4.9   | Literatur .....  | 145 |

*Albrecht Müller*

|   |   |     |
|---|---|-----|
| 5.                                      | Themenbereich Stammzellen: Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung in Deutschland ..... | 149 |
| 5.1                                     | Einleitung .....  | 149 |
| 5.2                                     | Adulte Stammzellen .....  | 150 |
| 5.2.1                                   | Hämatopoetische Stammzellen (HSCs) .....  | 151 |
| 5.2.2                                   | Mesenchymale Stamm-/Stromazellen (MSCs) .....   | 155 |
| 5.3                                     | Pluripotente embryonale Stammzellen .....   | 156 |
| 5.3.1                                   | Pluripotenz und ES-Zellen .....   | 157 |
| 5.3.2                                   | Uniparentale ES-Zellen .....  | 160 |
| 5.3.3                                   | ES-Zellen aus Kerntransferansätzen .....  | 161 |
| 5.3.4                                   | ES-Zellen zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung .....                         | 162 |
| 5.4                                     | Reprogrammierung zellulärer Identitäten .....   | 164 |
| 5.4.1                                   | Reprogrammierung zu pluripotenten Stammzellen .....   | 164 |
| 5.4.2                                   | Direkte Reprogrammierung .....  | 166 |
| 5.5                                     | Fazit .....   | 167 |
| <i>Lilian Marx-Stölting, Edward Ott</i> |   |     |
| 5.6                                     | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Stammzellforschung ...                           | 169 |
| 5.6.1                                   | Einführung und Übersicht .....  | 169 |
| 5.6.2                                   | Zusammenfassung .....   | 203 |
| 5.7                                     | Literatur .....   | 204 |

*Boris Fehse, Silke Domasch*

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 6.    | Themenbereich somatische Gentherapie: Translationale und klinische Forschung ..... | 211 |
| 6.1   | Grundlagen .....   | 211 |
| 6.2   | Einführung in die Gentherapie .....  | 213 |
| 6.3   | Vektorologie: Effizienz, Sicherheit und Spezifität von Gentransfervektoren .....   | 217 |
| 6.3.1 | Virale Vektoren .....  | 218 |
| 6.3.2 | Nicht-virale Vektoren .....  | 229 |
| 6.4   | Klinische Gentherapie bei ausgewählten Indikationen .....                          | 233 |
| 6.4.1 | Monogen bedingte Erkrankungen .....  | 233 |
| 6.4.2 | Maligene Erkrankungen .....  | 237 |



|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 6.5   | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentherapie .....  | 243 |
| 6.5.1 | Einführung und Übersicht .....  | 243 |
| 6.5.2 | Daten zu öffentlicher Wahrnehmung, Forschungsstandort<br>Deutschland, Transfer in Produkte sowie Realisierung<br>wissenschaftlicher und medizinischer Zielsetzungen ..... | 250 |
| 6.6   | Zusammenfassung .....   | 294 |
| 6.7   | Literatur .....   | 296 |

*Bernd Müller-Röber, Lilian Marx-Stölting*

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 7.    | Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und<br>Agrarwirtschaft ..... | 309 |
| 7.1   | GV-Pflanzen in Forschung und Anwendung .....                                      | 309 |
| 7.2   | Neue Züchtungsmethoden .....  | 311 |
| 7.2.1 | Cisgene und intragene Pflanzen .....  | 311 |
| 7.2.2 | Plastidentransformation .....   | 315 |
| 7.2.3 | SMART Breeding und genomische Selektion .....                                     | 317 |
| 7.2.4 | TILLING .....   | 318 |
| 7.2.5 | Reverse Breeding .....  | 319 |
| 7.2.6 | Trait Stacking .....  | 320 |
| 7.2.7 | RNA-Interferenz und Micro-RNAs .....  | 322 |
| 7.3   | Wichtige Hilfstechnologien .....  | 323 |
| 7.3.1 | Chemical Genetics .....   | 323 |
| 7.3.2 | Next Generation Sequencing .....  | 324 |
| 7.3.3 | Genetische Genomik .....  | 326 |
| 7.3.4 | Selektierbare Marker .....  | 327 |
| 7.3.5 | TALENs und CRISPR-Cas: Gezielte Eingriffe ins Genom .....                         | 328 |
| 7.3.6 | Plant Phenotyping .....   | 330 |
| 7.4   | Praktische Anwendungen und Züchtungsziele .....                                   | 331 |
| 7.4.1 | Pflanzen für die Biomasseproduktion .....   | 331 |
| 7.4.2 | Plant-Made Pharmaceuticals (PMPs) .....   | 334 |
| 7.4.3 | Stresstoleranz am Beispiel Trockenstress .....                                    | 336 |
| 7.4.4 | Schädlingsresistenzen .....   | 338 |
| 7.4.5 | Biofortifizierung .....   | 339 |
| 7.4.6 | Biotechnologische Verbesserung von Bäumen, Zier- und<br>Gemüsepflanzen .....      | 340 |
| 7.4.7 | Pflanzenwachstum fördernde Nutzbakterien .....                                    | 341 |
| 7.4.8 | Sicherheitsforschung .....  | 342 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 7.5   | Fazit .....   | 344 |
| 7.6   | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der grünen<br>Gentechnologie ..... | 344 |
| 7.6.1 | Einführung und Übersicht .....  | 344 |
| 7.6.2 | Zusammenfassung .....   | 397 |
| 7.7   | Literatur .....   | 398 |

*Nediljko Budisa, Anja Hümpel*

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 8.    | Themenbereich synthetische Biologie:   |     |
|       | Neue Möglichkeiten an der Grenze von Chemie und Biologie .....               | 409 |
| 8.1   | Terminologie .....   | 409 |
| 8.2   | Synthese von „Leben“ in der synthetischen Biologie .....                     | 411 |
| 8.3   | Synthese von „Leben“ in der Chemie .....                                     | 413 |
| 8.4   | Top-down-Ansätze in der synthetischen Biologie .....                         | 415 |
| 8.5   | Bottom-up-Ansätze in der synthetischen Biologie .....                        | 417 |
| 8.6   | Systems Engineering und synthetische Biologie .....                          | 419 |
| 8.7   | Das Konzept des Bakteriengenoms .....  | 421 |
| 8.7.1 | Definition des minimalen Bakteriengenoms .....                               | 421 |
| 8.7.2 | Grundanforderungen an die Minimalzelle .....                                 | 423 |
| 8.8   | Xenobiologie .....   | 424 |
| 8.8.1 | Gerichtete Evolution alternativer chemischer<br>Zusammensetzungen .....      | 424 |
| 8.8.2 | Das Konzept der genetischen Firewall .....                                   | 427 |
| 8.8.3 | Jenseits der Grenzen der vertrauten biologischen Welt .....                  | 427 |
| 8.9   | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der synthetischen<br>Biologie ..... | 428 |
| 8.9.1 | Einführung und Übersicht .....   | 428 |
| 8.9.2 | Zusammenfassung .....  | 463 |
| 8.10  | Literatur .....  | 464 |
| 9.    | Anhang .....   | 469 |
| 9.1   | Abbildungen und Tabellen .....   | 469 |
| 9.2   | Autoren und Herausgeber .....  | 475 |

